

審議結果報告書

平成 24 年 4 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①コルベット錠25 mg、②ケアラム錠25 mg
[一 般 名] イグラチモド
[申 請 者] ①富山化学工業株式会社、②エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成23年8月31日

[審 議 結 果]

平成 24 年 4 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、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報告することとされた。

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 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

また、用法・用量を以下のように改めることとされた。

記

新	旧
[用法・用量] 通常、成人にはイグラチモドとして、 <u>1回 25 mgを1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回25 mgを1日2回（朝食後、夕食後）に増量する。</u>	[用法・用量] 通常、成人にはイグラチモドとして 1 回 25 mg を 1 日 1 回（朝食後）から開始し、 <u>4 週間後をめぐに 1 回 25 mg を 1 日 2 回（朝食後、夕食後）に増量し、経口投与する。</u>

（下線部変更）

審査報告書

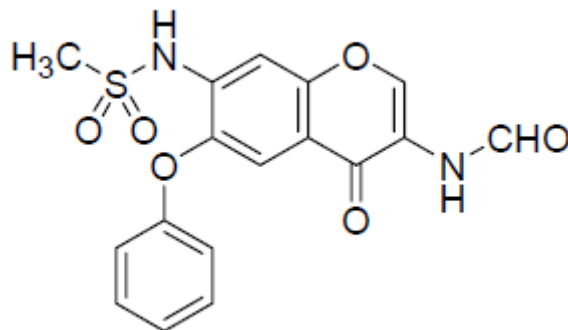
平成 24 年 4 月 10 日

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]	①コルベット錠 25 mg、②ケアラム錠 25 mg
[一 般 名]	イグラチモド
[申 請 者 名]	①富山化学工業株式会社、②エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 31 日
[剤形・含量]	①②1 錠中にイグラチモドを 25 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： $C_{17}H_{14}N_2O_6S$

分子量： 374.37

化学名：

（日 本 名） : *N*-[7-[(メタンスルホニル)アミノ]-4-オキソ-6-フェノキシ-4*H*-1-ベンゾピラン-3-イル]ホルムアミド

（英 名） : *N*-[7-[(Methanesulfonyl)amino]-4-oxo-6-phenoxy-4*H*-1-benzopyran-3-yl]formamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 4 月 10 日

[販 売 名] ①コルベット錠 25 mg、②ケアラム錠 25 mg
[一 般 名] イグラチモド
[申 請 者 名] ①富山化学工業株式会社、②エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 8 月 31 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の関節リウマチ（RA）に対する有効性は示されており、本剤は新規の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）として、新たな治療の選択肢になり得ると考える。一方、安全性については、重要な有害事象として、高用量（125 mg/日）での死亡例も含む汎血球減少症をはじめ、肝機能障害、胃腸障害等が比較的高頻度に発現していることなどから、本剤の臨床使用に当たっては十分な安全対策を講じる必要があり、製造販売後調査において本剤の安全性を引き続き慎重に検討する必要があると考える。また、8mg/週超の MTX 併用時の安全性、MTX 以外の DMARD や生物製剤併用時の安全性、MTX 併用時の 40 kg 未満の低体重患者、70 歳以上の高齢者における安全性等について、臨床試験ではデータが得られていないが、これらの情報は実臨床において重要な情報と考えられることから、可能な限り速やかに情報を収集できるよう、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた情報を臨床現場に逐次提供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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 関節リウマチ
[用法・用量] 通常、成人にはイグラチモドとして 1 回 25 mg を 1 日 1 回（朝食後）から開始し、4 週間後をめぐりに 1 回 25 mg を 1 日 2 回（朝食後、夕食後）に増量し、経口投与する。
[承認条件] 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 5 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	①コルベット錠 25 mg、②ケアラム錠 25 mg
[一 般 名]	イグラチモド
[申 請 者 名]	①富山化学工業株式会社、②エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 31 日
[剤型・含量]	①②1 錠中にイグラチモドを 25 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	関節リウマチ
[申請時用法・用量]	通常、成人にはイグラチモドとして 1 回 25 mg を 1 日 1 回（朝食後）から開始し、4 週間後に 1 回 25 mg を 1 日 2 回（朝食後、夕食後）に増量し、経口投与する。

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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イグラチモド（本薬）は、19■年に富山化学工業株式会社で創出されたクロモン骨格を有する疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）である。

本邦においては、プラセボ及びサラゾスルファピリジン（SASP）との比較試験、長期投与試験等の成績を基に、関節リウマチ（RA）に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、20■年■月に製造承認申請が行われた。海外臨床試験において高用量（125 mg/日）投与時に汎血球減少症による死亡例がみられており、肝機能障害、胃腸障害等も比較的高頻度に発現していること、本剤は基本的に生物製剤が使用できない患者において、標準治療薬であるメトトレキサート（MTX）に上乗せして使用されるものと想定され、特に、肝障害、骨髄抑制等を副作用として有する MTX との併用時における安全性に懸念があったことから、審査の過程において、本剤と MTX の併用時の安全性を検討するための追加臨床試験を実施すべきとの結論に至り、申請が取り下げられた。その後、MTX 効果不十分な RA 患者を対象に MTX 併用時の有効性及び安全性を検討する追加臨床試験が実施され、今般、改めて製造販売承認申請が行われた。

海外においては、19■年から英国にて第 I 相臨床試験が実施されたが、RA 患者を対象とした初期第 II 相試験については、50 mg/日を超える用量では肝機能及び血液学的検査における安全性に懸念があるとの理由から、英国規制当局及び倫理委員会と試験デザインに関する合意が得られず、開発は中断された。2011 年 8 月現在、申請者による本剤の海外での開発は行われていないものの、中国において、本薬を有効成分とする薬剤が、活動性 RA を対象として、1 回 25 mg を 1 日 2 回経口投与するとの用法・用量にて承認されている。

＜提出された資料の概略＞

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点・熱分析、pH、解離定数 (pKa)、分配係数、異性体、結晶多形について検討されている。原薬には、■型、■型及び■型の3種の結晶多形、並びに■及び■が存在するが、残留溶媒の安全性及び製造上の利点を考慮し、■から晶出して得られる■型結晶が原薬として選択されている。なお、原薬は不斉炭素有さず、光学異性体は存在しない。

原薬の製造工程は、(A4)を出発物質とし、A5 工程、A6 工程、A7 工程、工程、工程、及び包装、保管、試験工程からなる。イグラチモドの製造法検討過程において確認された 5 つの副生成物 B1～B5 (B4 は現在の製造法では生成しない) のうち、B1 は工程で生成されること、B2、B3、B5 は工程の出発物質であるの類縁物質を管理することにより制御可能であること、また、工程は原薬のであるがされる工程であることから、工程が重要工程、が重要中間体とされ、管理値が設定されている。原薬の製造方法は 19 年に開発された最初の製造法から 5 回の変更が行われているが、不純物プロファイルは同等であり、これまでに製造されたイグラチモドは全て型結晶であることが確認されている。

原薬の安定性については、パイロットスケールで製造された原薬を用いて、ポリエチレン袋二重/アルミラミネート袋（乾燥剤入り）の保存形態で長期保存試験（25℃/60% RH、暗所、■ ヲ月）、加速試験（40℃/75% RH、暗所、6 ヲ月）、苛酷試験（湿度 [■℃■% RH、暗所、■ ヲ月]）及び苛酷試験（光 [■℃■% RH、120 万 lx・hr（200 W・h/m²）以上]）が実施された。また苛酷試験（温度 [ガラス容器（密閉）、■℃、暗所、■ ヲ月]）、苛酷試験（湿度 [■℃■% RH、ガラス製シャーレ（開放）、■ ヲ月]）、苛酷試験（光 [■℃■% RH、120 万 lx・hr（200 W・h/m²）、及び■ 万 lx・hr、無色ガラス製シャーレ及び対照]）も実施された。これらの試験においては、性状（色及び形状）、確認試験（UV 法及び IR 法）、融点、純度試験（類縁物質）、乾燥減量、定量法（含量）、純度試験（■）、粉末 X 線回折が測定項目とされた。

長期保存試験及び加速試験において、いずれの測定項目においても経時変化は認められなかった。苛酷試験（温度）においては、乾燥減量の減少（██████%）が認められた以外に経時変化は認められなかった。苛酷試験（湿度）においては、ガラス製シャーレにより保存した場合に乾燥減量の増加（約██%）が認められたが、ポリエチレン袋二重/アルミラミネート袋（乾燥剤入り）の保存形態では認められず、また他の測定項目に経時変化は認められなかった。苛酷試験（光）においては、対照と比較して性状及び溶状の変化が認められたが、他の測定項目に経時変化は認められなかった。これらの試験結果から、原薬のリテスト期間は室温保存で██年と設定された。

（２） 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、光沢化剤から構成され、1錠中に原薬 25 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠である。添加剤はいずれも日局又は薬添規収載品であり、新規添加剤は使用されていない。

製剤の開発過程においては、PhI 処方と PhII 処方の 2 種の処方が使用され、また原薬として██████（T-614P）と██████（T-614NP）が用いられた。第Ⅰ相試験及びパイロット試験において用いられた「T-614P, PhI 処方」（25 mg 錠、50 mg 錠、75 mg 錠及び 100 mg 錠）については、崩壊試験により含量違いによる溶出性への影響は大きくないと判断された。初期第Ⅱ相試験より投与量が下げられたことから 25 mg 錠の取扱いやすさを考慮した「T-614P, PhII 処方」（25 mg 錠）に処方変更され、探索的な溶出試験（パドル回転数：██ rpm、pH██）により、処方変更による溶出性への影響はないものと判断された。後期第Ⅱ相試験以後に使用された「T-614NP, PhII 処方」（25 mg 錠、37.5 mg 錠）では、原薬製造の生産性の観点から T-614P から T-614NP への変更が行われ、25 mg 錠での溶出試験（パドル回転数：██ rpm、pH██）に基づいて、「T-614P, PhI 処方」及び「T-614P, PhII 処方」と比較して溶出性への影響はないと判断された。また、一部変更した溶出試験（パドル回転数：██ rpm、pH██）により 25 mg 錠と 37.5 mg 錠とで溶出性に差はないと判断された。なお「T-614P, PhI 処方」と「T-614NP, PhII 処方」については、25 mg 錠を用いた健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験により、生物学的同等性が確認された（「４．臨床に関する資料（ⅰ）臨床薬物動態及び臨床薬力学的試験成績の概要」の項参照）。

製剤の製造工程は、第一工程（混合██████工程）、第二工程（整粒工程）、第三工程（混合工程）、第四工程（打錠工程）、第五工程（フィルムコーティング工程）、第六工程（印刷工程）、第七工程（充てん、包装、表示、保管、試験工程）からなる。第██工程が重要工程とされ、工程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、含量、性状（外観）、確認試験（UV）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、製剤均一性（含量均一性試験<HPLC>）、溶出性、定量法（HPLC）が設定されている。なお、溶出試験法の規格値は、「██分間の溶出率は██%以上」と設定され、低溶出性ロット 25 mg 製剤（██████、溶出率 $D_{██} = \text{██\%}$ ）¹と高溶出性ロット 25 mg 製剤（██████、溶出率 $D_{██} = \text{██\%}$ ）を用いた生物学的利用性試験（「４．臨床に関する資料（ⅰ）臨床薬物動態及び臨床薬力学的試験

¹ 当該ロットは██████することにより意図的に溶出性を低下させるよう製造されたものであり、生物学的利用性試験のみに使用された。

成績の概要」の項参照）による検討が行われている。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された製剤を用いて、長期保存試験（PTP 包装及び████瓶 2 種、25℃/60% RH、暗所、36 ヶ月）、加速試験（PTP 包装及び████瓶 2 種、40℃/75% RH、暗所、6 ヶ月）、苛酷試験（温度 [ガラス容器（密閉）、████℃、暗所、████ ヶ月]）、苛酷試験（湿度 [ガラス製シャーレ（開放）、PTP（ポリプロピレン/アルミ箔）包装及び████瓶 2 種、████℃/████% RH、暗所、████ ヶ月]）及び苛酷試験（光 [無色ガラス製シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムカバー）及び対照、████℃/████% RH、████ 万 lx・hr 及び 120 万 lx・hr (200 W・h/m²)]）が実施され、各試験において、性状（色及び形状）、確認試験（UV 法）、溶出性、定量法（含量）、色差（ΔE）、類縁物質、水分及び硬度が測定項目とされた。

長期保存試験及び加速試験においては PTP 包装で溶出率の低下、水分の増加及び硬度の低下、████瓶包装で溶出率の低下が認められたが、特段の問題となる変化ではなく、その他の測定項目には経時変化は認められなかった。苛酷試験（温度）においては溶出率の低下、水分の減少及び硬度の低下が認められ、苛酷試験（湿度）においては、ガラス製シャーレ保存下で溶出率の低下、水分の増加、硬度の低下、PTP 包装下で水分の増加及び硬度の低下が認められた。また苛酷試験（光）においては溶出率の低下と水分の増加が認められた。

以上の試験結果から、製剤の有効期間は、PTP に包装し室温保存するとき 36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、原薬が難溶性であり、低 pH において溶解度の低下が認められることから、低胃酸患者及び無胃酸患者における安全性に影響を及ぼさないか申請者に説明を求めた。

申請者は、① ラット及びサルにおける経口投与後のバイオアベイラビリティはそれぞれ約 95% 及び 111%と良好であること、② ラット消化管ループ内に注入した吸収部位の検討では、十二指腸から直腸まで広い部位で吸収（注入後 30 分間の吸収率：55.36～90.87%）がみられるのに対し、胃での吸収はわずかであること（注入後 30 分間の吸収率：13.58%）、③ 低胃酸又は無胃酸患者の胃内 pH は 5～7 と推定されるが、本薬は pH █████～████ の範囲では溶解度は████～████ µg/mL と変動が小さいことを説明し、低胃酸又は無胃酸の患者に投与した場合でも安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、1 試験条件（pH █████）の溶出試験のみで、「T-614P、PhII 処方」の 25 mg 製剤と「T-614P、PhI 処方」及び「T-614NP、PhII 処方」の 25 mg 製剤、並びに「T-614NP、PhII 処方」の 25 mg 製剤と 37.5 mg 製剤の溶出性を同等と判断することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、製剤の開発初期には「新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドラインについて」（平成 6 年 9 月 1 日付け医薬審第 586 号、厚生省薬務局審査課長通知）及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 12 月 22 日付け医薬審第 487 号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知）は通知されておらず、溶出性の検討及びその同等性判断に関する基準は明確ではなかったこと、また、本薬は難溶性であり、通常の試験液（pH 1.2～6.8）を用いた溶出試験では約████ µg/mL 以下の溶解度しかないため、同等性を判断する上で実施意義が低いと考え、pH █████ の試験液を用いた 1 試験条件で比較を行ったこと、さらに、本薬は主に腸で吸収さ

れると示唆されることから、弱塩基性下での溶出性により同等性を判断することに大きな問題はないと考えた旨を説明した。また申請者は、臨床試験で使用したすべての製剤の保存サンプルについて改めて申請溶出試験方法（パドル回転数：■ rpm、pH ■）で試験を行い²、各製剤の溶出性を同一条件で比較した結果、100 mg 製剤（■、溶出率 $D_{100} = \text{■}\%$ ）1 ロットと生物学的利用性試験に用いられた低溶出性 25 mg 製剤（■、溶出率 $D_{25} = \text{■}\%$ ）を除き、申請する溶出試験規格値を満たしていたことから、臨床試験で使用された製剤ロット間に著しい生物学的非同等はなかったものとする旨を併せて説明した。

機構は、申請溶出試験規格を逸脱した 100 mg 錠（100 mg 錠、■）は、臨床薬物動態試験（第 I 相単回投与試験＜25～200 mg；25 mg 錠及び 100 mg 錠を使用＞、第 I 相反復投与試験及び食事の影響試験＜いずれも 100 mg 錠のみ使用＞）に用いられていることから、25 mg 錠と 100 mg 錠の溶出挙動の同等性を示すデータ等を新たに提示して、当該試験成績を申請資料とすることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の溶出試験液（pH ■、■℃）における溶解度は約 ■ µg/mL であり、25 mg 錠に対するシンク条件³（約 ■ µg/mL）は満たすが、100 mg 錠に対するシンク条件（約 ■ µg/mL）には達しないため、100 mg 錠（■）は申請溶出試験規格、すなわち 25 mg 錠用の溶出試験規格に適合しなかったものと考えられることを説明した上で、臨床薬物動態試験に用いた 25 mg 錠（■）と 100 mg 錠（■）は同一処方であり、ともに速やかな崩壊性を示したこと、第 I 相単回投与試験において用量と血中濃度との間に相関性が認められていること、さらに機構の指摘を踏まえ 100 mg 錠（■）1 錠と 25 mg 錠（■）4 錠を用いて申請溶出試験条件で溶出試験を実施し、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知）における溶出挙動の同等性の判定に従い評価した結果、判定基準を満たしたことから、100 mg 錠（■）を用いた臨床薬物動態試験成績を本申請資料に含めることは可能と考えることを説明した。

機構は、1 試験条件のみで製剤間の溶出挙動の同等性を評価することは不十分であるとするものの、製剤の特性及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」等の通知以前の同等性判断に関する基準が明確ではなかった時期に実施された試験であることを勘案するとやむを得なかったものとする。また、申請溶出試験規格を逸脱した 100 mg 製剤を用いた第 I 相単回及び相反復投与試験成績については、25 mg 錠と 100 mg 錠の処方が同一であること、1 条件での比較ではあるが、100 mg 錠 1 錠と 25 mg 錠 4 錠での pH ■ における溶出性が同等であったこと等を踏まえれば、当該試験成績の評価はおおむね可能と考える。一方、食事の影響試験については、本薬は難溶性のため、食事による吸収性への影響が投与量により変動しやすい可能性があることを踏まえると、25 mg 錠の最終製剤を用いて実施すべきであったと考えるが、100 mg 錠において食事による吸収への影響はほとんど認められていないこと、また食後条件で実施された第 I 相単回投与試験において 25 mg と 100 mg 間で $C_{\max}$ 及び AUC にほぼ線形性が認められることなども勘案し、

² 保存期間約 ■ 年を経過したロットについて ■～■%の溶出率の■が認められている。

³ 溶出試験において、薬物の溶解度は溶出率 100%のときの薬物濃度の 3 倍以上が理想とされている。

本試験成績についてもおおむね評価は可能と判断した。

機構は、以上の審査から、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

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、抗体産生に対する抑制作用、炎症性サイトカイン産生に対する抑制作用、リンパ球増殖に対する作用、プロスタグランジン (PG) 産生に対する作用、関節炎モデルに対する作用、細胞性免疫炎症モデルに対する作用及び代謝物の薬理作用が検討されている。副次的薬理試験としては、一般薬理試験ガイドラインに従い、中枢神経系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、安全性薬理試験ガイドラインに従い、コアバッテリー試験の他に、補足的安全性薬理試験として、腎/泌尿器系、自律神経系、胃腸管系、生殖器、血液、肝臓に対する影響及び代謝物の安全性薬理が検討されている。薬力学的薬物相互作用試験としては、ワルファリンの抗血液凝固作用に対する相互作用について検討されている。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 免疫グロブリン産生に対する抑制作用

① マウス脾臓 B 細胞の抗体産生に対する作用 (4.2.1.1.1)

雌性マウスの脾臓から単離された B 細胞を、リポ多糖 (LPS) 存在下で培養することにより誘導される IgM 産生及び LPS とインターロイキン (IL) -4 の共存下で誘導されるクラススイッチによる IgG1 産生に対する本薬の作用が検討された。本薬 3 及び 30 µg/mL を培養開始時に添加することにより、LPS により増加する IgM 産生はそれぞれ 64%及び 72%抑制された。また LPS と IL-4 の共存下で増加した IgG1 産生もそれぞれ 79%及び 92%抑制された。なお、LPS と IL-4 の共存下で誘導された細胞増殖に対して、本薬 3 µg/mL の添加は影響を及ぼさなかったが、本薬 30 µg/mL の添加により約 50%抑制された。

② ARH-77 細胞の抗体産生に対する作用 (4.2.1.1.2)

ヒト形質細胞株である ARH-77 細胞培養時の IgG 産生に対して、本薬 1 及び 10 µg/mL の添加は培養上清中の IgG 濃度をそれぞれ 36%及び 53%低下させた。また本薬の作用が IgG の生合成抑制によるものなのか、細胞外分泌の抑制によるものなのかを確認する目的で、培養細胞の破碎液中の IgG 量に対する本薬の影響を検討したところ、本薬 1 及び 10 µg/mL の添加は細胞タンパク量当たりの IgG 量をそれぞれ 43%及び 40%低下させた。なお、本薬は細胞増殖に対しては 15%程度の抑制傾向を示した。一方、陽性対照であるプレドニゾロン (PSL) は 0.1 µg/mL で細胞増殖を 15%増加させ、培養上清中の IgG 濃度を 21%低下させた。

③ ARH-77 細胞の Igγ1H 鎖発現量に対する作用 (4.2.1.1.3)

ヒト形質細胞株である ARH-77 細胞培養時の本薬による IgG 産生抑制作用について、Igγ1H 鎖

の mRNA 発現量を測定することにより検討された。本薬 1 及び 10 µg/mL の添加は Igγ1H 鎖の mRNA 発現量を濃度に依存して低下させた。

④ ヒトリンパ球の抗体産生に対する作用 (4.2.1.1.4)

健康成人男性 3 例より得られた末梢血から B 細胞及び T 細胞を単離し、両細胞の混合培養系における抗体産生に対する本薬の作用が検討された。本薬 0.3～10 µg/mL の添加は培養液中への IgM 及び IgG 産生を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.34 µg/mL 及び 0.46 µg/mL であった。

⑤ マウスのブランク形成細胞応答に対する作用 (4.2.1.1.5)

BDF₁ 系雄性マウスにヒツジ赤血球 (SRBC) を静脈内投与することにより感作した後、摘出された脾細胞中のブランク形成細胞 (PFC) 数を指標に抗体産生に対する薬物の作用が検討された。薬物は感作前日から 1 日 1 回 3 日間経口投与された。

至適抗原量の SRBC で感作した試験において、本薬 10 及び 100 mg/kg は脾細胞数には影響せずに PFC 数をそれぞれ 27% 及び 37% 減少させた。D-ペニシラミン (D-Pc) 10 及び 100 mg/kg 並びにオーラノフィン (AUF) 10 mg/kg も脾細胞数には影響せずに PFC 数をそれぞれ 31% 及び 27% 並びに 37% 減少させた。また、インドメタシン (IDM) 3 mg/kg は PFC 数には影響せずに脾細胞数を 69% 増加させた。一方、PSL 10 mg/kg は脾細胞数を 25% 減少させ、PFC 数を 32% 減少させた。

至適抗原量の 1/100 量の SRBC で感作した試験において、本薬 1～100 mg/kg、AUF 1～10 mg/kg 及び IDM 3 mg/kg の投与は脾細胞数及び PFC 数に影響を及ぼさなかったが、D-Pc 10 mg/kg は脾細胞数に影響を及ぼさずに PFC 数を 37% 増加させた。PSL 10 mg/kg は脾細胞数を 32% 減少させたが、PFC 数には影響を及ぼさなかった。

シクロスポリン投与による免疫抑制状態下で至適抗原量の SRBC で感作した試験において、本薬 1～100 mg/kg、D-Pc 10 mg/kg 及び IDM 3 mg/kg の投与は脾細胞数及び PFC 数に影響を及ぼさなかったが、AUF 10 mg/kg は脾細胞数に影響を及ぼさずに PFC 数を 34 % 減少させた。PSL 10 mg/kg は脾細胞数を 27% 減少させたが、PFC 数には影響を及ぼさなかった。

以上の結果から、申請者は、本薬は抗体産生に対して抑制的に作用するが、その作用は免疫低下状態で賦活化作用を示す D-Pc とは異なること及び本薬の作用が PG 産生の抑制を介したものではないことを説明している。

⑥ 関節リウマチ患者滑膜組織移植 SCID マウスに対する作用 (4.2.1.1.6)

滑膜切除術または関節置換術が施された RA 患者から得られた滑膜組織を背部皮下に移植した SCID マウス (SCID-huRAg マウス) を用い、本薬のヒト滑膜組織及び産生される抗体レベルへの作用が検討された。本薬 100 mg/kg/日の 4 週間投与はマウス血清中のヒト IgG レベルの上昇を溶媒投与群と比較して 1/2 以下に抑制したが、ヒト IgM レベルは低く、本薬は影響を及ぼさなかった。また、移植した滑膜組織では滑膜細胞の重層化、リンパ球を中心とした炎症性細胞浸潤及びリンパ濾胞様の細胞集簇像と形質細胞の存在が観察され、本薬の投与は組織学的にはほとんど影響を及ぼさなかったが、溶媒投与群と比較して形質細胞の浸潤像は少ない傾向にあった。

2) 炎症性サイトカイン等の産生に対する抑制作用

① マウス腹腔マクロファージの腫瘍壊死因子α (TNFα) 産生に対する作用 (4.2.1.1.7)

マウス腹腔内から採取した付着細胞にザイモザンを添加することにより誘発される TNF α 産生は、本薬 0.3~30 $\mu\text{g/mL}$ を添加することにより濃度依存的に抑制され IC₅₀ 値は 2.8 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方、IDM 0.3~30 $\mu\text{g/mL}$ は TNF α 産生を増強させ、PSL 0.01 $\mu\text{g/mL}$ は TNF α 産生を 82%抑制した。いずれの薬物ともマクロファージによるザイモザン貪食能には影響を及ぼさなかった。

② THP-1 細胞のサイトカイン産生に対する作用 (4.2.1.1.8、4.2.1.1.9、4.2.1.1.10 及び 4.2.1.1.11)

ヒト単球由来細胞株である THP-1 細胞に LPS を添加することにより誘発される IL-1 β 、TNF α 、IL-6、IL-8 及び MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) 産生は本薬 0.3~30 $\mu\text{g/mL}$ を添加することにより濃度依存的に抑制され IC₅₀ 値はそれぞれ 4.3、17、2.4、5.1 及び 1.4 $\mu\text{g/mL}$ であった。サラゾスルファピリジン (SASP) は IL-1 β 産生を抑制 (IC₅₀ 値 : 89 $\mu\text{g/mL}$) したが、TNF α 及び IL-8 産生には影響を及ぼさなかった。なお、本薬 0.3~30 $\mu\text{g/mL}$ の添加は細胞の生存率に影響を及ぼさなかった。

③ THP-1 細胞のサイトカイン mRNA 発現に対する作用 (4.2.1.1.10)

THP-1 細胞に LPS を添加することにより誘導される IL-6 及び IL-8 の mRNA レベルの上昇は、本薬 3 及び 30 $\mu\text{g/mL}$ を添加することにより抑制された。また、デキサメタゾン 0.001 $\mu\text{g/mL}$ は本薬 30 $\mu\text{g/mL}$ と同程度の抑制作用を示した。

④ 関節リウマチ患者滑膜細胞のサイトカイン産生に対する作用 (4.2.1.1.12)

滑膜切除術が施された RA 患者から得られた滑膜細胞に TNF α を添加することによって誘発された IL-6 及び IL-8 産生は、本薬 3 $\mu\text{g/mL}$ の添加によりそれぞれ 21%及び 37%抑制された。MTX の添加は 1.5 $\mu\text{g/mL}$ までこれらのサイトカイン産生に影響を及ぼさなかったが、PSL 0.1 $\mu\text{g/mL}$ の添加では 80%以上の抑制が認められた。

また、IL-1 β を添加することによって誘発された IL-6 及び IL-8 産生は、本薬 3 $\mu\text{g/mL}$ の添加によりそれぞれ 40%及び 50%抑制された。MTX の添加は 1.5 $\mu\text{g/mL}$ までこれらのサイトカイン産生に影響を及ぼさなかったが、PSL 0.1 $\mu\text{g/mL}$ の添加では 90%程度の抑制が認められた。

⑤ RA 患者滑膜細胞の IL-8 mRNA 発現に対する作用 (4.2.1.1.13)

RA 患者から得られた滑膜細胞に TNF α を添加することによって誘導された IL-8 の mRNA レベルの上昇は、本薬 0.3、3 及び 30 $\mu\text{g/mL}$ を添加することにより濃度依存的に抑制された。

⑥ THP-1 細胞刺激時の NF κ B活性化に対する作用 (4.2.1.1.14)

THP-1 細胞に LPS を添加することにより誘導される核内 NF κ Bの DIG 標識プローブとの結合量の増加は、本薬 3 及び 30 $\mu\text{g/mL}$ を添加することにより抑制された。

⑦ マウス空気嚢炎症モデルに対する作用 (4.2.1.1.15)

雄性マウスの背部皮下に空気嚢を作製後、空気嚢内に TNF α を注入して炎症を惹起し、滲出液中のケモカイン濃度上昇及び細胞浸潤に対する本薬の作用が検討された。本薬 30 及び 100 mg/kg を TNF α 注入1時間前に経口投与することにより、滲出液中の MIP-2 (macrophage inflammatory protein-2) 濃度はそれぞれ 22%及び 31%、KC 濃度はそれぞれ 15%及び 40%、MCP-1 濃度はそれぞれ 31%及び 51%低下し、空気嚢内の浸潤細胞数をそれぞれ 34%及び 64%抑制した。

⑧マウスコンカナバリン A (ConA) 誘発肝炎モデルに対する作用 (4.2.1.1.16)

雄性マウスに ConA を静脈内投与することにより肝炎を誘発し、血清中 TNF α 及びインターフェロン γ

(IFN- γ)濃度並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) の上昇に対する薬物の作用が検討されている。本薬 10 及び 30 mg/kg を ConA 投与の 30 分前に経口投与することにより、2 時間後の TNF α 濃度はそれぞれ 27 % 及び 52 %、IFN- γ 濃度はそれぞれ 52% 及び 65% 低下した。また、PSL 10 mg/kg を同様に投与することにより、血清中 TNF α 及び IFN- γ 濃度はそれぞれ 76% 及び 86% 低下した。

溶媒対照群において、ConA 投与の 24 時間後の AST 及び ALT はそれぞれ 1704～8313 IU/L 及び 2987～9379 IU/L まで上昇したが、本薬 30 mg/kg 投与群においてはそれぞれ 67～149 IU/L 及び 44～155 IU/L であった。また PSL 10 mg/kg 投与群においてはそれぞれ 38～100 IU/L 及び 23～58 IU/L であった。

3) リンパ球増殖に対する作用

① ヒト末梢血リンパ球の増殖反応に対する作用 (4.2.1.1.28)

健康成人 3 例から得られた末梢血単核球にポークウィードマイトジェンを添加することにより誘発される 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) の細胞内取り込みを指標に、リンパ球増殖反応に対する薬物の作用が検討された。本薬 0.3～30 μ g/mL の添加は BrdU 取り込みに対して影響を及ぼさなかった。MTX 0.001～0.1 μ g/mL 及び AUF 0.3～3 μ g/mL の添加は BrdU 取り込みを濃度依存的に抑制し IC₅₀ 値はそれぞれ 0.038 μ g/mL 及び 0.75 μ g/mL であった。SASP 及び D-Pc は 100 μ g/mL で抑制がみられ、抑制率は 40% 及び 23% であった。

4) PG 産生に対する作用

① シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用 (4.2.1.1.29 及び 4.2.1.1.30)

COX-1 としてヒツジ精囊腺ミクロソームを、COX-2 としてヒツジ胎盤由来精製酵素を用い、それぞれの酵素活性に対する作用が検討された。本薬 1～300 μ g/mL の添加は、COX-2 活性を濃度依存的に抑制し IC₅₀ 値は 7.9 μ g/mL であったが、COX-1 活性に対しては 300 μ g/mL で 7% 抑制したのみであった。IDM 0.003～1 μ g/mL の添加は COX-1 活性及び COX-2 活性を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ 値は 0.033 μ g/mL 及び 0.12 μ g/mL であった。

② マウス線維芽細胞の PG 産生に対する作用 (4.2.1.1.31 及び 4.2.1.1.32)

マウス 3T3 線維芽細胞にブラジキニンを添加することによって誘発される培養上清中 PGE₂ 濃度の上昇は本薬 0.1、1 及び 10 μ g/mL 並びに IDM 0.01 及び 0.1 μ g/mL の添加により濃度依存的に抑制され、抑制率はそれぞれ 40、50 及び 71% 並びに 66 及び 87% であった。ノーザンブロットにより検出された COX-1 mRNA の発現レベルはブラジキニン、本薬、IDM 及びデキサメタゾンの添加により影響を受けなかったが、COX-2 mRNA の発現レベルはブラジキノンの添加により上昇し、本薬 30 μ g/mL 及びデキサメタゾン 10 μ g/mL は発現レベル上昇に対し抑制作用を示した。IDM は 10 μ g/mL においても発現レベル上昇に影響を及ぼさなかった。

③ ラットカラゲニンスポンジ炎症モデルに対する作用 (4.2.1.1.33)

雄性ラットの側腹部皮下にカラゲニン溶液を含むスポンジ片を埋め込んで炎症を惹起した後、摘出したスポンジ片中炎症浸出液の PGE₂ 濃度を指標に PG 産生に対する作用が検討された。薬物

はスポンジ埋め込み直後と 21 時間後の 2 回経口投与された。本薬 1、10 及び 100 mg/kg は用量依存的に PGE₂ 濃度の増加を抑制し、抑制率はそれぞれ 70%、91%及び 97%であった。また IDM 1 及び 10 mg/kg での抑制率は 95%及び 97%であった。一方、同時に採取された胃粘膜中の PGE₂ 量に対しては、本薬は 100 mg/kg でのみ 45%の抑制が認められ、IDM 1 及び 10 mg/kg での抑制率は 87%及び 97%であった。

5) 関節炎モデルに対する作用

① マウスⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対する作用 (4.2.1.1.17)

雄性マウスにウシⅡ型コラーゲンを 2 回感作することにより誘発された関節炎に対して、一次感作日より本薬 10、30 及び 100 mg/kg 又は SASP 200、600 及び 2000 mg/kg が 1 日 1 回 35 日間経口投与された。本薬 10、30 及び 100 mg/kg の投与は関節炎スコア（各四肢で 0～3、最高 12 点）推移を改善し、35 日目における関節炎スコアは対照群（0.5% メチルセルロース＜MC＞投与）と比較しそれぞれ 48%、45%及び 83%抑制され、SASP 投与群 200、600 及び 2000 mg/kg での抑制率は 21%、27%及び 30%であった。対照群では関節炎の進展に伴い体重減少が認められ、本薬 10～100 mg/kg は体重減少を改善したが SASP は改善作用を示さなかった。また、対照群では脾臓及び鼠径リンパ節重量の増加並びに胸腺重量の減少が認められ、本薬は 10 mg/kg 以上で脾臓重量の増加を、30 mg/kg 以上で胸腺重量の減少を改善したが、鼠径リンパ節重量には影響を及ぼさなかった。SASP は臓器重量の変化に対して改善作用を示さず、2000 mg/kg で脾臓重量を更に増加させた。対照群では血清中抗Ⅱ型コラーゲン抗体価（total IgG、IgG1 及び IgG2a）が上昇し、本薬 100 mg/kg 投与では IgG1 抗体価には影響がみられなかったが、total IgG 及び IgG2a 抗体価の上昇を抑制し、抑制率はそれぞれ 25%及び 35%であった。SASP 投与群ではいずれの抗体価にも影響を及ぼさなかった。対照群では急性期相蛋白である SAP の上昇が認められ、本薬 10、30 及び 100 mg/kg の投与によりそれぞれ 57%、67%及び 78%抑制されたが、SASP 投与群では影響は認められなかった。対照群では血清中 IL-6 濃度の上昇が認められ、本薬 10、30 及び 100 mg/kg の投与によりそれぞれ 49%、70%及び 88%抑制されたが、SASP 投与群では影響は認められなかった。四肢の軟調 X 線写真像をもとに算出された骨破壊スコアは対照群では 17.3 点であったが、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 投与群のスコアはそれぞれ 5.1 点、7.0 点及び 1.3 点であり、SASP 投与群においても 600 mg/kg 群で 5.8 点、2000 mg/kg 群で 4.7 点と骨破壊の進展抑制が認められた。

② MRL/lpr マウスの自然発症型関節炎に対する作用 (4.2.1.1.18 及び 4.2.1.1.19)

