

## 2.5 臨床に関する概括評価

## 【目次】

<b>2.5 臨床に関する概括評価</b> .....	<b>1</b>
<b>2.5.1 製品開発の根拠</b> .....	<b>1</b>
2.5.1.1 薬理学的分類の特定 .....	1
2.5.1.2 関節リウマチの疫学と病因・病態 .....	1
2.5.1.3 治験実施の科学的背景 .....	1
2.5.1.3.1 関節リウマチ治療の現状と問題点 .....	1
2.5.1.3.2 求められる薬物療法 .....	4
2.5.1.4 臨床開発計画及び試験方法 .....	4
2.5.1.4.1 臨床第 I 相試験 .....	7
2.5.1.4.2 パイロット試験 .....	7
2.5.1.4.3 初期第 II 相試験 .....	7
2.5.1.4.4 用量設定試験 .....	7
2.5.1.4.5 漸増法試験 .....	8
2.5.1.4.6 比較試験 .....	8
2.5.1.4.7 長期投与試験 .....	8
2.5.1.4.8 高齢者試験 .....	9
2.5.1.4.9 トランスアミナーゼ試験 .....	9
2.5.1.4.10 生物学的同等性試験 .....	9
2.5.1.4.11 生物学的利用性試験 .....	9
2.5.1.4.12 MTX 併用試験(24 週) .....	9
2.5.1.4.13 MTX 併用試験(52 週) .....	9
<b>2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価</b> .....	<b>10</b>
2.5.2.1 申請予定製剤と治験用製剤の相違 .....	10
<b>2.5.3 臨床薬理に関する概括評価</b> .....	<b>12</b>
2.5.3.1 <i>In vitro</i> 薬物代謝試験 .....	12
2.5.3.1.1 蛋白結合について .....	12
2.5.3.1.2 ヒト肝ミクロソーム活性に対する作用 .....	12
2.5.3.1.3 ヒト CYP 発現系ミクロソームによる代謝 .....	12
2.5.3.2 健康成人における薬物動態 .....	12
2.5.3.2.1 単回経口投与時の薬物動態 .....	12
2.5.3.2.2 反復経口投与時の薬物動態 .....	12
2.5.3.2.3 食事の影響 .....	13
2.5.3.3 高齢者試験における薬物動態 .....	13
2.5.3.4 RA 患者における血漿中濃度推移 .....	13
<b>2.5.4 有効性の概括評価</b> .....	<b>14</b>
2.5.4.1 患者集団の特性 .....	14
2.5.4.2 試験デザイン .....	14
2.5.4.2.1 有効性評価の患者選択 .....	14
2.5.4.2.2 試験期間 .....	16
2.5.4.2.3 エンドポイント .....	16
2.5.4.2.4 対照群の選択 .....	17
2.5.4.2.4.1 用量設定試験 .....	17

2.5.4.2.4.2 比較試験.....	17
2.5.4.3 有効性.....	18
2.5.4.3.1 推奨用法・用量の設定.....	18
2.5.4.3.2 有効性.....	19
2.5.4.3.2.1 比較試験.....	19
2.5.4.3.2.2 MTX 併用試験(24 週).....	24
2.5.4.3.3 試験間及び部分集団における有効性.....	27
2.5.4.3.4 有効性の長期維持及び耐薬性.....	28
2.5.4.3.5 観察された効果の大きさの臨床的意義.....	29
2.5.4.3.6 既存の抗リウマチ薬との比較.....	30
<b>2.5.5 安全性の概括評価.....</b>	<b>60</b>
2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害作用.....	60
2.5.5.2 非臨床試験の毒性学的情報.....	65
2.5.5.3 非臨床薬物相互作用試験からの情報.....	67
2.5.5.4 対象集団の特性及び曝露の程度, データベースの限界.....	77
2.5.5.5 比較的よく見られる重篤でない有害事象.....	77
2.5.5.5.1 比較試験及び MTX 併用試験(24 週)における集計.....	77
2.5.5.5.2 AST 又は ALT 増加について.....	84
2.5.5.5.3 胃腸障害について.....	98
2.5.5.5.4 腎機能障害について.....	109
2.5.5.5.5 QT/QTc について.....	112
2.5.5.6 重篤な有害事象.....	115
2.5.5.6.1 血液障害(骨髄抑制を含む)について.....	116
2.5.5.6.2 間質性肺炎発現について.....	121
2.5.5.6.3 感染症発現について.....	124
2.5.5.7 各試験間の類似性及び相違点.....	128
2.5.5.8 部分集団における有害事象発現率.....	129
2.5.5.9 投与量, 投与方法, 投与期間と有害事象との関連性.....	131
2.5.5.9.1 投与量.....	131
2.5.5.9.2 投与方法.....	133
2.5.5.9.3 投与期間.....	134
2.5.5.9.4 有害事象の予防.....	135
2.5.5.9.5 有害事象の軽減及び管理.....	136
<b>2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....</b>	<b>138</b>
2.5.6.1 新たな抗リウマチ薬(DMARD)開発の目標.....	138
2.5.6.2 臨床成績にみるベネフィット(特徴と有用性).....	138
2.5.6.3 リスクと対応.....	142
2.5.6.4 総合評価.....	148
<b>2.5.7 参考文献.....</b>	<b>150</b>

## 治験薬の名称表記一覧表

治験薬の名称を以下のように記載した。なお、申請含量規格で申請溶出規格を満たしていない治験薬はイグラチモド錠 25 mg (低溶出性製剤)のみである。また、申請製剤は処方：T-614NP, Ph II である。

治験薬の名称表記	用途	ロット番号	溶出試験結果 D <sub>10</sub> (%)	処方
イグラチモド錠100 mg	第 I 相	██████████	██████████*	T-614P, Ph I
	パイロット	██████████	██████████	
イグラチモド錠25 mg (低溶出性製剤)	生物学的利用性	██████████	██████████	T-614NP, Ph II
イグラチモド錠37.5 mg	用量設定	██████████	██████████	T-614NP, Ph II
イグラチモド錠50 mg	パイロット	██████████	██████████	T-614P, Ph I
イグラチモド錠75 mg	パイロット	██████████	██████████	T-614P, Ph I
コルベット錠25 mg / ケアラム錠25 mg もしくは本剤	第 I 相	██████████	██████████	T-614P, Ph I
	生物学的同等性	██████████	██████████	
	初期第 II 相	██████████	██████████	T-614P, Ph II
	初期第 II 相	██████████	██████████	
	生物学的同等性	██████████	██████████	T-614NP, Ph II
	用量設定, 生物学的 利用性	██████████	██████████	
	漸増法	██████████	██████████	
	長期投与	██████████	██████████	
	長期投与, 比較, トラ ンスアミナーゼ <sup>7</sup> , 高齢者	██████████	██████████	
	長期投与	██████████	██████████	
	長期投与	██████████	██████████	
	長期投与	██████████	██████████	
	長期投与	██████████	██████████	
MTX併用 (24週), MTX併用 (52週)	██████████	██████████		

T-614P: イグラチモド ██████████, T-614NP: イグラチモド ██████████  
 第 I 相: 5.3.3.1.1, パイロット: 5.3.5.2.1, 初期第 II 相: 5.3.5.2.2, 用量設定: 5.3.5.1.1, 漸増法: 5.3.5.2.3,  
 長期投与: 5.3.5.2.4.1, 5.3.5.2.4.2, 5.3.5.2.4.3, 比較: 5.3.5.1.2, トランスアミナーゼ: 5.3.5.2.5, 生物学的同等: 5.3.1.2.1, 生物学的利用  
 性: 5.3.1.2.2, 高齢者: 5.3.3.3.1, MTX 併用 (24 週): 5.3.5.1.3, MTX 併用 (52 週): 5.3.5.1.3.1

\*: イグラチモドの溶解性により申請溶出規格を満たさなかったが、コルベット錠 25mg / ケアラム錠 25 mg の 4 錠とイグラチモド錠 100 mg  
 の 1 錠における溶出試験を実施した結果、溶出挙動が同等と判断されたことから、他の製剤との著しい生物学的非同等はなかったも  
 のと考えられる。



CTD2.5 略号一覧表

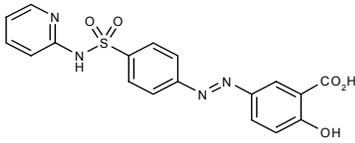
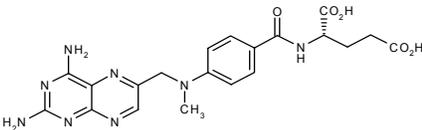
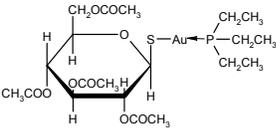
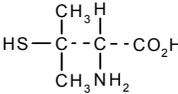
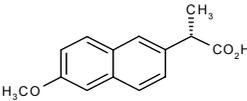
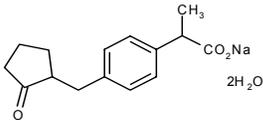
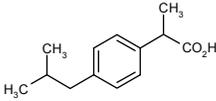
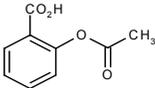
略号	化学名 (INN / JAN 一般名)	構造式	別名・由来
A1	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614 化合物 1・原料
A3	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614 化合物 3・中間体
A4	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614 化合物 4・出発物質
A5	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614 化合物 5・中間体
A6	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614 化合物 6・中間体
B1	[REDACTED]	[REDACTED]	Impurity I・副生成物
B2	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614B2・副生成物
B4	[REDACTED]	[REDACTED]	Impurity II・副生成物

CTD2.5 略号一覧表

略号	化学名 (INN / JAN 一般名)	構造式	別名・由来
B5	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614B5・副生成物
D2	[REDACTED]	[REDACTED] (推定構造)	T-614D2・強制分解生成物
A4B1	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614A4B1・T-614 化合物 4 に含まれる副生成物
A5B1	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614A5B1・T-614 化合物 5 に含まれる副生成物
A7B1	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614A7B1・T-614 化合物 7 に含まれる副生成物
A7B3	[REDACTED]	[REDACTED]	T-614A7B3・T-614 化合物 7 に含まれる副生成物

CTD2.5 略号一覧表

【試験に使用した対照薬あるいは併用薬】

略号	化学名 (INN / JAN 一般名)	構造式	対照薬・併用薬
SASP	2-Hydroxy-5-[4-(pyridin-2-yl-sulfamoyl)phenylazo]benzoic acid  (Sulfasalazine /Salazosulfapyridine: サラゾスルファピリジン)		対照薬
MTX	<i>N</i> -[4-[[[(2,4-Diamino-6-pteridiny)-methyl]methylamino]benzoyl]-L-glutamic acid  (Methotrexate: メトトレキサート)		対照薬 併用した抗リウマチ薬
AUF	(1-Thio-β-D-glucopyranosato) (triethylphosphine)gold 2,3,4,6-tetraacetate  (Auranofin: オーラノフィン)		対照薬
D-Pc	3-Mercapto-D-valine  (Penicillamine: ペニシラミン)		対照薬
IDM	1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-ylacetic acid  (Indometacin: インドメタシン)		対照薬 併用した抗炎症薬
NPX	( <i>S</i> )-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionic acid  (Naproxen: ナプロキセン)		対照薬 併用した抗炎症薬
LPF	Monosodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)phenyl]propanoate dihydrate  (Loxoprofen /Loxoprofen sodium: ロキソプロフェン)		併用した抗炎症薬
IPF	2-(4-Isobutylphenyl)propanoic acid  (Ibuprofen: イブプロフェン)		対照薬
ASP	2-Acetoxybenzoic acid  (Aspirin: アスピリン)		対照薬

CTD2.5 略号一覧表

略号	正式名	略号	正式名
ACR	アメリカウマチ学会	DIP	遠位指節間関節
ACT	アクトリット	DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬
ADL	日常生活動作	DMSO	ジメチルスルホキシド
Ae	累積尿中回収量	D-Pc	ペニシラミン
A/G	アルブミン/グロブリン	EAE	実験的自己免疫性脳脊髄炎
$\alpha_1$ -AGP	$\alpha_1$ -酸性糖蛋白	ED <sub>40</sub>	40%有効用量
Al-P	アルカリホスファターゼ	ELISA	酵素免疫測定法
ALT	アラニンアミトランスフェラーゼ	EM	正常な代謝活性を有する者 (extensive metabolizer)
ARA	アメリカリウマチ協会	EMSA	ゲルシフト法
ASA	能動的全身性アナフィラキシー	ESR	赤血球沈降速度(血沈)
ASP	アスピリン	FAS	最大解析集団
AST	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ	FCA	フロント完全アジュバント
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積(0~∞)	FOY	シル酸ガヘキサト
AUC <sub>0-t</sub>	血漿中濃度-時間曲線下面積(0~ t 時間)	GAPDH	グリセルアルデヒド三リン酸脱水素酵素
AUF	オーラフィン	GC	ガスクロマトグラフィー
BA	生物学的利用率(バイオアベイラビリティ)	GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
BrdU	ブロムデオキシウリジン	G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
BSA	ウシ血清アルブミン	GGTP	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
BUN	血中尿素窒素	GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
BUC	ブシラミン	GM-CSF	顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子
C <sub>(t)</sub>	投与 t 時間後の血漿中濃度	GST	金チオリソ酸ナトリウム
CAS	ケミカルアブストラクトサービス	HAQ	健康評価質問表 機能障害指数(DI)を算出
CCA	ロベンザリット二ナトリウム	Hb	ヘモグロビン
C <sup>day1</sup> <sub>(t)</sub>	単回経口投与 t 時間後の血漿中濃度	HDL	高比重脂蛋白
C <sup>day14</sup> <sub>(0)</sub>	14 日間反復経口投与した際の最終投与直前の血漿中濃度	HLA	ヒト白血球抗原
C <sup>day14</sup> <sub>(max)</sub>	14 日間反復経口投与した際の最終投与後の最高血漿中濃度	HLGT	高位グループ用語
CD	白血球分類に用いられる細胞表面分子の総称	HPLC	高速液体クロマトグラフィー
CET	セファロチン・ナトリウム	HSA	ヒト血清アルブミン
ChE	コリンエステラーゼ	Ht	ヘマトクリット
Cl	クリアランス	I-Bil	間接ビリルビン
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度	ICH	医薬品規制調和国際会議
C <sub>min</sub>	最低血漿中濃度	IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース	ID.	内径
ConA	コンカナバリン A	IDM	インドメタシン
Conc.	濃度	IFN	インターフェロン
COX	シクロオキシゲナーゼ	Ig	免疫グロブリン
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ	IL	インターロイキン
CRE	クレアチニン	IM	EM と PM の中間型の代謝活性を有する者 (intermediate metabolizer)
CRP	C 反応性蛋白	INN	国際一般名称
C <sup>ss</sup> <sub>(min)</sub>	定常状態における最低血漿中濃度	IPF	イブプロフェン
C <sup>ss</sup> <sub>(max)</sub>	定常状態における最高血漿中濃度	IR	赤外吸収スペクトル
CV	変動係数	IRB	治験審査委員会
CYP	チトクローム P-450	ITT	intent-to-treat
I <sub>1/2</sub>	1/2 分後溶出率	IUPAC	国際純正及び応用化学連合
DAS	疾患活動性スコア	IU	国際単位
D-Bil	直接ビリルビン	JAN	日本一般的名称
DEX	デキサメサゾン	J-ART	医薬品副作用用語集(1996年版)を参考に読み替えた用語
DIC	播種性血管内凝固症候群	Ka	結合定数