雄性マウスを用い、8 週齢から 21 週齢にかけて、本薬は 1、10 及び 100 mg/kg を週 5 回、MTX は 0.03、0.3 及び 3 mg/kg を週 3 回経口投与された。対照群（0.5% MC 投与）においては、17 週齢から関節腫脹が観察され、20 週齢で関節の変形が認められた。

本薬投与群及び MTX 投与群とも、20 週齢時の関節炎スコア及び四肢重量の増加を軽減し、脾臓重量及びリンパ節重量を低下させたが、肝臓、腎臓及び胸腺重量には影響を及ぼさなかった。対照群の足根骨近辺の関節部では、滑膜細胞の重層化、滑膜下軟組織の浮腫、パンヌス形成、細胞浸潤、線維芽細胞の増殖が認められたが、本薬群及び MTX 群ともに関節病変の進展を抑制した。対照群で認められた SAP の上昇は、本薬 1、10 及び 100 mg/kg 投与群でそれぞれ 32%、30%

及び 47%、MTX 0.03 及び 0.3 mg/kg 投与群でそれぞれ 38%及び 32%抑制された。自己抗体である IgG 型リウマトイド因子レベルは、対照群と比較し、本薬 100 mg/kg 投与群及び MTX 3 mg/kg 投与群において約 50%低下していたが、抗 DNA 抗体に対しては影響は認められなかった。血清中 IgG1、IgG2a 及び IgM レベルに関しては、本薬投与群及び MTX 投与群ともに、対照群と比較し、IgG1 レベルには影響を及ぼさずに IgG2a 及び IgM レベルを低下させた。

この結果に対して、申請者は、本マウスでは Th1 優位のため IgG2a 産生は亢進しているが、IgG1 産生は正常レベルにあり、そのために薬物の作用は IgG2a に限られたと考察している。

③ ラットアジュバント関節炎に対する作用

a) 治療投与試験 (4.2.1.1.20)

雄性ラットの尾根部に結核菌死菌を皮内注射することにより関節炎を誘発し、両後肢の腫脹の明らかな動物を用い、本薬 0.3、1、3 及び 10 mg/kg、IDM 0.3、0.5 及び 3 mg/kg 並びに SASP 60、200 及び 600 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの治療効果が検討されている。後肢の腫脹に対しては、本薬及び IDM の投与により用量依存的な改善が認められ、ED₄₀ 値はそれぞれ 2.0 mg/kg 及び 0.5 mg/kg であった。SASP 投与群においては 600 mg/kg 群で改善率が 15%程度であった。後肢の軟調 X 線写真像をもとに算出された骨破壊スコアは対照群 (0.5 % MC 投与) では 11.9 点であったが、本薬 3 及び 10 mg/kg 投与群のスコアはそれぞれ 6.4 点及び 5.8 点であり、IDM 0.5 及び 3 mg/kg 投与群のスコアはそれぞれ 7.6 点及び 5.7 点であった。SASP 投与群においては 600 mg/kg 群においても対照群と差は認められなかった。対照群においては IgG 及び IgM レベルの上昇が認められ、IgG レベルについては本薬 3 及び 10 mg/kg 投与群及び IDM 3 mg/kg 投与群で、IgM レベルについては本薬 10 mg/kg 投与群においてほぼ正常動物のレベルまで低下した。SASP 投与群においては 600 mg/kg 群においても明らかな低下作用は認められなかった。

b) 予防投与試験 (4.2.1.1.21)

雄性ラットの左後肢足蹠内に結核菌死菌を注射し誘発される関節炎に対し、本薬 0.3 及び 3 mg/kg、シクロスポリン 10 mg/kg、PSL 5 mg/kg、AUF 10 mg/kg、D-Pc 100 mg/kg 並びに MTX 0.3 mg/kg をアジュバント注射直後から 1 日 1 回 21 日間経口投与することにより関節炎の進展に対する作用が検討された。対照群 (0.5%カルボキシメチルセルロース <CMC> 投与) において、注射 3 日後に注射足の腫脹 (一次腫脹) 及び注射後 21 日目にみられる注射足及び非注射足の腫脹 (二次腫脹) が認められ、本薬 0.3 及び 3 mg/kg 投与群は一次腫脹 (3 日後) をそれぞれ 14%及び 34%、注射足の二次腫脹 (21 日後) をそれぞれ 25%及び 55%抑制した。この一次腫脹及び二次腫脹に対し、シクロスポリン 10 mg/kg 投与群はそれぞれ 30%及び 61%、PSL 5 mg/kg 投与群はそれぞれ 17%及び 46%抑制した。AUF 10 mg/kg 投与群においては抑制作用は認められなかった。D-Pc 100 mg/kg 投与群及び MTX 0.3 mg/kg 投与群では一次腫脹に対する抑制作用は認められなかったが、二次腫脹をそれぞれ 24%及び 68%抑制した。一方、非注射足の二次腫脹に対する本薬 0.3 及び 3 mg/kg 投与群、シクロスポリン 10 mg/kg 投与群、PSL 5 mg/kg 投与群、D-Pc 100 mg/kg 投与群並びに MTX 0.3 mg/kg 投与群の抑制率は 14%及び 46%、83%、42%、14%並びに 89%であった。以上の結果より、申請者は、本薬は抗炎症作用と免疫抑制作用を併せ持ち、ステロイドに近い作用を示すと考察している。

6) 細胞性免疫炎症モデルに対する作用

① マウス遅延型足蹠浮腫反応に対する作用 (4.2.1.1.22)

シクロホスファミド（腹腔内投与）により細胞性免疫亢進状態にあるマウスを SRBC（静脈内投与）で感作した後、左後肢足蹠皮下に SRBC を投与することにより誘発された遅延型足蹠浮腫に対して、本薬 10、30 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの作用が検討された。対照群（0.5% MC 投与）と比較し、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 投与群では遅延型足蹠浮腫反応を用量依存的に抑制し、抑制率はそれぞれ 13%、24% 及び 44% であった。また、本薬 5、15 及び 50 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間投与した場合の抑制率は 23%、39% 及び 49% であった。この結果に関し、申請者は、マウスでは本薬の半減期が短いため 1 日 2 回投与にすることにより免疫抑制作用の発現用量を下げる事ができたと考察している。

② ラット実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する作用 (4.2.1.1.25)

雌性ラットの両後肢足蹠皮下にモルモットのミエリン塩基性蛋白 (MBP) を接種することによって誘発された自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対して、接種日から本薬 1、3、10 及び 30 mg/kg、PSL 10 mg/kg、AUF 10 mg/kg 並びに D-Pc 100 mg/kg を 1 日 1 回 15 日間経口投与したときの作用が検討された。対照群（0.5% CMC 投与）において、全例（5/5）に EAE の発症が認められ麻痺症状スコア（0～4）は全例で 3 であった。本薬 10 及び 30 mg/kg 投与群においては、EAE の発症率はそれぞれ 2/5 及び 1/5 例であり発症までの期間も延長しており、麻痺症状スコアはそれぞれ 0.5 及び 0.6 であった。本薬 30 mg/kg を EAE の誘導期である接種後 0～7 日のみ投与した場合は、発症までの期間を延長したが、全例で発症し麻痺症状スコアの低下は認められず、形成期である接種後 7～14 日に投与した場合は 0～14 日に投与した場合とほぼ同様な作用が得られた。対照群では腰髄に多数の浸潤炎症細胞が観察されたが、本薬投与群における発症例では浸潤炎症細胞の減少が認められた。PSL 10 mg/kg 投与群においては発症率は 2/5 例であり、発症までの期間が延長しており、麻痺症状スコアは 0.8 であったが、AUF 10 mg/kg 投与群及び D-Pc 100 mg/kg 投与群では抑制作用は認められなかった。

7) 代謝物の薬理作用

① ヒトリンパ球の抗体産生に対する作用 (4.2.1.1.4)

健康成人男性 3 例より得られた末梢血から B 細胞及び T 細胞を単離し、両細胞の混合培養系における抗体産生に対する本薬及び主要代謝物 (M1 及び M2) の作用が検討された。本薬、M1 及び M2 の添加は培養液中への IgM 産生及び IgG 産生を濃度依存的に抑制し、IgM 産生抑制の IC₅₀ 値はそれぞれ 0.34、9.3 及び 0.77 µg/mL、IgG 産生抑制作用の IC₅₀ 値はそれぞれ 0.46、8.7 及び 1.0 µg/mL であった。

② THP-1 細胞のサイトカイン産生に対する作用 (4.2.1.1.9 及び 4.2.1.1.26)

THP-1 細胞に LPS を添加することにより誘発される IL-1β 及び TNFα 産生に対する本薬及び代謝物 0.1～30 µg/mL の作用が検討された。本薬、M1 及び M2 の添加は IL-1β 産生を濃度依存的に抑制し IC₅₀ 値はそれぞれ 5.7、4.6 及び 8.0 µg/mL であった。M3、M4 及び M5 の添加では 10 µg/mL ま

では影響が認められないものの 30 µg/mL では約 80%の抑制を示した。

一方、代謝物M1及びM2の添加は TNFα産生に影響を及ぼさなかった (M3～M5は未検討)。

本薬及び代謝物 (M1～M5) は 30 µg/mL の濃度まで THP-1 細胞数に影響を及ぼさなかった。

③ ラットアジュバント関節炎に対する作用 (4.2.1.1.27)

雄性ラットの尾根部に結核菌死菌を皮内注射することにより関節炎を誘発し、両後肢の腫脹の明らかな動物を用い、本薬 1、3 及び 10 mg/kg、M1 3、10 及び 30 mg/kg 並びに M2 3、10 及び 30 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間静脈内投与したときの治療効果が検討された。本薬、M1 及び M2 投与群は対照群 (生理食塩水投与) と比べ後肢の腫脹率を用量依存的に改善し、ED₄₀ 値はそれぞれ 4.6、29 及び 26 mg/kg であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用 (4.2.1.2.1)

① マウス自発運動に対する作用

本薬 100、300 及び 1000 mg/kg の経口投与は、マウスの自発運動に影響を及ぼさなかった。

② 抗痙攣作用

本薬 100、300 及び 1000 mg/kg の経口投与はマウスの最大電撃痙攣 (強直性伸展痙攣の発現及び死亡)、ストリキニーネ誘発痙攣 (強直性伸展痙攣の発現及び死亡) に影響を及ぼさなかった。

③ 痙攣協力作用

本薬 100、300 及び 1000 mg/kg の経口投与は、低用量のペンチレンテトラゾールとの併用において、マウスの間代性痙攣の発現及び死亡に影響を及ぼさなかった。また、ニューキノロン系抗菌薬であるエノキサシン 200 mg/kg 経口投与との併用においても痙攣を発現させなかった。陽性対象であるフェンブフェン 200 mg/kg の経口投与ではエノキサシンとの併用で 10 例全例に間代性痙攣を誘発し、全例が死亡した。

④ 睡眠に対する作用

本薬 100、300 及び 1000 mg/kg の経口投与はマウスのペントバルビタール誘発睡眠時間に影響を及ぼさなかった。

⑤ 鎮痛作用

本薬 100、300 及び 1000 mg/kg の経口投与はマウス酢酸誘発ライジング回数を抑制し、抑制率はそれぞれ 19%、21%及び 26%であった。陽性対象である IDM 10 mg/kg の経口投与では 71%の抑制が認められた。

⑥ 体温に対する作用

ラットの正常直腸温に対して、本薬 100 mg/kg の経口投与は影響を及ぼさなかった。300 mg/kg の投与 5 時間後並びに 1000 mg/kg の投与 2 及び 3 時間後に低下が認められたが、対照群 (0.5% CMC 投与) と比較し 0.3℃以内の変化であった。

(3) 安全性薬理試験

1) コアバッテリー試験

① マウス一般症状及び行動への影響 (4.2.1.3.1)

マウスに本薬 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 Irwin 変法により検討された。本薬 100 mg/kg 投与群の 1 例にとんぼ返り反射の低下を認めた以外は観察項目に異常は認められなかった。

② モルモット摘出心室乳頭筋の活動電位に及ぼす影響 (4.2.1.3.2)

本薬 1、3 及び 10 µg/mL は活動電位の APA、APD₂₀、APD₅₀、APD₉₀ 及び RP のいずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった。

③ 無麻酔無拘束犬の血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (4.2.1.3.3)

本薬 30、100 及び 300 mg/kg の単回経口投与により、無麻酔無拘束下のイヌの血圧、心拍数及び心電図に対して認められた変化は用量と関連のない変化あるいは対照群（空カプセル投与）の変動範囲内であり、影響は認められなかった。

④ イヌ呼吸器系に対する影響 (4.2.1.3.4)

本薬 30、100 及び 300 mg/kg の単回経口投与により認められた呼吸数の変動は対照群（空カプセル投与）の変動範囲内であった。また、いずれの用量においても血液ガスの動脈血 pH、PCO₂ 及び重炭酸イオン濃度には影響は認められなかった。Base excess では 30 mg/kg の投与後 10 時間に増加が認められたが、100～300 mg/kg 投与ではみられない変化であった。

また、PO₂ はいずれ用量においても投与 2 時間後に増加が認められたが、低値を示した例はなく、SO₂ も 96～99% で推移しており、有害作用を示唆する所見ではないと判断されている。

2) 補足的安全性薬理試験

① ラットの尿量及び尿電解質排泄に対する影響 (4.2.1.3.5)

ラットに本薬 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与することにより、100 mg/kg 以上で尿 pH の上昇、K⁺排泄量の増加及び Na⁺/K⁺比の低下がみられ、300 mg/kg では Na⁺排泄量の増加が認められた。また用量依存的に尿量及び Cl⁻排泄量が増加する傾向が認められた。この結果に対して、申請者は、本薬の作用は NSAID とは逆の作用であり、臨床用量（ラットでは 2 mg/kg に相当）と比べ高用量での作用であることを説明している。

② モルモット摘出回腸の収縮に対する影響 (4.2.1.3.6)

本薬 1、3 及び 10 µg/mL の添加はモルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン、バリウム及びセロトニンによる収縮に対して影響を及ぼさなかった。

③ マウス腸管輸送能に対する影響 (4.2.1.3.7)

本薬 30、100 及び 300 mg/kg の単回経口投与はマウスの腸管内炭末輸送に影響を及ぼさなかった。

④ ラット胃粘膜に対する影響 (4.2.1.3.8)

ラットに本薬 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与し、胃粘膜の障害を検討したところ、100 mg/kg までは損傷は認められなかったが、300 mg/kg 投与群では 5/10 例に損傷（損傷指数：0.8～20.8 mm）が観察された。一方、陽性対照である IDM 20 mg/kg 投与群においては全例（10/10）に胃粘膜の損傷（損傷指数：4.7～86.7 mm）が観察された。

⑤ ラット胃液分泌に対する影響 (4.2.1.3.9)

幽門結紮ラットに本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg を単回十二指腸内投与し、胃液分泌に対する影響を検討したところ、100 mg/kg までは影響は認められなかったが、300 mg/kg 投与群においては胃液量、酸度及び酸産生量の減少が認められた。

⑥ ラット摘出子宮に対する影響 (4.2.1.3.10)

本薬 0.1 µg/mL の添加は非妊娠ラット摘出子宮の自発運動に影響を及ぼさなかったが、0.3、1、3 及び 10 µg/mL の添加は濃度依存的に収縮頻度及び収縮力を減少させ、収縮頻度の変化率は－33%、－56%、－68%及び－92%、収縮力の変化率は－1%、－28%、－48%及び－86%であった。一方、陽性対象である IDM は 0.01 µg/mL の添加では影響は認められなかったが、0.03 及び 0.1 µg/mL の添加は濃度依存的に収縮頻度及び収縮力を減少させ、収縮頻度の変化率は－29%及び－88%、収縮力の変化率は－28%及び－89%であった。

⑦ ラット血小板凝集に対する影響 (4.2.1.3.11)

ラットに本薬 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与した後、採血し、得られた多血小板血漿のコラーゲンによる凝集を検討したところ、本薬の投与は凝集率に影響を及ぼさなかった。

⑧ 培養肝細胞に対する障害性

臨床試験において、本薬の投与により一過性の AST 及び ALT の上昇が認められたことから、ヒト肝細胞に対する障害作用が検討された。

a) HepG2 細胞に対する障害性の検討 (4.2.1.3.12)

ヒト肝癌細胞株である HepG2 細胞を本薬 100 µg/mL の存在下で培養しても、培養上清中の乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性及び細胞内還元型グルタチオン (GSH) 量に影響は認められなかったが、細胞質に空胞の増加が観察された。

b) 凍結ヒト肝細胞に対する障害性 (4.2.1.3.13)

ドナー3 例の付着可能型ヒト凍結肝細胞を入手し、本薬 3 及び 30 µmol/mL の存在下で培養しても XTT 法によるバイアビリティ及び培養上清中 LDH 活性に影響は認められなかった。また、AST 及び ALT の細胞外活性及び細胞溶解による細胞内活性を含めた総活性にも影響は認められなかった。

c) 凍結ヒト肝細胞における AST 及び ALT の mRNA 発現に対する影響 (4.2.1.3.14 及び 4.2.1.3.15)

ドナー3 例から得られた付着可能型ヒト凍結肝細胞を本薬 3 及び 30 µmol/mL の存在下で培養し、経時的に RNA を回収してリアルタイム PCR 法にて AST 及び ALT の mRNA の発現量への影響を検討したところ、3 例中 1 例から得られた細胞において、培養開始 7 日目に AST mRNA の発現量が、本薬 3 及び 30 µmol/mL の濃度で対照群 (溶媒添加) と比較してそれぞれ 1.25 倍及び 1.61 倍上昇した。AST mRNA の上昇が認められた細胞を用い、本薬 30 µmol/mL の存在下で培養したところ、培養 10 日後に AST の細胞外活性及び総活性が対照群と比較しそれぞれ 11%及び 12%増加した。一方、ALT 活性には細胞外活性及び総活性とも影響は認められなかった。

⑨ マウスにおける TNFα 併用投与における肝障害性 (4.2.1.3.16)

マウスに TNFα を静脈内投与しても血清 AST 及び ALT の上昇は認められないが、mRNA 合成阻害物質であるアクチノマイシン D を併用すると著明に上昇する。本薬の mRNA 合成阻害作用が肝障害に関与するかどうかを検討するために、マウスに本薬 100 mg/kg を 2 回経口投与した後、

TNF α を静脈内投与したところ、対照群（0.5% CMC 投与）と差は認められなかった。

⑩ 反復経口投与による肝機能検査値への影響

a) ラット 6 週間反復経口投与試験（4.2.1.3.17）

ラットに本薬 300 mg/kg を 6 週間反復経口投与し、血清中 AST、ALT 及びアルカリホスファターゼ（ALP）の経時的な変動並びに投与開始 1 週及び 4 週時の肝臓の組織学的変化を検討したところ、対照群（5%アラビアゴム投与）と比較して血清中 AST、ALT の変動に影響は認められなかったが、ALP は減少する傾向が認められた。肝臓の組織学的観察においても異常は認められなかった。

b) ウサギ 10 週間反復経口投与試験（4.2.1.3.18）

ウサギに本薬 20 mg/kg を 10 週間反復経口投与し、血清中 AST、ALT、ALP、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）及びビリルビンの経時的変動並びに投与終了時の肝臓の組織学的変化及び肝重量について検討したところ、対照群（5%アラビアゴム投与）と比較して血清中 AST、ALT、ALP、 γ -GTP 及びビリルビンの変動に影響は認められなかった。肝臓の組織学的観察及び肝重量においても異常は認められなかった。

3) 代謝物の安全性薬理試験

① モルモット摘出心室乳頭筋の活動電位に及ぼす影響（4.2.1.3.19 及び 4.2.1.3.20）

本薬の主代謝物 M1 の 0.3、1 及び 3 μ g/mL 並びに M2 の 1、3 及び 10 μ g/mL は活動電位の APA、APD₂₀、APD₅₀、APD₉₀ 及び RP のいずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった。

② 無麻酔無拘束犬の血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（4.2.1.3.21）

本薬の主代謝物 M2 の 3、10 及び 30 mg/kg の単回静脈内投与により、無麻酔無拘束下のイヌの血圧、心拍数及び心電図に対して認められた変化はほぼ対照群（空カプセル投与）の変動範囲内であり、影響は認められなかった。

③ イヌ呼吸器系に対する影響（4.2.1.3.22）

本薬の主代謝物 M2 の 3、10 及び 30 mg/kg の単回静脈内投与により認められた呼吸数並びに血液ガスの動脈血 pH、PCO₂、重炭酸イオン濃度、Base excess 及び PO₂ の変動は対照群（空カプセル投与）あるいは投与前の変動範囲内であり、影響は認められなかった。

④ 培養肝細胞に対する障害性

a) HepG2 細胞に対する障害性の検討（4.2.1.3.12）

ヒト肝癌細胞株である HepG2 細胞を本薬の代謝物 M1、M2、M3、M4 及び M5 の 100 μ g/mL の存在下で培養しても、培養上清中の LDH 活性及び GSH 量に影響は認められなかったが、細胞質に空胞の増加が観察された。

b) 凍結ヒト肝細胞に対する障害性（4.2.1.3.13）

ドナー3 例の付着可能型ヒト凍結肝細胞を入手し、本薬の主代謝物 M1 の 10 μ mol/mL 及び M2 の 30 μ mol/mL の存在下で培養しても XTT 法によるバイアビリティ及び培養上清中 LDH 活性に影響は認められなかった。また、AST 及び ALT の細胞外活性及び細胞溶解による細胞内活性を含めた総活性にも影響は認められなかった。

c) 凍結ヒト肝細胞における AST 及び ALT の mRNA 発現に対する影響 (4.2.1.3.14)

ドナー3 例から得られた付着可能型ヒト凍結肝細胞を本薬の主代謝物 M1 の 10 µmol/mL 及び M2 の 30 µmol/mL の存在下で培養し、経時的に RNA を回収してリアルタイム PCR 法にて AST 及び ALT の mRNA の発現量への影響を検討したところ、3 例中 1 例から得られた細胞において、培養開始 7 日目に AST mRNA の発現量が、M2 で対照群 (溶媒添加) と比較して 1.48 倍上昇した。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

① ワルファリンの抗血液凝固作用に及ぼす影響 (4.2.1.4.1)

ラットに本薬 0.3~300 mg/kg 及びワルファリン 0.3 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、血液凝固能及び血漿中ワルファリン濃度に及ぼす本薬併用の影響を検討したところ、本薬 10 mg/kg 以上の用量で用量依存的にワルファリンによるプロトロンビン時間 (PT) 及び部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長を増強し、本薬 300 mg/kg の併用においては血液凝固能低下によると思われる消化管内出血とともに貧血傾向 (赤血球減少並びにヘモグロブリン濃度及びヘマクリット値の低下) が認められた。一方、本薬の併用はワルファリンの薬物動態には影響を及ぼさなかった。以上の結果より、申請者は、本薬とワルファリンの併用には注意が必要であると判断している。

<審査の概略>

機構は、本薬 (未変化体) 及び代謝物の薬理活性及びヒトにおける薬物動態をもとに、本薬をヒトに経口投与した場合の薬理作用の主体について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬を経口投与したときの薬理作用は未変化体のみならず活性代謝物である M1 及び M2 を含めて考える必要があること、本薬の抗リウマチ作用は抗体産生抑制作用及び炎症性サイトカイン産生抑制作用によって発揮されると考えられることを前提として、未変化体並びに活性代謝物 M1 及び M2 の有効濃度をヒトに臨床推奨用量で 14 日間投与した際の C_{max} 値と比較したところ (表 1)、抗体産生抑制作用については、未変化体と M2 は臨床での血漿中濃度で有効濃度に達しており、これら 2 つが薬理活性の主体と考えられ、特にヒトでは持続的な推移を示す M2 の寄与が大きいと推定されることを説明した。一方、炎症性サイトカインの産生抑制作用については、M2 の関与は否定できないものの、特に $TNF\alpha$ 産生に対しては M2 に抑制作用がみられず (4.2.1.1.9)、未変化体が薬理活性の主体と考えられることを説明した上で、マウス及びヒトの細胞でこれらの薬理作用に対する感受性に違いはみられないことから、ヒトに本薬の臨床推奨用量を投与した際の薬理活性の主体は未変化体であり、M2 の寄与も考えられる旨を回答した。

表 1 本薬及び活性代謝物 M1、M2 の有効濃度と臨床での到達濃度

		有効濃度 (µg/mL)		
		未変化体	M1	M2
薬理作用	抗体産生抑制作用	0.1~	10~	1~
	炎症性サイトカイン産生抑制作用	0.3~	3~	10~
本薬 25 mg をヒトに 1 日 2 回、14 日間反復経口投与した際の C_{max} (µg/mL)		1.60	0.537	2.97

機構は、本薬を実験動物及びヒトに経口投与した場合の薬物動態の種差について考察した上で、薬

理試験で用いられた用量の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、薬理試験で使用している動物はマウスとラットであり、これらの動物とヒトの薬物動態(単回経口投与)を比較したところ、マウス及びラットともに血漿中に認められる代謝物等にヒトとの差異はなく、代謝経路に種差はほとんどないものと考えられること、また、ヒトを含むいずれの動物種においても、本薬は経口投与後速やかに吸収され、血漿中濃度推移には用量相関性が認められていること、一方、未変化体及び代謝物の半減期には種差がみられ、未変化体の半減期はヒトではマウス及びラットに比べそれぞれ約4～5倍及び約2倍であり、これにより各動物のAUCにも差異が認められ、同一投与量換算での未変化体のAUCは、ヒトに比べマウスでは約1/20、ラットでは約1/2となることを説明した。その上で申請者は、臨床推奨用量(25 mg×2回/日)におけるヒトでのAUCは、マウス及びラットにそれぞれ20 mg/kg及び2 mg/kgを投与した際のAUCに相当し、各動物実験モデルにおいて、本薬はそれぞれ1～100 mg/kg及び0.3～30 mg/kgの用量で有効性を示していることから、薬理試験で用いられた用量はいずれの動物においても臨床での用量と乖離していないことを説明した。

機構は、臨床用量における本薬の薬理作用に、作用機序としてPG産生抑制作用が関与する可能性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、本薬で認められたマウスの関節炎病変(4.2.1.1.18)や実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の麻痺症状に対する作用(4.2.1.1.25)は、IDMなどのNSAIDでは認められない作用であること、また本剤の臨床試験で認められたESRやCRPに対する改善効果もNSAIDによる治療では認められないものであることから、その作用機序として抗体産生及び炎症性サイトカイン産生の抑制作用が関与していると考えられることを説明した。その上で申請者は、非臨床試験において、本薬のPG産生の抑制作用はマウスの線維芽細胞を用いた*in vitro*培養試験(4.2.1.1.31)では0.1 µg/mLから、ラットを用いたカラゲニン誘発炎症モデル(4.2.1.1.33)では1 mg/kgから観察されているものの、IDMと比較すると1/10程度の効力であり、この効力比から臨床における本薬のPG産生に対する有効量は200 mg/日と予想されること、さらに、NSAIDの鎮痛作用を確認するために一般的に用いられている試験法であるマウスの酢酸ライジング法(4.2.1.2.1)において、本薬は100 mg/kg以上でライジング数を減少させたが、1000 mg/kgでも26%の軽度な抑制であったことより、臨床推奨用量である50 mg/日においては、本薬のPG産生阻害作用は抗リウマチ作用としての主薬効ではなく、疼痛の改善などの有効性への影響は小さいと推定していることを説明した。

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、本薬の関節リウマチに対する薬理効果は説明可能と判断した。なお、本薬の臨床用量におけるPG産生抑制機序の関与は否定できず、製造販売後調査においては消化管障害や腎障害等、この作用機序に起因すると考えられる副作用にも十分留意してお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、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝、排泄に関する試験及び薬物相互作用に関する成績が提出された。ラット血漿中未変化体及び代謝物濃度は、HPLC/UV若しくは蛍光法(定量範囲:UV法:未変化体、M1、M2:0.05～100 µg/mL、M3～M5:0.03～20 µg/mL、蛍光

法：未変化体、M1、M2：0.03～20 µg/mL）により、サル血漿中未変化体及び代謝物濃度は、LC/MS/MS 法（定量範囲：未変化体、M1、M2：0.03～1 µg/mL、M3～M5：0.05～1 µg/mL）により、バリデートされた方法で測定された。¹⁴C 標識化合物は、液体シンチレーションカウンター（LSC）にて測定された。薬物動態パラメータは特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

（１）吸収

１）吸収部位

雄性ラット（４例）の消化管各部位のループ内に ¹⁴C-イグラチモド（¹⁴C 標識体）0.8 mg/0.4 mL/ループを注入し、30 分後の吸収率を求めたところ、空腸 90.87±3.01%、回腸 79.25±9.54%、十二指腸 74.94±8.44%、直腸 55.36±6.08%、胃 13.58±3.98%であり、¹⁴C 標識体は十二指腸から直腸まで広い部位で吸収された。（4.2.2.2.1）

２）血漿中濃度

雄性ラット（各群 5 例）に本薬 1、3 及び 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、10 mg/kg 投与時の血漿中には主として未変化体、次いで M2（3 位アセチルアミノ体）が存在し、他に M1（3 位アミノ体）、M3（M2 の 6 位フェノキシ基水酸化体）及び M4（6 位フェノキシ基水酸化体）が認められた。各投与量における C_{max} はそれぞれ 2.41±0.36、6.12±0.61 及び 21.2±1.8 µg/mL、AUC は 11.6±1.9、36.0±4.5 及び 151±21 µg·hr/mL であり、投与量に依存して増大した。t_{max} はそれぞれ 1.10±0.55、1.40±0.55 及び 2.40±0.55 hr、t_{1/2} は 2.98±0.68、2.69±0.55 及び 2.74±0.17 hr であった。雄性ラット（5 例）に本薬 10 mg/kg を摂食下で単回経口投与したとき、未変化体の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 18.5±0.8 µg/mL 及び 173±26 µg·hr/mL でそれぞれ絶食下投与時の 87 及び 115%であり、C_{max} は絶食下に比べて有意に低下したもののその差は小さく、その他の薬物動態パラメータに有意な差がみられなかったことから、摂食による薬物動態への影響はほとんどないものと考えられた。また、雌性ラット（5 例）に本薬 10 mg/kg を絶食下で単回投与したときの未変化体の C_{max} 及び AUC は 24.9±2.8 µg/mL 及び 198±21 µg·hr/mL でそれぞれ雄性ラットの 117 及び 131%であり、雄に比べて有意に増加したが、その差は小さく、t_{max} 及び t_{1/2} に有意な差がみられなかったことから、雌雄差はほとんどないものと考えられた。さらに、雄性ラット（5 例）に本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC は 159±23 µg·hr/mL であり、静脈内投与時の AUC と絶食下経口投与時の AUC から求めたバイオアベイラビリティは 95.0%であった。（4.2.2.2.2）

雄性サル（各群 4 例）に本薬 1、3 及び 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、10 mg/kg 投与時の血漿中には主として未変化体、次いで M2 が存在し、他に M1、M3 及び M4 が認められた。各投与量における C_{max} はそれぞれ 1.26±0.38、5.00±1.02 及び 11.6±5.5 µg/mL、AUC は 8.55±2.55、41.7±8.5 及び 124±33 µg·hr/mL であり、投与量に依存して増大した。また t_{max} はそれぞれ 2.25±0.50、3.50±1.73 及び 3.00±0.82 hr、t_{1/2} は 4.70±1.50、6.30±1.09 及び 6.10±0.58 hr であった。（4.2.2.2.3）

雄性サル（各群 3 例）に ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口又は静脈内投与したときの血漿中本薬濃度の AUC はそれぞれ 174±27 及び 157±17 µg·hr/mL であり、バイオアベイラビリティ

は 111.0%であった。(4.2.2.2.5)

雄性ラット (4 例) に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を摂食下で 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したとき、初回投与時の $C_{\max}$ 、AUC 及び $t_{1/2}$ (8-12hr) はそれぞれ $19.0 \pm 1.0 \mu\text{g eq./mL}$ 、 $213 \pm 21 \mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ 及び $3.19 \pm 0.77 \text{ hr}$ 、21 回投与時の $C_{\max}$ 、AUC_{0-24hr} 及び $t_{1/2}$ (8-12hr) はそれぞれ $21.9 \pm 2.0 \mu\text{g eq./mL}$ 、 $223 \pm 29 \mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ 及び $3.38 \pm 0.56 \text{ hr}$ であり、21 回投与時の血漿中放射能濃度は初回投与時と類似した推移を示した。各回投与後 24 時間の血漿中放射能濃度は 12 回投与までにほぼ定常状態に達し、21 回投与時では初回投与時の 2.3 倍であった。一方、各回投与後 24 時間の全血中放射能濃度は 21 回投与まで徐々に増加し、21 回投与時では初回投与時の 4.2 倍であった。21 回投与後 24 時間以降の全血中放射能濃度の $t_{1/2}$ (7-49 日) は 12.7 日であり、血球へ移行した放射能は血漿中放射能の消失に比べて緩徐であった。(4.2.2.2.4)

(2) 分布

雄性ラット (3 例) に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、放射能は広く組織に移行し、胃以外の組織は投与後 4 時間に最高濃度を示した。投与後 4 時間の組織内放射能濃度は、血漿が最も高く、次いで肝臓、全血、副腎、腎臓、膀胱の順であり、脳、脊髄及び眼球の放射能濃度はいずれも血漿中放射能濃度の 9%以下であった。投与後 24 時間では血漿中放射能濃度は最高濃度の 1.9%に低下し、直腸以外の組織内放射能濃度は腎臓、肝臓及び全血で血漿中放射能濃度の 105、90 及び 78%であり、他の組織では 35%以下であった。また、ラットに 1%カラゲニンを左後肢足蹠に皮下注射し、 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を経口投与したとき、投与後 4 時間における炎症足の放射能は対照足 (右後肢：カラゲニン非注射足) に比べて高く、放射能の炎症部位への移行は良好であった。(4.2.2.2.1)

雄性ラット (3 例) に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を摂食下で 1 日 1 回、最高 21 日間反復経口投与したとき、投与後 24 時間の組織内放射能濃度はほとんどの組織で 14 回投与後に定常状態に達し、定常状態後の各組織内濃度は初回投与後の 3 倍以下であった。21 回投与後では全血、筋肉、骨、脾臓、眼球及び皮膚の放射能濃度は初回投与後に比べて緩やかに消失した。(4.2.2.3.1)

^{14}C 標識体 (未変化体)、 ^{14}C 標識 M1 及び ^{14}C 標識 M2 (すべて $0.3 \sim 30 \mu\text{g/mL}$) のラットにおける *in vitro* 血清蛋白結合率はそれぞれ 93.7~94.5%、97.3~97.8%及び 91.8~93.4%であり、同様にサルにおいては 84.9~87.1%、93.5~95.0%及び 81.4~84.0%であった。(5.3.2.1.1)

^{14}C 標識体 (未変化体)、 ^{14}C 標識 M1 及び ^{14}C 標識 M2 (すべて $0.3 \sim 30 \mu\text{g/mL}$) のラットにおける *in vitro* 血球移行率は、洗浄赤血球ではそれぞれ 60.2~62.7%、49.5~55.6%及び 52.8~56.1%、全血では 8.8~12.4%、0.8~1.9%及び 9.2~12.0%であった。(5.3.2.1.2)

妊娠 12 日目のラット (投与後 1、4 及び 24 時間各 1 例：計 3 例) に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、放射能は投与後 4 時間までに母体の全身に広く分布した。胎盤の放射能は全血よりもやや低く、胎児の放射能は全血よりも低く、胎児移行性は低かった。投与後 24 時間では母体のほとんどの組織の放射能が低下し、胎児には放射能が認められず、母体、胎児ともに残留性はなかった。(4.2.2.3.2)

妊娠 18~19 日目のラット (3 例) に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、母

体及び胎児の組織内放射能濃度は母体の胃を除きすべて投与後 4 時間に最高濃度に達した。投与後 4 時間の胎児の組織内放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度の 57%以下であった。胎児に移行した放射能は母体の血漿中放射能と並行して消失した。(4.2.2.2.1)

(3) 代謝

ラット、ウサギ、イヌ及びサルに本薬又は ^{14}C 標識体を経口又は静脈内投与し、血清（血漿）、尿又は胆汁中の代謝物について検討したところ、本薬の代謝物として図 1 に示すような代謝物 M1～M8 が認められた。また未変化体及び M2～M4 の各種抱合体等を含む未知代謝物 (UM1～UM18) が存在すると考えられた。(4.2.2.2.5、4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、5.3.2.3.1、5.3.2.3.2)

雄性ラット (3 例) に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与後 8 時間までの血漿中には未変化体が 64.6～80.0% 存在し、次いで M2 が 12.5～31.0%、その他に M1 及び M4 が少量(0.9%

以下) 存在した。投与後 8 時間までの肝臓内には未変化体が 55.8～75.2%存在し、次いで M2 が 13.6～29.8%、他に M1、M3 及び M4 が少量 (3.2 %以下) 存在した。また投与後 8 時間までの腎臓内には未変化体が 50.3～63.0%存在し、次いで M2 及び M4 がそれぞれ 9.6～18.5%及び 5.9～9.3%、他に M1、M3 及び M6 並びに M2 のグルクロン酸抱合体 (UM8) と推定される代謝物が少量 (6.6%以下) 存在した。投与後 0～6 時間の尿中には、M4 が尿中放射能の 36.4%存在し、次いで未変化体及び M3 がそれぞれ 3.9 及び 3.6%、他に UM8、M2 のキシロース抱合体 (UM16) 及び本薬のグルクロン酸抱合体と UM18 のグルクロン酸抱合体と推定される代謝物の複合成分 (UM7) が存在した。投与後 6～24 時間の尿中代謝物の組成は投与後 0～6 時間の組成と類似していた。投与後 0～24 時間の糞中には M4、M2、未変化体、M6 及び M3 がそれぞれ糞中放射能の 4.2、3.9、3.1、2.9 及び 2.2%存在し、その他の放射能の大部分は UM8、UM7、M4 の硫酸抱合体 (UM10) 等の抱合体と推定される代謝物であった。また、投与後 24～48 時間の糞中には M3、M2、M6、M4 及び未変化体がそれぞれ糞中放射能の 19.0、6.8、5.4、4.7 及び 2.0%存在し、その他の放射能の大部分は UM10、UM16 等の抱合体と推定される代謝物であった。(4.2.2.4.3)

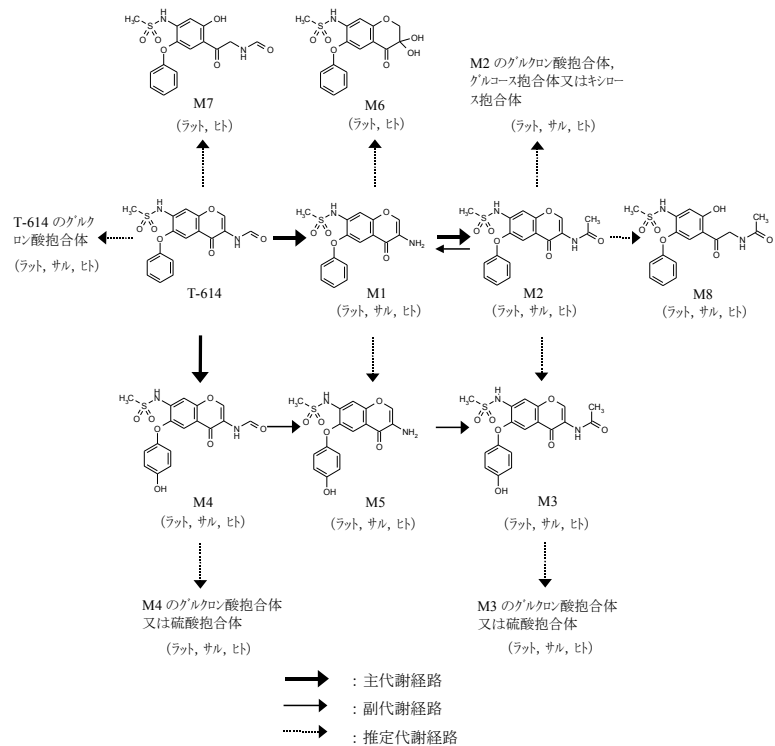


図 1 本薬 (T-614) の推定代謝経路

雄性ラット（3例）に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与後 0～6 時間の胆汁中には M6、未変化体及び M4 がそれぞれ胆汁中放射能の 2.5、1.1 及び 0.4% 存在し、その他の放射能の大部分は UM8、UM7、UM10 等の抱合体と推定される代謝物であった。また、投与後 6～24 時間の胆汁中には M6 及び未変化体が胆汁中放射能の 4.8 及び 0.4% 存在し、その他の放射能の大部分は UM10、UM7、UM8 等の抱合体と推定される代謝物であった。投与後 24～48 時間の胆汁中代謝物の組成は投与後 6～24 時間の組成と類似していた。（4.2.2.4.6）

雄性サル（3例）に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与後 8 時間までの血漿中には未変化体が 45.5～73.1% 存在し、次いで M2 が投与後 24 時間で 59.0%、他に M1、M3、M4 及び M5 が少量（7.0%以下）存在した。投与後 0～120 時間の尿中には M3 及び M4 がそれぞれ尿中放射能の 19.8 及び 17.7% 存在し、M2、未変化体、M1 及び M5 がそれぞれ 3.3、2.3、0.3 及び 0.2%、他に UM8、UM10 と推定される代謝物、UM16 及び UM7 が存在した。また、投与後 0～120 時間の糞中には M2、M3、M4、未変化体、M1 及び M5 がそれぞれ糞中放射能の 5.4、4.8、1.5、1.4、0.4 及び 0.2% 存在し、その他の放射能の大部分は UM16、UM14（M2 のグルコース抱合体と推定）等の抱合体と推定される代謝物であった。（4.2.2.2.5）

ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソーム中（NADPH 生成系）で ^{14}C 標識 M1 を反応させたとき、ヒト肝ミクロソームにおいても生成した未知代謝物が生成した（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理の概要」の項参照）。（5.3.2.2.4）

雌性ラット（各群 4 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、30 mg/kg 以上で総 P-450 含量に、100 mg/kg で CYP2C6 及び 2E1 の活性に有意な増加がみられたが、10 mg/kg では総 P-450 含量及び CYP 活性に有意な増加はみられなかった。（4.2.2.4.7）

（4）排泄

雄性ラット（3例）に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中にそれぞれ投与放射能の 24.12、69.65 及び 0.16% が排泄され、累積総排泄率は 93.93% であった。また、投与後 168 時間での体内残存率は 0.34% であり、放射能の残存率は低かった。（4.2.2.5.1）

雄性サル（3例）に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口又は静脈内投与したとき、経口投与では、投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射エネルギーの 29.5 及び 64.6% が排泄され、累積総排泄率は 94.1% であった。また、静脈内投与では、投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射エネルギーの 25.9 及び 71.1% が排泄され、累積総排泄率は 97.0% であった。（4.2.2.2.5）

雄性ラット（3例）に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を摂食下で 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したとき、尿及び糞中排泄率は投与 3 回以降でほぼ定常状態に達し、21 回投与後 96 時間までに尿、糞及び呼気中に累積投与放射エネルギーのそれぞれ 29.87、66.98 及び 0.28% が排泄された。また、21 回投与後 96 時間での体内残存率は 0.47% であり、放射能の残留性は低かった。（4.2.2.3.1）

雄性ラット（3例）に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁中に投与放射エネルギーの 65.31%、尿中に 19.86%、糞中に 4.47% が排泄され、本薬の主排泄経路は胆汁排泄であることが示唆された。（4.2.2.4.6）

雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、投与後 6 時間までに得られた胆汁を絶食下の雄性ラット（3 例）の十二指腸内に投与したとき、投与後 24 時間までの胆汁中に投与した放射エネルギーの 47.29%、尿中に 8.36% が排泄され、55.65% が再吸収された。ラット胆汁には抱合代謝物が多いことから、胆汁中に排泄された抱合代謝物の多くは腸内細菌により脱抱合され、腸肝循環するものと考えられた。（4.2.2.2.1）

哺育中ラット（4 例）に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を摂食下で単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間に $C_{\max}$ 8.89 $\mu\text{g eq./g}$ に達し、母体の全血中放射能濃度 9.65 $\mu\text{g eq./g}$ と同程度であった。投与後 4 時間以降も乳汁中放射能濃度は、全血中放射能濃度とほぼ並行して推移した。（4.2.2.2.1）

（５）薬物動態学的薬物相互作用

雄性ラット（5 例）にシメチジン 150 mg/kg を単回腹腔内投与し、直後に本薬 10 mg/kg を単回経口投与したときの本薬の $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ $30.4 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 及び $246 \pm 24 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、本薬単独投与群（それぞれ $17.4 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ 及び $105 \pm 12 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）に比べて有意に高く、シメチジンによる代謝酵素活性の阻害による影響がみられた。

雄性ラット（5 例）にフェノバルビタール 80 mg/kg を 3 日間反復腹腔内投与し、24 時間後に本薬 10 mg/kg を単回経口投与したときの本薬の $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ $13.2 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$ 及び $47.3 \pm 5.3 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、本薬単独投与群に比べて有意に低く、フェノバルビタールによる代謝酵素活性の誘導による影響がみられた。（4.2.2.6.1）

（６）その他の薬物動態試験

雄性ラット（各群 5 例）に本薬 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 3 時間後に薬用炭 2000 mg/kg を併用経口投与したとき、未変化体及び M2 の $t_{1/2}$ は本薬単独投与群と比較してそれぞれ 55.0% 及び 47.2% に短縮し、AUC はそれぞれ 76.1% 及び 80.6% に低下した。また、本薬投与 3 時間後にコレステラミン 800 mg/kg（クエストラミンとして 1800 mg/kg）を併用経口投与した場合、コレステラミン併用投与群の未変化体及び M2 の $t_{1/2}$ は本薬単独投与群と比較して 64.8% 及び 60.0% に短縮し、AUC はそれぞれ 73.4% 及び 66.5% に低下し、薬用炭と同様の効果が認められた。以上より、本薬の臨床使用時において薬用炭又はコレステラミンの服用により、未変化体及び M2 の体内からの消失が促進される可能性が示唆された。（4.2.2.7.1）

<審査の概略>

（１）本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、ラットに本薬を反復投与した際の分布試験において、放射能濃度が全血、肝臓及び腎臓で高値を示すことから、ヒトでの長期投与時に当該組織で未変化体及び代謝物が蓄積する可能性、及びそれに伴う有害事象の発現の可能性について説明するよう求めた。

申請者は、ラットに本薬を単回経口投与した際の血漿、肝臓及び腎臓における主要な代謝物は未変化体及び M2 であり、トキシコキネティクス（TK）試験においてラットに 6 ヶ月間本薬を投

与した際にも血漿中代謝物の割合に大きな変化が認められなかったことから、反復投与時には当該組織に未変化体及び M2 が蓄積している可能性が考えられること、ヒトにおいても、高齢者試験（5.3.3.3.1）の非高齢者群で得られた血漿中の代謝物の割合から M2 及び未変化体が主に存在しており、反復投与により血漿中濃度が上昇することから、これらが組織に蓄積する可能性があると考えられることを説明した。その上で申請者は、ラット及びサルでの毒性試験において肝臓及び血球に関連した変化として総ビリルビンの増加及び貧血傾向が認められているが、それぞれ未変化体、M1 及び M2 によるビリルビンのグルクロン酸抱合に対する阻害及び消化管障害に関連する変化と考えられること、また、M2 を静脈内反復投与した場合には肝毒性及び血液毒性が認められなかったことから、未変化体及び M2 の肝臓及び血液への蓄積により有害事象が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。また申請者は、腎臓に対する影響として、本薬のラット 3 ヶ月反復経口投与毒性試験で腎尿路上皮の過形成（100 mg/kg）及び腎乳頭壊死（300 mg/kg）が、ラット 6 ヶ月反復経口投与試験では腎盂炎（100 mg/kg）が認められており、M2 のラット 1 ヶ月反復静脈内投与試験では 30 mg/kg で腎尿路上皮の過形成及び腎盂粘膜下の細胞浸潤が認められていることから、ヒトにおいても未変化体及び M2 の腎臓への蓄積により腎障害が発現する可能性は否定できないものの、ラット 6 ヶ月反復経口投与試験における腎臓に対する無毒性量である本薬 30 mg/kg 投与時の血漿中未変化体及び M2 の AUC_{0-24hr} はそれぞれ 326.4～418.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 及び 147.1～360.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、ヒトに臨床推奨用量である本剤 25 mg を 1 日 2 回投与した際の AUC_{0-24hr} ⁴（未変化体及び M2 でそれぞれ 24.4 及び 66.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）と比較するとそれぞれ 13.4～17.1 倍及び 2.2～5.5 倍であることから、臨床用量において腎障害が高頻度が発現する可能性は高くないものとする旨を説明した。

機構は、分布試験において蓄積性が認められた組織のヒトにおける安全性については非臨床試験成績からは特段の問題は示唆されていないものとするが、臨床試験においては毒性試験では明確な影響が認められていない肝機能障害等が発現していることを踏まえて、関連する副作用の発現状況について製造販売後調査でさらに確認が必要であるとする。

（2）本薬の腸肝循環と相互作用について

機構は、ラットへの本薬投与時には高い割合で腸肝循環がみられているが、ヒトにおいて同様の現象が起こる可能性及びその際の安全性への影響について、また胆汁排泄に関わるトランスポーター等を介して相互作用が生じる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒトに本剤を投与した際の未変化体及び代謝物の尿中排泄率は約 11～14%と低いことから、ヒトにおける主要代謝経路も胆汁排泄であると考えられ、ヒト血漿中の代謝物組成はラットと同様未変化体と M2 が主であったことから、ラットでみられた腸肝循環がヒトでも生じている可能性があること、腸肝循環がみられる場合には本薬が消化管に長期間滞留することによる消化管への影響等が想定されるが、臨床試験においては長期間投与により消化管障害の発現率が明らかに高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また、本薬の胆汁中排泄に關与する

⁴ 高齢者試験で得られた非高齢者の AUC_{0-12hr} を 2 倍して算出されている。

トランスポーターについては検討していないが、本薬は pKa 6.4 の弱酸性化合物であり、血漿中ではアニオンとして存在する可能性があることから、肝への取り込み過程においては OATP (organic anion transporting polypeptide) 及び OAT2 (organic anion transporter 2) が、また胆汁排泄過程には未変化体、M2、M3 及び M4 のグルクロン酸抱合体の MRP2 (multidrug resistance associated protein 2) を介した排泄や M4 の硫酸複合体の BCRP (breast cancer resistance protein) を介した排泄が関与している可能性が考えられ、本剤と他の胆汁排泄型の薬剤やトランスポーターの阻害作用を有する薬剤との併用時に相互作用が起こる可能性は否定できないと考える旨を説明した。なお申請者は、長期投与臨床試験 (28 週集計 (比較試験含む)、529 例) における本剤と胆汁排泄型薬剤との併用の有無による副作用発現率を検討したところ、胆汁排泄型薬剤であるインドメタシンフェルシネル、IDM 及びスタチン系薬剤併用群における副作用発現率はそれぞれ 55.6% (25/45 例)、56.5% (13/23 例) 及び 66.7% (10/15 例) であり、併用無し群 51.5% (218/423 例) と大きな差異は認められず、重篤な副作用は IDM 併用例における間質性肺炎及び胃潰瘍各 1 例のみであったことから、少数例での検討ではあるものの、併用時に明らかに副作用発現リスクが増大するという傾向は認められず、本剤と胆汁排泄型薬剤との併用に関し、現時点で特段の注意喚起は必要ないものとする旨を併せて説明した。

機構は、本剤による副作用発現には用量依存的な傾向がみられることを踏まえると、本薬の血中濃度を上昇させる可能性のある薬剤との相互作用の発現には十分に注意すべきと考えることから、本剤と胆汁排泄型薬剤との併用時の安全性については製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える (その他の相互作用に関しては「4. 臨床に関する資料 (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学的試験成績の概要」の項参照)。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の開発段階では、XXXXXXXXXX の異なる 2 種 of 原薬 (XXXXXXXXXX : T-614NP、XXXXXXXXXX : T-614P) が使用されているが、T-614P の方がラット経口投与時の AUC が 1.3~1.4 倍高く、また、ラットにおいて両原薬を同時比較した反復投与毒性試験では、T-614P の 300 mg/kg と T-614NP の 1000 mg/kg でおおむね同等の毒性が認められ、AUC についても同程度であったことから、毒性試験は T-614P で実施された。ただし、ラット単回静脈内投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験の一部は XXXXXXXXXX の影響がないと判断され、T-614NP を用いた試験が評価資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1.1 及び 4.2.3.1.2)

SD ラット (雌雄各群 5 例) に本薬 (T-614P) 2000、3000、4000 及び 5000 mg/kg を単回経口投与したとき、5000 mg/kg の雌 1 例に体重減少がみられ、投与後 2 日に死亡した。剖検では腸重積が小腸にみられ、病理組織学的検査では重積部位の腸壁に全層性壊死がみられた。概略の致死量は、雄で 5000 mg/kg 超、雌で 5000 mg/kg と判断されている。

2) ラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.3)

SD ラット（雌雄各群 7 例）に本薬（T-614NP）130～200 mg/kg を単回静脈内投与したとき、130 mg/kg 以上で流涎、立毛、自発運動の減少又は被毛の汚れが、139 mg/kg 以上で失調性歩行、呼吸不整、音に対する反応性亢進、ジャンピング、全力疾走、横転、横臥、腹臥及び間代性痙攣がみられた。139 mg/kg 以上で死亡が認められ、139 mg/kg で雌雄各 1 例、150 mg/kg で 6 例（雄 4 例、雌 2 例）、161 mg/kg で 6 例（雄 2 例、雌 4 例）、173 mg/kg で雌雄各 5 例、186 mg/kg で雌雄各 6 例、200 mg/kg で雌雄各 7 例（全例）が死亡した。死亡例では尿失禁、強直性痙攣が観察され、多くは投与後 30 分から 2 時間に死亡し、消化管に粘膜の暗赤色化又は血液様内容物がみられた。生存例では投与翌日に一過性の体重減少がみられたが、剖検で異常は認められなかった。概略の致死量は、雌雄ともに 139 mg/kg と判断されている。

3) ラット単回皮下投与毒性試験（4.2.3.1.2 及び 4.2.3.1.4）

SD ラット（雌雄各群 5 例）に本薬（T-614P）2000、3000、4000 及び 5000 mg/kg を単回皮下投与したとき、5000 mg/kg の雌雄各 2 例が投与後 11 日から 15 日の間に死亡した。死亡例の剖検では、雄 2 例及び雌 1 例の消化管に暗赤色部位又は血液様内容物がみられたことから、死因は消化管障害と考えられた。他の死亡した雌 1 例には自然発生性の尿路結石、腎盂腎炎及び膀胱炎が観察された。一般状態では、各群で投与部位の隆起がみられ、剖検では被験物質と考えられる白色又は黄白色物質を含む嚢胞がみられた。2000 mg/kg 以上で体重増加抑制又は減少がみられたが、死亡例を除き 3 週間の観察期間中に回復傾向を示した。生存例の剖検では、2000 mg/kg 以上で腎盂炎又は腎盂腎炎とそれに伴う腹腔内臓器の癒着がみられ、5000 mg/kg では脾臓の腫大及び髄外造血の亢進並びに消化管粘膜の陥凹又は潰瘍がみられた。概略の致死量は、雌雄ともに 4000 mg/kg 超、5000 mg/kg 未満と判断されている。

4) イヌ単回経口投与毒性試験（4.2.3.1.5）

ビーグル犬（雌雄各 1 例）に本薬（T-614P）2000 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡例はみられなかった。一般状態では、投与日に嘔吐がみられ、投与翌日には摂餌がみられず、投与翌日から投与後 3 日まで体重減少がみられた。血液学的検査では白血球数及び好中球比の増加並びにリンパ球比の低値が、血液化学的検査では AST、ALT、ALP、総ビリルビン（主として間接ビリルビン）、総コレステロール、リン脂質、TG、BUN 及びクレアチニンの増加並びにナトリウム、カリウム及びクロールの減少がみられたが、いずれも一過性の軽度の変化であった。概略の致死量は、雌雄ともに 2000 mg/kg 超と判断された。

5) サル単回経口投与毒性試験（4.2.3.1.6）

カニクイザル（雄 2 例）に本薬（T-614P）を 2000 mg/kg 単回経口投与したとき、死亡例はみられなかった。投与日及び投与翌日に嘔吐がみられ、投与翌日又は投与後 2 日に体重及び摂餌量の減少がみられた。また、1 例で投与後 3 日から 6 日まで黄疸がみられた。血液化学的検査では、総ビリルビン（主として間接ビリルビン）、BUN 及びクレアチニンの増加が投与翌日及び投与後 3 日に一過性にみられた。概略の致死量は、雄で 2000 mg/kg 超と判断されている。

（2）反復投与毒性試験

1) ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.1）

SD ラットに本薬 (T-614P) 0、10、30、100、300 及び 1000 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき (0、300 及び 1000 mg/kg/日群では回復性の検討を含むため雌雄各 15 例、その他の投与群では雌雄各 10 例に投与)、腎障害 (腎乳頭壊死) 又は消化管障害 (胃及び小腸潰瘍) に関連すると考えられる死亡 (瀕死状態のため切迫屠殺した例を含む) が、300 mg/kg/日群の雄 2 例並びに 1000 mg/kg/日群の雄 5 例及び雌 1 例にみられた。生存例では 30 mg/kg/日群以上で、体重増加抑制、100 mg/kg/日群以上で、小腸のびらん及び腎臓の尿路上皮過形成、300 又は 1000 mg/kg/日群では、胃及び盲腸のびらん、再生粘膜又は潰瘍、腎臓の尿路上皮 (fornix 部及び乳頭部) 過形成等がみられた。また、血液学的、血液生化学的検査等において、30 mg/kg/日群以上で、コリンエステラーゼ、A/G、クロール及び鉄の減少、100 mg/kg/日群以上で、便潜血、血球形態異常 (過分葉好中球)、総コレステロール及びリン脂質の増加、300 又は 1000 mg/kg/日群では、ヘマトクリットの増加、赤血球恒数 (MCV、MCHC) の変動、血球形態異常 (多染性赤血球、標的赤血球、大小不同赤血球)、ALP、カリウム等の変動及び脾臓の髄外造血亢進がみられ、いずれも消化管障害に起因する出血又は栄養不良に関連した変化と考えられた。この他、300 mg/kg/日群以上で総ビリルビンの増加傾向がみられたが、肝酵素 (AST、ALT、ALP) の増加はみられず、肝臓の組織にも異常はみられなかった。1 ヶ月間の休薬により、体重、摂餌量、ヘマトクリット、赤血球恒数、鉄及び腎臓の組織学的変化は回復傾向がみられ、その他の変化はすべて消失した。

以上の結果より、無毒性量は 10 mg/kg と判断されている。

また、本試験では、XXXXXXXXXX (T-614P) と XXXXXXXXXX (T-614NP) の毒性比較を行うために、ラット (雌雄各 10 例) に T-614NP 1000 mg/kg/日投与した場合の毒性についても検討され、その結果、T-614NP の 1000 mg/kg/日群では、T-614P 投与群と同様の毒性がみられ、その程度は T-614P の 300 mg/kg/日群とほぼ同等であった。さらに、本試験と同様の条件で実施された TK 試験 (参考資料 4.2.3.2.6) において、T-614P の 300 mg/kg/日群と T-614NP の 1000 mg/kg/日群の AUC は同程度であった。

2) ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

SD ラットに本薬 (T-614P) 0、1、3、10、30 及び 100 mg/kg/日を 6 ヶ月反復経口投与したとき (0 及び 100 mg/kg/日群については回復性の検討を含むため雌雄各 18 例、その他の投与群では雌雄各 12 例に投与)、100 mg/kg/日群の雌 1 例が、本薬投与に起因すると考えられる腎盂炎及び膀胱炎により切迫屠殺された。生存例では、10 mg/kg/日群以上で、胃のびらん、100 mg/kg/日群では、体重増加抑制、小腸のびらん、雌における腎盂炎の発生数の増加傾向等がみられた。また、消化管障害及び腎障害に関連すると考えられる血液学的、血液生化学的検査値の変動等として、10 mg/kg/日群以上では、コリンエステラーゼ、A/G 及び鉄の減少、30 mg/kg/日群以上では、便潜血、尿量の増加、クロール及び総蛋白の減少、100 mg/kg/日群では、赤血球数及びヘマトクリットの増加、MCH の減少、血球形態異常 (過分葉好中球)、尿検査値の変動 (尿量増加、尿比重減少)、BUN、総コレステロール及びリン脂質の増加等がみられた。この他、100 mg/kg/日群では総ビリルビンの増加傾向 (主として間接ビリルビンの増加) がみられた。2 ヶ月間の休薬により、体重及び赤血球数に回復傾向がみられ、その他の変化はすべて消失し回復した。

以上の結果より、無毒性量は 3 mg/kg と判断されている。なお、ラットにおける本薬の主たる毒性は、COX-2 阻害作用に基づく PG 産生抑制（(i) 薬理試験成績の概要参照）に起因すると考えられる消化管障害及び腎障害であるとされている。

3) サル 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

カニクイザルに本薬 (T-614P) 0、5、25 及び 125 mg/kg を 3 ヶ月間反復経口投与したとき (0 及び 125 mg/kg/日群については回復性の検討を含むため雌雄各 5 例、その他の投与群では雌雄各 3 例に投与)、25 mg/kg 日群以上では、嘔吐、軟便、下痢並びに赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの減少、総ビリルビン、BUN 及びクレアチニンの増加が、125 mg/kg/日群ではさらに消瘦、黄疸、体重減少、食欲低下及び便潜血が認められた。病理組織学的検査では、消化管に極めて軽度の直腸陰窩の拡張と陰窩内に細胞残渣がみられたのみで、腎臓には異常はみられなかった。1 ヶ月間の回復性試験では、回復期間の初期に軟便及び下痢がみられ、終了時の病理組織学的検査で雌 1 例にごく軽度の直腸の変化（陰窩の拡張と陰窩内に細胞残渣）がみられたが、他の変化はすべて消失し回復した。

以上の結果より、無毒性量は 5 mg/kg と判断されている。

4) サル 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4)

カニクイザルに本薬 (T-614P) 0、2、10 及び 50 mg/kg/日を 12 ヶ月間反復経口投与したとき (0 及び 50 mg/kg/日群については回復性の検討を含むため雌雄各 5 例、その他の投与群では雌雄各 3 例に投与)、10 mg/kg/日群以上で、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少並びに総ビリルビン、BUN 及びクレアチニンの増加がみられ、50 mg/kg/日群では、さらに嘔吐、軟便、下痢、体重減少、食欲低下、便潜血並びに総コレステロール、カルシウム、カリウム及び無機リンの減少、雌 1 例において自発運動の減少及び消瘦がみられた。病理組織学的検査では腎臓及び消化管に異常はみられなかったが、便潜血がみられていることから、消化管からの軽度な出血が持続していたものと考えられた。また、総ビリルビン（主として間接ビリルビン）の増加が認められたが、肝酵素 (AST、ALT、ALP) の増加はみられず、肝臓の組織にも異常はみられなかった。2 ヶ月間の休薬により、いずれの変化もすべて消失し回復した。

以上の結果より、無毒性量は 2 mg/kg と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1～3、4.2.3.3.1.2.1、4.2.3.3.2.1)

細菌を用いる復帰突然変異試験 (T-614NP)、哺乳類培養細胞 (V79 細胞及びヒトリンパ球) を用いる染色体異常試験 (T-614NP)、マウスリンフォーマ TK 試験 (T-614P) 及びマウス小核試験 (T-614P) が実施され、いずれも陰性と判断されている。

なお、審査の過程において、機構より、① 哺乳類培養細胞 (V79 細胞) を用いる染色体異常試験の短時間処理（代謝活性法で 6 時間処理）において、最高濃度 (600 µg/ml) で 50 %以上の細胞増加抑制が認められていないにもかかわらず、不溶濃度域まで用量の検索が行われていないこと、

② マウスリンフォーマ TK 試験において、短時間処理で陰性の結果が得られた際に実施すべき 24 時間連続処理が実施されていないことを指摘したところ、チャイニーズハムスター肺由来の CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験 (T-614P) が追加実施され、本試験においても染色体異常誘発性は認められなかったことが報告された。

(4) がん原性試験

1) マウス 2 年間投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

B6C3F₁ マウス (各群雌雄 50 例) に本薬 (T-614P) 0、70、200 及び 700 mg/kg/日を 2 年間混餌投与したとき、雌雄ともに 70 mg/kg/日群以上 (24~46 例) で投与量に対応して悪性リンパ腫の発現率の増加が認められた。悪性リンパ腫による死亡は本薬投与群及び対照群ともに、投与 79 週以降に高率に認められ、多くは対照群と同様に follicular center cell 型のリンパ腫であったこと、また悪性リンパ腫発現例の脾臓から、同系統の無処置高齢マウスでみられるものと同型の内在性 ecotropic、N-tropic マウス白血病ウイルスが検出されたことから、当該試験でみられた悪性リンパ腫は、マウス白血病ウイルスに起因した高齢期の B6C3F₁ マウスに好発する腫瘍と考えられ、マウスに特有の現象であると判断されている。その他の腫瘍として、700 mg/kg/日群の雄の生存例 (3/16 例) で腎細胞腺腫がみられたが、本薬の PG 産生抑制作用による腎障害に起因する持続的な組織障害と再生が発生の要因であると考えられている。なお、腎細胞腺腫が認められなかった 200 mg/kg/日群の定常状態 (投与 13 週) における本薬の AUC_{0-24hr} は 328.0 µg·hr/mL (雄) であり、ヒト (臨床推奨用量 : 1 回 25 mg の 1 日 2 回投与) での AUC_{0-24hr} (24.4 µg·hr/mL) と比べ約 13 倍の乖離があること、また臨床試験では重篤な腎機能障害は認められていないことなどから、本剤投与によりヒトにおいて腎腫瘍が発現する可能性は低いものと考察されている。

2) ラット 2 年間投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

F344 ラット (各群雌雄 50 例) に本薬 (T-614P) 0、2.5、8 及び 25 mg/kg/日を 2 年間混餌投与したとき、途中死亡及び切迫屠殺動物数、担がん動物数、各腫瘍の発現率には、対照群と本薬投与群の間で差は認められなかった。

以上の結果より、本薬にはラットに対するがん原性はないと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験成績より申請者は、ラット胚・胎児発生試験において胎児に催奇形性 (心臓・大血管異常)、早期胎児死亡率の増加が認められたこと、また、後述するラット胎児動脈管に及ぼす影響に関する試験においても胎児動脈管収縮作用が認められたこと等を踏まえ、妊婦及び妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とすること、また、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において黄体数、着床数及び生存胎児数の減少がみられており、妊娠を希望する女性への投与にも注意が必要と考えることから、添付文書において注意喚起を図る旨を説明している。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

SD ラット (雌雄各群 22 例) に本薬 (T-614P) 0、1、3、10 及び 30 mg/kg を、雄には交配前 9 週間から剖検まで、雌には交配前 15 日から妊娠 7 日まで反復経口投与したとき、親動物については、雄の 30 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂水量の減少がみられた。妊娠 20 日に雌の全例を帝王切開した結果、10 mg/kg/日群以上で平均黄体数及び平均着床数の減少、30 mg/kg/日群で着床率の減少がみられた。胎児への影響としては、10 mg/kg/日群以上で平均生存胎児数の減少、30 mg/kg/日群で早期胎児死亡率の増加、平均生存胎児体重の減少及び骨化遅延がみられた。

以上の結果より、親動物の一般毒性学的無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 3 mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1~2)

妊娠 SD ラット (各群 33~37 例; このうち自然分娩 12 例、帝王切開 21~25 例) に本薬 (T-614P) 0、4、20 及び 100 mg/kg を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで反復経口投与したとき、母体への影響として、20 mg/kg/日群以上で妊娠及び授乳期間中における体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少がみられ、妊娠 21 日の帝王切開時に器官重量の変動がみられた。また、100 mg/kg/日群の自然分娩母体に平均妊娠期間の延長及び哺育行動不良がみられた。胎児への影響として、4 mg/kg/日群以上で早期胎児死亡率の増加又は増加傾向、20 mg/kg/日群以上で平均生存胎児体重の減少、100 mg/kg/日群で後期胎児死亡率の増加及び平均生存胎児数の減少がみられた。また、4 mg/kg/日群以上で胎児の骨化遅延がみられ、20 mg/kg/日群以上では骨格変異、内臓大異常 (心室中隔欠損、大動脈弓欠損等) 及び内臓小異常 (左臍動脈等) を有する胎児の発現頻度が増加し、催奇形性が認められた。出生児への影響として、100 mg/kg/日群で平均生存出生児数及び生存率の減少がみられた。生後の発育に関して、雄では 4 mg/kg/日群以上、雌では 20 mg/kg/日群以上で体重増加抑制がみられ、4 日齢児の骨格観察では 4 mg/kg/日群以上で骨化遅延がみられた。また、100 mg/kg/日群でオープンフィールド試験における区画移動数の増加及び複式 T 型水迷路試験における所要時間の延長がみられ、さらに、オープンフィールド試験及び一般状態の観察において異常な巡回行動を示す動物がみられた。生殖能力検査では、100 mg/kg/日群で平均交尾所要日数の延長傾向、交尾動物数の減少及び受胎動物数の減少傾向がみられ、妊娠 20 日帝王切開時の観察では 20 mg/kg/日群以上で平均黄体数の減少、100 mg/kg/日群で平均生存胎児数の減少がみられた。

以上の結果より、親動物の一般毒性学的無毒性量は 4 mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 20 mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 4 mg/kg/日未満と判断されている。

次世代の発生に関する無毒性量が得られなかったことから、本薬 (T-614P) 0、1、2 及び 4 mg/kg による追加試験を実施した結果、胎児及び出生児に対し本薬の影響は認められなかったが、上述の試験では 4 mg/kg で早期胎児死亡率の増加傾向、胎児の骨化遅延、出生児の骨化遅延及び体重増加抑制がみられたことから、これらの試験成績の総合的評価により、次世代の発生に関する無毒性量は 2 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.3)

妊娠 NZW ウサギ (各群 15~19 例) に本薬 (T-614P) 0、1、3 及び 10 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで反復経口投与したとき、母体への影響として、3 mg/kg/日群以上で体重増加抑制又は体重減少、10 mg/kg/日群で摂餌量及び摂水量の軽度減少並びに流産数の増加傾向がみられた。妊娠 28 日に雌の全例を帝王切開した結果、胎児への影響として、10 mg/kg/日群で早期及び後期胎児死亡率の増加又は増加傾向、平均生存胎児体重の減少傾向並びに骨化遅延がみられたが、外表、骨格及び内臓に本薬投与に起因する異常はなく、催奇形性はみられなかった。

以上の結果より、親動物の一般毒性学的無毒性量は 1 mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 3 mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断されている。

4) ラット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 (4.2.3.5.3.1)

妊娠中及び分娩後の SD ラット (各群 33~39 例) に本薬 (T-614P) 0、2、14 及び 100 mg/kg/日を妊娠 17 日から分娩後 21 又は 22 日まで反復経口投与したとき、母体への影響として、2 mg/kg/日群以上で平均妊娠期間の延長がみられ、14 mg/kg/日群の 1/39 例、100 mg/kg/日群の 2/33 例が分娩途中に死亡した。また、100 mg/kg/日群では妊娠期間中から摂餌量の減少、授乳期間中に体重増加抑制がみられ、離乳時の剖検では肝臓重量の増加がみられた。出生児への影響として、100 mg/kg/日群で平均生存出生児数の減少、生存率の減少、体重増加抑制及び骨化遅延 (4 日齢児) がみられた。

以上の結果より、親動物の一般毒性学的無毒性量は 2 mg/kg/日、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 2 mg/kg/日未満、次世代の発生に関する無毒性量は 14 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験 (4.2.3.7.1.1~2)

試験管内直接抗グロブリン試験、ラット及びサル血清抗体価測定、モルモット能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及びモルモット同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験により、薬物アレルギー誘発作用が検討された結果、本薬の抗原性は認められなかった。

2) 依存性試験 (4.2.3.7.4.1)