CTD2.5 略号一覧表

略号	正式名	略号	正式名
KL-6	シアル化糖鎖抗原	PIE 症候群	肺好酸球増加症候群
LEF	レフルノド <sup>1</sup>	PK	ファルマコキネティクス
LLT	下層語	PL	リン脂質
LOCF	Last observation carried forward	PM	酵素欠損者 (poor metabolizer)
LPF	ロキソプロフェン	PM 群	基礎治療外トレキサートにプラセボを上乗せ併用した群(24週間投与)
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析		
LD <sub>50</sub>	50%致死用量	PM・TM 群	PM 群で 29 週以降プラセボをイグラチモド <sup>1</sup> に切り替え、トレキサートと併用した群, 表中ではプラセボ+MTX・T-614+MTX 群と表記
LDH	乳酸脱水素酵素		
LPS	リポ多糖		
LSC	液体シンチレーションカウンター	PPS	治験実施計画書遵守解析集団
MBP	ミエリン塩基性蛋白	PSL	プレドニゾン
6-MC	6-メチルケマリン	PT	基本語
MC	メチルセルロース	PWM	ポーグワードマイトゲン
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量	QOL	生活の質
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度	QOS	品質に関する概括資料
MCP-1	単球走化因子性蛋白 1	β <sub>2</sub> -MG	β <sub>2</sub> ミクログロブリン
MHC	主要組織適合遺伝子複合体	RA	関節リウマチ
MCV	平均赤血球容積	RBC	赤血球
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版	RF	リウマトイド <sup>1</sup> 因子, リウマチ因子, RA テストいずれも同義語
MHAQ	改訂健康評価質問表	RLG	ラジオリングラフィー
MRSA	メシリン耐性黄色ブドウ球菌	Robs	実測蓄積率
MRT	平均滞留時間	RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
MRSTINF	投与開始 0 時間から無限時間までの平均滞留時間	S9	肝ホモジネート 9000×g 上清
		SAE	重篤な有害事象
MS	質量分析法	SAP	血清アミロイド P
MTX	メトトレキサート	SASP	サラズスルファピリジン
MZB	モノクローナル	SCID	重症複合免疫不全
NADPH	ニコチンアミド <sup>1</sup> アデニンジヌクレオチドリン酸還元型	S.D.	標準偏差
NAG	N-アセチル-β-D-グルコサミナーゼ <sup>2</sup>	SLE	全身性エリマトーデス
N.D.	検出限界未満	SOC	器官別大分類
NEC	他に分類されない	SRBC	ヒツジ赤血球
NFκB	nuclear factor kappa B	t <sub>1/2</sub>	血漿中濃度消失半減期
NMR	核磁気共鳴	T-Bil	総ビリルビン
NOAEL	無毒性量	TC	総コレステロール
NOS	他に特定されない	TG	中性脂肪
NPX	ナプロキセン	TIBC	総鉄結合能
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬	TK	トキシコキネティクス
N.T.	試験(検査)未実施	TKA	人工膝関節形成術
OVA	卵白アルブミン	TKR	人工膝関節置換術
PBMC	ヒト末梢血単核球	TLC	薄層クロマトグラフィー
PC	protocol-compatible	TM 群	基礎治療外トレキサートにイグラチモド <sup>1</sup> を上乗せ併用した群(24週間投与)
PCA	同種受身皮膚アナフィラキシー		
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応	TM・TM 群	TM 群で 24 週以降も引き続きイグラチモド <sup>1</sup> とトレキサートを併用した群, 表中では T-614+MTX・T-614+MTX 群と表記
PDGF	血小板由来増殖因子		
PFC	ブラク形成細胞		
PG	プロスタグランジン	TNF	腫瘍壊死因子

CTD2.5 略号一覧表

略号	正式名	略号	正式名
TP	総蛋白	ハザード 解析	本治験においては、1ヵ月間に発現した副作用(臨床検査値異常を含む)又は有害事象の例数をその期間に曝露された症例数で除した計算値とし、算出*した。曝露された症例数についてはその期間の打ち切り症例数で調整をした。
T/P	組織/血漿中濃度比		
TRA	総放射能		
UIBC	不飽和鉄結合能		
UM	未知代謝物		
UV	紫外線		
UVA	長波長紫外線		
WBC	白血球		
XTT	2,3-ビス [2-オキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル]-2H-テトラゾリウム-5-カルボキシアニド <sup>†</sup>		

\* ハザード(1/1ヵ月):  $r/(m-q/2)$

m: 期間ごとの対象例数(期間始まり前の症例数), q: 期間ごとの中止例数(期間中に中止した症例数)

r: 期間ごとの副作用発現例数(期間中に副作用 PT 名「A」が発現した症例数)

ただし、期間毎に同じ症例に対して副作用 PT 名「A」が何度か発現した場合、1例としてカウントする。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 薬理学的分類の特定

申請する適応症は関節リウマチ (RA) であり、申請する用法・用量は「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 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」である。

イグラチモドは化学構造上クロモン骨格にメタンスルホニルアミノ基とホルミルアミノ基の 2 種のアミド基を有する新しいタイプの DMARD である。非臨床試験において、イグラチモドは B 細胞の免疫グロブリン (Ig) 産生並びに単球や滑膜細胞の炎症性サイトカイン産生を抑制し、慢性関節炎モデル及び自己免疫疾患モデルに対し明確な改善作用を示した。また、免疫薬理学的な検討ではマウスの抗体産生応答及び遅延型足蹠浮腫反応を抑制するが、リンパ球の増殖反応に対して明らかな作用がみられないこと、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<sup>1)</sup> 及びマウスの NKT 細胞の IL-4 産生能 (Th2 分化促進) を増強したこと<sup>2)</sup> から、イグラチモドを免疫調節薬 (immuno-modulator) として位置付けた。

#### 2.5.1.2 関節リウマチの疫学と病因・病態

RA は、進行に伴い関節の破壊と変形をきたし、やがては運動機能障害に至る自己免疫疾患である。自己免疫疾患の中では最も一般的な疾患であり、人種差はないと言われている<sup>3)</sup>。世界では、0.5% から 1% の有病率が報告されており、日本では、(社) 日本リウマチ友の会発行の 2010 年リウマチ白書によると推定患者数は 70 万人以上とされている。RA の病因は未だ明らかにされていないが、その病態の主座である慢性滑膜炎の成因には、活性化した滑膜細胞及び滑膜に浸潤したマクロファージが産生する炎症性サイトカインが重要な役割を果たすことが明らかにされている<sup>4, 5)</sup>。加えて、近年、抗 CD20 (B 細胞抗原) 抗体の RA 患者に対する顕著な有効性が明らかとなり<sup>6, 7)</sup>、B 細胞の重要性が示唆されている。また、自己抗体に関しても、関節炎誘発自己抗体の存在が関節炎モデル動物<sup>8)</sup> 及び RA 患者<sup>9)</sup> において報告されており、病因への関与が注目されている<sup>10)</sup>。

#### 2.5.1.3 治験実施の科学的背景

##### 2.5.1.3.1 関節リウマチ治療の現状と問題点

RA の治療目標は、①炎症、疼痛の軽減、②免疫異常の是正、③関節機能の維持、強化、再建、④関節変形、拘縮、強直の予防の 4 点とされている<sup>11)</sup>。現在、RA 診断確定後早期から、患者には有効性の高い DMARD による治療を開始することが推奨されている<sup>12, 13, 14)</sup>。

本剤初回申請時、日本においては 9 種類の DMARD が使用されており、化学的特徴と薬理作用から GST 及び AUF の金剤、D-Pc 及び BUC の SH 基剤、CCA、ACT 及び SASP の免疫調節剤、並びに MTX 及び MZB の免疫抑制剤の 4 種に分類されていた。更に、免疫抑制剤の LEF、タクロリムス、生物学的製剤ではインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト及びゴリムマブが承認された。しかし、LEF 及びタクロリムスを含む既存の DMARD には下記の問題点がある。

(1) ノンレスポンスの存在

すべての患者に対して有効ということはない。

(2) エスケープ現象

最初は有効なレスポンスでありながら、治療継続中に効果が減弱したり、消失する。

(3) 遅効性

臨床効果発現までに時間がかかり、無効の判断が遅れるため、RA の stage が進行してしまう<sup>15)</sup>。

#### (4) 副作用発現

各 DMARD 特有の副作用があり、副作用発現により投与中止になる場合が多い。

したがって、RA の治療戦略としては臨床的有用性の評価を定期的に行ない、有効性がみられなければ図 2.5.1-1(左)に示すごとく、2 剤目、3 剤目と他剤へ変更したり(Sawtooth Course)<sup>16)</sup>、併用療法が試みられてきた<sup>17, 18, 19, 20, 21)</sup>。

山本<sup>14)</sup>は、発症 1 年以内の未治療の RA 患者を対象に、早期から DMARD を使用した臨床経過の追跡結果を報告しており、2 年後の経過で図 2.5.1-1(右)に示すごとく、35%の患者は MTX などの現在選択できる最良と考えられる治療法でもその病勢をコントロールできないとしている。すなわち、既存薬のみでは十分な治療ができない患者が多く、RA 治療における薬剤選択の観点から新規な作用機序や作用動態を示す薬剤の登場が望まれていることを示すものである。

その後、2004 年に「診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン」<sup>58)</sup>が発表され、推奨 A の DMARD はブシラミン(BUC)、サラゾスルファピリジン(SASP)、MTX、レフルノイド(LEF)及びタクロリムスの 5 剤に絞られた。しかし、タクロリムスは高い薬剤費のため、LEF は間質性肺障害の発現のため使用頻度は高くなっていない。現在、本邦では MTX が第一選択薬となり必要に応じて 16 mg/週までの使用も認められた(2011 年)ことから、欧米と同様に 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。

2010 年に欧州リウマチ学会 (EULAR)は「Treat to Target」Recommendations<sup>138)</sup>を発表し、「RA の治療目標は臨床的寛解とする。現時点では、進行した患者や長期罹患患者では低疾患活動性が当面の目標となり得る」とした。アメリカリウマチ学会 (ACR)では ACR2012 Recommendations で、低疾患活動性又は寛解を目標とする治療のアルゴリズムを作成した(2011 年の ACR で発表)。

ACR2012 Recommendations では、DMARD 単剤治療は 6 ヶ月未満の低疾患活動性(A)又は予後不良徴候のない中等度(B)あるいは高疾患活動性(D)の早期 RA の場合に勧められている(図 1)。6 ヶ月以上経過した RA (Established RA)の予後不良徴候のない低疾患活動性(F)の RA にも DMARD 単剤治療が勧められている(図 2)。

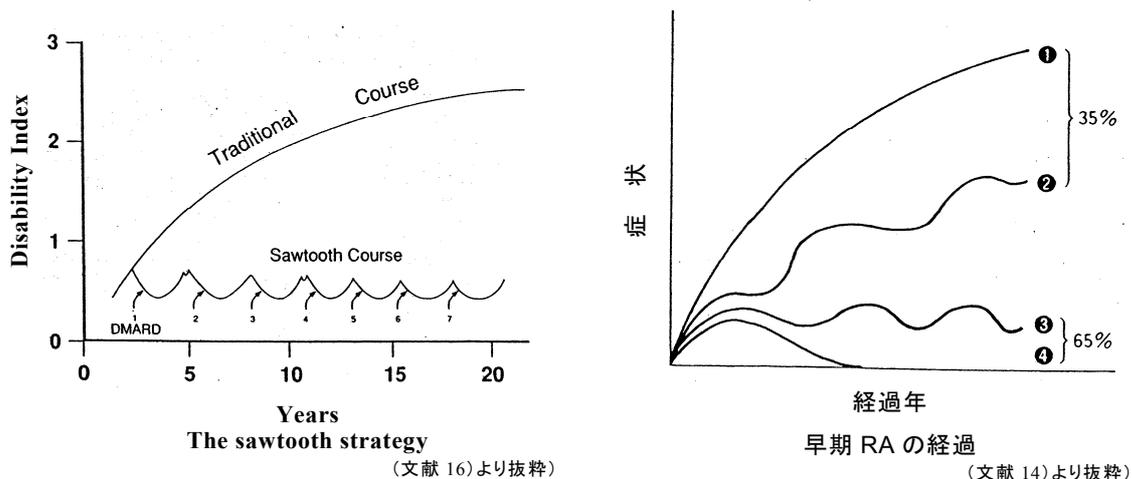


図 2.5.1-1 RA 治療における sawtooth strategy と早期 RA の経過

- ①, ②: 途中経過に差はあるが、現在の最高の RA 療法でも病勢をとめることができない「Progressive」群
- ③: RA の症状が残るが、関節炎症状は鎮静化しており ADL にも不自由を感じない「Undercontrol」群
- ④: 2 年以内に寛解状態となった群