本薬は動物実験において鎮痛作用がみられたことから (参考資料 4.2.1.1.35)、ラットにおける身体依存性試験が実施された。

雄ラットに本薬 (T-614P) 10 mg/kg/日 (低用量群)、300 mg/kg/日 (高用量群) 又は 10~300 mg/kg/日 (漸増投与群) を投与初日~41 日まで反復経口投与し、投与 42 及び 43 日は休薬 (媒体投与)、投与 44~49 日は無処置としたとき、いずれの本薬投与群にも休薬により体重減少、摂餌量減少及び一般状態の変化はみられなかったことから、本薬に身体依存性形成能はないと判断されている。また、フェノバルビタール群 (30~180 mg/kg/日漸増経口投与) 及び塩酸モルヒネ投与群 (20~120 mg/kg/日漸増皮下投与) において、投与 42 及び 43 日に本薬 300 mg/kg/日を代替投与した場合にも、休薬動物と同程度の体重及び摂餌量の減少がみられ、一般状態においても退薬症候は抑制されな

かったことから、本薬には中枢神経抑制型（バルビタール型）及びオピオイド型（モルヒネ型）薬物に対する交差依存性もないと判断されている。

3) 代謝物の毒性試験（4.2.3.3.1.1～2、4.2.3.7.1.1、4.2.3.7.5.1～7、4.2.3.7.7.3～4）

臨床第Ⅰ相臨床試験でヒト血漿中に検出された本薬の代謝物 M1、M2、M3、M4 及び M5 について、単回静脈内投与試験及び遺伝毒性試験が実施された。また、主要代謝物である M2 については、1 ヶ月間反復静脈内投与試験、試験管内直接抗グロブリン試験並びに光毒性及び光アレルギー性試験が実施された。

ラット単回静脈内投与試験における概略の致死量は M1（200、250 及び 300 mg/kg）では、雄で 250 mg/kg 超 300 mg/kg 以下、雌で 200 mg/kg 超 250 mg/kg 以下、M2（150、200、250 及び 300 mg/kg）では雌雄ともに 200 mg/kg、M3、M4 及び M5（100 mg/kg）ではいずれにおいても雌雄ともに 100 mg/kg を上回る量であり、未変化体（概略の致死量：雌雄ともに 139 mg/kg）に比して強い急性毒性を示す代謝物は認められなかった。

M2 のラット 1 ヶ月間反復静脈内投与試験でみられた主たる所見は、体重増加抑制及び腎臓の組織学的変化であり、未変化体のラット 3 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復経口投与試験でみられた毒性と質的に同等であった。M2 の試験管内直接抗グロブリン試験結果は陰性であり、また、モルモットの光アレルギー性も認められなかった。一方、M2 のモルモット光毒性試験（1.5 及び 7.5 mg/kg を単回静脈内投与）では、24 時間後に、1.5 mg/kg で 2/6 例に軽度の紅斑がみられ、7.5 mg/kg では 1/6 例に軽度の紅斑、5/6 例に中等度の紅斑がみられた。

M1、M2、M3、M4 及び M5 における細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験では、いずれの結果も陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。

4) その他の試験

① 抗炎症薬（NSAID）との併用によるラット 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.1）

NSAID 併用による毒性の増強作用を検討するため、SD ラットに本薬（T-614P）0、3、30 及び 100 mg/kg/日といずれも臨床用量にほぼ相当するナプロキセン（10 mg/kg/日）、ロキソプロフェン（4 mg/kg/日）又は IDM（2 mg/kg/日）を併用経口投与したとき、本薬 30 mg/kg/日群では、ロキソプロフェンとの併用で赤血球数の減少傾向、MCV、網赤血球数及び血小板数の増加、MCHC の減少、赤血球形態異常、TP 及び鉄の減少、不飽和鉄結合能の増加、脾臓重量の増加並びに脾臓の髄外造血亢進がみられ、またナプロキセン及びロキソプロフェンとの併用で骨髄顆粒球系細胞比増加及びリンパ球比減少がみられたが、いずれも骨髄有核細胞数に異常はみられなかった。100 mg/kg/日群では、ナプロキセン、ロキソプロフェン又は IDM との併用に共通して便潜血、網赤血球数及び血小板数の増加又は増加傾向、赤血球形態異常、脾臓の髄外造血亢進がみられた。2 週間の休薬後には 100 mg/kg/日群とロキソプロフェンの併用で重量増加を伴わない軽度の脾臓重量体重比の増加が残存したが、その他の変化はすべて回復した。以上のように、本薬 30 mg/kg/日群以上では NSAID との併用で消化管障害に起因すると考えられる変化（貧血等）の増強がみられた

が、3 mg/kg/日群では併用による毒性の増強はみられなかった。

② ラット胎児動脈管に及ぼす影響に関する試験 (4.2.3.7.7.2)

PG 産生抑制作用を有する薬物は、動物実験において経胎盤性の胎児動脈管収縮作用を示すことが報告されていることから、本薬についても単回経口投与により胎児動脈管収縮作用が検討された。

妊娠 SD ラットに本薬 (T-614P) 0、0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg を妊娠 21 日目に単回経口投与し、投与 6 時間後の胎児動脈管に対する作用を検討したところ、本薬の 3 mg/kg (臨床推奨用量の 3 倍、AUC 比では 2.4 倍) 以上で動脈管内径及び内径比 (動脈管内径/主肺動脈内径) が減少し、胎児動脈管に対する収縮作用が認められた。なお、比較対照とした IDM (0.3、1、3 及び 10 mg/kg) 及びイブプロフェン (1、3、10 及び 30 mg/kg) では 1 mg/kg (IDM はほぼ臨床用量、イブプロフェンは臨床用量の約 1/12 に相当) 以上で、アスピリン (10、30、100 及び 300 mg/kg) では 100 mg/kg (臨床用量の約 1~5 倍) 以上で胎児動脈管収縮作用が認められた。

③ モルモット光毒性試験及び光アレルギー試験 (4.2.3.7.7.3~4)

NSAID の中には、光線過敏症を引き起こす薬剤のあることが報告されていることから、Hartley モルモットを用いた光毒性及び光アレルギー性試験が行われた。

モルモット経口投与光毒性試験 (T-614P : 0、1.5、3.75、7.5、15 及び 30 mg/kg) では、3.75 mg/kg 以上で皮膚の紅斑がみられた。本薬の光毒性は、臨床用量比で比較すると、対照物質として用いたナプロキセンとほぼ同程度であり、クロルプロマジンより弱いと考えられた。一方、モルモット経口投与光アレルギー性試験 (T-614P : 1.5、15 及び 30 mg/kg) では、いずれの投与群にも光アレルギー性は認められなかった。

④ ウサギ 3 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.7.5)

消化管及び腎臓に対する障害作用を検討するため、NZW ウサギに本薬 (T-614P) 0、10 及び 30 mg/kg を 3 週間経口投与したとき、30 mg/kg/日群の雄 1/6 例が体重、摂餌量及び摂水量の減少により投与 16 日に切迫屠殺された。切迫屠殺例には、盲腸粘膜の出血、BUN 及びクレアチニンの増加がみられたが、腎臓の組織に異常はみられなかった。生存例では、10 mg/kg/日群以上の雄でクレアチニンの増加がみられ、30 mg/kg/日群の雄で体重、摂餌量及び摂水量の減少、胃潰瘍並びに胃潰瘍に関連すると考えられる血液学的及び血液化学的検査値等の変化がみられたが、腎臓の組織に異常はみられなかった。30 mg/kg/日群の雌でも体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少並びに体重増加抑制に関連すると考えられる血液化学的検査値等の変化がみられたが、消化管及び腎臓の組織に異常はみられなかった。

以上の結果より、無毒性量は、雄では 10 mg/kg/日未満、雌では 10 mg/kg/日と判断されている。

⑤ MTX との併用によるラット 1 ヶ月反復経口投与毒性試験 (参考資料:4.2.3.7.7.20)

雌 SD ラットに本薬 (T-614P) 0、10 又は 30 mg/kg/日と、MTX 0、7.5 又は 25 mg/kg/週を組み合

わせる併用で1ヵ月間経口投与した。本薬10 mg/kg/日とMTX 25 mg/kg/週を併用投与した群、並びに本薬30 mg/kg/日とMTX 7.5又は25 mg/kg/週を併用投与した群においては、MTXに起因する骨髄抑制の軽度な増強又は回復の遅延が認められたものの、併用による新たな毒性の発現は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の単独投与時の毒性について

①赤血球パラメータの変化について

機構は、反復投与毒性試験において、サルでは便潜血等の出血所見が認められない用量においても赤血球パラメータの変化が認められること、ラットでは赤血球数増加傾向がみられるのに対しサルでは減少傾向等と動物により所見が相違していること等を踏まえ、これらの所見が消化管出血に起因するものと結論されていることについて、消化管出血以外の要因についても考察し、妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、血液パラメータの変動の原因としては造血障害及び溶血が考えられるが、造血障害については、i)ラット3ヵ月間及び6ヵ月間反復投与毒性試験において骨髄細胞百分率及び骨髄の病理組織学的検査に異常は認められず、白血球数及び血小板数に変動が認められなかったこと、ii)サル3ヵ月間及び12ヵ月間反復投与毒性試験においても骨髄有核細胞数及び骨髄の病理組織学的検査に異常は認められず、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの減少が認められたものの、白血球数及び血小板数に変動が認められなかったこと等から、造血障害が関与している可能性は低いと考えられることを説明した。また、溶血についても、i)ラット及びサルのいずれの反復投与毒性試験においても総ビリルビンの増加が認められたが、サルではLDHの増加は認められず(ラットについては未測定)、ラット及びサルのいずれにおいてもヘモジデロシスは認められなかったこと、ii) *in vitro* での本薬及びM2のウサギ赤血球に対する直接的な溶血作用は極めて弱く、O型ヒト赤血球を用いた試験管内直接抗グロブリン反応も陰性であったこと、iii)サル肝ミクロソームを用いた検討により、本薬、M1及びM2によるビリルビンのグルクロン酸抱合に対する阻害効果が認められており、総ビリルビンの増加はこれに起因すると考えられること等から、溶血が関与している可能性は低いと考えられることを説明した。その上で申請者は、サルの反復投与毒性試験において便潜血が認められない用量において赤血球数の減少が認められた理由については、病理学的に明確にできない程度の軽度の障害が消化管に存在し、断続的な出血が生じたと考えられること、またラットにおいて3ヵ月間反復投与毒性試験でヘマトクリット及びMCVの増加、6ヵ月間試験では赤血球数及びヘマトクリットの増加がみられ、3ヵ月間試験ではMCHCの減少、6ヵ月間試験ではMCHの減少がみられるといった一見矛盾した赤血球パラメータの変動が認められた理由については、3及び6ヵ月間試験ともに血球の形態異常と血清鉄の減少がみられ、さらに3ヵ月間試験では脾臓の髓外造血の亢進と網赤血球数の増加傾向がみられていることを勘案すると、消化管からの出血及び鉄吸収の減少による鉄欠乏状態に骨髄あるいは髓外での代償性の造血が加わり、上記のような赤血球パラメータの変動をきたしたのと考えられる旨を説明した。

②消化管障害について

機構は、反復投与毒性試験において低用量から消化管障害が認められていることを踏まえ、申請用

法・用量におけるヒトでの消化管障害の発現リスクについて考察するよう求めた。

申請者は、ラット 6 ヶ月反復経口投与試験で消化管のびらんが 10 mg/kg/日群以上でみられ、サル 12 ヶ月反復経口投与試験においても、10 mg/kg/日群以上で消化管からの出血に起因すると考えられる貧血がみられており、これらの事象に対するヒト臨床推奨用量での安全域を AUC をもとに算出した場合には、ラットで 2.2～2.4 倍（ラット 6 ヶ月反復経口投与試験の 3 mg/kg/日群の AUC_{0-24hr} は 53.3～58.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、ヒト臨床推奨用量である 1 回 25 mg を 1 日 2 回投与での AUC_{0-24hr} は 24.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）、サルで 1.5～1.6 倍（サル 12 ヶ月反復経口投与試験の 2 mg/kg/日群の AUC_{0-24hr} は 37.5～39.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）となること、一方、消化管潰瘍についてはラット 3 ヶ月反復経口投与試験の 300 mg/kg/日群以上でみられたが、ラット 6 ヶ月試験の 100 mg/kg/日群（最高用量）及びサル 12 ヶ月試験の 50 mg/kg/日群（最高用量）ではみられておらず、潰瘍形成に対する安全域は、ラットで 18～27 倍（ラット 6 ヶ月反復経口投与試験の 100 mg/kg/日群の AUC_{0-24hr} は 431.4～647.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）、サルで 8～11 倍（サル 12 ヶ月反復経口投与試験の 50 mg/kg/日群の AUC_{0-24hr} は 196.8～257.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）となることを説明した。その上で申請者は、非臨床試験からは潰瘍等の重篤な消化管障害に対する安全域は 8 倍以上と結論されるが、臨床試験でも潰瘍等の発現が報告されていることを踏まえ、本剤の臨床使用に際しては消化管障害の発現に十分な注意が必要と考える旨を回答した。

③光毒性について

機構は、本薬では光毒性が認められていること、臨床試験において GCP 不適合症例（カルテの確認が不可）ではあるが光線過敏症の発現（50 mg/日投与 1 例）が報告されていることを踏まえ、臨床現場における注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、臨床試験における光線過敏症の発現例は症状が軽度であり、本剤の投与が継続され発現後 96 日で消失したことを説明し、発現頻度、重症度を考慮すれば、臨床使用に際し特に懸念されるものではないと考えるが、光毒性試験の結果を踏まえ、添付文書等において注意喚起を図る旨を説明した。

機構は、以上の回答をおおむね了解するが、本薬については PG 産生抑制作用に関連する可能性のある胃腸障害、腎障害等が発現しており、臨床使用に際しては留意が必要と考える。また、生殖発生毒性試験では、臨床用量に近い低用量で胎児、生殖等への影響が認められていることから、申請者の見解のように、妊婦及び妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌にするとともに、妊娠を希望する女性への投与についてもそのリスク・ベネフィットを慎重に判断する必要があると考える。

（2）本薬と MTX の併用投与時の毒性について

機構は、MTX 併用毒性試験成績を踏まえ、臨床使用における本薬と MTX の併用投与によるリスクについて考察するよう求めた。

申請者は、本薬及び MTX の排泄経路の違い等から両薬剤間での薬物相互作用の可能性は低いと考えられることから、本薬及び MTX 単独投与時の血中濃度に基づき、併用投与毒性試験及び

臨床での併用投与時の暴露量を推定して、併用投与時のリスクを以下のように説明した。

ラットにおける併用投与毒性試験において本薬 10 mg/kg/日と MTX 25 mg/kg/週を併用投与した群では体重増加抑制傾向及び骨髓有核細胞の減少が認められたが、いずれも軽度な変化であり、MTX の骨髓毒性が併用投与によって増強することではなく、併用投与による新規の毒性の発現も認められなかったこと、本試験で本薬 10 mg/kg と MTX 25 mg/kg/週を併用投与した群における本薬未変化体の AUC_{0-24hr} (207.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は臨床において本薬 50 mg/日を投与した時に想定される AUC_{0-24hr} (24.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) ⁵ の 8.5 倍であり、またラットにおいて MTX 25 mg/kg/週を投与した時に想定される AUC (1930~2603 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$) ⁶ は臨床において MTX の最大用量 16 mg/週を投与した時に想定される AUC_{0-24hr} (1450~1500 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$) ⁷ の 1.3~1.8 倍であったことから、臨床において本薬と MTX の併用により造血障害の増強及び新規の毒性が発現する可能性は低いと考える。

機構は、毒性学的には、本薬と MTX の併用投与により各単剤投与に比較して大きな問題が生じる可能性は低いものと判断した。

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要

<提出された資料の概略>

(1) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

本剤の開発の過程では、製剤として 2 種の処方 (PhI 処方と PhII 処方) 錠剤、原薬として 2 種 (■ T-614P と ■ T-614NP) が用いられた。また 5 種の含量違いの錠剤 (25 mg 錠、37.5 mg 錠、50 mg 錠、75 mg 錠及び 100 mg 錠) が使用された。本項では、「T-614P, PhI 処方」の 25 mg 錠と「T-614NP, PhI 処方」の 25 mg 錠の生物学的同等性を検討した試験成績 (5.3.1.2.1) 及び「T-614NP, PhII 処方」の高溶出性製剤と低溶出性製剤の生物学的利用性を検討した試験成績 (5.3.1.2.2) が提出された。なお、「T-614P, PhI 処方」の 25 mg 錠と「T-614P, PhII 処方」の 25 mg 錠の同等性、「T-614P, PhII 処方」の 25 mg 錠と「T-614NP, PhII 処方」の 25 mg 錠の同等性及び含量違い製剤間の同等性に関しては、「2. 品質に関する資料」に記載している。

血漿中薬物濃度は、HPLC-UV 法若しくは HPLC-蛍光法により測定され、定量下限は臨床第 I 相試験、生物学的同等性試験に関しては、未変化体 0.02 $\mu\text{g/mL}$ 、M1、M2、M4 及び M5 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 、M3 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 、生物学的利用性試験に関しては未変化体及び M1~M5 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 、高齢者試験及びトランスアミナーゼ試験に関しては未変化体、M1 及び M2 0.002 $\mu\text{g/mL}$ であった。

(2) 処方変更製剤の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1<19■年■月~19■年■月>)

日本人健康成人男性 (12 例、20~26 歳) を対象に、「T-614P, PhI 処方」の 25 mg 錠 (標準製剤)

⁵ 本薬 25 mg を 1 日 2 回、14 日間反復経口投与した時 (CTD 5.3.3.3.1) の最終投与後の未変化体の AUC_{0-12hr} を 2 倍にして算出した値。

⁶ ラットに MTX 2.5、5 及び 30 mg/kg 投与時の未変化体の AUC_{0-4} (Kramer JA et al. *Toxicol Pathol.* 38: 452-471, 2010、Lin SP et al. *J Agric Food Chem.* 57: 1854-1859, 2009、Kuroda T et al. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 26: 227-234, 2001) をそれぞれ 10 倍、5 倍及び 0.83 倍にして算出した値。

⁷ MTX 2 mg 投与時の未変化体の AUC_{0-24hr} を 8 倍にして算出した値。

と「T-614NP, PhII 処方」の 25 mg 錠（試験製剤）をクロスオーバー法により投与したとき、 $C_{\max}$ 及び AUC の平均値の相対差及び 95%信頼区間はそれぞれ 1.29%[-6.96, 9.55]及び 1.67%[-5.67, 9.01]であり、試験実施当時の生物学的同等性試験における同等性の判断基準⁸である「 $C_{\max}$ 及び AUC について両製剤間の差の 95%信頼区間が±20%以内であること」を満たしていたことから、両製剤は処方の違い及び██████の██████に関係なく、生物学的に同等であると判断された。なお、現在の生物学的同等性の判断基準に従って再解析した場合にも、 $C_{\max}$ 及び AUCt の平均値の比及び 90%信頼区間（試験製剤/標準製剤）は、0.99 [0.923, 1.070] 及び 0.99 [0.930, 1.055] であり、生物学的同等性が示された。

（3）高溶出性製剤と低溶出性製剤の生物学的利用性試験（5.3.1.2.2<19██年██月～19██年██月>）

日本人健康成人男性（12 例、21～27 歳）を対象に、高溶出性製剤（Lot ██████、溶出率 $D_{\text{HPL}} = \text{██}\%$ ）と低溶出性製剤（Lot ██████、溶出率 $D_{\text{HPL}} = \text{██}\%$ ）の 25 mg 錠をクロスオーバー法により投与したとき、 $C_{\max}$ 及び AUC の平均値の相対差及び 90%信頼区間はそれぞれ-15.60% [-25.16, -6.05] 及び-5.23% [-14.08, 3.63] であり、AUC については、試験実施当時の生物学的同等性試験のガイドラインを参考に設定した同等性の判定基準「90%信頼区間が±20%以内」を満たしていたが、 $C_{\max}$ については基準を外れていた。なお、現在の生物学的同等性の判断基準に従って再解析した場合にも、結果は同様であった。

（ii）臨床薬理の概要

国内で実施された健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.1: 単回投与試験、反復投与試験、食事の影響の検討試験）、高齢者を対象とした試験（5.3.3.3.1: 高齢者試験）、RA 患者を対象とした第 III 相試験（5.3.5.2.5: トランスアミナーゼ試験）において、薬物動態を検討した試験成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績も提出された。

（1）ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清、4%ヒト血清アルブミン（HSA）及び 0.09%ヒト α_1 -酸性糖蛋白（ヒト α_1 -AGP）溶液に ^{14}C 標識体、 ^{14}C 標識 M1 及び ^{14}C 標識 M2 を 0.3～30 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したとき、ヒト血清における蛋白結合率はそれぞれ 93.0～93.2%、95.7～96.1%及び 88.6～90.4%、4% HSA ではそれぞれ 92.2～93.0%、94.6～95.3%及び 87.6～89.2%、0.09%ヒト α_1 -AGP ではそれぞれ 3.2～10.5%、11.2～18.3%及び 2.3～8.6%であったことから、本薬のヒト血清における主な結合蛋白はアルブミンであると考えられた。また、4% HSA において ^{14}C 標識体、 ^{14}C 標識 M1 及び ^{14}C 標識 M2 の蛋白結合定数はそれぞれ 4.27×10^4 、 3.00×10^4 及び 1.52×10^4 (mol/L)⁻¹であった。（5.3.2.1.1）

ヒトの洗浄赤血球及び全血に ^{14}C 標識体、 ^{14}C 標識 M1 及び ^{14}C 標識 M2 を 0.3、3 及び 30 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したとき、ヒト洗浄赤血球における血球移行率は 52.0～60.2%であった。またヒ

⁸ 処方変更製剤の生物学的同等性試験は「生物学的同等性に関する試験基準」（「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について」＜昭和 55 年 5 月 30 日付け薬審第 718 号、厚生省薬務局審査課長通知通知＞別表 2）及び「生物学的同等性の試験方法についての解説」（江島昭他、*医薬品研究* 13: 1106-1119, 1982）を参考に実施された。

ト全血における血球移行性は¹⁴C 標識体及び¹⁴C 標識 M2 で2.5～10.9%とヒト洗浄赤血球の場合より低く、¹⁴C 標識 M1 は0.7～3.1%とほとんど移行しなかった。(5.3.2.1.2)

ヒト肝ミクロソームに CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の標準基質、並びに 0 (対照)、1、10 及び 100 µmol/L の本薬又は代謝物 (M1、M2、M3、M4 及び M5) を添加し、各標準基質の代謝活性を算出することにより、本薬及び代謝物の CYP 活性に対する阻害作用を検討したところ、各濃度の本薬及び代謝物添加時の CYP1A2、2B6、2C9、2D6、2E1 及び 3A4 の代謝活性は対照群の 81.9～114.0%であり、阻害作用を示さなかった。一方、1 及び 10 µmol/L の本薬及び代謝物添加時の CYP2C9 の代謝活性は対照群の 84.7～104.9%であったが、100 µmol/L 添加時では 49.6～80.7%に低下し、代謝活性の阻害傾向が認められた。なお、「薬物相互作用の検討方法について」(平成 13 年 6 月 4 日付け医薬審発第 813 号、厚生労働省医薬局審査管理課長通知)を参考に生理学的モデルに基づき推定した肝臓中の最大非結合型薬物濃度と本試験で得られた 50%阻害濃度 (IC₅₀) を比較したところ、未変化体及び M2 の IC₅₀ は肝臓中最大非結合型薬物濃度のそれぞれ約 8.7 倍及び約 11 倍に相当すると見積もられ、本剤と CYP 2C9 で代謝される薬剤との併用により薬物相互作用が生じる可能性は低いと考察されている。(5.3.2.2.2)

ヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) を用いて本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討した結果、本薬は CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 を介して M4 に、CYP2B6、2C19、2D6 及び 3A4 を介して M5 に代謝された。なお、NADPH 生成系の有無に関わらず全分子種において M1 が生成し、CYP2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 においては NADPH 生成系存在下で M1 の生成が増加した。CYP2E1 では M1 以外の代謝物の生成は認められなかった。(5.3.2.2.1)

ヒト肝ミクロソームに¹⁴C 標識体、¹⁴C 標識 M1 及び¹⁴C 標識 M2 を 100 µmol/L で添加したとき、¹⁴C 標識体及び¹⁴C 標識 M2 から¹⁴C 標識 M1 が生成し、また¹⁴C 標識 M1 から未知代謝物が生成した。この未知代謝物がヒト特異的に産生されるか否かを検討するため、¹⁴C 標識 M1 をヒト肝ミクロソームに添加し、その代謝物をラット、イヌ及びサル肝ミクロソーム系での代謝物と比較した結果、¹⁴C 標識 M1 から生成した代謝物はラット、イヌ及びサル肝ミクロソームにおいても生成し、ヒト特異的ではないと結論された。(5.3.2.2.4)

ヒト肝ミクロソーム蛋白に¹⁴C 標識体 (2～100 µmol/L) を添加し、高分子共有結合物の生成の有無を検討したところ、不可逆的な蛋白結合率は 2%以下であった。また、ヒト肝ミクロソーム又は S9 分画をあらかじめ蛋白変性処置し、¹⁴C 標識体 (25 µmol/L) を添加したときの不可逆的な蛋白結合率は 0.78～1.12%であり、変性処置による差は認められなかった。(5.3.2.2.3)

(2) 健康成人での検討 (5.3.3.1.1: 臨床第 I 相試験<19■■年■■月～19■■年■■月>)

1) 単回経口投与試験

日本人健康成人男性 (20～26 歳、各 6 例) を対象として、本剤 (T-614P、PhI 処方) 25 mg (25 mg 錠×1)、50 mg (25 mg 錠×2)、100 mg (100 mg 錠×1) 及び 200 mg (100 mg 錠×2) を食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体、代謝物 M1 及び M2 の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、それぞれの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い上昇した。未変化体及び M1 の

$t_{1/2}$ はそれぞれ 5.29～7.05 時間及び 36.0～47.2 時間と投与量に関係なくほぼ一定であったが、M2 の $t_{1/2}$ は投与量の増加に伴い延長する傾向が認められた。未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC について、体重 60 kg に基準化して投与量との関係を検討したところ、いずれも投与量にほぼ比例して増加した。

表 2 日本人健康成人に本剤を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
未変化体	25	1.01 ± 0.16	3.5 ± 0.8	6.36 ± 0.95	11.2 ± 1.3
	50	1.81 ± 0.37	3.3 ± 0.5	5.79 ± 1.01	19.8 ± 6.9
	100	3.42 ± 0.75	4.5 ± 2.2	5.29 ± 0.48	36.1 ± 8.4
	200	8.26 ± 2.15	3.5 ± 0.5	7.05 ± 2.26	94.6 ± 24.5
M1	25	0.08 ± 0.02	13.3 ± 5.5	$47.2\pm20.4^{1)}$	$6.31\pm1.81^{1)}$
	50	0.11 ± 0.02	10.7 ± 2.1	36.0 ± 10.7	5.89 ± 2.22
	100	0.21 ± 0.05	12.3 ± 6.3	47.2 ± 28.5	15.5 ± 8.4
	200	0.47 ± 0.14	11.3 ± 6.9	38.8 ± 11.6	34.6 ± 15.9
M2	25	0.51 ± 0.13	20.0 ± 6.2	$31.0, 21.2^{2)}$	$24.0, 18.1^{2)}$
	50	0.85 ± 0.27	18.0 ± 6.6	$33.8\pm8.6^{3)}$	$42.3\pm11.2^{3)}$
	100	1.44 ± 0.26	17.3 ± 7.4	37.0 ± 15.5	106 ± 44
	200	3.93 ± 0.87	20.0 ± 6.2	45.8 ± 13.0	322 ± 105

n=6、1) n=4、2) n=2、3) n=3

AUC 及び $t_{1/2}$ は、25、50 mg 群では 48 時間、100、200 mg 群では 168 時間までの血漿中濃度より算出した。

また、投与後 24 時間までの未変化体、M1、M2、M3 及び M4 の累積尿中排泄率の合計は投与量の 11.2～13.8%であった。尿中には主に M4 及び M3 として排泄され、未変化体の排泄率は 0.0615～0.114%であった。M5 はすべての投与量において測定不能であった。

2) 反復経口投与試験

日本人健康成人男性 (20～24 歳、薬物動態評価例 3 例) を対象として、本薬 (T-614P, PhI 処方) 100 mg (100 mg 錠×1) を 1 日 2 回 14 日間食後に反復投与し、未変化体及び代謝物の薬物動態を検討したとき、投与後 14 日目の血漿中濃度は M2 が最も高い濃度を示し、次いで未変化体、M1、M4、M3、M5 の順であった。投与後 1 日目及び 14 日目の血漿中未変化体、代謝物 M1 及び M2 の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、未変化体では投与後 4 日目以降、M1 及び M2 では 8 日目以降に定常状態に達すると推測された。

表 3 本剤 100 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与時の薬物動態パラメータ

化合物	投与日	$C_{(12)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _(0→12) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	$C^{\text{day14}}_{(0)}/C^{\text{day1}}_{(12)}$
未変化体	1 日目	1.58 ± 0.30	4.53 ± 0.75	33.8 ± 7.1		
	14 日目	2.83 ± 0.68	5.92 ± 0.97	51.7 ± 9.0	65.8 ± 42.8	1.78 ± 0.12
M1	1 日目	0.35 ± 0.11	0.35 ± 0.11	2.74 ± 0.86		
	14 日目	1.89 ± 0.54	2.26 ± 0.64	25.5 ± 6.9	25.6 ± 11.9	5.58 ± 1.42
M2	1 日目	1.83 ± 0.38	1.83 ± 0.38	11.9 ± 2.9		
	14 日目	8.59 ± 2.33	9.82 ± 2.73	111 ± 29	40.4 ± 10.1	4.67 ± 0.86

n=3、14 日目の $t_{1/2}$ は投与後 168 時間までの血漿中濃度より算出した。

また、投与 14 日後 48 時間までの累積尿中排泄率は、未変化体が $0.146\pm0.010\%$ 、M1 が 0.917

±0.093%、M2 が 0.541±0.070%、M3 が 3.60±0.31%、M4 が 12.8±1.4%であり、合計で 18.0±1.3%であった。

3) 食事の影響試験

日本人健康成人男性（21～24 歳、6 例）を対象として、本薬（T-614P, PhI 処方）100 mg（100 mg 錠×1）を食後及び空腹時に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に食事が及ぼす影響を検討したとき、未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC について、空腹時投与に対する食後投与時の幾何平均の比と 90%信頼区間は、それぞれ 1.12 [0.978, 1.29] 及び 1.06 [0.921, 1.21] であり、 $C_{\max}$ の 90%信頼区間は生物学的同等性の許容域をわずかに超えたものの、AUC の 90%信頼区間は生物学的同等性の許容域内であったことから、本薬の薬物動態は食事による影響を受けないものと考えられた。

（3）高齢者における検討（5.3.3.3.1: 高齢者試験＜20 年 月～20 年 月＞）

日本人健康非高齢者 7 例（20～25 歳）及び健康高齢者 7 例（65～77 歳）を対象に、本剤（市販製剤）25 mg を食後に単回経口投与し、その後休薬期間（72 時間）をおいた後、本剤 25 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態が検討された。単回投与時では、未変化体は非高齢者群及び高齢者群ともに投与後約 4 時間で $C_{\max}$ （非高齢者群：1.17±0.18 µg/mL、高齢者群：1.12±0.13 µg/mL）に達した。それぞれの $t_{1/2}$ は 17.7±4.2 時間及び 10.4±3.2 時間であった。未変化体の AUC は非高齢者群で 11.3±2.4 µg·hr/mL、高齢者群で 13.2±3.0 µg·hr/mL であり、高齢者群が非高齢者群より高い値を示したが、その差は大きなものではなかった。未変化体のその他のパラメータ及び M1、M2 に関するパラメータは非高齢者と高齢者でほぼ同様であった。非高齢者の未変化体の $t_{1/2}$ が高齢者に比べて長い値を示した原因は、高齢者の血漿中薬物濃度が高く推移したため、本試験の測定時間内では非高齢者でみられた 2 相目の消失相を確認できなかったためと考えられた。反復投与時の最終投与後の非高齢者群及び高齢者群における薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、高齢者における未変化体及び代謝物の血漿中濃度は非高齢者に比べてやや高値を示した。また、反復投与時の最終投与後 24 時間までの全化合物の総投与量に対する累積尿中排泄率は、非高齢者（20.9±5.6%）と高齢者（19.6±6.7%）で同程度であり、いずれも主に M4 及び M3 として排泄された。

表 4 本剤 25 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したときの
非高齢者及び高齢者における薬物動態パラメータ

		$C_{\min}$ (µg/mL)	$C_{\max}$ (µg/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC _(0→12) (µg·h/mL)	$t_{1/2}^{1)}$ (hr)	$C_{\text{day}14}^{(0)}$ / $C_{\text{day}1}^{(12)2)}$
未変化体	非高齢者	0.590±0.187	1.60±0.34	3.3±1.0	12.2±2.8	73.3±15.6	1.50±0.38
	高齢者	0.906±0.318	1.72±0.46	3.9±0.7	14.3±3.8	61.8±17.9	1.95±0.50
M1	非高齢者	0.489±0.153	0.537±0.185	3.3±1.5	5.58±1.76	43.5±13.1	6.79±2.37
	高齢者	0.634±0.180	0.637±0.181	0.6±1.5	6.52±1.82	43.4±10.6	9.51±2.41
M2	非高齢者	2.81±1.08	2.97±1.10	3.3±1.5	33.0±12.5	52.8±11.5	6.38±2.18
	高齢者	3.39±1.49	3.43±1.50	0.6±1.5	37.6±16.8	55.2±12.2	8.89±2.48

n=7

1) 最終投与後 168 時間までの血漿中濃度より算出した

2) 最終投与直前の血漿中濃度を単回投与 12 時間後の血漿中濃度で除した値

(4) 患者における検討

1) トランスアミナーゼ試験における血漿中薬物濃度トラフ値 (5.3.5.2.5: トランスアミナーゼ試験<20 年 月～20 年 月>)

AST 又は ALT が正常域を軽度逸脱した患者 2 例を含む日本人 RA 患者 (34～69 歳、18 例) を対象に本剤投与が AST 又は ALT の変動に及ぼす影響を検討した試験において、未変化体及び代謝物の血漿中薬物濃度トラフ値が測定された。

本剤 (市販製剤) 25 mg/日 (朝食後分 1) を初期用量として 4 週間投与し、その後 50 mg/日 (朝・夕食後分 2) に増量し 5 週目以降 16 週まで反復投与したとき、未変化体、M1 及び M2 の平均血漿中薬物濃度トラフ値は 6 週目以降安定した推移を示した。

投与開始時の AST 又は ALT いずれかが軽度逸脱であった 2 例において、未変化体及び M1 のトラフ値は他の症例に比べ高濃度で推移したが、2 例とも投与期間を通じて AST 及び ALT の増加はみられず、投与終了時には投与開始時よりも低値であった。また、投与期間中に AST 又は ALT 増加は 4 例にみられ、このうち 1 例では投与 6 週以降、血漿中薬物濃度トラフ値は他の症例に比べ高濃度で推移したが、他の 3 例においては AST 又は ALT 増加とトラフ値との間に一定の関係は認められなかった。

2) 初期第Ⅱ相試験における血漿中薬物濃度 (5.3.5.2.2 <19 年 月～19 年 月>) (参考資料)

RA 患者を対象に、本剤 25 又は 50 mg/日の初回投与後、忍容性を確認しながら 75 mg/日まで増量し 12 週間経口投与した際の薬物動態が、50 及び 75 mg/日投与時の投与 3～4 時間後 (未変化体の T_{max} 付近) での採血が可能であった 7 例について検討された⁹。50 mg/日投与時の未変化体、M1 及び M2 の血漿中薬物濃度について、高齢者試験において健康高齢者に 50 mg/日を 14 日間投与したときの C_{max} と比較した結果、両者の血漿中薬物濃度に大きな相違はないものと考えられた。

<審査の概略>

(1) 高齢者における本剤の薬物動態について

機構は、高齢者における本薬の血漿中薬物濃度が非高齢者と比較して高値を示していることから、高齢者への投与時の用量調節等の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、反復投与時の未変化体、M1 及び M2 の C_{max} 及び AUC は非高齢者に比べ高齢者でやや高い値であったものの、両群ともに個体間変動が大きく、大きな分布の重なりがみられていること、また申請用法・用量で実施された試験 (漸増法試験、比較試験、長期投与試験) において高齢者と非高齢者の有効性及び安全性に大きな差が認められなかったこと (長期投与試験における ACR20¹⁰改善率: 高齢者 48.4%<15/31 例>、非高齢者 46.6%<54/116 例>、長期投与試験 28