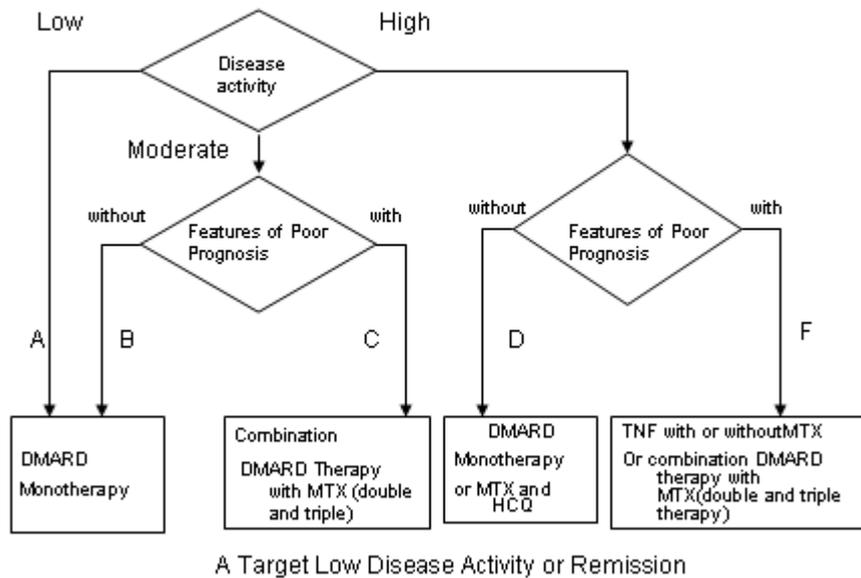


図 1 2012 ACR Recommendations for Early RA  
(2012 ACR Recommendations より抜粋, 改変)

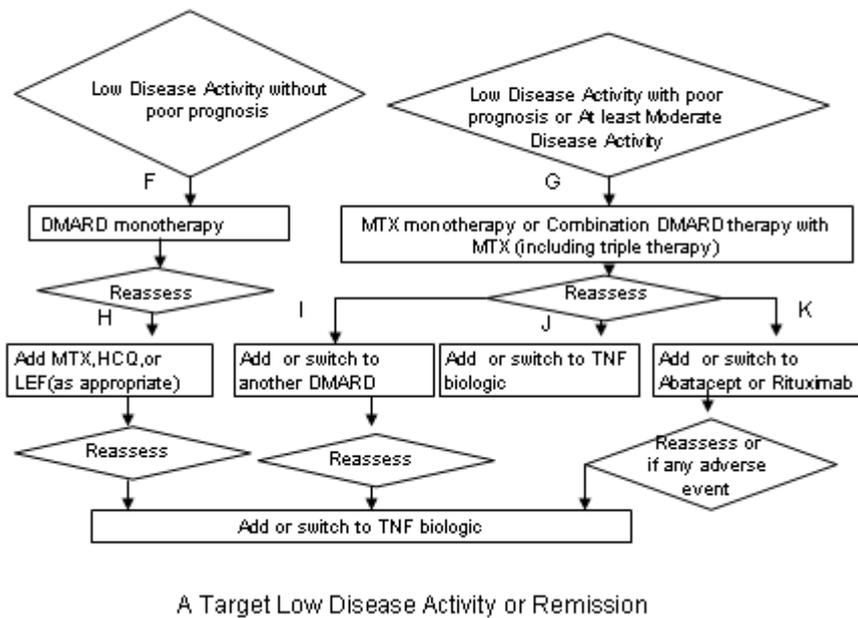


図 2 2012 ACR Recommendations for Established RA  
(2012 ACR Recommendations より抜粋, 改変)

### 2.5.1.3.2 求められる薬物療法

2.5.1.3.1 で述べた現在の RA 治療の問題点から、求められる薬物療法の要件として、①ノンレスポンダーが少なく有効率が高いこと、②遅効性ではなく効果発現が早いこと、③エスケープが少なく有効性が持続すること、④他の DMARD で効果不十分な患者に対して有効率が高いこと、⑤他の DMARD で副作用のため投与を中止した患者に投与が可能なこと、⑥副作用による投与中止が少ないこと、が考えられる。

また、標準治療薬 MTX で効果不十分な患者のうち、日本リウマチ学会で定めた各生物学的製剤施行ガイドラインの適応外、薬剤費負担の問題又は副作用の懸念等から生物学的製剤を投与できない患者に対して、MTX に上乘せ併用で有効な DMARD が求められている。さらに、有効性は早期 RA (発症 6 ヶ月未満) では寛解、6 ヶ月以上経過した RA では低疾患活動性が治療の目標とされたことから、その目標が達成できることが求められる。

これらを解決するためには、新しい作用機序及び作用動態を有する薬剤が臨床の場で要望されている。

イグラチモドは化学構造的にも既存の DMARD とは異なり、「2.4 非臨床試験の概括評価」に示すように、その薬理学的特性は既存の DMARD とは区別されることから、DMARD の問題点のいくつかを解決する可能性が期待され、臨床試験を進めた。

### 2.5.1.4 臨床開発計画及び試験方法

臨床試験の実施期間を図 2.5.1-2 に示した。また、各臨床試験は「新医薬品の臨床評価に関する一般指針(案)」[昭和 63 年(1988 年)8 月 4 日、事務連絡]及び表 2.5.1-1 に示した各ガイドランを参考に実施した。

長期投与試験は「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」[平成 7 年(1995 年)5 月 24 日、薬審第 592 号]で定められた 6 ヶ月間投与の症例が、300 例集積されたので、申請(初回)した。その後、長期投与試験が終了したので 52 週データを追加した。また、長期投与試験(52 週)終了後も患者からの使用継続の要望があった場合、100 週間を限度として引き続き本剤の継続投与を可能としていたため、100 週の集計データを追記した。

更に、[平成 10 年(1998 年)12 月 1 日医薬審第 1061 号]の通知により、他に代替治療薬がない等の理由で、100 週以降も治験薬の継続投与を患者が希望した場合に限り、倫理的配慮に基づき、製造販売承認日まで本剤の継続投与を可能とした。そのため、一部の症例で継続投与を実施している。本剤は初回申請を 20 年 月 日に行い、その後医薬品医療機器総合機構(総合機構)との面談をふまえ、データを補完するため追加試験(MTX 併用試験)の実施を決定し、申請を取り下げた。20 年 月から MTX で効果不十分な RA 患者を対象とした MTX 併用試験(24 週)(プラセボ対照)を実施し、その後 T-614+MTX 群(以下、TM 群)は 52 週まで、プラセボ+MTX 群(以下、PM 群)はプラセボを T-614 に切り替えて 52 週まで継続投与した。6 ヶ月(24 週)のデータの取りまとめが終了したので再申請した。MTX 併用試験の実施計画の妥当性については総合機構と協議した。

データの取りまとめに関しては、RA 患者を対象とした初回申請時試験であるパイロット試験、初期第 II 相試験、用量設定試験、漸増法試験、比較試験、長期投与試験及びトランスアミナーゼ試験を本剤単独投与試験として集計し、MTX 併用試験(24 週)及び MTX 併用試験(52 週)を単独投与試験とは別に集計した。

年	
	臨床第Ⅰ相試験 (単回投与, 食事の影響, 反復投与)
	パイロット試験
	初期第Ⅱ相試験
	用量設定試験
	漸増法試験
	比較試験
	長期投与試験 (52週間)
	長期投与(継続投与 100週)試験
	長期投与試験終了後の 継続投与(100週以降)*
	高齢者試験
	トランスアミナーゼ試験
	生物学的 同等性試験 (処方・原薬変更)
	生物学的 利用性試験 (溶出規格)

\*: 20[ ]年[ ]月[ ]日(カットオフ)で集計

図 2.5.1-2 臨床試験の経緯図

年	
	長期投与試験終了後の 継続投与**
	長期投与試験終了後の 継続投与***
	MTX 併用試験(24週)
	MTX 併用試験(52 週)

\*\* : 20[ ]年[ ]月[ ]日以降～20[ ]年[ ]月[ ]日(カットオフ)で集計

\*\*\* : 20[ ]年[ ]月[ ]日以降～20[ ]年[ ]月[ ]日(カットオフ)で集計

図 2.5.1-2 臨床試験の経緯図(続き)

## 2.5 臨床概括評価

表 2.5.1-1 参考とした主な臨床試験実施基準

	用法・用量	参考とした臨床試験実施基準
臨床第 I 相試験	単回経口投与 25, 50, 100*, 200 mg, 朝食後 反復経口投与 1回100 mg 1日2回(朝食及び夕食後) 14日間	・抗炎症剤の薬効判定 ー方法と倫理ー <sup>22)</sup>
パイロット試験	50 mg(朝食後及び夕食後)→100 mg 1日 2回(朝食後及び夕食後)6週間	・委員会が基準としている慢性関節リウマチに対する抗炎症・鎮痛剤の臨床試験実施基準 <sup>23)</sup> ・鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂) <sup>24)</sup>
初期第 II 相試験	25 mg(朝食後)→75 mg/日(朝食後, 昼 食後及び夕食後)12週間	
用量設定試験	37.5 mg 1日2回(朝食後及び夕食後) 25 mg 1日2回(朝食後及び夕食後) プラセボ <sup>†</sup> 16週間	
漸増法試験	25 mg 1日1回(朝食後4週間)→ 25 mg 1日2回(朝食後及び夕食後12週 間)	・鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂) <sup>24)</sup> ・日本リウマチ財団薬効検定委員会による抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準 <sup>25)</sup> ・ American College of Rheumatology Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis <sup>26)</sup>
比較試験	T-614:25 mg 1日1回(朝食後4週間)→ 25 mg 1日2回(朝食後及び夕食 後24週間)  SASP:500 mg 1日2回(朝食後及び夕食 後28週間) プラセボ <sup>†</sup>	
長期投与試験	25 mg 1日1回(朝食後4週間)→ 25 mg 1日2回(朝食後及び夕食後48週 間)	・日本リウマチ財団薬効検定委員会による抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準 <sup>25)</sup> ・ American College of Rheumatology Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis <sup>26)</sup> ・致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について[平成7年(1995年)5月24日, 薬審第592号]
高齢者試験	25 mg 1回(朝食後)→ 4日目から25 mg 1日2回(朝食後及び夕 食後14日間)	・高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン[平成5年(1993年)12月2日, 薬新薬第104号]
トランスアミンナーゼ試験	25 mg 1日1回(朝食後4週間)→ 25 mg 1日2回(朝食後及び夕食後12週 間)	・鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂) <sup>24)</sup> ・日本リウマチ財団薬効検定委員会による抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準 <sup>25)</sup>
生物学的同等性試験	25 mg 1回(空腹時, クロスオーバー法)	・生物学的同等性に関する試験基準[昭和55年(1980年)5月30日, 薬審第718号]
生物学的利用性試験	25 mg 1回(空腹時, クロスオーバー法)	・生物学的同等性の試験方法についての解説 <sup>27)</sup> ・生物学的同等性の試験方法についての解説, 統計解析その2 <sup>28)</sup> ・生物学的同等性の試験方法についての解説, 統計解析その3 <sup>29)</sup>

\*単回投与 100 mg 投与試験は, 空腹時及び食後投与のクロスオーバー試験

表 2.5.1-1 参考とした主な臨床試験実施基準(続き)

	用法・用量	参考とした臨床試験実施基準
MTX 併用試験 (24 週)	T-614:25 mg 1 日 1 回(朝食後 4 週間)→ 25 mg 1 日 2 回(朝食後及び夕食 後 20 週間) プラセボ: 基礎治療:MTX 6-8 mg/週, 葉酸 5 mg/週	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本リウマチ財団薬効検定委員会による抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準<sup>25)</sup></li> <li>・ American College of Rheumatology Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis<sup>26)</sup></li> </ul>
MTX 併用試験 (52 週)	T-614:25 mg 1 日 1 回(朝食後 4 週間)→ 25 mg 1 日 2 回(朝食後及び夕食後 48 週 間) プラセボ:(28 週間)→ 25 mg 1 日 1 回(朝食後 4 週間)→ 25 mg 1 日 2 回(朝食後及び夕食 後 20 週間) 基礎治療:MTX 6-8 mg/週, 葉酸 5 mg/週	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本リウマチ財団薬効検定委員会による抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準<sup>25)</sup></li> <li>・ American College of Rheumatology Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis<sup>26)</sup></li> <li>・致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について[平成 7 年(1995 年)5 月 24 日, 薬審第 592 号]</li> </ul>

#### 2.5.1.4.1 臨床第 I 相試験

臨床第 I 相試験は NSAID としての開発を想定し健康成人男子における安全性及び薬物動態を検討することを目的として実施した。用量は、非臨床試験の成績を参考に初回投与量 25 mg とし、公比 2 で段階的に用量を増加させて、推定臨床用量の 1 回投与量 100 mg を上回る 200 mg まで単回投与した(2.7.2.2.2.1 単回経口投与試験 参照)。単回投与試験の結果に基づいて反復投与試験の用法・用量及び投与期間を決定し、1 回 100 mg を 1 日 2 回、14 日間反復経口投与した。(2.7.2.2.2.2 反復経口投与試験 参照)。また、食事の影響試験は 100 mg 単回投与のクロスオーバー法により実施した(2.7.2.2.2.3 食事の影響試験 参照)。

#### 2.5.1.4.2 パイロット試験

パイロット試験は、RA 患者を対象に新しいタイプの NSAID としての抗炎症鎮痛作用の手応えを得ることを目的に実施し、同時に安全性の観察も行った。初回用量は臨床第 I 相試験における反復投与試験投与量の 1/2 である 100 mg/日に設定し、等差で 150 mg/日、200 mg/日と用量を増量した。初回用量で 2 週間投与し、効果発現が認められずとも忍容性が良好な場合には増量することとして、6 週間投与による観察を行った。また、イグラチモドの消失相の半減期及び既存の NSAID の薬物動態試験成績を参考に、1 日投与回数を 2 回とした(2.7.3.2.1 パイロット試験 参照)。

#### 2.5.1.4.3 初期第 II 相試験

パイロット試験において、ESR や CRP などの炎症パラメータの改善作用がみられ、臨床症状の改善効果についても既存の NSAID とは異なった DMARD に類似した手応えが得られた。このような結果を踏まえ、以降の治験は DMARD としての計画に変更した。一般的に、RA に対する DMARD の臨床効果が遅効性であることを考慮し、投与期間を 12 週間とした。また、1 日用量は臨床第 I 相試験の最低用量である 25 mg 又は 50 mg とし、4 週間ごとの観察により 25 mg ずつ増量し、最高 75 mg まで投与することとした。免疫関連測定項目として免疫グロブリン及びリウマトイド因子などを追加した(2.7.3.2.2 初期第 II 相試験 参照)。

#### 2.5.1.4.4 用量設定試験

用量設定試験はプラセボ群を対照として本剤の 2 用量間の検討を二重盲検群間比較試験にて実施した。すなわち、初期第 II 相試験より、改善率が期待される用量として 1 日用量 50 mg (25 mg × 2) と 75 mg (37.5 mg × 2) の 2 用量を選び、プラセボ群を対照にして 3 群間比較試験とした。投与