⁹ これらの症例は薬物動態試験の実施が契約書に記載がない又は薬物動態試験の実施について患者の同意が取得されていないことから GCP 不適合とされ、薬物濃度データは不採用として取り扱われている。

¹⁰ 米国リウマチ学会が定めた基準で、疼痛関節数及び腫脹関節数が 20 %以上改善し、かつ 1. 患者による疼痛評価、2. 患者による全般評価、3. 医師による全般評価、4. MHAQ、5. CRP 又は ESR の 5 項目のうち 3 項目以上で 20%以上の改善が認められた場合 ACR 基準 20%改善と定義。 50%及び 70%改善も同様に定義。

週集計時の副作用発現率：高齢者 52.8%＜67/127 例＞、非高齢者 52.5%＜211/402 例＞）から、高齢者における減量の必要性はないものとする旨を説明した。なお、添付文書においては高齢者で血漿中薬物濃度が高くなる可能性について記載し、注意喚起を図る旨の説明がなされた。

機構は、現時点では以上の回答を了承するが、本剤の副作用発現には用量依存的な傾向がみられており、高齢者では低体重の患者が比較的多いと想定されること等を踏まえ、高齢者における本剤投与時の安全性及び有効性については、製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。

（２）薬物相互作用について

機構は、ラット薬物相互作用試験ではシメチジン又はフェノバルビタールの前投与により本薬の AUC がそれぞれ約 2 倍又は約 1/2 に変動していることを踏まえ、臨床におけるこれら薬剤との併用時の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット薬物相互作用試験におけるシメチジン及びフェノバルビタールの曝露量は、AUC に基づく比較では臨床曝露量のそれぞれ約 4 倍及び約 5 倍に相当し、臨床曝露量においてはその影響はより小さくなるものと考えられること、また、本薬の未変化体から M1 への代謝には加水分解酵素及び CYP が、M1 から M2 への代謝には *N*-アセチル転移酵素、また未変化体から M4 への代謝、M2 から M3 への代謝には主に CYP が関与することが示唆されているが、*in vitro* 代謝試験の結果から CYP の寄与は 5%程度と考えられ、さらに関与する分子種は主に CYP1A2 及び 3A4、他に CYP2B6、2C9、2C19 及び 2D6 と多種に及ぶことを勘案すると、本剤が代謝による薬物相互作用を受ける可能性は低いものと考えられることを説明した。

機構は、本剤と相互作用を引き起こす可能性のある薬剤並びに関節リウマチ及びその合併症の治療に用いられる薬剤と本剤との薬物相互作用について説明するよう求めた。

申請者は、上述のとおり、本剤が代謝による薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられ、一方未変化体及び代謝物は高濃度（100 $\mu\text{mol/L}$ 以上）では CYP2C9 阻害作用を有することが示唆されているものの、臨床用量における血漿中薬物濃度を考慮すると臨床上的の問題となる可能性は低いと考えられることを説明した。また、蛋白結合における薬物相互作用に関しては、本剤を臨床用量で投与した際の血漿中非結合型濃度と本薬の主な結合蛋白と推定される血清アルブミンとの結合定数を考慮すると、本薬が他剤の蛋白結合に対して影響を及ぼす可能性は小さいと考えられるものの、アルブミンとの結合サイトを共有する薬剤のうち、非結合型薬物濃度とアルブミンとの解離定数の比が大きい薬剤との併用時には、一過性に本薬の非結合型濃度が上昇する可能性があり、注意を要すると考えることを説明した。なお申請者は、臨床試験で併用された NSAID 及びステロイド、並びに主要な合併症（高血圧症、骨粗しょう症、慢性胃炎、糖尿病、不眠症及び高脂血症）治療薬について、代謝関連 CYP、蛋白結合等の情報をもとに本剤との薬物動態学的相互作用の可能性を検討した結果、本薬と比べ非結合型薬物濃度とアルブミンとの解離定数の比が大きく、蛋白結合に関連した相互作用の可能性が示唆された NSAID のナプロキセン及びナブメトンを除き、相互作用が生じる可能性は低いと推測されたこと、また臨床試験におけるナプロキセン（14 例）及びナブメトン併用例（21 例）ではそれぞれ各 1 例に重篤な副作用（播種性血管内凝

固、血小板数減少及び肝機能障害 NOS（本剤 75 mg 投与例）、及び直接ビリルビン・AST・ALT・ALP・ γ -GTP 増加、倦怠感及び食欲不振（本剤漸増法投与例）が認められたものの、併用例での副作用発現率（それぞれ 57.1%＜8/14 例＞及び 61.9%＜13/21 例＞）は全体群（57.9%＜462/798 例¹¹>）と大きな差異はなかったことなどから、現時点ではこれら薬剤との併用に特に注意を要する必要はないものとする旨を説明した。

機構は、ナプロキセン及びナブメトン併用例で重篤な副作用が発現した症例について、薬物相互作用が生じた可能性は否定できないと思われ、臨床試験における併用例は限られていることから、今後ともこれら薬剤との併用時の影響について注意していく必要があると考える。また、前述のとおり、相互作用等による本薬の血中濃度の上昇には十分な注意が必要と考えられ、臨床現場では種々の薬剤との併用が想定されることも勘案すると、併用薬が本剤の安全性及び有効性に与える影響については、製造販売後調査等でさらに検討が必要であると考えられる。

（iii） 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された臨床試験結果の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、RA 患者を対象とした第Ⅱ相パイロット試験（E26）、初期第Ⅱ相試験（E27）、第Ⅱ相用量設定試験（E24）、第Ⅱ相漸増法試験（E28）、第Ⅲ相比較試験（E25）、第Ⅲ相トランスアミナーゼ試験（E30）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（E29）、並びに国内第Ⅲ相 MTX 併用試験（E25-1 及び 2）の成績が提出された。また、安全性評価資料として、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（E22）及び第Ⅲ相高齢者試験（E23）の成績が提出された。なおこれらの臨床試験の一部においては GCP 不適合の治験実施施設（2 施設）に組み入れられた症例及び診療録が保存されておらず GCP 不適合とされた症例（19 例）が存在するが、各臨床試験について、これらの症例の有効性及び安全性の解析対象からの削除は試験成績に大きな影響を与えないことが確認されている。

（1）国内第Ⅰ相臨床試験（5.3.3.1.1 E22＜19■■年■月～19■■年■月＞）

日本人健康成人男性（目標症例数 33 例、ステップⅠ：24 例＜各群 6 例＞、ステップⅡ：9 例＜本剤群 6 例、プラセボ群 3 例＞）を対象に、本剤を単回及び反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験（ステップⅠ）及び単盲検プラセボ対照試験（ステップⅡ）が実施された。用法・用量は、ステップⅠでは本剤 25 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg を朝食後に単回投与することとされ、25 mg 群より開始し安全性を確認しながら段階的に高用量群に移行することとされた。また、100 mg 群では食事の影響を確認するためクロスオーバー法により食後投与及び空腹時投与にて検討された。ステップⅡでは本剤 100 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝・夕食後に 14 日間経口投与することとされた。

総投与症例数 33 例全例が安全性解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、57.6%（19/33 例）38 件＜ステップⅠ：50.0%（12/24 例）21 件、ステップⅡ：77.8%（7/9 例）17 件＞に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認め

¹¹ 全試験の安全性解析対象例数

られなかった。

本剤群における因果関係の否定できない有害事象（副作用）（臨床検査値異常変動を含む）は 33.3%（10/30 例）15 件であり、ステップごとの事象はステップ I：25 mg<熱感及び β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加各 2 件、腹痛 NOS、咽喉痛 NOS、発熱、多汗及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加各 1 件>、50 mg<血中クレアチニン減少 1 件>、100 mg 群<無し>、200 mg 群<注意力障害 NEC 及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加各 1 件>、ステップ II： α_1 -グロブリン増加 2 件、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 1 件であった。

投与量別の有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現率は表 5 のとおりであった。

表 5 投与量別有害事象及び副作用発現率

	ステップ I（単回）				ステップ II（反復）	
	25 mg (n=6)	50 mg (n=6)	100 mg (n=6)	200 mg (n=6)	200 mg (n=6)	プラセボ (n=3)
有害事象	9 (66.7%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	8 (83.3%)	14 (83.3%)	3 (66.7%)
副作用	9 (66.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)

左側数字は発現件数、() 内は例数%

以上より申請者は、計画された用法・用量の範囲内において有害事象及び副作用発現率に投与量依存性は認められず反復投与においても増加傾向を認めないことから、日本人健康成人における本剤の安全性及び忍容性は許容できるものとする旨を説明している。

（２）国内前期第Ⅱ相パイロット試験（5.3.5.2.1 E26<19 年 月～19 年 月>）¹²

米国リウマチ学会（ACR）の診断基準（1958 年）を満たした 20 歳以上 70 歳未満の日本人 RA 患者（目標症例数 24 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を予備的に検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 100 mg/日（朝・夕食後分 2）とされ、投与開始 2 週間の時点で十分な効果発現が得られた場合には同用量を継続、無効かつ忍容性良好の場合には 150 mg/日（朝・夕食後分 2）へ増量とされ、さらに 2 週間後に効果の増大が期待される場合には 200 mg/日（朝・夕食後分 2）へ増量可能とされた。投与期間は計 6 週間と設定された。

GCP 不適合症例（診療録未保存）3 例を除く総投与症例数 19 例すべてが安全性解析対象とされ、本試験開始 2 日目に軽度の皮疹により中止した 1 例を除く 18 例が有効性解析対象とされた。

主要評価項目である有効性解析対象における医師の評価による最終全般改善度¹³における改善率（「改善」以上を達成した症例の割合）は 38.9%（7/18 例；「著明改善」3 例及び「改善」4 例）であり、「不変」5 例、「悪化」1 例であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 68.4%（13/19 例；随伴症状 10 例 21 件、臨床検査値異常変動 12 例 54 件）75 件に発現したが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は発熱、高度の肝機能障害（AST 及び ALT 上昇）及び汎血球減少（白血球減少、血小板減少）を併発した 1 例

¹² 本試験の有害事象等の名称は、医薬品副作用用語集（1996）の慣用語又は基本語に基づき表記した。

¹³ 治験終了時の全経過を治験薬投与開始時と比較し以下の 7 段階で評価：1. 著明改善、2. 改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. やや悪化、6. 悪化、7. 著明悪化

に認められ、因果関係は否定されなかった。重要な有害事象は 8 例に認められ、主な事象は消化器症状による中止 5 例、AST 及び ALT 上昇（100 IU/L 以上）3 例、ヘモグロビン減少（9.5 g/dL 以下）2 例であり、いずれも因果関係は否定されなかった。

副作用は 63.2%（12/19 例 62 件；随伴症状 8 例 18 件、臨床検査値異常変動 10 例 44 件）に認められ、主な事象は ALT 上昇 6 件、AST 上昇、ALP 上昇、ヘモグロビン減少各 5 件、赤血球減少及びヘマトクリット値減少、NAG 上昇各 4 件、心窩部痛、嘔気・嘔吐、肝機能障害、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇各 3 件等であった。

概括安全度¹⁴において「安全」と判定された症例は 47.4%（9/19 例）であり、「安全性に問題がある」及び「安全ではない」が各 3 例認められた。

有害事象による投与中止は、6 例（副作用発現 6 例）に認められた。

以上より申請者は、本剤は NSAID としての薬効を期待して開発を始めたが、本治験において NSAID では一般に改善が認められない炎症性パラメータ（CRP 及び赤沈）の改善が認められたことから、次相以降は DMARD として開発を進めることとしたこと、また本治験で用いた用量では副作用発現率が高く、安全性に問題があると判断したことを説明している。

（3）初期第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2 E27<19■■年■■月～19■■年■■月>）¹²

ACR の診断基準（1958 年）を満たし、一定の活動性を有する¹⁵ 20 歳以上 70 歳未満の日本人 RA 患者（目標症例数 36 例）を対象に、本剤の DMARD としての安全性及び有効性を予備的に検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 25 mg/日（分 1）又は 50 mg/日（分 1～2）の食後経口投与より開始し、4 週間ごとの評価により忍容性が良好かつ十分な効果が得られていないと判断される場合には 75 mg/日までの増量が可能とされた。また、隔日投与の場合には、100 mg/日以下とするよう設定された。投与期間は原則 12 週間とされ、患者の強い要望がある場合には 24 週間まで継続投与可能とされた。

GCP 不適合症例（診療録未保存）6 例を除く総投与症例数 35 例のうち、貧血の合併症により組み入れ対象として不適格と判明し投与 13 日後に中止した 1 例（当該症例は副作用及び臨床検査値異常を認めなかった）を除く 34 例が安全性解析対象（このうち概括安全度採用例及び随伴症状採用例は 34 例、臨床検査値異常変動採用例は 32 例）とされ、投与期間不足 5 例及びウォッシュアウト期間不足 1 例を除く 28 例が有効性解析対象とされた。

主要評価項目である有効性解析対象における最終全般改善度（全般改善度¹⁶及び患者の印象¹⁷を総合的に評価し、7 段階で評価）における改善率（「改善」以上を達成した症例の割合）は 57.1%

¹⁴ 治験薬投与中の副作用、重篤度、転帰等を考慮し以下の 4 段階で評価：1. 安全、2. ほぼ安全、3. 安全性に問題がある、4. 安全ではない

¹⁵ 以下の 5 項目中 3 項目以上の症状を有するもの：1. 運動痛又は圧痛の認められる関節数 6 個以上、2. 腫脹の認められる関節数 3 個以上、3. 朝のこわばり持続時間 30 分以上、4. 握力（左右の平均）男性 160 mmHg、女性 130 mmHg 以下、5. 血沈値（Westergren 法）21 mm/hr 以上

¹⁶ Lansbury のリウマチ活動性指数（握力、血沈値、活動性関節数、朝のこわばりの持続時間）、私のリウマチ日記（疼痛点数、日常生活動作）、CRP 及び免疫学的パラメータを総合し、本剤投与開始時と比較して以下の 7 段階で評価：1. 著明改善、2. 改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. やや悪化、6. 悪化、7. 著明悪化

¹⁷ 本剤投与開始時と比較して以下の 5 段階で評価：1：前より非常にいい、2：前よりいい、3：変わらない、4：前より悪い、5：前より非常に悪い

(16/28 例) であった。また、最終投与量別及び投与方法別の最終全般改善度はそれぞれ表 6、表 7 のとおりであった¹⁸。

表 6 最終投与量別の最終全般改善度 (12 週)

投与量 (mg/日)	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化 以下	計
25			2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	4
50	1 (8.3%)	6 (50.0%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	0	12
75		9 (75.0%)		3 (25.0%)	0	12
計	1 (3.6%)	15 (53.6%)	5 (17.9%)	7 (25.0%)	0	28

表 7 投与方法別の最終全般改善度 (12 週)

投与量 (mg/日)	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化 以下	計
25 →			2 (50.0 %)	2 (50.0 %)	0	4
25 → 50 (→75)		6 (66.7 %)	2 (22.2 %)	1 (11.1 %)	0	9
50 →	1 (16.7 %)	4 (66.7 %)		1 (16.7 %)	0	6
50 → 75		5 (55.6 %)	1 (11.1 %)	3 (33.3 %)	0	9
計	1 (3.6 %)	15 (53.6 %)	5 (17.9 %)	7 (25.0 %)	0	28

投与 12 週までに有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 73.5% (25/34 例 65 件；随伴症状 11 例 16 件、臨床検査値異常変動は 19 例 49 件) に認められ、2 例以上に認められた事象は表 8 のとおりであった。死亡例として脳出血 1 例が認められたが、因果関係は否定された。重篤な有害事象は 2 例（骨折 1 例、アナフィラキシーショック 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

表 8 2 例以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）(12 週集計)

	本剤群 (n=34)
蕁麻疹	2 (5.9)
ALP 上昇	6 (17.6)
ALT 上昇	5 (14.7)
AST 上昇	2 (5.9)
白血球増多	2 (5.9)
BUN 上昇	4 (11.8)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ上昇	8 (23.5)
血清 β ₂ ミクログロブリン上昇	2 (5.9)
尿蛋白陽性	2 (5.9)
尿中 β ₂ ミクログロブリン上昇	7 (20.6)

例数(%). n: 概括安全度採用症例数

投与 12 週までに副作用（臨床検査値異常を含む）は 38.2% (13/34 例) 25 件（BUN 上昇 4 件、蕁麻疹、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇各 2 件、頭痛、ヘモグロビン減少、発赤、かゆみ、下痢、発疹、毛髪脱落、肝機能障害、リンパ球減少、血清 β₂ ミクログロブリン上昇、尿中 β₂ ミクログロブリン上昇、カリウム上昇、総蛋白減少各 1 件）に認められた。なお、臨床検査値異常変動は中止に至った症例は認められなかったものの、グレード 2（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準に

¹⁸ 100 mg 隔日投与群の 2 例はいずれも GCP 不適合症例であり、副作用による中止及び服薬拒否のため判定不可能であった。

ついて」＜平成4年6月29日付け薬安第80号、厚生省薬務局安全課長通知＞による副作用重篤度分類基準に基づく。以下同様。）以上に分類された事象は6例8件（BUN上昇4件、ヘモグロビン減少、カリウム上昇、ALT上昇及び尿蛋白陽性各1件）に認められた。

概括安全度において、「安全」と判定された症例は76.5%（26/34例）であった。

以上より申請者は、50及び75 mg/日ではいずれも50%以上の改善率を示し、特に重篤な副作用は発現しなかったことから、用量設定試験における用量幅は50～75 mg/日とすることが妥当であると判断した旨を説明している。

（4）国内後期第Ⅱ相用量設定試験（5.3.5.1.1 E24＜19■■年■月～19■■年■月＞）¹²

ACRの診断基準（1958年）を満たし、一定の活動性を有する20歳以上70歳未満の日本人RA患者（目標症例数240例、各群80例）を対象に、本剤の臨床推奨用量を検討するためプラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤50 mg/日（L群）、75 mg/日（H群）又はプラセボ（C群）を1日2回朝・夕食後にダブルダミー法により16週間経口投与することとされた。

GCP不適合症例（診療録未保存）8例を除く総投与症例201例のうち、解析完全除外例（重複投与による2回目の症例1例、4週未満の脱落で副作用及び臨床検査値異常が認められなかった4例）を除く196例（H群66例、L群63例、C群67例）が安全性解析対象（このうち概括安全度採用例及び随伴症状採用例は196例、臨床検査値採用例は欠測時期がある13例を除外した183例）とされ、GCP不適合症例（治験実施施設の不適合9例）及び解析完全除外例を除く187例（H群63例、L群60例、C群64例）が有効性解析対象（最終全般改善度採用例は治験実施計画書からの重大逸脱症例を除く147例）とされた。

主要評価項目である最終全般改善度採用例における医師の評価による最終全般改善度改善率（「改善」以上を達成した症例の割合）は、H群77.8%（35/45例）、L群60.0%（30/50例）、C群11.5%（6/52例）であり、H群及びL群の改善率はC群の改善率と比較し有意に高かったが（いずれも $p<0.001$ ；Tukey-Kramer法）、H群とL群間に有意差は認められなかった（ $p=0.386$ ；Tukey-Kramer法）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、H群84.8%（56/66例197件；随伴症状29例49件、臨床検査値異常変動47例148件）、L群74.6%（47/63例143件；随伴症状22例41件、臨床検査値異常変動40例102件）、C群68.7%（46/67例123件；随伴症状29例44件、臨床検査値異常変動34例79件）に認められ、主な事象は表9のとおりであった。L群において麻痺性イレウスに引き続いて発現した脳梗塞による死亡例が1例認められたものの、麻痺性イレウス、脳梗塞ともに本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は4例に認められ、このうち副作用とされたものは上記死亡例を除く3例（H群の肝機能障害/血小板減少/播種性血管内凝固症候群（DIC）、H群の下血及びL群の腹水）であった。

表9 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）

	L 群 (n=63)	H 群 (n=66)	C 群 (n=67)
胃痛	2 (3.2)	4 (6.1)	1 (1.5)
下痢	4 (6.3)	2 (3.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	3 (4.8)	5 (7.6)	3 (4.5)
ALT 上昇	14 (22.2)	17 (25.8)	3 (4.5)
AST 上昇	15 (23.8)	13 (19.7)	1 (1.5)
ALP 上昇	16 (25.4)	22 (33.3)	2 (3.0)
ヘモグロビン減少	2 (3.2)	7 (10.6)	2 (3.0)
白血球減少	0 (0.0)	4 (6.1)	1 (1.5)
白血球増多	4 (6.3)	2 (3.0)	6 (9.0)
血小板減少	0 (0.0)	4 (6.1)	0 (0.0)
BUN 上昇	7 (11.1)	3 (4.5)	6 (9.0)
血清 β_2 ミクログロブリン上昇	1 (1.6)	6 (9.1)	1 (1.5)
尿蛋白陽性	3 (4.8)	4 (6.1)	4 (6.0)
尿中 β_2 ミクログロブリン上昇	6 (9.5)	7 (10.6)	5 (7.5)
β -N アセチル D グルコサミニダーゼ上昇	7 (11.1)	12 (18.2)	11 (16.4)
顕微鏡的血尿	4 (6.3)	3 (4.5)	4 (6.0)
尿中白血球増加	6 (9.5)	4 (6.1)	8 (11.9)
血清鉄低下	1 (1.6)	5 (7.6)	2 (3.0)

例数(%). n : 概括安全度採用症例数

副作用（随伴症状）は H 群 30.3% (20/66 例 35 件)、L 群 20.6% (13/63 例 19 件)、C 群 31.3% (21/67 例 27 件) に認められたものの、3 群間に有意差は認められなかった ($p=0.326$ 、 χ^2 検定)。

副作用（臨床検査値異常）は、H 群 50.0% (30/60 例 117 件)、L 群 48.4% (30/62 例 65 件)、C 群 26.2% (16/61 例 36 件) に発現し、H 群、L 群とも C 群より有意に高かった ($p=0.022$ 、 $p=0.034$; Tukey-Kramer 検定)。いずれかの群で 3%以上に認められた副作用（随伴症状）及び副作用（臨床検査値異常）は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 3%以上に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）

	L 群 (n=63)	H 群 (n=66)	C 群 (n=67)
発疹	1 (1.6)	3 (4.5)	2 (3.0)
胃痛	1 (1.6)	4 (6.1)	1 (1.5)
嘔気	2 (3.2)	3 (4.5)	1 (1.5)
発熱	0 (0.0)	2 (3.0)	1 (1.5)
味覚異常	2 (3.2)	1 (1.5)	0 (0.0)
便潜血陽性	1 (1.6)	2 (3.0)	3 (4.5)
ALT 上昇	13 (20.6)	17 (25.8)	2 (3.0)
AST 上昇	13 (20.6)	13 (19.7)	1 (1.5)
ALP 上昇	14 (22.2)	20 (30.3)	2 (3.0)
ヘマトクリット値減少	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	4 (6.1)	1 (1.5)
好酸球増多	1 (1.6)	3 (4.5)	0 (0.0)
好中球減少	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)
白血球減少	0 (0.0)	4 (6.1)	0 (0.0)
白血球増多	3 (4.8)	1 (1.5)	2 (3.0)
血小板減少	0 (0.0)	4 (6.1)	0 (0.0)
BUN 上昇	4 (6.3)	3 (4.5)	2 (3.0)
血清 β_2 ミクログロブリン上昇	0 (0.0)	3 (4.5)	1 (1.5)
尿蛋白陽性	0 (0.0)	4 (6.1)	2 (3.0)
尿中 β_2 ミクログロブリン上昇	3 (4.8)	5 (7.6)	3 (4.5)
β -N アセチル D グルコサミニダーゼ上昇	5 (7.9)	8 (12.1)	5 (7.5)
顕微鏡的血尿	2 (3.2)	3 (4.5)	1 (1.5)
尿中白血球増加	1 (1.6)	2 (3.0)	0 (0.0)
血清鉄低下	0 (0.0)	3 (4.5)	1 (1.5)
総蛋白減少	1 (1.6)	2 (3.0)	0 (0.0)

例数(%). n : 概括安全度採用症例数

なお、AST 又は ALT が 100 IU/L を超える症例は H 群では 11 例、L 群では 10 例、C 群では 0 例であった。検査分類ごと（血液検査、肝機能検査、腎機能検査及びその他）に解析した発現率は表 11 のとおりであった。

表 11 臨床検査値異常発現率

	H 群	L 群	C 群	Tukey-Kramer 法
血液検査	15.0% (9/60 例・23 件)	8.1% (5/62 例・5 件)	6.6% (4/61 例・5 件)	H vs L : p=0.405 H vs C : p=0.265 L vs C : p=0.958
肝機能検査	38.3% (23/60 例・51 件)	32.3% (20/62 例・40 件)	6.6% (4/61 例・5 件)	H vs L : p=0.724 H vs C : p=0.000 L vs C : p=0.003
腎機能検査	26.7% (16/60 例・26 件)	21.0% (13/62 例・15 件)	14.8% (9/61 例・15 件)	H vs L : p=0.719 H vs C : p=0.241 L vs C : p=0.674
その他	16.7% (10/60 例・17 件)	6.5% (4/62 例・5 件)	14.8% (9/61 例・11 件)	H vs L : p=0.206 H vs C : p=0.946 L vs C : p=0.349
計	50.0% (30/60 例・117 件)	48.4% (30/62 例・65 件)	26.2% (16/61 例・36 件)	H vs L : p=0.982 H vs C : p=0.022 L vs C : p=0.034

概括安全度採用症例 196 例（H 群 66 例、L 群 63 例、C 群 67 例）における概括安全度において「安全」と判定された症例は、H 群 50.0%（33/66 例）、L 群 55.6%（35/63 例）、C 群 64.2%（43/67 例）であり、群間に有意差は認められなかった（ $p=0.251$ 、 χ^2 検定）。

有害事象による投与中止は H 群 19 例、L 群 10 例、C 群 13 例に認められ、このうち C 群の 2

例は本剤との因果関係が否定された。

以上より申請者は、本剤のリスクベネフィットバランスから推奨用量は 50 mg/日であると考えられるものの、当該用量においても AST 又は ALT の上昇が高頻度に認められることから、特に 100 IU 以上の AST 又は ALT（グレード 2 に相当）の発現頻度を低下させるための投与方法を検討する必要があると判断した旨を説明している。

（５）国内後期第Ⅱ相漸増法試験（5.3.5.2.3 E28<19■■年■■月～19■■年■■月>）¹²

ACR の診断基準（1987 年）を満たした 20 歳以上 80 歳未満の活動性を有する日本人 RA 患者（目標症例数 70 例）を対象に、漸増法により本剤の用法を探索し、安全性及び有効性を検討するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 25 mg/日（朝食後分 1）を 4 週間投与後に 50 mg/日（朝・夕食後分 2）へ増量し、さらに 12 週間（計 16 週間）経口投与することとされた。

総投与症例数 79 例のうち、GCP 不適合症例（診療録未保存）2 例及び完全解析除外例 5 例（除外基準違反 1 例、4 週未満の脱落 3 例＜症状悪化 2 例、合併症発現 1 例＞、4 週以降来院無し 1 例）を除く 72 例が安全性解析対象（このうち概括安全度採用例は 69 例、副作用採用例は 68 例、臨床検査値採用例では 65 例）とされ、GCP 不適合症例 6 例（診療録未保存 2 例及び治験実施施設の不適合 4 例）及び完全解析除外例 5 例を除く 68 例が有効性解析対象（このうち最終全般改善度採用例は 8 週未満脱落例等を除外した 60 例）とされた。

主要評価項目である最終全般改善度採用例における医師の評価による最終全般改善度は、「著明改善」16.7%（10/60 例）、「改善」以上が 60.0%（36/60 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 79.7%（55/69 例 208 件；随伴症状 42 例 69 件、臨床検査値異常変動 43 例 139 件）に発現し、主な事象は表 12 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 7 例（肺炎 2 例、血痰/呼吸困難/肺炎、発熱、胸膜炎、良性腫瘍及び骨折各 1 例）に認められ、肺炎及び骨折各 1 例以外は投与が中止された。また肝機能障害を伴った発熱 1 例の因果関係は否定されなかった。有害事象発現による投与中止例は、随伴症状 12 例、臨床検査値異常変動 3 例であった。なお、肝機能検査値異常は 21.5%（14/65 例）に発現し、AST 又は ALT が 100 IU/L を超える症例は 3 例であった。

表 12 3%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）

	漸増投与群 (n=69)
発疹	3 (4.3)
胃痛	4 (5.8)
口内炎	7 (10.1)
食欲不振	3 (4.3)
便潜血陽性	8 (11.6)
ALT 上昇	11 (15.9)
AST 上昇	10 (14.5)
ALP 上昇	10 (14.5)
かぜ症候群	6 (8.7)
ヘマトクリット値減少	4 (5.8)
ヘモグロビン減少	4 (5.8)
白血球増多	6 (8.7)
リンパ球減少	3 (4.3)
血小板増多	5 (7.2)
BUN 上昇	8 (11.6)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ上昇	14 (20.3)
血清 β ₂ ミクログロブリン上昇	3 (4.3)
顕微鏡的血尿	7 (10.1)
尿蛋白陽性	5 (7.2)
尿中白血球増加	6 (8.7)
尿中 β ₂ ミクログロブリン上昇	13 (18.8)
円柱尿	3 (4.3)
総蛋白減少	3 (4.3)

例数(%). n : 概括安全度採用症例数

副作用（随伴症状）及び副作用（臨床検査値異常）はそれぞれ 22.1%（15/68 例 23 件）、42.1%（29/69 例 66 件）に認められ、3%以上に認められた事象は表 13 のとおりであった。

表 13 3%以上に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）

	漸増投与群 (n=69)
発疹	3 (4.3)
胃痛	4 (5.8)
口内炎	4 (5.8)
ALT 上昇	11 (15.9)
AST 上昇	10 (14.5)
ALP 上昇	9 (13.0)
BUN 上昇	4 (5.8)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ上昇	7 (10.1)
尿中 β ₂ ミクログロブリン上昇	8 (11.6)

例数(%). n : 概括安全度採用症例数

概括安全度において、「安全」と判定された症例は 56.5%（39/69 例）であった。

本試験成績と国内第Ⅱ相用量設定試験における本剤 50 mg 投与群の比較¹⁹では、最終全般改善度はそれぞれ 60.0%（36/60 例）及び 60.0%（30/50 例）、概括安全度において「安全」と判定された症例はそれぞれ 56.5%（39/69 例）及び 55.6%（35/63 例）であり、いずれについても両治験群間で有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.374$ 、 $p=0.806$ 、Wilcoxon 検定）。一方、生存時間解析による副作用（随伴症状）及び臨床検査値異常（AST、ALT、ALP）及び AST 又は ALT が 100 IU/L

¹⁹患者背景因子の比較において年齢（ $p=0.042$ 、 χ^2 検定）及び病期分類（ $p=0.023$ 、 χ^2 検定）に不均衡が認められたことから、それぞれ AST 及び ALT 異常値発現率、100 IU 以上の AST 及び ALT の発現率、最終全般改善度を応答変数、年齢及び病期分類を因子としたロジスティック回帰分析を行ったが、補正の有無による結果は同様であり解釈に影響を与えないと判断された。

以上の発現割合の比較では有意差が認められなかったものの(それぞれ $p=0.252$ 、 $p=0.234$ 、 $p=0.062$ 、Wilcoxon 検定)、AST 又は ALT が 100 IU/L 以上に上昇した症例の発現パターンが両群で異なった。また、AST 又は ALT が 100 IU/L 以上に上昇した症例の発現率は、本試験で 4.6% (3/65 例)、用量設定試験で 16.1% (10/62 例) であり、本試験において有意に低かった ($p=0.031$ 、Fisher の正確法)。

以上より申請者は、本剤 25 mg/日 (分 1) を 4 週間経口投与後に 50 mg/日 (分 2) に増量する漸増投与法は、安全性及び有効性を担保し得る投与法であると判断した旨を説明している。

(6) 国内第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1.2 E25<19 年 月~20 年 月>)

ACR の診断基準 (1987 年) を満たし、活動性を有する 20 歳以上の日本人 RA 患者 (目標症例数: 本剤群 134 例、SASP 群 134 例、プラセボ群 67 例、計 335 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボに対する優越性及びサラゾスルファピリジン (SASP) に対する非劣性を検討するため無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤については投与開始 4 週間までは 25 mg/日 (分 1)、5 週以降は 50 mg/日 (分 2)、SASP については 1000 mg/日 (分 2) と設定され、ダブルダミー法により 28 週間経口投与することとされた。

総投与症例数 376 例 (本剤群 147 例、SASP 群 156 例、プラセボ群 73 例) のうち、GCP 不適合 4 例²⁰ (治験実施施設不適合)、GCP 不遵守 1 例、観察項目又は実施時期・期間の不備 5 例、服薬違反 1 例及び盲検化不十分 1 例の計 12 例を除く 364 例 (本剤群 139 例、SASP 群 153 例、プラセボ群 72 例) が有効性の FAS (Full Analysis Set) 解析対象集団 (このうち非劣性解析対象採用例は 207 例<本剤群 103 例、SASP 群 104 例>、優越性解析対象採用例は 196 例<本剤群 132 例、プラセボ群 64 例>) とされ、安全性解析対象集団は GCP 不遵守 1 例、観察項目又は実施時期・期間の不備 5 例、中止脱落 29 例 (副作用の発現がない場合)、服薬違反 1 例の計 30 例 (除外理由の重複例有り) を除く 346 例 (本剤群 131 例、SASP 群 147 例、プラセボ群 68 例) とされた。

主要評価項目である優越性解析対象集団における ACR 判定基準による ACR20¹⁰ 改善率は、本剤群 53.8% (71/132 例)、プラセボ群 17.2% (11/64 例) であり、プラセボ群に比べ本剤群で有意に高い改善率が認められた ($p<0.001$ 、Fisher の正確検定)。両群間の改善率の差とその 95%信頼区間は 36.6% [24.0, 49.2] であった。また、非劣性解析対象集団における ACR20 改善率は、表 14 のとおりであり、両群間の ACR20 改善率の差とその 95%信頼区間は 5.4% [-7.9, 18.7] と、信頼区間の下限値が非劣性限界値 -10%を上回ったことから本剤群の SASP 群に対する非劣性が検証された²¹。

²⁰ これらの症例の治験実施施設は申請品目の GCP 実地調査対象とはされていないが、同時期に治験が実施された他品目の GCP 実地調査の過程で治験審査委員会が適切に開催されていないことが明らかにされたことから、GCP 不適合とされた。

²¹ 本試験の優越性及び非劣性の検証については、解析対象集団を FAS、優越性解析集団、非劣性解析集団のいずれにした場合にも解析結果に影響を与えないことが事後的に確認されている。

表 14 非劣性解析対象集団における ACR20（主要評価項目）及び 50 改善率の比較

	本剤群	SASP 群	群間差 [95%信頼区間]
ACR20 改善率	63.1 (65/103)	57.7 (60/104)	5.4 [-7.9, 18.7]
ACR50 改善率	33.0 (34/103)	33.7 (35/104)	-0.6 [-13.5, 12.2]

%(例数)

副次評価項目である優越性解析対象集団における医師の評価による最終全般改善率は、本剤群 47.0% (62/132 例)、プラセボ群 9.4% (6/64 例) であった。また、非劣性解析対象集団における最終全般改善率は本剤群 54.4% (56/103 例)、SASP 群 60.6% (63/104 例) であった。

非劣性解析対象集団における ACR20 改善率の経時推移は表 15 のとおりであった。

表 15 ACR20 改善率の経時推移

	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週
本剤群	13.6% (103 例)	41.7% (103 例)	53.1% (98 例)	57.1% (98 例)	60.8% (97 例)	58.4% (89 例)	68.6% (86 例)
SASP 群	16.3% (104 例)	29.8% (104 例)	49.0% (98 例)	53.1% (98 例)	60.2% (93 例)	62.1% (87 例)	65.5% (87 例)

優越性解析対象集団において、投与前後のデータが揃った症例で実施された X 線検査による関節破壊の評価（骨びらん²²及び関節裂隙狭小²³のスコアの和、骨びらんのスコア、関節裂隙狭小のスコア及び carpal height ratio²⁴の投与前後の変化量）は表 16 のとおりであった。

表 16 本剤群及びプラセボ群における関節破壊遅延効果

	症例 数	投与前 平均値	投与終了 時平均値	平均 変化量	U-検定
骨びらんと関節裂隙狭小のスコアの和					
本剤群	79	31.9	33.1	1.2	P=0.584
プラセボ群	33	33.5	36.2	2.7	
骨びらんのスコア					
本剤群	79	19.1	20.0	1.0	P=0.526
プラセボ群	33	20.1	22.3	2.2	
関節裂隙狭小のスコア					
本剤群	79	12.9	13.1	0.2	P=0.421
プラセボ群	33	13.4	13.9	0.5	
Carpal height ratio					
本剤群	79	0.3	0.3	0.0	P=0.281
プラセボ群	33	0.3	0.3	0.0	

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 94.7% (124/131 例＜随伴症状：71.0% (93/131 例)、臨床検査値異常変動：78.6% (103/131 例)＞)、SASP 群 91.2% (134/147 例＜随伴症状：70.1% (103/147 例)、臨床検査値異常変動：73.5% (108/147 例)＞)、プラセボ群 85.3% (58/68 例＜随

²² 評価対象 18 関節（8 近位指節関節、8 中手指節関節及び 2 尺骨茎状突起）を 5 段階（0. 変化無し、1. 骨びらんの疑い、2. 最小の変化、3. 中等度の変化、4. 高度の変化）にスコア化。

²³ 評価対象 6 関節（両近位指節関節及び中手指節関節において最も変化の強い各 1 関節、両橈骨手根骨間関節＜投与開始前後で同一部位を評価する必要はないこととした＞）を 5 段階（0. 正常、1. 部分的狭小、2. 50%未満の狭小、3. 50%以上の狭小、4. 骨強直）にスコア化。

²⁴ 手根骨縦軸長/第 3 中手骨長。

伴症状：50.0% (34/68 例)、臨床検査値異常変動：73.5% (50/68 例) >) に発現し、本剤群と SASP 群間に有意差は認められなかった ($p=0.353$ 、Fisher の正確法) もの、本剤群とプラセボ群間には有意差が認められた ($p=0.033$ 、Fisher の正確法)。主な有害事象は表 17 のとおりであった。本試験で死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は本剤群 9 例 (AST/ALT/ γ -GTP/ALP 増加、AST/ALT/ γ -GTP/ALP 増加/白血球減少/好中球数減少、AST/ALT/ γ -GTP/ALP 増加/黄疸 NOS、胃潰瘍、変色便、間質性肺炎、発熱 <以上は因果関係を否定できず>、大腿骨骨折 NOS 及び肺炎 NOS 各 1 例)、SASP 群 9 例 (嘔吐 NOS/発熱/皮膚炎 NOS/白血球減少/AST/ALT 増加、発熱/皮膚炎 NOS、白血球減少/好中球減少 <以上は因果関係を否定できず>、大腿骨頸部骨折、带状疱疹、肺炎 NOS/心膜炎 NOS、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)、血小板数減少及び子宮癌 NOS 各 1 例)、プラセボ群 2 例 (発熱及び白内障による水晶体摘出各 1 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は本剤群 17.1% (24/140 例)、SASP 群 21.9% (34/155 例)、プラセボ群 9.6% (7/73 例) で発現し、主な事象は本剤群では ALT 増加 10 例、AST 増加 10 例、 γ -GTP 増加 8 例、ALP 増加 6 例及び口内炎 3 例等であり、SASP 群では皮膚炎 NOS 18 例、発熱 11 例、ALT 増加 6 例、AST 増加 6 例、 γ -GTP 増加 4 例及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加 3 例等であった。

表 17 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (臨床検査値異常変動を含む)

	本剤群 (n=131)	SASP 群 (n=147)	プラセボ群 (n=68)
鼻咽頭炎	23 (17.6)	18 (12.2)	11 (16.2)
上腹部痛	13 (9.9)	10 (6.8)	3 (4.4)
口内炎	10 (7.6)	7 (4.8)	2 (2.9)
皮膚炎 NOS	5 (3.8)	29 (19.7)	2 (2.9)
そう痒症 NOS	6 (4.6)	12 (8.2)	2 (2.9)
尿円柱	8 (6.1)	9 (6.1)	7 (10.3)
発熱	3 (2.3)	13 (8.8)	3 (4.4)
β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	37 (28.2)	42 (28.6)	21 (30.9)
血中 ALP NOS 増加	20 (15.3)	9 (6.1)	2 (2.9)
好酸球数減少	8 (6.1)	15 (10.2)	4 (5.9)
リンパ球数減少	21 (16.0)	23 (15.6)	6 (8.8)
単球数減少	9 (6.9)	8 (5.4)	3 (4.4)
白血球増加	6 (4.6)	3 (2.0)	4 (5.9)
ALT 増加	27 (20.6)	14 (9.5)	1 (1.5)
AST 増加	23 (17.6)	16 (10.9)	3 (4.4)
γ -GTP 増加	28 (21.4)	9 (6.1)	2 (2.9)
β_2 ミクログロブリン増加	5 (3.8)	20 (13.6)	7 (10.3)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	25 (19.1)	35 (23.8)	15 (22.1)
血中尿素増加	16 (12.2)	10 (6.8)	1 (1.5)
血尿陽性	13 (9.9)	16 (10.9)	6 (8.8)
蛋白尿陽性	7 (5.3)	14 (9.5)	1 (1.5)
尿中白血球陽性	21 (16.0)	17 (11.6)	8 (11.8)
尿沈渣陽性	11 (8.4)	7 (4.8)	4 (5.9)
血中鉄減少	42 (32.1)	39 (26.5)	24 (35.3)

例数 (%)

副作用 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 49.6% (65/131 例)、SASP 群 49.0% (72/147 例)、プラセボ群 32.4% (22/68 例) に認められ、本剤群とプラセボ群間で有意差が認められた ($p=0.024$ 、Fisher の正確法)。主な副作用は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 3%以上に認められた副作用（臨床検査値異常変動を含む）

	本剤群 (n=131)	SASP 群 (n=147)	プラセボ群 (n=68)
上腹部痛	9 (6.9)	3 (2.0)	2 (2.9)
口内炎	6 (4.6)	1 (0.7)	2 (2.9)
皮膚炎 NOS	2 (1.5)	20 (13.6)	1 (1.5)
そう痒症 NOS	1 (0.8)	6 (4.1)	0 (0.0)
尿円柱	2 (1.5)	4 (2.7)	3 (4.4)
発熱	1 (0.8)	11 (7.5)	0 (0.0)
β-N アセチル D グルコサミニ ダーゼ増加	12 (9.2)	17 (11.6)	8 (11.8)
血中 ALP NOS 増加	15 (11.5)	7 (4.8)	1 (1.5)
ALT 増加	22 (16.8)	12 (8.2)	1 (1.5)
AST 増加	19 (14.5)	12 (8.2)	3 (4.4)
γ-GTP 増加	17 (13.0)	7 (4.8)	2 (2.9)
β ₂ ミクログロブリン増加	2 (1.5)	6 (4.1)	2 (2.9)
尿中 β ₂ ミクログロブリン増加	12 (9.2)	16 (10.9)	4 (5.9)
血中尿素増加	4 (3.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	6 (4.6)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中鉄減少	3 (2.3)	3 (2.0)	3 (4.4)

例数 (%)

重要な有害事象であるトランスアミナーゼ（AST 又は ALT）の増加は、本剤群 21.4%（28/131 例）、SASP 群 12.2%（18/147 例）、プラセボ群 4.4%（3/68 例）に認められた。100 IU 以上の AST 又は ALT の増加は、本剤群 9.9%（13/131 例）、SASP 群 2.7%（4/147 例）、プラセボ群 1.5%（1/68 例）に認められ、本剤群 7.6%（10/131 例）、SASP 群 2.0%（3/147 例）、プラセボ群 1.5%（1/68 例）については因果関係が否定されなかった。なお、本剤群の転帰はすべて消失であった。また、血液学的検査における有害事象は、本剤群 33.6%（44/131 例）、SASP 群 34.7%（51/147 例）、プラセボ群 26.5%（18/68 例）に認められた。副作用は、本剤群 12.2%（16/131 例）、SASP 群 10.9%（16/147 例）、プラセボ群 1.5%（1/68 例）に認められ、重篤又は重要な事象としてヘモグロビン減少（5 例）、赤血球数減少（3 例）、白血球数減少（2 例）及び好中球数減少（1 例）が発現したが、転帰はおおむね消失であった。

以上より申請者は、本剤の有効性は SASP と同程度と考えられ、安全性については SASP とは異なるプロファイルを有すると考えられる旨を説明している。

（7）長期投与試験（5.3.5.2.4 E29<19 年 月～製造承認時（20 年 月 28 週集計）>、5.3.5.2.4.1 E29-1<19 年 月～製造承認時（20 年 月 52 週集計）>）

ACR の診断基準（1987 年）を満たした日本人 RA 患者（52 週間投与目標症例数 151 例）を対象に、漸増法による長期投与における安全性を評価するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 25 mg/日（朝食後分 1）を 4 週間投与後に 50 mg/日（朝・夕食後分 2）に増量し、計 52 週間経口投与とされた。

本試験では、初期第Ⅱ相試験及び漸増法試験からの継続投与例 8 例（継続群）並びに新規に投与を開始した 394 例（新規群）の計 402 例が登録され、新規群について 52 週投与時の評価が行われた。本剤未投与 2 例及び GCP 不遵守 7 例を除いた 385 例が新規群における安全性の FAS 解析対象とされ、GCP 不適合症例 5 例及び治験実施計画書逸脱例 120 例を除く 260 例が新規群におけ

る安全性の PPS (Per Protocol Set) 解析対象 (このうち全般改善度評価例は 240 例、ACR 判定評価例は 161 例) とされた。中止、脱落の主な理由は、症状悪化 46 例、副作用発現 39 例、合併症発現又は合併症悪化 21 例、臨床検査値異常発現 18 例等であり、52 週まで投与された症例は 205 例であった。

新規群の ACR 判定評価例における最終投与時 (52 週) の ACR20 改善率とその 95%信頼区間は 41.0% (59/144²⁵例) [32.9, 49.5] であった。前治療の DMARD に対し効果不十分であった症例における 28 週時の ACR20 改善率は 48.3% (58/120 例) であり、そのうち MTX、SASP 及びブシラミン (BUC) に対する効果不十分例における ACR20 改善率はそれぞれ 57.6% (19/33 例)、50.0% (13/26 例) 及び 37.1% (13/35 例) であった。また、新規群における 52 週の最終全般改善率は 43.3% (103/238²⁶例) であった。

新規群の有害事象は 97.7% (376/385 例<随伴症状 : 76.1% (293/385 例)、臨床検査値異常変動 : 91.4% (352/385 例) >) に認められ、主な事象は表 19 のとおりであった。死亡例は 3 例 (くも膜下出血、腸閉塞、子宮癌各 1 例) であったが、いずれも因果関係は否定された。重篤な有害事象は 51 例 60 件に認められ、このうち因果関係が否定できない事象は 11 例 (肝機能検査値異常 2 例、敗血症 NOS、貧血 NOS、皮膚炎 NOS、嘔気/腹痛 NOS/下痢 NOS/発熱、胃潰瘍、肝機能検査値異常/上腹部痛/嘔気、肝機能検査値異常/食欲不振/嘔気、間質性肺疾患及び膿胸 NOS 各 1 例) であった。投与中止に至った有害事象は 91 例であった。

²⁵ 判定不能症例は分母に含まれていない。

²⁶ 判定不能症例は分母に含まれていない。

表 19 新規群で 5%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）（52 週集計）

	新規群 (n=385)
鼻咽頭炎	77 (20.0)
上気道炎	21 (5.5)
上腹部痛	39 (10.1)
下痢 NOS	28 (7.3)
口内炎	24 (6.2)
皮膚炎 NOS	40 (10.4)
尿円柱	53 (13.8)
血圧上昇	21 (5.5)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	127 (33.0)
血中 ALP NOS 増加	76 (19.7)
便潜血陽性	110 (28.6)
好塩基球数増加	29 (7.5)
好酸球数減少	47 (12.2)
好酸球数増加	38 (9.9)
ヘモグロビン減少	20 (5.2)
リンパ球数減少	116 (30.1)
単球数減少	47 (12.2)
単球数増加	28 (7.3)
白血球増加	46 (11.9)
ALT 増加	85 (22.1)
AST 増加	74 (19.2)
γ-GTP 増加	79 (20.5)
肝機能検査 NOS 異常	68 (17.7)
β ₂ ミクログロブリン増加	42 (10.9)
尿中 β ₂ ミクログロブリン増加	96 (24.9)
血中尿素増加	60 (15.6)
糖尿陽性	21 (5.5)
血尿陽性	76 (19.7)
蛋白尿陽性	43 (11.2)
尿中白血球陽性	90 (23.4)
尿沈渣陽性	45 (11.7)
血中鉄減少	179 (46.5)
例数(%)	

新規群の副作用（臨床検査値異常を含む）は 61.6%（237/385 例）に認められた。3%以上に認められた副作用は、表 20 のとおりであった。これらの事象の経時的発現パターンを 1 ヶ月ごとのハザードを算出し²⁷検討した結果、① 投与開始時より 4 週後（治療開始初期）に最も多く発現し、その後発現率が徐々に減少する場合（上腹部痛、皮膚炎 NOS、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中 β₂ ミクログロブリン増加、血中鉄減少及び肝機能検査 NOS 異常）、② 投与 4 週から 8 週後に発現のピークを迎え、その後発現率が徐々に減少する場合（口内炎、ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、血中 ALP NOS 増加）、③ 投与開始から 28 週まで同様の発現率で推移する場合（便潜血陽性、血中尿素増加）の 3 パターンが認められ、28 週以降はいずれの副作用の発現率もほぼ一定であった。重要な副作用である AST 又は ALT の増加は 24.9%（96/385 例）に発現し、このうち 100 IU/L を超えた症例は AST では 6.8%（26/385 例）、ALT では 9.6%（37/385 例）に認められ、AST 又は ALT が 500 IU/L を超えた症例は 1.6%（6/385 例）に認められた。また、概括安全率は 40.3%（155/385 例）であった。

²⁷ ハザードの算出に際しては、28 週時までの集計は新規群 385 例及び比較試験の本剤群（比較群）144 例を統合して解析が行われ、28 週以降の集計は新規群 385 例について解析された。

表 20 新規群で 3%以上に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）（52 週集計）

	新規群 (n=385)
上腹部痛	20 (5.2)
口内炎	16 (4.2)
皮膚炎 NOS	22 (5.7)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	33 (8.6)
血中 ALP NOS 増加	52 (13.5)
便潜血陽性	24 (6.2)
好酸球数増加	13 (3.4)
リンパ球数減少	15 (3.9)
ALT 増加	71 (18.4)
AST 増加	65 (16.9)
γ-GTP 増加	64 (16.6)
肝機能検査 NOS 異常	20 (5.2)
尿中 β ₂ ミクログロブリン増加	26 (6.8)
血中尿素増加	16 (4.2)
血中鉄減少	17 (4.4)
例数(%)	

なお、継続群 8 例についても別途集計が行われ、重篤な有害事象は認められず、副作用（臨床検査値異常）が 3 例に認められたが、いずれも軽度で投与継続により消失した。

以上より申請者は、本剤は肝機能検査値異常、胃腸障害、血液学的検査異常等に対する十分な注意が必要であるものの、日本人 RA 患者に対して長期の投与が可能であると考えられ、既存の DMARD に効果不十分な症例においても RA 治療薬の選択肢となり得ると考える旨を説明している。

（８）第Ⅲ相トランスアミナーゼ試験（5.3.5.2.5 E30<20 年 月～20 年 月>）

ACR の診断基準（1987 年）を満たし、トランスアミナーゼ軽度逸脱（AST 又は ALT が 41 IU/L 以上 60 IU/L 以下）2 症例を含めた日本人 RA 患者（目標症例数 20 例）を対象に、本剤がトランスアミナーゼ値に及ぼす影響を検討するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 25 mg/日（朝食後分 1）を 4 週間投与後に 50 mg/日（朝・夕食後分 2）に増量し 12 週間（計 16 週間）経口投与することとされた（トランスアミナーゼと血漿中薬物濃度の関連は「(ii) 臨床薬理の概要（４）患者における検討」の項参照）。

総投与症例数 18 例全例が安全性及び有効性解析対象とされた。

主要評価項目である治験期間中の AST 値及び ALT 値については、投与開始時に基準値以内であった症例のうち、AST 又は ALT のいずれかが増加²⁸した症例は 22.2% (4/18 例<ALT 増加 22.2% (4/18 例)、AST 増加 5.6% (1/18 例)、AST 増加かつ ALT 増加 1 例 (AST : 49 IU/L、ALT : 48 IU/L)>)に認められ、いずれも副作用とされた。このうち、同意取得時にのみ ALT の軽度逸脱 (46 IU/L) を認めた 1 例において 100 IU/L 以上の ALT 増加 (115 IU/L) が認められた。また、本剤投与開始時に AST 又は ALT の軽度逸脱を認めた 2 例 (1 例は ALT 60 IU/L、1 例は AST 55 IU/L) については、AST 又は ALT の増加は認められなかった。AST 又は ALT 増加の発現時期は投与 4 週後 2 例、10 週後 2 例であり、持続期間は 2 例が 15 日間、1 例が 17 日間、1 例が 29 日間であった。なお、

²⁸ 正常値から上昇方向への異常値が基準値上限の 120%以上であり、かつ臨床問題となるものである場合に「増加」と判定された。

AST 又は ALT 増加の発現率を用法・用量が同じである本試験、漸増法試験及び比較試験で比較した結果は表 21 のとおりであった。

表 21 AST 増加、ALT 増加の発現率の比較

	本試験	漸増法試験	比較試験
AST 増加	5.6% (1/18)	13.8% (9/65)	17.6% (23/131)
ALT 増加	22.2% (4/18)	15.4% (10/65)	20.6% (27/131)
AST 増加又は ALT 増加	22.2% (4/18)	16.9% (11/65)	21.4% (28/131)
AST 増加かつ ALT 増加	5.6% (1/18)	12.3% (8/65)	16.8% (22/131)
100 IU/L 以上の AST 増加	0.0% (0/18)	3.1% (2/65)	6.9% (9/131)
100 IU/L 以上の ALT 増加	5.6% (1/18)	3.1% (2/65)	9.2% (12/131)
100 IU/L 以上の AST 増加 又は ALT 増加	5.6% (1/18)	3.1% (2/65)	9.9% (13/131)

有害事象は 77.8% (14/18 例) 未満に伴う症状 55.6% (10/18 例)、臨床検査値異常変動 50.0% (9/18 例) 未満) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による投与中止は 3 例 5 件 (皮膚炎 NOS、消化不良/上腹部痛/食欲不振、血圧上昇) に認められた。副作用は 44.4% (8/18 例) に認められ、主な事象は ALT 増加及び γ -GTP 増加各 22.2% (各 4/18 例)、皮膚炎 NOS 及び ALP 増加各 11.1% (各 2/18 例) 等であった。

副次評価項目である ACR20 改善率は 38.9% (7/18 例) であり、最終全般改善率は 22.2% (4/18 例) であった。

以上より申請者は、本試験の症例数は少ないため明確な結論を得ることは困難と考えるものの、本剤投与開始時のトランスアミナーゼ軽度逸脱が直接的に本剤投与後のトランスアミナーゼ増加に関連していることを示唆する知見は得られなかった旨を説明している。

(9) 第Ⅲ相高齢者試験 (5.3.3.3.1 E23<20 年 月～20 年 月>)

65 歳以上の健康高齢男性又は 20～30 歳の健康非高齢男性 (目標症例数: 14 例<高齢者 7 例、非高齢者 7 例>) を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理の概要 (3) 高齢者における検討」の項参照)。用法・用量は、本剤 25 mg/日 (朝食後分 1) を単回経口投与し、さらに投与開始 4 日目より 50 mg/日 (朝・夕食後分 2) を 14 日間反復経口投与することと設定された。

総投与症例数 14 例全例が安全性解析対象とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、21.4% (3/14 例: 高齢者群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例 1 件、非高齢者群で血中ビリルビン増加 1 例 2 件及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例 1 件) に認められた。死亡例、重篤な有害事象並びに因果関係の否定できない有害事象は認めず、有害事象による投与中止も認められなかった。

(10) 長期投与 (継続投与 100 週) 試験 (5.3.5.2.4.2 E29-2<19 年 月～製造承認時 (20 年 月 100 週集計) >)

長期投与試験の 52 週間投与終了後、投与継続を希望する患者を対象に継続投与試験が実施され、用法・用量は、本剤 25 mg を 1 日 2 回朝・夕食後経口投与とされた。

本試験では、長期投与試験の新規群 394 例のうち、解析完全除外例 12 例を除外した 382 例が

100 週集計における新規群の投与継続症例の安全性の FAS 解析対象とされ、治験実施計画書逸脱例 124 例及び GCP 不適合例 5 例²⁹（治験実施施設不適合）を除く 253 例が新規群の投与継続症例の安全性の PPS 解析対象（このうち全般改善度評価症例は 233 例、ACR 判定評価症例は 156 例）とされた。中止、脱落の主な理由は、症状悪化 22 例、副作用発現 7 例、合併症発現又は合併症悪化 6 例等であり、52 週の試験終了以降も投与を継続した症例は 150 例、100 週の試験完了例は 80 例であった。

新規群の投与継続症例の ACR 判定評価例における最終投与時（100 週）の ACR20 改善率とその 95%信頼区間は 33.1% (46/139³⁰例) [25.4, 41.6] であった。また、最終全般改善率は 32.9% (76/231³¹例) であった。

100 週集計において有害事象は 97.6% (373/382 例<随伴症状：80.6% (308/382 例)、臨床検査値異常変動：91.4% (349/382 例) >) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。投与 52 週から 100 週までに死亡例は認められなかった。投与 52 週から 100 週までに発現した重篤な有害事象は 17 例 20 件であり、このうち因果関係が否定できない事象は 2 例（間質性肺疾患及び胃潰瘍各 1 例）であった。投与中止に至った有害事象は 104 例であった。

²⁹ これらの症例の治験実施施設は申請品目の GCP 実地調査対象とはされていないが、同時期に治験が実施された他品目の GCP 実地調査の過程で治験審査委員会が適切に開催されていないことが明らかにされたことから、GCP 不適合とされた。

³⁰ 判定不能症例は分母に含まれていない。

³¹ 判定不能症例は分母に含まれていない。

表 22 5%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）（100 週集計）

	新規群の投与 継続症例 (n=382)
鼻咽頭炎	90 (23.6)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	22 (5.8)
上気道炎	23 (6.0)
上腹部痛	43 (11.3)
下痢 NOS	37 (9.7)
嘔気	20 (5.2)
口内炎	30 (7.9)
皮膚炎 NOS	43 (11.3)
湿疹 NOS	20 (5.2)
尿円柱	59 (15.4)
血圧上昇	24 (6.3)
β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	139 (36.4)
血中 ALP NOS 増加	80 (20.9)
便潜血陽性	119 (31.2)
好塩基球数増加	34 (8.9)
好酸球数減少	50 (13.1)
好酸球数増加	39 (10.2)
ヘモグロビン減少	27 (7.1)
リンパ球数減少	122 (31.9)
単球数減少	51 (13.4)
単球数増加	30 (7.9)
白血球増加	53 (13.9)
ALT 増加	89 (23.3)
AST 増加	78 (20.4)
γ -GTP 増加	81 (21.2)
肝機能検査 NOS 異常	74 (19.4)
β_2 ミクログロブリン増加	48 (12.6)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	106 (27.7)
血中尿素増加	70 (18.3)
糖尿陽性	25 (6.5)
血尿陽性	82 (21.5)
蛋白尿陽性	50 (13.1)
尿中白血球陽性	99 (25.9)
尿沈渣陽性	52 (13.6)
血中鉄減少	191 (50.0)
例数(%)	

100 週集計において副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 64.9%（248/382 例）に認められた。3%以上に認められた副作用は、表 23 のとおりであった。重要な副作用である AST 又は ALT の増加は 100 週集計で 26.7%（102/382 例）に認められ、100 IU/L を超えた症例は AST については 6.8%（26/382 例）、ALT については 9.7%（37/382 例）であった。

表 23 3%以上に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）（100 週集計）

	新規群の投与 継続症例 (n=382)
上腹部痛	21 (5.5)
口内炎	18 (4.7)
皮膚炎 NOS	23 (6.0)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	36 (9.4)
血中 ALP NOS 増加	52 (13.6)
便潜血陽性	28 (7.3)
好酸球数増加	16 (4.2)
リンパ球数減少	15 (3.9)
ALT 増加	73 (19.1)
AST 増加	69 (18.1)
γ-GTP 増加	65 (17.0)
肝機能検査 NOS 異常	22 (5.8)
尿中 β ₂ ミクログロブリン増加	27 (7.1)
血中尿素増加	18 (4.7)
血中鉄減少	17 (4.5)

例数(%)

以上より申請者は、52 週以降に際立って発現率が上昇する有害事象はなく、有効性についても投与 100 週までほぼ維持されることが確認されたと考える旨を説明している。

（1 1）長期投与試験終了後の継続投与（100 週以降最長 562 週まで）（5.3.5.2.4.3 E29-3<19 年 月～製造承認時（20 年 月カットオフ）>）

長期投与試験の 100 週間投与終了後も、他に代替治療薬がない等の理由により投与継続を希望した患者に限り、本剤の投与が継続されており、20 年 月カットオフ時点までの安全性情報が提出された。

長期投与試験 100 週以降も投与を継続した症例は 56 例であり、カットオフ時点で投与中の症例は 13 例であった。中止、脱落の主な理由は、症状悪化 25 例等であった。

100 週以降カットオフ時までには有害事象は 83.9%（47/56 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 16 例 26 件に認められ、このうち因果関係が否定できない事象は 3 例 4 件（急性骨髄炎 NOS、胃潰瘍、胃潰瘍/貧血 NOS 各 1 例）であった。投与中止に至った有害事象は 5 例であった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 53.6%（30/56 例）に認められた。5%以上に認められた副作用は、鼻咽頭炎 8.9%（5/56 例）、胃潰瘍及び皮膚炎 NOS 各 7.1%（4/56 例）、帯状疱疹、浮動性めまい（回転性眩暈を除く）及び上腹部痛各 5.4%（3/56 例）、血中 ALP NOS 増加、ALT 増加及び血中尿素増加各 5.4%（3/56 例）であった。臨床検査値異常と判定された AST 又は ALT の増加は 3 例に認められたが、いずれも 100 IU/L 以下であった。

以上より申請者は、本剤について、十分な安全性配慮が必要であるものの、長期の投与が可能であるとするこれまでの評価が追認されたものとする旨を説明している。

（1 2）長期投与試験終了後の継続投与（20 年 月以降 20 年 月＜最長 636 週＞まで）（5.3.5.2.4.4 E29-4<19 年 月～製造承認時（20 年 月カットオフ）>）

長期投与試験の 100 週間投与終了後も、他に代替治療薬がない等の理由により投与継続を希望した患者に限り、本剤の投与が継続されており、20 年 月カットオフ以降、20 年 月カットオフ時点までの安全性情報が提出された。

20 年 月カットオフ以降も投与を継続した症例は 13 例であり、20 年 月カットオフ時点で投与継続中の症例は 4 例であった。中止、脱落の主な理由は、症状悪化 5 例等であった。

20 年 月カットオフ以降、20 年 月カットオフ時までには有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 61.5%（8/13 例）に認められ、主な事象は、背部痛、鼻咽頭炎、白血球数増加各 3 例であった。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は 5 例 8 件に認められ、このうち因果関係が否定できない事象は 1 例 1 件（胃潰瘍）であった。投与中止に至った有害事象は 1 例³²（非定型マイコバクテリア感染）であった。副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 38.5%（5/13 例）に認められ、主な副作用は、AST 増加、血中 ALP 増加各 2 例であった。

以上より申請者は、本剤は安全性に配慮することが必要ではあるが、長期間の投与が可能な薬剤であり、RA 治療の新たな選択肢になり得るとのこれまでの評価が支持されたと考える旨を説明している。

（13）国内第Ⅲ相 MTX 併用試験（5.3.5.1.3 E25-1<24 週投与成績>、5.3.5.1.3.1 E25-2<52 週投与成績><20 年 月～20 年 月>）

ACR の RA 診断基準（1987 年）を満たし、MTX を治験薬投与開始 12 週以上前から投与されているものの³³、疾患活動性を有する³⁴ 20 歳以上の日本人 RA 患者（目標症例数：本剤群 160 例、プラセボ群 80 例、計 240 例）を対象に、MTX 併用投与時の有効性及び安全性を検討するため、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。本試験は、MTX 併用下で、本剤又はプラセボを投与する二重盲検期間（28 週間）と、それに引き続き全例に本剤を投与する継続投与期間（24 週間）の 2 期より構成された。

用法・用量は、二重盲検期には、投与開始 4 週までは「TM 群」（本剤と MTX の併用群）には本剤 25 mg/日（分 1）を、「PM 群」（プラセボと MTX の併用群）にはプラセボを、5 週以降 28 週までは「TM 群」には本剤 50 mg/日（分 2）を、「PM 群」にはプラセボを経口投与することとされた。継続投与期となる 29 週以降は、二重盲検期に「TM 群」に組み入れられた被験者には、引き続き本剤 50 mg/日（分 2）が投与され、「PM 群」に組み入れられた被験者には、29 週以降 32 週までは本剤 25 mg/日（分 1、朝食後）及びプラセボ 1 錠（分 1、夕食後）、33 週以降 52 週までは本剤 50 mg/日（分 2）を経口投与することとされた。MTX については、TM 群、PM 群ともに、治験薬投与開始 8 週以上前から同一用量（6～8 mg/週）を継続することとされた。

総投与症例数 253 例（TM 群 165 例、PM 群 88 例）のうち、観察項目の不備 1 例を除く 252 例（TM 群 164 例、PM 群 88 例）が安全性解析対象集団及び有効性の FAS（Full Analysis Set）解析対象集団とさ

³² 本症例は、本投与期間前に有害事象が発生して休業し、本投与期間中に中止に至った。

³³ 治験薬投与開始 12 週以上前から MTX（6 mg/週以上）を服用しており、かつ治験薬投与開始 8 週以上前から MTX を同一用量（6～8 mg/週）で服用している患者

³⁴ スクリーニング時及び治験薬投与直前の関節評価で、圧痛関節数が遠位指節間関節（DIP）を除いた 6 か所以上（評価 68 関節）かつ腫脹関節数が DIP を除いた 4 か所以上（評価 68 関節から股関節を除く 66 関節）を有する患者

れた。

主要評価項目である投与 24 週における ACR20 改善率は、表 24 のとおり、TM 群 69.5% (114/164 例)、PM 群 30.7% (27/88 例) であり、PM 群に比べ TM 群で有意に高い改善率が認められた。副次評価項目である投与 24 週における ACR50 及び ACR70 改善率においても、表 24 のとおり、PM 群に比べ TM 群でより高い改善率が認められた。

表 24 投与 24 週における ACR20/50/70 改善率 (FAS, LOCF)

	TM 群 (n=164)	PM 群 (n=88)	PM 群との差 [95%信頼区間]	p 値*
ACR20 改善率	69.5 (114 例)	30.7 (27 例)	38.8 [26.9, 50.8]	p<0.001
ACR50 改善率	38.4 (63 例)	15.9 (14 例)	22.5 [11.8, 33.2]	p<0.001
ACR70 改善率	17.1 (28 例)	5.7 (5 例)	11.4 [3.9, 18.9]	p=0.010

% (例数)。*: Fisher の正確法

24 週集計時点における有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、TM 群 80.5% (132/164 例)、PM 群 75.0% (66/88 例) に発現し、主な事象は表 25 のとおりであった。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は、TM 群 5 例 (胃十二指腸潰瘍、腱断裂、一酸化炭素中毒、間質性肺疾患、網膜出血各 1 例)、PM 群 3 例 (滑膜断裂、卵管癌、心不全) に認められた。このうち、TM 群の 2 例 (胃十二指腸潰瘍、間質性肺疾患) 及び PM 群の 2 例 (卵管癌、心不全) に関しては本剤又はプラセボとの因果関係が否定されなかったが、いずれも回復又は軽快した。投与中止に至った有害事象は、TM 群 6.7% (11/164 例)、PM 群 4.5% (4/88 例) であり、TM 群では一酸化炭素中毒、間質性肺疾患、肺炎、背部痛、下痢/側腹部痛、口内炎、貧血/白血球数減少/赤血球数減少/ヘモグロビン減少/ヘマトクリット減少、倦怠感、白血球減少、細胞マーカー増加 (KL-6 上昇)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加各 1 例、PM 群では滑膜断裂、卵管癌/細胞マーカー増加、心不全、関節捻挫各 1 例であった。

副作用 (臨床検査値異常を含む) は、TM 群 51.8% (85/164 例)、PM 群 33.0% (29/88 例) に発現し、主な副作用は、AST 増加 9.1% (15/164 例) 及び 4.5% (4/88 例) (TM 群及び PM 群。以下同順)、血中鉄減少 9.1% (15/164 例) 及び 5.7% (5/88 例)、リンパ球数減少 7.3% (12/164 例) 及び 6.8% (6/88 例)、ALT 増加 5.5% (9/164 例) 及び 5.7% (5/88 例) であった。

表 25 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (24 週集計時点)

	TM 群 (n=164)	PM 群 (n=88)
鼻咽頭炎	28 (17.1)	14 (15.9)
咽頭炎	7 (4.3)	6 (6.8)
上気道の炎症	9 (5.5)	2 (2.3)
口内炎	11 (6.7)	2 (2.3)
リンパ球数減少	23 (14.0)	8 (9.1)
AST 増加	16 (9.8)	5 (5.7)
ALT 増加	9 (5.5)	7 (8.0)
β_2 ミクログロブリン増加	13 (7.9)	2 (2.3)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	11 (6.7)	1 (1.1)
血中鉄減少	35 (21.3)	16 (18.2)

例数 (%)

52 週集計時点における有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、TM 群では、52 週間の通算で 95.1% (156/164 例) に発現が認められ、PM 群では、29 週目以降 52 週までに 79.4% (54/68 例) に有害事象の発現が認められた。TM 群に認められた主な有害事象は表 26 のとおりであった。死亡例はいずれの群でも認められなかった。TM 群では、24 週以降 52 週までに重篤な有害事象が 4 例（細菌性肺炎、乳癌、アナフィラキシーショック、上室性頻脈各 1 例）認められ、PM 群では継続期間に重篤な有害事象が 2 例³⁵（メニエール病 2 例）認められたが、すべての症例で本剤との因果関係は否定された。TM 群で投与中止に至った有害事象は、52 週間の通算で 12.2% (20/164 例) に認められ、24 週以降 52 週までに新たに発現した事象は乳癌、湿疹、胃潰瘍、リンパ組織過形成、骨髓炎、胃腸障害/嗅覚錯誤、リンパ球数減少、AST 増加/ALT 増加、白血球数減少各 1 例であった。PM 群で投与中止に至った有害事象は、29 週目以降 52 週までに、2.9% (2/68 例) に発現が認められ、出血性素因、白血球数減少各 1 例であった。TM 群では副作用（臨床検査値異常を含む）が 52 週間の通算で 65.2% (107/164 例) に発現し、主な副作用は、AST 増加 14.6% (24/164 例)、ALT 増加 13.4% (22/164 例)、リンパ球数減少及び血中鉄減少各 11.0% (18/164 例)、鼻咽頭炎及び γ -GTP 増加各 8.5% (14/164 例)、血中尿素増加 5.5% (9/164 例) であった。PM 群では副作用（臨床検査値異常を含む）が 29 週目以降 52 週までに 42.6% (29/68 例) に発現し、主な副作用は、鼻咽頭炎及び ALT 増加各 7.4% (5/68 例) であった。