期間は16週間とした。主要評価項目の最終全般改善度及び概括安全度については、3群間の対比較をTukey型の多重検定により検討すると同時に、副次的に改善率に関しては $\chi^2$ 検定を用いて検討した(2.7.3.2.3 用量設定試験 参照)。

#### 2.5.1.4.5 漸増法試験

投与を漸増法で行った初期第Ⅱ相試験では、AST及びALTの臨床検査値異常は認められなかった。しかし、投与を固定用量法で行った用量設定試験では、100 IU以上のAST又はALT上昇の頻度が高かった(50 mg/日群:16.1%, J-ART 集計)。そこで、有効性を低下させることなく、臨床検査値異常の低減化が図れる用法を見出すことを目的に、漸増法投与によるオープン試験を実施した。初期第Ⅱ相試験の結果から、1日25 mgで4週間投与後、1日50 mg(25 mg×2)に増量し、12週間投与を行い有効性及び安全性の検討を行った。

副次的に漸増法試験の漸増法投与群と用量設定試験の固定用量法50 mg/日群を比較し、改善率を維持しつつ、副作用及び臨床検査値異常を軽減し得るか否かを検討した。最終全般改善度、概括安全度の比較についてはWilcoxonの2標本検定及び $\chi^2$ 検定を行った。副作用及び臨床検査値異常の発現をイベントとした生存時間解析(カプラン・マイヤー法)を実施し、 $\chi^2$ 検定を行った。また、AST又はALTが100 IU以上の発現率についてFisherの直接確率法を用いて検定した(2.7.3.2.4 漸増法試験 参照)。

#### 2.5.1.4.6 比較試験

本剤の漸増法投与による臨床的有用性を検証するため、世界的にその有用性が認知されており、日本で上市されているSASPを比較対照薬とし、併せてプラセボ群との二重盲検並行群間比較試験を行った。すなわち、RA患者に対するT-614群の改善効果がまずプラセボ群より優れていること(優越性)、次にSASP群より10%を越えて劣らないこと(非劣性)を検証することとした。投与期間は28週間とし、本剤1日25 mgを4週間投与後、1日50 mgで24週間投与し、SASP群は1日1000 mgを投与することとした。臨床第Ⅱ相試験終了時に医薬品機構と比較試験のデザインの妥当性を協議した。また、有効性の評価方法については「全般改善度」が曖昧でバラツキが生じるおそれがあるのでACRコアセットによる評価基準を使用することを薦められ、申請者はACR判定基準の使用が妥当であると判断し、ACR20で評価することとした。ACR20について、T-614群のプラセボ群に対する優越性及びSASP群に対する非劣性をFisherの直接確率法を用いて検定した(2.7.3.2.5 比較試験 参照)。

#### 2.5.1.4.7 長期投与試験

本剤の長期投与時における安全性の検討を主目的に実施した。投与28週後の安全性の解析については、長期投与試験で新たに登録された症例と比較試験で本剤が投与された症例を合わせて集計することとした。また、前相からの継続提供患者で、本試験への組入れを行った症例は別集計とした。用法・用量は漸増法とし、本剤1日25 mgを4週間投与後、1日50 mgに増量した(2.7.3.2.6 長期投与試験 参照)。投与期間は52週間としたが、治験担当医の判断で100週間まで投与可能とした[2.7.3.2.8 長期投与(継続投与100週)試験 参照]。更に、[平成10年(1998年)12月1日医薬審第1061号]の通知により、代替治療薬がない患者においては製造承認日まで投与可能としたため、長期投与試験終了後も一部の症例で継続投与を実施した[2.7.3.2.9 長期投与試験終了後の継続投与(100週以降) 参照]。20■■年■■月■■日以降も継続投与を行っている[2.7.3.2.10 長期投与試験終了後の継続投与(100週以降, 20■■年■■月■■日以降) 参照]。その後さらに20■■年■■月■■日以降も継続投与を行っている[2.7.3.2.13 長期投与試験終了後の継続投与(100週以降, 20■■年■■月■■日以降) 参照]。

#### 2.5.1.4.8 高齢者試験

非高齢者(20～25歳)及び高齢者(65～77歳)を対象として、非盲検2群間比較法による薬物動態比較試験を行った。1回25mg単回投与し、72時間後より臨床推奨用量(1回25mg1日2回)で14日間の反復経口投与を行った。なお、本試験は19█年に実施を計画していたが、マウスがん原性陽性の結果を受け試験の実施を見合わせていた。臨床第Ⅱ相試験終了時、医薬品機構との協議により申請者はマウスがん原性試験の結果がヒトでの発がん性を意味するものではないと判断し、20█年に計画及び実施したものである(2.7.2.2.3 高齢者試験 参照)。

#### 2.5.1.4.9 トランスアミナーゼ試験

比較試験及び長期投与試験では、投与開始時AST及びALTが施設基準値内の患者を対象としていた。しかし、本剤の上市後にはAST又はALTが基準値上限を逸脱している患者に投与される可能性もあることから、AST又はALTの変動に及ぼす本剤投与の影響についての知見を集積することを目的に、投与前にAST又はALTが基準値上限を軽度(1.5倍)に逸脱したRA患者を含めて、治験を実施した。漸増法による16週間投与とし、本剤1日25mgを4週間投与後、1日50mgで12週間投与した(2.7.3.2.7 トランスアミナーゼ試験 参照)。

#### 2.5.1.4.10 生物学的同等性試験

臨床第Ⅰ相試験で用いた「イグラチモド█, PhⅠ処方」の25mg錠と用量設定試験で用いる予定の「イグラチモド█, PhⅡ処方」の25mg錠との生物学的同等性試験をクロスオーバー法で実施した。主要評価項目は $C_{max}$ とAUCとし、解析方法は分散分析とした(2.7.1.2.2 生物学的同等性試験 参照)。

#### 2.5.1.4.11 生物学的利用性試験

当初設定した仮溶出試験規格(溶出試験█分間の溶出率( $D_{15}$ )が█%以上)の妥当性を検討する目的で、規格値に適合する高溶出性製剤(溶出率  $D_{15}$  █%)と仮規格値に近い溶出性を示す低溶出性製剤錠(溶出率  $D_{15}$  █%)について、生物学的利用性試験をクロスオーバー法で実施した。主要評価項目は $C_{max}$ とAUCとし、解析方法は分散分析とした(2.7.1.2.3 生物学的利用性試験 参照)。

#### 2.5.1.4.12 MTX 併用試験(24週)

RAの治療体系を勘案すると、MTXに本剤を併用して使用されることも予想されるため、併用時の有効性と安全性のエビデンスを得るためにMTX併用試験(24週)を計画した。すなわち、MTXで効果不十分なRA患者を対象として、PM群を対照にTM群の優越性を24週間二重盲検並行群間比較試験で検証することとした。ACR20について、TM群のPM群に対する優越性をFisherの直接確率法を用いて検定した[2.7.3.2.11 MTX併用試験(24週) 参照]。