表 26 TM 群で 5%以上に認められた有害事象（52 週集計）

	TM 群 (n=164)
鼻咽頭炎	52 (31.7)
咽頭炎	10 (6.1)
上気道の炎症	20 (12.2)
下痢	11 (6.7)
口内炎	18 (11.0)
発疹	9 (5.5)
背部痛	11 (6.7)
リンパ球数減少	29 (17.7)
AST 増加	27 (16.5)
ALT 増加	24 (14.6)
γ -GTP 増加	15 (9.1)
β_2 ミクログロブリン増加	15 (9.1)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	15 (9.1)
血中尿素増加	13 (7.9)
血中鉄減少	43 (26.2)

例数(%)

以上より申請者は、本剤は、安全性に配慮することにより、MTX 効果不十分な RA 患者に対しても MTX 併用下で投与可能な薬剤であると考える旨を説明している。

<機構における審査の概略>

（１）有効性について

①関節痛等の症状に対する軽減効果について

³⁵ PM 群では、この他に重篤な有害事象として糖尿病 1 例が 25 週目以降のプラセボ投与期間中に発生したが、本剤投与開始前に治験を中止したため、52 週集計における安全性解析対象集団から除外された。

機構は、第Ⅲ相比較試験において、DMARD の一つである SASP に対する ACR20 改善率の非劣性が示されたことから、日本人 RA 患者における関節痛等の症状の軽減に対する本剤の有効性は示されたものと判断する。また、第Ⅲ相 MTX 併用試験において、投与 24 週における TM 群の ACR20、50 及び 70 改善率はそれぞれ 69.5%、38.4%及び 17.1%であり、PM 群（それぞれ 30.7%、15.9%及び 5.7%）に比べ有意な改善が認められたことを踏まえると、臨床現場において本剤の主な投与対象になると想定される、MTX 効果不十分な RA 患者に対する本剤と MTX の併用投与により関節痛等の症状の軽減において十分に高い改善効果が得られることが示されたものと判断する。

②関節破壊進展の遅延効果について

機構は、第Ⅲ相比較試験で副次評価とされた関節破壊に係る X 線評価においてプラセボとの有意差が認められず、SASP に対しても抑制効果が劣る傾向が示されたことを踏まえ、本剤の関節破壊進展抑制効果について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本剤の関節破壊進展抑制効果が示されなかった原因については、i) 関節破壊進展の抑制効果を評価する場合、一般に 1 年以上の投与が必要とされているのに対し、本申請における比較試験は投与期間 28 週間と短期であること、ii) 関節破壊が手よりも先に現れやすい足を評価していないこと（van der Heijde et al, *Lancet*. 1: 1036-1038, 1989）、iii) 関節破壊が進展しやすい罹病初期（2 年未満）の症例が本剤群で比較的少なかったこと（優越性解析対象集団：本剤群 7.6% <6/79 例> 及びプラセボ群 21.2% <7/33 例>、FAS:本剤群 7.5% <6/80 例> 及びプラセボ群 19.4% <7/36 例>、非劣性解析対象集団：本剤群 7.6% <6/79 例>及び SASP 群 15.8% <12/76 例>）、iv) 関節破壊進展の予後を予測する因子とされるリウマトイド因子高値（Vittecoq O et al, *Rheumatology* (Oxford). 42: 939-946, 2003）の症例が本剤群で多く認められたこと³⁶（優越性解析対象集団：本剤群 258.2 ± 554.59 U/mL 及びプラセボ群 202.6 ± 275.15 U/mL、FAS：本剤群 255.3 ± 551.57 U/mL 及びプラセボ群 198.3 ± 268.66 U/mL、非劣性解析対象集団：本剤群 258.2 ± 554.59 U/mL 及び SASP 群 159.0 ± 207.35 U/mL）等によるものと考えられ、本成績は本剤が関節破壊の進展抑制効果を有さないことを示すものではないと考える旨を説明した。また、非臨床試験においては、MRL/lpr マウスの滑膜病変に対し 1 mg/kg から改善効果を示したこと、アジュバント関節炎ラットの関節 X 線による検討では、3 mg/kg で有意な関節破壊進展抑制作用を示したことなどからも、本剤投与により関節破壊の進展抑制に対しても効果を期待できるものと考えていることを説明した。

機構は、本試験は ACR20 改善率を評価することを目的としてデザインされたものであり、関節破壊に対する効果を検討する上では適したものでないとの申請者の説明については同意する。なお、本剤では関節症状の軽減に係る有効性が確認されていること、一般に DMARD では生物製剤と比較し関節破壊の進展抑制効果は大きくないことが知られていることを踏まえると、関節破壊の進展抑制効果が明確でない現状においても RA 治療における本剤の有用性を否定するものではないと考える。

³⁶ 各集団とも統計学的有意差は認めていない（t 検定）。

(2) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、RA 治療における本剤の臨床的位置付けについて、既存薬と比較しながら説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の作用機序はB細胞のIg産生の抑制とマクロファージや滑膜細胞の炎症性サイトカインの産生抑制であると考えられており、SASP、MTX等も同様にIg産生の抑制作用を示すが、類薬ではリンパ球増殖抑制作用に基づきIg産生の抑制が惹起され则认为られているのに対し、本剤ではリンパ球増殖抑制作用が発現しない濃度でIg産生抑制が認められることから(表27)、cytostaticな作用を介さないB細胞への直接作用によりIg産生を抑制するものと推察され、類薬とは作用機序が異なると考えられる。また、厚生労働科学研究費補助金による研究班の国内治療ガイドライン(越智隆弘他、*関節リウマチの診療マニュアル(改訂版) 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン*, 2004)に基づけば、MTX、LEF、タクロリムス等はすべての免疫機能を非特異的に抑制する免疫抑制薬に分類されるのに対し、本剤は①リンパ球増殖抑制作用が弱い又は示さないこと、②非臨床反復投与毒性試験において免疫系器官に毒性的変化がみられないこと、③関節炎モデル動物において正常レベルを大きく超えて血中免疫グロブリンレベルを低下させないこと、④ラットの移植片拒絶反応に対して抑制作用を示さないこと(██████, 富山化学工業株式会社研究報告書, 19██)、⑤マウスのNKT細胞のIL-4産生能(Th2分化促進)増強が認められたこと(██████, ████████報告書, 20██)等より、SASPと同様に正常の免疫能には影響せず異常な免疫機能を正常化する免疫調整薬に分類され则认为られる。

表27 Ig産生とリンパ球増殖の抑制作用

DMARD	本薬	SASP	MTX	LEF	AUF	D-Pc
IgG産生抑制作用 IC ₅₀ (μg/mL)	0.19	25	約0.01*	4.2	0.11	>100
リンパ球増殖抑制 IC ₅₀ (μg/mL)	>30	約100**	0.038	3.4	0.75	>100
作用発現濃度比 IgG産生抑制:リンパ球増殖抑制	1:>150	1:約4	1:約4	1:0.81	1:6.8	—
臨床での血漿到達濃度 (μg/mL)	1~2	8~12	0.1~0.2	43	0.1~0.7	約0.3

*: 0.01 μg/mL (最小濃度) での抑制率が51.4%であった。**: 100 μg/mL (最大濃度) での抑制率が40.3%であった。

また、平成23年11月に開催されたACRにおいて発表されたACRのRA治療に関する勧告(2012年改訂案)によると、MTXを含むDMARDの単剤投与が勧められる場合として、発症後6ヵ月未満の低疾患活動性又は予後不良徴候のない中等度若しくは高疾患活動性の早期RA患者、発症6ヵ月以上経過した予後不良徴候のない低疾患活動性の患者が挙げられている。現在、本邦においても、欧米と同様、RAの診断後早期から第一選択薬としてMTXを投与する治療が中心となる傾向にある。

本剤と第一選択薬かつ標準的薬剤であるMTXとの相対的位置付けについて、MTXを用いて実施された国内臨床試験(用量検討試験及び一般臨床長期投与試験)の成績(「リウマトレックスカプセル2mg」情報公開資料)と本剤の第Ⅲ相比較試験(本剤単独投与とSASPとの比較試験)の成績を比較検討したところ、疼痛関節数等の臨床症状に関する個別パラメーターに関して両剤は同様な推移を示し、効果発現時期は両剤ともに投与4週頃であった。安全性については、本剤とMTXの低用量(6~8 mg/週)における副作用発現率等は同程度と考えられる一方で、肝機能検査値異

常、胃腸障害等が本剤に特徴的な副作用として認められたのに対し、MTXでは肝機能検査値異常、間質性肺炎、骨髄障害等であり、両剤は異なる安全性プロファイルを示すと考えられた。なお、日本リウマチ友の会によるアンケート調査結果（社団法人日本リウマチ友の会、2010年 リウマチ白書 2010）によると、MTXについて、副作用の懸念のため一度も投与できない患者又は副作用発現のために継続できない患者が存在している。

本剤と生物製剤との相対的位置付けについては、国内で実施された生物製剤の試験成績（各薬剤の情報公開資料に記載された成績）と本剤の第Ⅲ相比較試験（本剤単独投与とSASPとの比較試験）及びMTX併用試験の成績を比較検討したところ、本剤は生物製剤と比べ効果発現時期が遅いものの、ACR 改善率に基づく有効性については著しく劣ることはないと考えられた。一方、安全性に関しては、生物製剤の副作用発現率は、本剤に比較しいずれも高く報告されており、また、主な重篤な副作用は本剤単独投与では肝酵素上昇（いずれもグレード2）による入院であるのに対して、生物製剤では致死的になる場合もある重症感染症であることから、本剤は生物製剤に劣らない安全性を有すると考える。なお、前述の日本リウマチ友の会によるアンケート調査結果から、合併症、副作用、経済的理由から生物製剤の使用が不可能な場合があると考えられる。

以上、本剤は単独投与において DMARD 使用例及び未使用例を含む活動性 RA 患者に対して SASP との非劣性が示されたことを踏まえると、本剤は前述の「DMARD 単独治療が勧められる患者」における治療選択肢の一つであり、現在、RA 治療における標準的薬剤とされる MTX が副作用のために使用困難な患者に対しても使用され得る薬剤と考えられる。さらに MTX 併用試験結果が示すように、本剤は MTX の効果が不十分である場合に MTX に上乗せする DMARD としても意義があると考えられ、MTX では十分な効果が得られていないが、次のステップである生物製剤の使用が困難な症例に対し新たな治療選択肢を提供し得る薬剤と考える。

機構は、本剤と MTX の相対的位置付けについて、提示された MTX の臨床試験は対象患者、投与期間等の試験デザインが本剤臨床試験とは異なること等を踏まえると、これらの成績に基づいて、本剤の有効性を MTX と同等と評価することは困難であり、また、MTX に関しては主に海外データではあるが、RA 治療における有効性及び安全性に関して非常に豊富なエビデンスが蓄積されており、現時点では国内外を問わず DMARD における標準的薬剤と位置付けられていること、近年導入された生物製剤の併用薬としてもその有用性が広く認識されていることから、MTX の適応がある症例に対して MTX の代替として本剤を積極的に選択するベネフィットは十分には示されていないと考える。一方、本剤は、MTX の使用が困難かつ疾患活動性の穏やかな症例に対して推奨されている SASP³⁷に対し非劣性が示され（第Ⅲ相比較試験成績）、MTX と併用することにより MTX 単独投与よりも臨床症状の改善効果が高いことが確認された（MTX 併用試験成績）こと、RA 患者は長期にわたる薬物治療を要すること、DMARD の選択においては種々の患者特性を考慮する必要があること等を勘案すると、RA 治療において本剤の単独投与及び MTX との併用投与が新たな治療選択肢を臨床現場に提供する意義は大きいと考える。なお、副作用のおそれのために MTX の使用が困難な患者に対して本剤を使用することについては、両薬剤には共通する重

³⁷ 欧州リウマチ学会による RA 治療ガイドライン（Smolen JS et al, *Ann Rheum Dis*. 69: 629-630, 2010）

要な副作用があることや、当該患者は慢性呼吸器疾患や腎機能低下等を有する場合が多いと想定されることから、十分なリスクベネフィットバランスの評価を行った上で慎重に本剤の投与を判断する必要がある旨情報提供を行うべきと考える。

（３）安全性について

１）単剤投与時の安全性について

①汎血球減少症について

機構は、重篤な汎血球減少症による死亡例が認められたことにより南アフリカにおける臨床試験（以下、南アフリカ試験）が中止された経緯及び本邦における臨床試験が継続可能と判断された経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、南アフリカ試験は、RA 患者（目標症例数 75 例）を対象に本剤の安全性を検討することを目的として実施された非盲検試験であり、25 mg/日を開始用量として、臨床検査値等を確認しながら、50 mg/日、100 mg/日、125 mg/日へと 4 又は 6 週ごとに漸増する投与法が設定され、さらに本邦臨床試験において 100 mg/日投与例で汎血球減少症の重篤な副作用が報告されていたことから、汎血球減少に係る中止基準、発現時の処置等を規定した上で慎重に進められたものであること、一方、汎血球減少症発現例の投与開始から死亡までの経緯は表 28 のとおりであり、125 mg/日への増量 20 日後に本剤の投与は中止されているものの、中止 7 日後に発症しており、本剤との因果関係は否定できないと判断され、当該治験は中止されたことを説明した。また、本邦における臨床試験を継続した経緯については、南アフリカにおける症例は、初期治療が近医で行われ、近医の担当医師に治験薬による有害事象との認識がなかったために処置が遅れたことに加え、アスピリンの併用による易出血性等が死亡の一因と考えられ、通常では汎血球減少のみで死亡に至ることはなく、薬剤の中止及び適切な処置により回復可能と考えられること、国内治験用量（50 mg/日）は南アフリカ試験で汎血球減少症が発現した用量の半量以下であること等を勘案し、医学専門家及び効果安全性委員会委員長の合意も得た上で、国内臨床試験の継続は可能であると判断した旨を説明した。

表 28 汎血球減少症発現例の投与開始から死亡までの経緯

患者背景	
67歳女性 関節リウマチ病歴5年、糖尿病を合併、心臓ペースメーカーを装着している。	
経緯	
20日	本剤投与開始 (25 mg/日)
28日目	投与量増量 (50 mg/日) ヘモグロビン 8.9 g/dL, 白血球数 12000 /mm ³ , 血小板数 53.1×10 ⁴ /mm ³
69日目	投与量増量 (100 mg/日) ヘモグロビン 8.6 g/dL, 白血球数 11400 /mm ³ , 血小板数 44.9×10 ⁴ /mm ³
98日目	投与量増量 (125 mg/日) ヘモグロビン 9.2 g/dL, 白血球数 12900 /mm ³ , 血小板数 45.3×10 ⁴ /mm ³
112日目	ヘモグロビン 8.9 g/dL, 白血球数 11100 /mm ³ , 血小板数 44.2×10 ⁴ /mm ³
118日目	本剤投与中止
120日目	咽頭痛及び咽頭後部の血腫のため、近医入院。
125日目	ヘモグロビン 3.9 g/dL, 白血球数 0.90×10 ³ /mm ³ , 血小板数 4×10 ³ /mm ³
126日目	治験センターへ患者を移動。治験責任医師が「多分関係有り」と判定した。
127日目	患者死亡。 剖検所見：汎血球減少症を背景とする <i>Candida albicans</i> に起因する腸の広範な潰瘍化と出血を伴う免疫低下状態。

機構は、いずれも本剤との因果関係は否定されているものの、国内臨床試験において、クモ膜下出血（長期投与試験）及び脳出血（初期第Ⅱ相試験）による死亡例が各1例認められており、南アフリカ試験においても汎血球減少症による死亡例に加え、脳出血による死亡例1例が認められていることから、これらの症例について、血小板数の推移等も示しながら説明するよう申請者に求めた。

申請者は、i) 国内長期投与試験におけるクモ膜下出血での死亡例（77歳女性、投与開始2週目の体重35 kg、骨粗鬆症の合併有り）は、本剤投与開始11週目（50 mg/日投与時）にクモ膜下出血を発症し、他院脳神経外科にて手術が施行されたが、その約2ヵ月後に死亡した症例であり、手術所見を踏まえ、担当医師により、先天性の動脈瘤の破裂であり本剤との関連はないと判断されていること、また発症時及びその3日後の血小板が正常値内で軽度低下しているが（20.6 → 18.0×10⁴/mm³）、本剤投与によるRAの炎症反応の軽減を反映した変化と考えられること、ii) 初期第Ⅱ相試験における脳内出血での死亡例（77歳女性、体重35 kg）は、本剤投与開始し4週目（50 mg/日投与時）に脳内出血を発症し、その翌日に死亡した症例であり、発症時の血球系検査値は測定されていないものの、投与開始時から腎障害が認められ、降圧剤（プラゾシン）も併用されていたこと等から、元来の高血圧に起因する偶発症と考えられ、担当医師により本剤との関連はないと判断されていること、iii) 南アフリカ試験における脳内出血での死亡例（77歳男性、体重不明）は、本剤投与開始8週目（50 mg/日投与時）に脳血管発作（診断名：左壁側脳内血腫（巨大）による初期閉塞性水頭症）を発症し、その3日後に死亡した症例であり、担当医師により本剤との因果関係は多分無しと判断されていること、また発症時の血液学的検査値は測定されていないが、血小板数はスクリーニング時（26.1×10⁴/mm³）と比べ増加傾向で推移しており（発症1週間前30.8×10⁴/mm³）、脳内出血の発現に血小板減少は関与していないと考えられることを説明した。

機構は、申請用法・用量における血液障害のリスクについて整理するとともに、本剤による血液障害と骨髄抑制作用との関連について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、本剤 125 mg/日（南アフリカ試験）及び 100 mg/日（国内パイロット試験）投与において、汎血球減少症各 1 例が認められていること、国内全臨床試験における赤血球数減少、白血球数減少及び血小板数減少の発現率をグレード別に検討したところ、表 29～31 のとおり、各血球減少の全体（グレードを問わない）及びグレード 3 の発現率に関して用量に依存する傾向が認められており、固定用量 50 mg/日においてはいずれの血球減少も発現していないことなどから、本剤による重篤な血液障害の発現リスクは 75 mg/日以上で用量で増大すると考えられること、一方、申請用法・用量においては、100 週集計での赤血球数減少、白血球数減少及び血小板数減少の副作用発現率は、それぞれ 1.3% (8/616 例)、0.5% (3/616 例) 及び 0.3% (2/616 例) と特に高いものではなく、このうちグレード 3 以上の副作用として白血球数減少が 2 例に認められたが、いずれも投与中止により回復していること、さらに SASP との比較試験における副作用発現率は、赤血球数減少が本剤群 0.8% (1/131 例)、SASP 群 0%、白血球数減少が本剤群 1.5% (2/131 例)、SASP 群 2.0% (3/147 例)、血小板数減少が 1.5% (2/131 例)、SASP 群 0.7% (1/147 例)、このうちグレード 3 以上のものは、各群ともに白血球数減少各 1 例であり、発現率、程度ともに両群で同程度であったことを説明した。また、毒性試験では本薬の骨髄抑制作用及び溶血作用を示唆する結果は得られておらず、ラット及びサル毒性試験でみられた血液学的検査値の変動は消化管出血に関連したものであると考察したが、臨床試験で認められた血液学的検査値の変動のすべてを消化管出血に関連した変化であると判断することは困難と考えられ、GM-CSF、エリスロポエチン、IL-6 等の造血分化因子の発現に対する NFκB の関与が報告（Baeuerle PA et al, *Annu Rev Immunol.* 12: 141-179, 1994）されており、RA 患者の滑膜細胞を用いた実験で本薬は IL-1β 刺激による GM-CSF 産生を抑制することが報告されていること（Kawakami A et al, *J Lab Clin Med.* 133: 566-574, 1999）を踏まえると、本薬の薬効発現機序と想定されている NFκB 抑制作用に関連して骨髄抑制作用が発現する可能性も否定はできないと考えている旨を説明した。なお申請者は、製造販売後の血液障害に係る安全対策として、本剤による血液障害は用量に依存して増大することが示唆されていることから、1 日投与量は 50 mg/日までとすること、また Kaplan-Meier プロットによる解析³⁸では、白血球数減少及び血小板数減少は 8 週までに多く認められ、赤血球数減少はかなり遅れて発現するものも認められたことから、投与初期の 2 ヶ月は 2 週間に 1 回、以降は 1 ヶ月に 1 回程度の頻度で定期的に血液検査を行うことなどを添付文書等において注意喚起する予定であることを併せて説明した。

表 29 赤血球減少の発現率

用法・用量	G1 未満	G1	G2	G3	合計 (例)	対象例数 (例)	発現率 (%)
100 mg/日以上	1 (1)	3 (3)		0 (0)	4 (4)	19	21.1 (21.1)
75 mg/日（用量設定試験）	1 (0)			1 (1)	2 (1)	66	3.0 (1.5)
50 mg/日（用量設定試験）					0 (0)	63	0.0 (0.0)
50 mg/日（漸増法 52 週）	3 (2)	3 (0)	6 (4)	3 (0)	15 (6)	616	2.4 (1.0)
50 mg/日（漸増法 100 週）	3 (2)	5 (1)	7 (5)	3 (0)	18 (8)	616	2.9 (1.3)
その他		1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	34	2.9 (0.0)
全体	5 (3)	9 (4)	7 (5)	4 (1)	25 (13)	798	3.1 (1.6)

括弧内は因果関係が否定できない有害事象。初期第Ⅱ相試験は用法・用量が多様であるため「その他」とした

³⁸ イベントは各臨床検査値異常変動の発現日、打ち切りは本剤投与中止日とした。

表 30 白血球減少の発現率

用法・用量	G1 未満	G1	G2	G3	合計 (例)	対象例数 (例)	発現率 (%)
100 mg/日以上	1 (0)			1 (1)	2 (1)	19	10.5 (5.3)
75 mg/日 (用量設定試験)			2 (2)	2 (2)	4 (4)	66	6.1 (6.1)
50 mg/日 (用量設定試験)					0 (0)	63	0.0 (0.0)
50 mg/日 (漸増法 52 週)	1 (0)	1 (0)	4 (1)	2 (2)	8 (3)	616	1.3 (0.5)
50 mg/日 (漸増法 100 週)	1 (0)	2 (0)	5 (1)	2 (2)	10 (3)	616	1.6 (0.5)
その他					0 (0)	34	0 (0)
全体	2 (0)	2 (0)	7 (3)	5 (5)	16 (8)	798	2.0 (1.0)

括弧内は因果関係が否定できない有害事象。初期第Ⅱ相試験は用法・用量が多様であるため「その他」とした

表 31 血小板数減少の発現率

用法・用量	G1 未満	G1	G2	G3	合計 (例)	対象例数 (例)	発現率 ^{a)} (%)
100 mg/日以上				1 (1)	1 (1)	19	5.3 (5.3)
75 mg/日 (用量設定試験)	3 (3)				3 (3)	66	4.5 (4.5)
50 mg/日 (用量設定試験)					0 (0)	63	0.0 (0.0)
50 mg/日 (漸増法 52 週)	2 (2)	1 (0)			3 (2)	616	0.5 (0.3)
50 mg/日 (漸増法 100 週)	2 (2)	1 (0)			3 (2)	616	0.5 (0.3)
その他					0 (0)	34	0.0 (0.0)
全体	5 (5)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	7 (6)	798	0.9 (0.8)

括弧内は因果関係が否定できない有害事象。初期第Ⅱ相試験は用法・用量が多様であるため「その他」とした

機構は、脳出血による死亡例については、血小板数減少等との明確な関連は示唆されていないものの、発症直前に急激に血小板数等が減少している可能性も否定できず、本剤との関連性は完全には否定できないと思われること、またいずれも申請用法・用量での発現であることから、本剤による汎血球減少症のリスクについては、より重くとらえ、安全対策を講じるべきであると考え。血液障害については用量依存性が認められており、副作用とされた汎血球減少症の発現用量と臨床用量にも 2 倍程度の差しかないことを踏まえると、特に低体重患者、高齢者等において十分な注意が必要と考える。また、本剤では相互作用の可能性も示唆されており（「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）、製造販売後には種々の薬剤との併用の可能性があることを踏まえると、他剤との併用時に発現リスクが上昇する可能性についても留意すべきと考えられる。さらに、管理された治験では適切に対処し得ても、製造販売後では南アフリカ試験の事例の如く、対処の遅れ等により致命的な結果となる可能性があること等も想定しておく必要があると考えられ、製造販売後の安全対策が非常に重要になると考えることから、申請者より提案されている用量の遵守、定期的な血液検査等の注意喚起に加え、汎血球減少症により致命的な経過を辿ることがある旨、本剤の使用を専門医に限定する旨を添付文書の警告欄に記載する等のさらに厳重な対応が必要と考える。

②肝障害について

機構は、漸増法により肝障害のリスクが低減する機序を考察した上で、当該投与方法の妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、肝障害、代謝等に関する専門家を交えたワーキンググループ研究会を開催し、本剤による肝障害のメカニズムを検討した結果、本剤投与による AST 又は ALT 増加の特徴として、

i) 好酸球の上昇、発疹の発生が少ないこと、ii) 休薬後の再投与によっても発現しないこと、iii) 黄疸など著明な臨床症状を伴わないこと、iv) 用量依存的な傾向がみられること、v) 投与を継続した際に正常化がみられることが挙げられ、これらの特徴から、肝酵素上昇の機序は、アレルギーや本薬未変化体又は主要な代謝物（M1～M5）の直接的な肝細胞障害による可能性は低く、残された可能性として、ヒト特異的でかつ一部のヒトのみにみられる薬物代謝経路によって生成される微量の代謝物による障害が考えられ、継続投与による正常化は、この代謝物を解毒する代謝系の誘導が惹起されるためであるという仮説が考えられたことを説明し、この仮説に基づき、漸増法により低用量から投与することにより、微量代謝物の排出を誘導することが可能となり、肝障害のリスクを軽減できる可能性があると考えた旨を説明した。

その上で申請者は、漸増法により肝障害のリスクが低減する機序は明らかではないものの、漸増法で実施された長期投与試験の16週集計における100 IU以上を示すAST又はALT増加の副作用発現率は7.9%（42/529例）であり、固定用量で実施された用量設定試験（16週間）の50 mg/日群における発現率15.9%（10/63例）に比べ低かったこと、長期投与試験において投与期間の延長に伴う発現率の上昇は認められなかったことなどから（表32）、漸増法による投与は妥当であるとする旨を説明した。

表32 各試験におけるAST又はALT増加の発現頻度

試験名	投与量	投与法	投与期間	AST又はALTの増加（因果関係否定できない）		
				施設基準値以上 100 IU未満 （グレード1）	100 IU以上 500 IU未満 （グレード2）	500 IU以上 （グレード3）
用量設定試験	25 mg 1日2回	固定用量	16週間	9.5%（6/63）	15.9%（10/63）	0%（0/63）
漸増法試験	25 mg 1日1→2回	漸増法	16週間	13.0%（9/69）	4.3%（3/69）	0%（0/69）
長期投与試験 ¹⁾	25 mg 1日1→2回	漸増法	16週間	N.C.	7.9%（42/529）	
			28週間	10.0%（53/529）	7.2%（38/529）	1.1%（6/529）
			52週間	11.7%（45/385）	7.8%（30/385）	1.3%（5/385）
			100週間	12.6%（48/382）	7.9%（30/382）	1.3%（5/382）

1) 長期投与試験（28週集計）には新規に登録された症例（新規群）と比較試験で本剤が投与された症例（比較群）を含み、52週及び100週集計は新規群のみで実施した。

機構は、漸増法において25 mg/日による投与期間を4週間とした根拠について、説明を求めた。

申請者は、AST又はALTの経時的推移を検討したところ、25 mg/日、50 mg/日及び75 mg/日のいずれの投与量においても肝酵素値の増加は4週までに起こりやすいと考えられたこと、また肝酵素の増加頻度を抑える上では25 mg/日での投与期間をより長くすることが望ましいが、効果発現時期が遅れることにより患者のQOLが低下する可能性があることも考慮し、4週間が妥当と判断したことを説明した。

機構は、申請用法・用量においてもAST又はALTの増加が有害事象として約20%の患者で認められていることを踏まえ、除外基準、中止基準を規定する等、漸増法以外の対策を考慮する必要があるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、申請用法・用量で実施された臨床試験で有害事象としてAST又はALTの増加が発現した症例について詳細な検討を行ったところ（特に記載のない限り漸増法で実施された全試験

での 28 週集計<616 例>による)、i) 背景因子による検討では、性別及び体重で 10%以上の発現率の差が認められ、男性 (13.5% : 15/111 例) に比べ女性 (23.6% : 119/505 例)、体重 40 kg 以上 (21.3% : 120/563 例) に比べ 40 kg 未満 (31.6% : 12/38 例) で高かったこと、ii) 低体重例で発現率が高かったことから血中薬物濃度との関連が考えられたが、トランスアミナーゼ試験において AST 又は ALT の増加は血中濃度が低い症例でも発現しており、明確な関連性は示唆されなかったこと、iii) 長期投与試験 (28 週集計 : 529 例) について ALT と血中ビリルビン増加との関係を検討したところ、重篤化が示唆される高度の血中ビリルビン増加を伴うトランスアミナーゼの増加は認められなかったこと、iv) ALT 又は ALP/NOS 増加例を対象に「薬物性肝障害の新しい診断基準」(Benichou C and Danan C, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 28: 317-322, 1990) に基づき病型分類を行ったところ、その多くは一般に予後良好とされる胆汁うっ滞型であったこと (胆汁うっ滞型 : 62.3% <101/162 例>、肝細胞型 : 29.6% <48/162 例>)、v) 長期投与試験 (28 週集計 : 529 例) で AST 又は ALT が増加した 118 例 (22.3%) について、極値 (最大)、発現時期等を検討したところ、発現時期は 80%以上で投与開始 8 週間以内であり、発現日に極値を示す例が多く、投与中止例 (30 例) 又は継続例 (88 例) ともに 90%以上で極値後 8 週以内に消失し、投与中止又は継続中に全例が回復したこと、等が明らかになっていることを説明した。以上を踏まえ、申請者は、低体重患者に対しては慎重に投与すること、投与初期を中心に定期的な肝機能検査を行うこと、AST 又は ALT が目安として 100 IU 以上に増加した場合は投与を中止すること等を添付文書等で注意喚起する予定としている旨を説明した。

機構は、現時点では ALT 又は AST の増加を低減するための投与方法として漸増法を用いることに大きな問題はないと考えるが、漸増法によるその低減機序が明確ではないことから、製造販売後調査において、引き続き肝酵素値異常の発現状況等を詳細に検討し、当該投与方法の妥当性を確認する必要があると考える。また、増量の時期を一律に 4 週後とすることについては、患者の症状や忍容性等に応じてより柔軟な対応を考慮する必要があるか、専門協議において更に検討することとしたい。また、肝機能障害に対する対策案はおおむね妥当なものと考えているが、本剤の臨床試験で認められた肝機能検査値異常のパターンは胆汁うっ滞型が 6 割以上を占めることから、本剤による重要な副作用である肝障害のモニタリング指標としては AST 及び ALT のみでなく胆道系酵素も重要である旨も、臨床現場に対して別途情報提供する必要があると考える。

③胃腸障害及び腎障害について

機構は、本剤の毒性試験において PG 産生抑制作用との関連が示唆される胃腸障害及び腎障害が発現していることを踏まえ、臨床使用時における当該副作用の発現状況及び安全対策について説明するように申請者に求めた。

申請者は、SASP 及びプラセボとの比較試験で発現した胃腸障害を器質的疾患<胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃出血、ポリープ>、上部消化管不定愁訴 (NUD) 若しくは機能性胃腸症 (FD) <上腹部痛、嘔気、悪心、消化不良、食欲不振、胃炎 NOS 等>、その他に分類し、各発現率を 3 群間で比較したところ、表 33 のとおり、いずれの分類においても本剤群の発現率はプラセボ群及び SASP 群に比べ高く、特に器質的疾患は本剤群のみで認められたこと (胃潰瘍 3 例、十二指腸潰瘍 1 例、

胃出血 1 例、ポリープ 1 例) から、本剤投与時には重篤な胃腸障害の発現に十分な注意が必要と考えられることを説明した。さらに臨床試験全体の安全性評価対象 798 例を対象に消化性潰瘍の発現状況を検討したところ、副作用発現率は 2.63% (21/798 例)³⁹であり、このうち消化性潰瘍の既往を有していた患者は 7/21 例であったことなどを踏まえ、消化性潰瘍のある患者及び既往のある患者への使用をそれぞれ禁忌及び慎重投与とすること等を添付文書等において注意喚起する予定であることを説明した。

表 33 比較試験における胃腸障害の発現

	合計 n=346		本剤群 n=131		SASP 群 n=147		プラセボ群 n=68	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
胃腸障害	101 (29.2%)	44 (12.7%)	51 (38.9%)	25 (19.1%)	38 (25.9%)	13 (8.8%)	12 (17.6%)	6 (8.8%)
器質的疾患	6 (1.7%)	5 (1.4%)	6 (4.6%)	5 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
NUD/FD	59 (17.1%)	26 (7.5%)	28 (21.4%)	13 (9.9%)	23 (15.6%)	9 (6.1%)	8 (11.8%)	4 (5.9%)
その他	36 (10.4%)	14 (4.0%)	17 (13.0%)	8 (6.1%)	15 (10.2%)	4 (2.7%)	4 (5.9%)	2 (2.9%)

発現例数 (%)

また申請者は、比較試験における本剤群、SASP 群及びプラセボ群の腎機能障害の発現率は表 34 のとおりであり、3 群間で大きな相違はみられず、重篤な事象も認められなかったことなどから、本剤投与により重篤な腎障害が発現する可能性は低いと考えていることを説明した。

表 34 比較試験における本剤と SASP の腎機能障害の発現

試験名 投与群	比較試験					
	本剤群 n=131		SASP 群 n=147		プラセボ群 n=68	
PT	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
β-NアセチルDグルコサミニ ダーゼ増加	37 (28.2)	12 (9.2)	42 (28.6)	17 (11.6)	21 (30.9)	8 (11.8)
尿中βミクログロブリン増加	25 (19.1)	12 (9.2)	35 (23.8)	16 (10.9)	15 (22.1)	4 (5.9)
血中尿素増加	16 (12.2)	4 (3.1)	10 (6.8)	1 (0.7)	1 (1.5)	0 (0)
蛋白尿陽性	7 (5.3)	2 (1.5)	14 (9.5)	3 (2.0)	1 (1.5)	1 (1.5)

発現例数 (%)

機構は、長期にわたり本剤と NSAID を併用した際の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、長期投与試験の 28 週、52 週及び 100 週集計時における胃腸障害及び腎障害の発現率を NSAID 併用の有無別で比較したところ、表 35 のとおり、いずれの時期においても胃腸障害、腎障害ともに NSAID 併用有り群の発現率が高くなる傾向が認められているものの、投与期間の延長に伴う著しい発現率の上昇は認められておらず、発現事象の程度等を考慮した場合にも、NSAID との長期併用投与により胃腸障害及び腎障害の発現リスクが明らかに高まるような傾向は認められなかったことから、NSAID との長期間の併用は可能と考えている旨を説明した。

³⁹ 「重大な副作用」としての消化性潰瘍発現率は 1.0% (8/798 例) であった。

表 35 長期投与試験における有害事象・副作用発現頻度

	28 週集計 (比較群+新規群)			52 週集計 (新規群)			100 週集計 (新規群)		
	全体 (n=529)	NSAID 併用無し (n=31)	NSAID 併用有り (n=430)	全体 (n=385)	NSAID 併用無し (n=25)	NSAID 併用有り (n=278)	全体 (n=382)	NSAID 併用無し (n=23)	NSAID 併用有り (n=271)
胃腸障害	33.1% (175)	22.6% (7)	31.2% (134)	38.7% (149)	32.0% (8)	34.5% (96)	42.9% (164)	26.1% (6)	38.0% (103)
副作用	16.8% (89)	12.9% (4)	17.2% (74)	18.4% (71)	12.0% (3)	18.3% (51)	19.9% (76)	13.0% (3)	18.8% (51)
消化管検査	17.4% (92)	16.1% (5)	17.7% (76)	28.6% (110)	16.0% (4)	30.2% (84)	31.2% (119)	17.4% (4)	31.4% (85)
副作用	3.2% (17)	6.5% (2)	3.5% (15)	6.2% (24)	8.0% (2)	6.5% (18)	7.3% (28)	8.7% (2)	7.7% (21)
腎及び尿路 障害	11.2% (59)	12.9% (4)	11.9% (51)	14.5% (56)	4.0% (1)	16.2% (45)	17.0% (65)	4.3% (1)	18.5% (50)
副作用	2.3% (12)	3.2% (1)	2.6% (11)	2.3% (9)	0% (0)	2.5% (7)	2.4% (9)	0% (0)	2.6% (7)
腎尿路系検査 及び尿検査	44.0% (233)	35.5% (11)	44.9% (193)	51.9% (200)	40.0% (10)	53.6% (149)	55.0% (210)	39.1% (9)	55.7% (151)
副作用	8.5% (45)	3.2% (1)	9.3% (40)	9.6% (37)	4.0% (1)	10.4% (29)	10.2% (39)	4.3% (1)	11.1% (30)

NSAID 併用無し：投与開始から集計時又は中止時まで NSAID を併用していない症例

NSAID 併用有り：投与開始から集計時又は中止時まで同一 NSAID を併用している症例

機構は、上記の回答を了承するが、非臨床試験においても NSAID との併用による毒性の増強が示唆されていることも踏まえ、NSAID 併用時の安全性については製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。また、非臨床試験及び臨床試験において本薬の心血管に対する特段の影響は示唆されていないものの、COX-2 選択的阻害剤による心血管系リスクが懸念されている現状を鑑み、NSAID との併用による当該リスクの増大の可能性についても、製造販売後調査の中で検討することが適切と考える。

④間質性肺炎について

機構は、DMARD の多くでは重要な副作用として間質性肺炎が認められることから、本剤投与における間質性肺炎の発現について説明するよう求めた。

申請者は、本剤の臨床試験において 2/798 例 (0.25%) (いずれも申請用法・用量での発現) の間質性肺炎が報告されており、いずれも本剤との因果関係は否定されていないこと、症例数が少なく詳細な検討は困難であるものの、添付文書による類薬との比較では本剤における発現率は MTX (0.1~5%未満) と同程度となる可能性があることを説明した。また、本薬の毒性試験では間質性肺炎との関連を示唆する結果は得られていないものの、アポトーシスの誘導は肺線維症の要因の 1 つであることが示唆されており (中村晃他, 臨床免疫. 38 (Suppl.20): 319-324, 2002)、NFκB は抗アポトーシス作用を有するとされていること等を踏まえると、本薬の NFκB 阻害作用を介して間質性肺炎が惹起される可能性も否定はできないことなどから、本剤についても他の DMARD と同様に間質性肺炎の発現には十分な注意が必要と考えられ、添付文書等においてその旨注意喚起する予定であることを併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、製造販売後調査等において間質性肺炎の発現状況、リスク因子等をさらに検討する必要があると考える。

⑤低体重患者及び腎障害患者における安全性について

単独投与試験併合安全性解析対象集団⁴⁰の部分集団解析結果等に基づき、特に安全対策が必要と考えられた、低体重患者及び腎障害患者における安全性について以下に示す。

i) 低体重患者における安全性について

年齢別部分集団解析の結果、体重 40 kg 未満の患者及び体重 40 kg 以上の患者の因果関係が否定されない有害事象の発現率は、それぞれ 28 週集計では 67.9% (36/53 例) 及び 52.6% (383/728 例)、52 週集計では 66.0% (35/53 例) 及び 56.0% (408/728 例)、100 週集計では 66.0% (35/53 例) 及び 57.7% (420/728 例) であり、体重 40 kg 未満の患者で発現率が増加する傾向が認められた。また、100 週集計の結果、重篤な有害事象の発現率は、体重 40 kg 未満の患者及び体重 40 kg 以上の患者でそれぞれ 18.9% (10/38 例) 及び 8.8% (64/563 例)、同様に 100 IU 以上の AST 又は ALT 増加の発現率は、それぞれ 15.8% (6/38 例) 及び 8.2% (46/563 例) であり、いずれも体重 40 kg 未満の患者で発現率が増加する傾向が認められた。

以上より申請者は、本剤の申請用法・用量において、通常の投与量を体重によらない一律の量としたことも踏まえて、体重 40 kg 未満の低体重患者を慎重投与の対象として注意喚起することが適切と考える旨を説明した。

機構は、体重 40 kg 未満の低体重患者を慎重投与とすることについて妥当と考えるが、日本人 RA 患者は高齢かつ低体重の患者が比較的多いことから、製造販売後調査等において低体重患者における安全性について更に検討する必要があると考える。

ii) 腎障害患者における安全性について

機構は、腎機能検査値別部分集団解析の結果、投与前の腎機能検査値（クレアチニン又は血中尿素）の逸脱患者と正常患者の因果関係が否定されない有害事象の発現率は、それぞれ 28 週集計では 58.4% (87/149 例) 及び 52.3% (337/644 例)、52 週集計では 63.1% (94/149 例) 及び 55.0% (354/644 例)、100 週集計では 63.8% (95/149 例) 及び 56.7% (365/644 例) であり、両集団間で大きな相違は認められなかったものの、各試験における集計では、正常患者に比較し、逸脱患者で発現率が高い傾向が認められていることから、中止に至った有害事象、高度の有害事象、重要な有害事象等についても同様の傾向がみられていないか検討し、腎障害患者に対しては本剤の投与を慎重に判断する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、申請用法・用量にて実施した国内後期第Ⅱ相漸増法試験（16 週間）⁴¹の結果と長期投与試験及び比較試験の本剤単独投与群の 28 週集計の結果によると、中止に至った有害事象は、漸増法試験（正常患者 17.8% < 8/45 例>、逸脱患者 34.8% < 8/23 例>）、長期投与試験・比較試験（正常患者 16.4% < 72/440 例>、逸脱患者 32.2% < 28/87 例>）のいずれにおいても逸脱患者で高

⁴⁰ 第Ⅱ相パイロット試験、初期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相用量設定試験、後期第Ⅱ相漸増法試験、第Ⅲ相比較試験、長期投与試験、第Ⅲ相トランスアミナーゼ試験

⁴¹ 審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 提出された臨床試験結果の概略 > (5) 国内後期第Ⅱ相漸増法試験」参照。

い傾向にあり、因果関係が否定できない高度の有害事象、重要な有害事象に関しても同様であったことから、これらの結果を踏まえて、「慎重投与」の項に「腎障害のある患者〔副作用の発現が増加するおそれがある〕」を追記し注意喚起を促す旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。また、製造販売後調査等において、腎障害患者における安全性について更に検討する必要があると考える。

2) MTX 併用時の安全性について

①第Ⅲ相比較試験（本剤単独投与と SASP との比較試験）と第Ⅲ相 MTX 併用試験における有害事象発現状況の相違について

機構は、MTX併用試験（24週集計）（E25-1）のTM群（MTX併用下）における有害事象発現率は80.5%（132/164例）と、比較試験（28週）（E25）⁴²の本剤単独投与群での94.7%（124/131例）と比べて低く、一見矛盾する結果が得られていると考えられることから、この原因について考察するとともに、当該考察を踏まえて、本剤単独投与時とMTX併用時の安全性の違いについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MTX併用試験及び比較試験の本剤投与群における有害事象のうち、随伴症状を伴う有害事象の発現率はMTX併用試験で67.1%、比較試験で71.0%と同程度であったのに対し、臨床検査値のベースラインからの異常変動の発現率はMTX併用試験で49.4%、比較試験で78.6%とMTX併用試験において低いことから、両試験における本剤投与群の有害事象発現率の相違には、臨床検査値の異常変動の発現率の差が影響していると考えられた。

そこで、両試験の被験者組み入れ基準の主な相違として、年齢（比較試験：20歳以上、MTX併用試験：20歳以上70歳未満、以下同順）、体重（制限無し、40 kg以上）及び罹病期間（制限無し、10年未満）が挙げられることから、比較試験について、70歳以上、40 kg未満又は罹病期間10年以上のいずれかに該当する患者を除外して有害事象の発現率を再集計したところ、表36のように、臨床検査値のベースラインからの異常変動の発現率は75.4%と除外前の結果と大きく変わらず、これらの患者背景の違いによる影響は大きくないと考えられた。

⁴² 「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された臨床試験結果の概略> (6) 国内第Ⅲ相比較試験」の項参照。

表36 MTX併用試験及び比較試験における有害事象の発現率

	安全性解析対象集団		調整した集団*
	MTX 併用試験 (n=164)	比較試験 (n=131)	比較試験 (n=65)
有害事象	132 (80.5)	124 (94.7)	62 (95.4)
随伴症状	110 (67.1)	93 (71.0)	42 (64.6)
臨床検査値異常変動	81 (49.4)	103 (78.6)	49 (75.4)
因果関係が否定できない有害事象	85 (51.8)	65 (49.6)	31 (47.7)
随伴症状	56 (34.1)	38 (29.0)	18 (27.7)
臨床検査値異常	57 (34.8)	49 (37.4)	19 (29.2)

例数 (%)

*：開始時体重40 kg未満、年齢70歳以上又は罹病期間10年以上のいずれかに該当する患者を除外した集団 追加解析

次に、MTX併用試験よりも比較試験でベースラインからの異常変動の発現率が5%以上高かった検査項目を抽出したところ、「酵素検査NEC」、「血液学的検査」、「肝胆道系検査」、「蛋白および化学的検査NEC」、「腎尿路系検査および尿検査」、「水分、電解質および無機質検査」のうち14項目が挙げられ、このうち9項目はベースライン時点における異常値の発現率がMTX併用試験よりも比較試験で5%以上高く、治験期間中も継続して異常値を示す被験者が多く認められていたこと、さらに、ベースラインからの異常変動について変動の程度（軽度、中等度、高度）及び因果関係の有無別に分類して、MTX併用試験と比較試験で比較したところ、因果関係が否定された軽度の異常変動の発現率は比較試験では33.6%であるのに対し、MTX併用試験では12.2%と低く、これ以外の発現率は両試験間で同様であったことから、比較試験にはMTX併用試験に比べ臨床検査値異常を有する被験者が多く組み入れられたため、治験期間中に軽度の変動を示す被験者が多かったことが、比較試験におけるベースラインからの異常変動の発現率が（MTX併用試験に比べ）高かった主な要因と考えられた。なお、比較試験に組み入れられた被験者において治験開始時に臨床検査値の異常値が多く認められた原因については明確ではないものの、両試験の試験時期は■年程度異なり、比較試験開始時（19■年）はMTX併用試験開始時（20■年）よりも治療選択肢が限られていたため、併用NSAIDの数や前治療DMARD等が多かったと推察され、このような治療背景の相違等が影響を及ぼした可能性が考えられる。また、MTX併用試験では、MTX効果不十分ではあるが、MTXが長期間服用可能な患者を対象としたことから、MTXの副作用として知られている肝機能検査値異常等の発現例が除かれ、結果的に本剤投与に起因する臨床検査値異常変動が発現しにくい患者が選択された可能性もあると考えられる。

以上を踏まえ、因果関係が否定された軽度の異常変動を示した被験者を除外し有害事象発現率の再集計を行ったところ、MTX併用試験で77.4%（127/164例）、比較試験で80.9%（106/131例）、副作用発現率はMTX併用試験で51.8%（85/164例）、比較試験で49.6%（65/131例）であり、両試験間で同程度であった。また、重篤な有害事象の発現率は、MTX併用試験で3.0%（5/164例）、比較試験で6.9%（9/131例）であったが、両試験での除外基準の相違を考慮し、比較試験において体重40 kg未満、70歳以上又は罹病期間10年以上のいずれかに該当する被験者を除いて再集計すると、MTX併用試験で3.0%（5/164例：胃十二指腸潰瘍、腱断裂、一酸化炭素中毒、間質性肺疾患、網膜出血）⁴³、比較試験で1.5%（1/65例：胃潰瘍に伴う変色便）と同程度であった。

⁴³ 重篤な有害事象 9 例中 4 例（肝機能検査値異常/黄疸、胃潰瘍、大腿骨骨折、肺炎）が除かれた。

機構は、以下のように考える。

MTX併用試験（24週集計）のTM群の有害事象発現率は、比較試験の本剤単独投与群と比べ一般に低く、一見矛盾する結果が得られたことについて、臨床検査値異常変動の発現率の違いが影響したとの申請者の考察は、要因の一つとして理解できる。しかしながら、比較試験について、40 kg未満、70歳以上又は罹病期間10年以上のいずれかに該当する患者を除外し再集計した結果において、臨床検査値異常変動の発現率に除外前後で大きな相違はないものの、随伴症状の発現率は除外後で低くなる傾向がみられていること、さらに重篤な有害事象の発現率も当該被験者を除外することで低くなる傾向がみられていることを踏まえると、MTX併用試験では、これらの背景因子を有する被験者が除外されたことにより、特に重篤な有害事象等の発現率が過少に見積もられた可能性も否定できないと考えられる。また、異なる試験間の比較であることや実施時期等にも相当の違いがあること等を踏まえると、当該2試験に基づく、本剤単独投与時とMTX併用投与時の安全性の比較評価には限界があることから、MTX併用試験の実施範囲においては、本剤とMTXの併用で有害事象の発現率が顕著に上昇する傾向は認識されなかったものの、製造販売後においては引き続きMTX併用時の安全性について注意を払うべきと考える。

また、臨床現場においては、MTX併用試験で組み入れから除外された70歳以上の高齢者、40 kg未満の低体重者、罹病期間10年以上の患者に対しても、単独、MTX併用にかかわらず本剤が使用されると想定されることから、これらの背景因子を有する患者におけるMTX併用時の安全性については製造販売後調査等での更なる検討が必要であり、臨床使用に当たっては、特に十分な安全対策を講じておく必要があると考える。現時点における安全対策として、低体重患者については、本剤単独投与試験において当該患者層での副作用発現率が高かったことから、添付文書において慎重投与の対象とすることが予定されているが、本剤単独投与試験では当該患者層で特に重篤な有害事象、肝機能検査値異常等の発現が多く認められていること、及び汎血球減少等の血液障害の発現については用量依存性が示唆されていることを踏まえると、低体重患者ではMTX併用時にさらにリスクが増大することが懸念されることから、添付文書において、MTX併用試験では低体重患者での投与経験はなく、安全性は検討されていない旨の注意喚起も必要と考える。また、後述するとおり、MTX併用試験（24週集計）において、65～69歳の高齢者では非高齢者と比べ有害事象の発現率が増加する傾向がみられており、70歳以上の高齢者ではさらにリスクが増大する懸念もあることから、高齢者への投与に係る注意喚起についても十分な検討が必要と考える（「⑤高齢者における安全性について」の項参照）。

②肝障害について

MTX併用試験（24週集計）におけるAST又はALT増加の発現率は、表37のとおりであり、重篤な肝障害は認められなかった。また、MTX併用試験（24週集計）におけるAST又はALTの異常変動例の病型分類は、表38のとおりであり、TM群では7割以上が胆汁うっ滞型であり、漸増法による本剤単独投与時と同様の結果であった。

表37 MTX併用試験におけるトランスアミナーゼ増加の発現率

	24 週集計		52 週集計
	TM 群 (n=164)	PM 群 (n=88)	TM 群 (n=164)
AST 増加	16 (9.8)	5 (5.7)	27 (16.5)
ALT 増加	9 (5.5)	7 (8.0)	24 (14.6)
AST 増加又は ALT 増加	17 (10.4)	8 (9.1)	31 (18.9)
100 U/L 以上の AST 増加 又は ALT 増加	3 (1.8)	2 (2.3)	8 (4.9)

例数 (%)

表38 MTX併用試験におけるALT又は血中ALP異常変動例の病型分類 (24週集計時点)

病型	TM 群 (n=11)	PM 群 (n=7)
肝細胞型	1 (9.1)	2 (28.6)
胆汁うっ滞型	8 (72.7)	3 (42.9)
混合型	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	2 (18.2)	2 (28.6)

例数 (%)

機構は、本剤とMTXの併用により、AST又はALT増加等の発現リスクが顕著に増大する可能性は低いと考えるが、MTX併用試験では、MTX効果不十分例の中でもMTXの長期投与が可能な比較的状态の良好な患者が選択された可能性があること、また、本剤単独投与試験においてAST又はALT増加の発現率がより高かった40 kg未満の低体重患者が除外されていること等を踏まえると、実臨床下では、本剤とMTXの併用により肝障害の発現リスクが高まる可能性も否定できないと考えられることから、その旨を臨床現場に対して適切に情報提供する必要があると考える。

③胃腸障害及び腎障害について

i) 胃腸障害について

MTX 併用試験 (24 週集計) における胃腸障害 (SOC) の有害事象発現率は TM 群 26.2% (43/164 例)、PM 群 17.0% (15/88 例) であり、主な有害事象は表 39 のとおりであった。重篤な有害事象は TM 群の胃十二指腸潰瘍 1 例に認められた。MTX 併用試験 (52 週集計) における胃腸障害 (SOC) の有害事象発現率は TM 群 39.6% (65/164 例) であり、主な有害事象は口内炎 11.0% (18/164 例)、下痢 6.7% (11/164 例)、胃炎 4.9% (8/164 例)、腹部不快感 4.9% (8/164 例)、上腹部痛 3.7% (6/164 例)、齲歯 3.7% (6/164 例)、嘔吐 3.0% (5/164 例) 等であった。24 週集計以降、52 週までに重篤な有害事象は認められなかった。

表 39 MTX 併用試験における胃腸障害発現率 (24 週集計時点)

	TM 群 (n=164)		PM 群 (n=88)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
胃炎	5 (3.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	6 (3.7)	3 (1.8)	4 (4.5)	2 (2.3)
便秘	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (2.3)	0 (0.0)
腹部不快感	6 (3.7)	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	4 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
胃十二指腸潰瘍	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
口内炎	11 (6.7)	8 (4.9)	2 (2.3)	1 (1.1)
口唇炎	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
歯周炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (2.3)	0 (0.0)

例数 (%)

ii) 腎障害について

MTX 併用試験 (24 週集計) における腎機能障害発現率は、表 40 のとおりであり、TM 群は PM 群より高い発現率を示した。重篤な腎障害は認められなかった。MTX 併用試験 (52 週集計) で認められた主な腎機能障害は、 β 2 ミクログロブリン増加 9.1% (15/164 例)、尿中 β 2 ミクログロブリン増加 9.1% (15/164 例)、血中尿素増加 7.9% (13/164 例)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 3.7% (6/164 例) 等であり、重篤な腎障害は認められなかった。

表 40 MTX 併用試験における腎機能障害発現率 (24 週集計時点)

	TM 群 (n=164)		PM 群 (n=88)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	4 (2.4)	3 (1.8)	1 (1.1)	1 (1.1)
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	11 (6.7)	8 (4.9)	1 (1.1)	0 (0.0)
β 2 ミクログロブリン増加	13 (7.9)	5 (3.0)	2 (2.3)	2 (2.3)
血中クレアチニン増加	4 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	7 (4.3)	5 (3.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (1.1)

例数 (%)

機構は、MTX への本剤の上乗せ投与により、胃腸障害、腎障害ともに発現リスクが高まると考えられ、十分な留意が必要であり、MTX 併用時の副作用発現リスクが適切に認識されるよう、MTX 併用時に上昇した具体的な有害事象についても添付文書に明記し、注意喚起すべきと考える。

特に腎障害に関しては、腎排泄型の薬剤である MTX 併用時に腎障害が発現した場合には MTX の副作用発現リスクが増大する危険性もあるため一層の注意が必要と考えられること、また RA 患者に対しては本剤と MTX 並びに NSAID が併用投与される場合も少なくないと考えられることから、本剤は NSAID と同様に PG 生成抑制作用を有し腎機能に影響する可能性がある旨を臨床現場に十分に情報提供する必要があると考える。また、製造販売後調査の中でこれらの薬剤を併用時の腎障害、胃腸障害等の発現状況、及び腎障害者における安全性についてさらに詳細に検討する必要があると考える。

④血液障害について

MTX 併用試験（24 週集計）において、赤血球数減少は TM 群では 3.0%（5/164 例）、PM 群では 0.0%、白血球数減少は TM 群では 1.8%（3/164 例）、PM 群では 0.0%、血小板数減少は TM 群では 0.6%（1/164 例）、PM 群では 1.1%（1/88 例）、リンパ球数減少は TM 群では 14.0%（23/164 例）、PM 群では 9.1%（8/88 例）に認められた。汎血球減少症の疑われる臨床検査値異常（赤血球数 $350 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満、白血球数 $4000/\text{mm}^3$ 未満及び血小板数 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満を同時に呈した症例）は、TM 群、PM 群ともに認められなかった。MTX 併用試験（52 週集計）において、TM 群では、赤血球数減少は 4.3%（7/164 例）、白血球数減少は 3.7%（6/164 例）、血小板数減少は 0.6%（1/164 例）、リンパ球数減少は 17.7%（29/164 例）に認められた。24 週集計以降、52 週までに TM 群において、汎血球減少症の疑われる臨床検査値異常は認められなかった。

機構は、本剤と MTX の併用により血液障害（特に本剤で懸念される有害事象である汎血球減少症）の発現リスクが顕著に増大する可能性は低いと考えるが、MTX 併用試験では、40 kg 未満の低体重患者、70 歳以上の高齢者等よりリスクが高いと考えられる患者が除外されるなど、実際の医療現場で想定される患者層が必ずしも反映されていないこと、本剤単独投与試験において血液障害の発現には用量依存性が認められており、副作用とされた汎血球減少症の発現用量と臨床用量には 2 倍程度の差しかなく、その安全域はあまり大きくはないと考えられること、また血液障害は両剤に共通する副作用であることから、本剤と MTX の併用時には血液障害の発現に十分な留意が必要と考える。

また、MTX 併用試験における TM 群では因果関係の否定されなかった感染症の発現率が比較的高く（24 週集計：12.2%＜20/164 例＞、52 週集計：18.3%＜30/164 例＞）、比較試験（28 週間）の本剤単独投与群（1.5%＜2/131 例＞）とは異なる傾向が認められることから、本剤と MTX 併用時には感染症の発現リスクの増加にも留意すべきと考える。

⑤高齢者における安全性について

機構は、MTX 併用試験（24 週集計）において、PM 群の有害事象発現率は 65 歳以上（高齢者）で 81.3%（13/16 例）、65 歳未満で 73.6%（53/72 例）であったのに対し、TM 群では 65 歳以上で 96.9%（31/32 例）、65 歳未満で 76.5%（101/132 例）と、特に TM 群の高齢者で有害事象発現率が高い傾向が認められることから、その原因について考察するとともに、高齢者への投与について十分な安全対策が講じられているか説明するよう求めた。

申請者は、TM 群で、非高齢者に比べ高齢者で発現率が 5% 以上高い SOC は「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であり、これらが両集団の発現率の差をほぼ反映していると考えられたこと、高齢者で発現率が 5% 以上高い PT は、「上気道の炎症」、「消化不良」、「口内炎」、「発疹」、「倦怠感」、「血中 ALP 増加」、「白血球数減少」及び「細胞マーカー増加」であったが、TM 群の高齢者では重篤な有害事象は発現せず、高度な有害事象は 2 例（口内炎、赤血球数減少/ヘモグロビン減少）のみで、ほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。

その上で、TM 群における 65 歳以上の高齢者は 32 例と少数であり、非高齢者と高齢者間の有害事象発現率の差異に関する十分な検討を行うことは困難であるものの、本剤の単独投与時にお

いて、高齢者の血漿中本薬濃度は非高齢者に比較して高い傾向が認められること、加齢に伴い腎機能が低下している高齢者では、主に腎臓から排泄される薬剤である MTX による副作用を発現しやすいとされていること（「リウマトレックスカプセル 2 mg」情報公開資料）、さらに、「口内炎」等の胃腸障害及び「白血球減少」は、本剤と MTX に共通する副作用であり、これらの事象が加齢に伴う生理的機能の低下に起因して発現する可能性は否定できないこと、MTX による骨髄抑制は腎機能低下例及び 70 歳以上の高齢者に多いとの報告（鈴木康夫他, *日本臨床*. 63 (Suppl.1): 498-502, 2005）もあること等を勘案すると、高齢者では本剤と MTX の併用によって各剤の有害事象の発現リスクが高まる可能性も考えられ、高齢者に本剤と MTX を併用する際は注意が必要と考える旨を説明した。

なお、MTX 併用試験に組み入れられた高齢者は限られていること、本剤の単独投与臨床試験の本剤投与群では非高齢者と高齢者で副作用発現率に大きな相違は認められていないこと（単独投与試験併合安全性解析対象集団における 100 週集計では、それぞれ 57.3% < 352/614 例 > 及び 59.8% < 110/184 例 >）等から、現時点では、本剤の添付文書（案）で高齢者を慎重投与の対象とする等の特別な対策の必要はないと考えるものの、MTX 併用試験で高齢者での副作用発現率が高かったことについては高齢者への投与の項において記載し、注意を促す予定である旨を併せて回答した。

機構は、以上の回答をおおむね了承するが、高齢者における検討は限られており、特に MTX との併用については 70 歳以上での投与経験はないこと、また、本剤の適用対象は生物製剤の使用が困難な場合等、比較的高齢者が多い可能性も想定されることから、MTX 併用投与時を含め、高齢者への本剤投与の安全性に関しては製造販売後調査において十分に検討し、得られた情報を臨床現場に対して適宜提供する必要があると考える。

（４）用法・用量について

機構は、上述のとおり（「（３）１）②肝障害について」の項参照）、初期用量を 25 mg/日とし、4 週後に維持用量である 50 mg/日に増量する漸増法による用量調節がなされた臨床試験において AST 又は ALT が 100 IU 以上に増加した症例の発現率の低下が認められていること、並びに、漸増法が採用された第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相 MTX 併用試験において本剤の有効性が認められていることから、申請用法・用量の設定については基本的には大きな問題はないと考える。また、本剤の臨床使用に当たっては、副作用への対策として 1 日 50 mg までの用量が遵守されること、50 mg への増量後に副作用が発現する場合には漫然と投与を継続しないことが重要と考えられ、これらについても添付文書の用法・用量に関連する注意において注意喚起することが予定されており適切な対応がなされていると考えるが、増量の時期を一律に 4 週後とする妥当性等も含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

（５）製造販売後調査について

機構は、本剤の単独投与試験において、高用量（125 mg/日）ではあるものの汎血球減少症による死亡例がみられていること、本剤投与時の副作用の特徴として肝機能障害、胃腸障害等が高頻

度に発現することが示されていること、また使用経験が限られていること等を踏まえると、製造販売後調査において、本剤の安全性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

なお、MTX 併用試験の成績においては、本剤単独投与時と比べ安全性のリスクが顕著に増大する傾向は認められず、臨床現場において本剤の主な投与対象になると想定される、MTX 効果不十分な RA 患者に対する本剤と MTX 併用時の安全性については許容可能であることが示唆されたものとする。しかしながら、MTX への本剤の上乗せ投与により、胃腸障害、腎障害等については発現リスクの増大が示唆されたこと、肝機能障害、汎血球減少症等の血液障害については明確なリスクの増大は認められなかったが、当該試験では、40 kg 未満の低体重患者、70 歳以上の高齢者等のよりリスクが高いと考えられる患者が除外されるなど、実際の医療現場で想定される患者層が必ずしも反映されていないこと等を踏まえると、製造販売後調査では、特に低体重患者及び高齢者における本剤と MTX 併用時の安全性について重点的な検討を行う必要があると考える。

さらに、MTX 併用試験で併用された MTX の用量は 6～8 mg/週であったが、現時点では MTX の最大用量は 16 mg/週までに引き上げられていること、また、MTX に限らず、本剤は他の DMARD との併用も想定され、血液障害、肝機能障害、間質性肺炎、胃腸障害等は本剤と他の DMARD で共通する副作用であり、併用時にはリスクの増大が懸念されることから、高用量 MTX との併用時、MTX 以外の DMARD との併用時における安全性についても製造販売後調査の中で十分に検討し、臨床現場に適切に情報提供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、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機構は判断した。

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のうち、5.3.1.2.1 (E1 試験)、5.3.1.2.2 (E2 試験)、5.3.3.1.1 (E22 試験)、5.3.3.3.1 (E23 試験)、5.3.5.1.1 (E24 試験)、5.3.5.1.2 (E25 試験)、5.3.5.2.1 (E26 試験)、5.3.5.2.2 (E27 試験)、5.3.5.2.3 (E28 試験)、5.3.5.2.4 (E29 試験)、5.3.5.2.5 (E30 試験) に対して、20 年 月の製造承認申請に伴い、厚生労働省及び機構による GCP 実地調査が実施された。その結果、E25 試験及び E29 試験が実施された一実施医療機関において、治験審査委員会が適切に開催されていなかったことから、当該医療機関において実施された 2 試験全 9 症例は厚生労働省により GCP 不適合と判断された。また、E24 試験及び E28 試験が実施された一実施医療機関において、治験審査委員会の審議に関する記録及び原資料（外来診療録、同意文書、患者日誌等）が保存されていなかったこと、治験実施計画書からの逸脱及び原資料と症例報告書との不整合が多数認められたことから、機構は、当該医療機関の治験責任医師等は医薬品 GCP 等を十分に理解して治験を実施していたとは言い難く、当該医療機関において実施された 2 試験全 14 症例について GCP 不適合と判断した。加えて、他の医療機関において診療録が保存

されていなかった 18 症例についても GCP 不適合と判断した。その他、一部の実施医療機関において、重篤な有害事象発現に係る実施医療機関の長及び治験依頼者への報告遅延、説明文書における治験の方法に係る事項の一部未記載等が認められた。治験依頼者においては、上記事例に関しモニタリングで適切に把握していない事例等が認められた。以上より、機構は、GCP 不適合とした 41 症例については、承認申請資料から削除等の措置を講じることが適当であると判断した。本申請においては、当該措置が講じられた資料が添付されていたことから、薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料のうち、5.3.5.1.3 (E25-1 試験) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて、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、本剤の関節リウマチに対する有効性は示されており、本剤は DMARD の一つとして新たな治療の選択肢になり得ると考える。一方、高用量（125 mg/日）ではあるものの本剤単独投与で汎血球減少症による死亡例が発現しており、肝機能障害、胃腸障害等も高頻度に発現していること、また、本剤の主な投与対象の一つと想定される MTX 効果不十分例に対する MTX 併用投与時の安全性については、MTX 併用試験の結果から単独投与と比較し顕著なリスクの増大は認められなかったものの、当該試験は、40 kg 未満の低体重患者、70 歳以上の高齢者等のよりリスクが高いと考えられる患者が除外されるなど、実際の医療現場で想定される患者層が必ずしも反映されていないこと等を踏まえると、本剤の臨床使用に当たっては十分な安全対策を講じる必要があり、製造販売後調査において本剤の安全性を引き続き慎重に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて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ものとする。

審査報告 (2)

平成 24 年 4 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①コルベット錠 25 mg、②ケアラム錠 25 mg
[一 般 名]	イグラチモド
[申 請 者 名]	①富山化学工業株式会社、②エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 31 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）本剤の臨床的意義について

専門協議において、機構は、本剤の臨床試験では重要な有害事象として、125 mg/日での死亡例も含む汎血球減少症をはじめ、肝機能障害、胃腸障害等が比較的高頻度に発現しているが、用量の遵守を徹底すること、定期的な血液検査を義務付けること、本剤の使用を専門医に限定すること等の安全対策を講じることにより、本剤のリスクは管理可能と考えること、また、関節リウマチ（RA）の治療において、現時点では、標準的薬剤としてメトトレキサート（MTX）を投与し、MTX で効果不十分な RA 患者に対しては、生物製剤等の使用を考慮するという標準的治療法が確立していると考えられるが、主に MTX の使用が困難な患者に対して、本剤は新たな治療の選択肢となり得ると考えることについて、意見を求めた。

上記の機構の判断は専門委員よりおおむね支持され、本剤の安全性については十分な留意が必要であるものの、適切な安全対策が講じられ、専門医が使用する場合には対処可能と考えるとの意見が提出された。また、一部の専門委員からは、抗リウマチ薬として MTX 及び生物製剤が普及している現在、本剤のような DMARD を開発する意義は少ないとの意見が提出されたが、臨床担当の専門委員からは、MTX や生物製剤を用いることが困難な患者も少なからず認められることから、新たな作用機序に基づく DMARD により、治療の選択肢を増やすことの意義はあるとの意見、また本剤と MTX との併用効果が示された意義は大きく、治療の選択肢として期待し得るとの意見等が提出された。

機構は、提出された臨床試験成績に基づき、本剤の RA に対する有効性は示されていると考えることから、審査報告 (1) に示した安全対策に加え、後述のとおり、製造販売後に投与症例全例を対象とした調査等を実施し、安全対策を徹底することにより、本剤のベネフィットはリスクを上回ると判断した（「(3) 製造販売後調査について」の項参照）。

(2) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量には、肝機能異常の有害事象の発現率を低減するための投与方法として、初期用量として維持用量の半量（25 mg/日）から開始し、4 週間後に維持用量（50 mg/日）に増量する漸増法とすることについて、臨床試験成績を踏まえて大きな問題はないとした機構の判断は専門委員より支持された。また、用法・用量のうち、増量の時期を 4 週間後とすることについて議論したところ、実臨床においては患者の状態や忍容性等に応じて、増量時期を更に遅らせるべき場合等も想定されることから、増量時期を厳密に規定しない方が望ましいとの意見が多くあったことから、機構は、用法・用量を下記のとおり変更することが適切と判断した。

[用法・用量] 通常、成人にはイグラチモドとして 1 回 25 mg を 1 日 1 回（朝食後）から開始し、4 週間後をめどに 1 回 25 mg を 1 日 2 回（朝食後、夕食後）に増量し、経口投与する。

（下線部追加）

(3) 製造販売後調査について

本剤の製造販売後調査について、専門委員より、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、全症例を対象に調査を行うべきである旨の意見が提出された。

機構は、当該意見を踏まえて、本剤の製造販売後調査における情報収集の方法について検討を行い、①現在の RA の治療環境を踏まえると、本剤は、MTX で効果不十分な RA 患者に MTX との併用で投与される可能性が高いと考えられるが、本邦における MTX の最高用量は、本剤の臨床試験の実施当時の 8 mg/週から、現在では 16 mg/週まで拡大されており、臨床試験においては 8 mg/週を超える MTX との併用時の安全性データが得られていないこと、②MTX を使用することができない RA 患者においては、MTX 以外の DMARD や生物製剤が使用されており、本剤はこれらの薬剤と併用投与される可能性も高いと考えられるが、これらの薬剤と本剤を併用した際の安全性データが得られていないこと、③本剤の臨床試験で観察された血液障害や肝機能障害の有害事象は、既承認の DMARD や生物製剤でも比較的多く観察される事象であり、これらの薬剤と本剤との併用投与で、発現率や重症度が増大する可能性があること、④本剤と MTX 併用時の 40 kg 未満の低体重患者や 70 歳以上の高齢者の安全性データが得られていないこと等を踏まえて、本剤の製造販売後には、可能な限り速やかに使用実態下における安全性情報を収集し、速やかに臨床現場に情報提供できるよう、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした調査を行うことが適切と判断した。

具体的な調査計画を立案するよう指示したところ、申請者は、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とする使用成績調査を実施し、①汎血球減少症を含む血液障害、肝障害、胃腸障害、腎障害、間質性肺炎について重点的調査項目とすること、②MTX 併用試験に組み入れられなかった 40 kg 未満の低体重患者、70 歳以上の高齢者における安全性、8 mg/週超の高用量 MTX 併用時の安全性、MTX 以外の DMARD 及び生物製剤との併用時の安全性、

本剤と同様にプロスタグランジン生成抑制作用を有する NSAID との併用時の安全性等について評価を行うこと、③維持用量（50 mg/日）への増量前後の安全性の推移を評価すること等を説明した。

さらに、機構は、長期使用実態下における高齢者及び低体重患者での安全性、肝機能障害を発現した症例の長期予後、NSAID との併用による安全性（特に消化性潰瘍の発現状況）等について検討が可能な製造販売後調査についても計画するよう求めた。

申請者は、観察期間を 52 週とする長期特定使用成績調査を実施することを回答した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた情報を逐次分析し、臨床現場に適切かつ速やかに情報提供するとともに、更なる対策の要否等について確認する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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。

[効能・効果]	関節リウマチ
[用法・用量]	通常、成人にはイグラチモドとして 1 回 25 mg を 1 日 1 回（朝食後）から開始し、4 週間後をめぐに 1 回 25 mg を 1 日 2 回（朝食後、夕食後）に増量し、経口投与する。
[承認条件]	製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。