#### 2.5.1.4.13 MTX 併用試験(52週)

MTX併用試験(24週)終了後、長期の安全性を検討するために、TM群は52週まで、PM群はプラセボを本剤に切り替えて52週まで継続投与した。

MTX併用試験(52週)では、MTX併用試験(24週)のTM群で24週以降も引き続き本剤をMTXと併用した症例をT-614+MTX・T-614+MTX群(TM・TM群)、PM群で29週目からプラセボを本剤に切り替え、MTXと併用した症例をプラセボ+MTX・T-614+MTX群(PM・TM群)とした。TM・TM群は投与開始以降52週まで、PM・TM群は29週目以降52週までの有効性及び安全性データを集計した[2.7.3.2.12 MTX併用試験(52週) 参照]。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1 申請予定製剤と治験用製剤の相違

本剤の開発過程では、図 2.5.2-1 に示すとおり、製剤として 2 種の処方 (Ph I 処方と Ph II 処方) 錠剤を使用し、製剤製造用原薬も █████ 原薬 (以降、イグラチモド █████ (T-614P) とする) と █████ の原薬 (以降、イグラチモド █████ (T-614NP) とする) の 2 種を用いた。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) を使用した (2.7.1.1 背景及び概観 参照)。

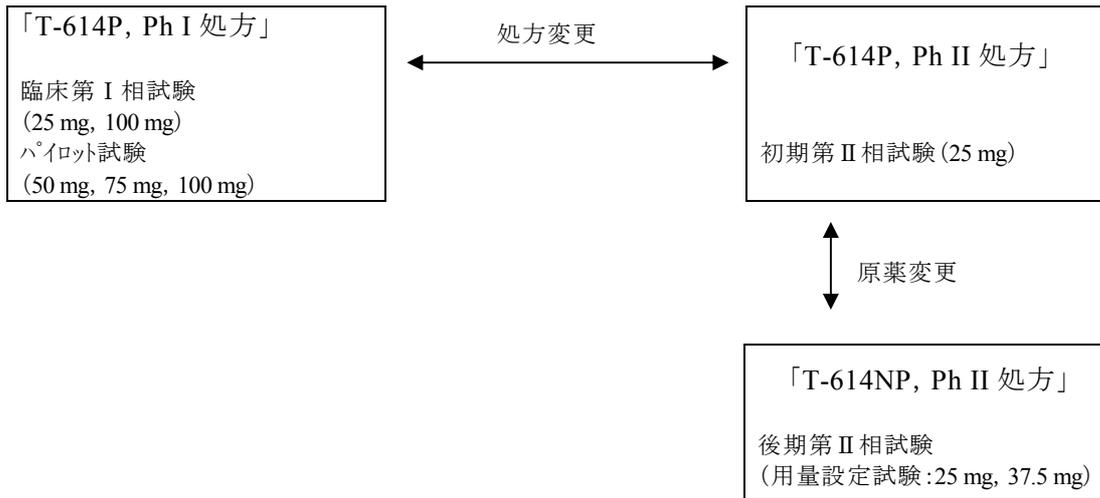


図 2.5.2-1 開発過程における処方及び原薬の変更

含量違いの製剤については、試験当時に製剤試験とされていた崩壊試験や溶出試験規格に適合したことから、含量違いによる生物学的利用性への影響はないものと判断した (2.3.P.5.4 ロット分析, 表 2.3.P.5.4-1 参照)。「T-614P, Ph I 処方」と、「T-614NP, Ph II 処方」のコルベツ錠 25 mg / ケアラム錠 25 mg の生物学的同等性は用量設定試験開始前に確認した (2.7.1.2.2 生物学的同等性試験 参照)。イグラチモドの申請する製剤は「T-614NP, Ph II 処方」の 25 mg 錠である。

一方、当初設定した仮溶出試験規格 (溶出試験 █████ 分間の溶出率 (D █████) が █████% 以上) の妥当性を検討するため、コルベツ錠 25 mg / ケアラム錠 25 mg の規格値に適合する高溶出性製剤と仮規格値に近い溶出性を示す低溶出性製剤 (イグラチモド錠 25 mg (低溶出性製剤)) について生物学的利用性試験を用量設定試験終了後に実施した (2.7.1.2.3 生物学的利用性試験 参照)。

その結果、両製剤の生物学的利用性は、AUC においては同等性の基準を満たしたが、 $C_{max}$  においては同等性の基準を外れた (2.7.1.2.3 生物学的利用性試験 参照)。なお、現在のガイドラインによる生物学的同等性試験の判定方法 (測定値を対数変換し、解析する) に従って再解析したが、結果は同様であった。

溶出試験の規格については、申請する製造方法で通常に製造した、いわゆる規格設定のためのロットの実測値を基本に設定することとし、規格設定のための 3 ロットの実測値、安定性試験結果、臨床試験に提供した製剤の実績並びに試験の精度等を勘案して溶出試験規格値を「溶出試験 █████ 分間の溶出率 (D █████) が █████% 以上」とした。

開発過程で製剤処方、製造用原薬及び溶出性に関する試験方法が変更されたことから、臨床試験で使用した全ての製剤の保存サンプルを用いて、申請する溶出試験条件で溶出試験を実施し、各製剤の溶出性を同一条件で比較した。その結果、一部の高含量製剤 (イグラチモド錠

100 mg)とイグラチモド錠 25 mg(低溶出性製剤)を除き、全ての処方変更製剤及び含量違い製剤は申請する溶出試験規格値を満たした(2.3.P.2.2.1 製剤設計, 表 2.3.P.2.2-8 及び図 2.3.P.2.2-4~7 参照)。

溶出試験規格値を下回った高含量製剤(イグラチモド錠 100 mg)は臨床第 I 相試験において同一処方の 25 mg 錠と共に用いられたが、用量に 관련된 血漿中濃度が得られていること及び、このイグラチモド錠 100 mg (Lot No. [REDACTED]) 1 錠と溶出規格に適合したコルベツ錠 25 mg / ケアラム錠 25 mg (Lot No. [REDACTED]) 4 錠を用いて、申請する溶出試験条件で実施した溶出試験の結果、同等と判断されたことから、他の製剤との著しい生物学的非同等はなかったものと考えられた(2.3.P.2.2.1 製剤設計 参照)。

なお、規格値を下回った低溶出性製剤(イグラチモド錠 25 mg(低溶出性製剤))は生物学的利用性試験のみに用いられ、他の臨床試験には用いられなかった。

以上のことより、臨床試験で使用された製剤ロット間において、著しい生物学的非同等はなかったと判断した。

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

### 2.5.3.1 *In vitro* 薬物代謝試験

#### 2.5.3.1.1 蛋白結合について

<sup>14</sup>C-イグラチモドの *in vitro* ヒト血清蛋白結合率は 93.0～93.2%を示し、主な結合蛋白はアルブミンであった(2.7.2.2.1.1 ヒト血清蛋白結合 参照)。また、イグラチモドのヒト血清アルブミンに対する結合定数は  $4.27 \times 10^4 (\text{mol/L})^{-1}$  であった。イグラチモドの結合定数は既存の NSAID よりも小さかったが、蛋白結合率は同程度であった(2.7.2.3.1 全試験を通しての結果の比較と解析 *in vitro* 試験 参照)。イグラチモドの臨床推奨用量における血漿中薬物濃度 (mol/L) は血中アルブミン濃度 (mol/L) に比べて低いことから、イグラチモド投与による併用薬物の血清蛋白結合率の変動は小さいものと考えられた(2.7.2.2.1.1 ヒト血清蛋白種との結合 参照)。

#### 2.5.3.1.2 ヒト肝ミクロソーム活性に対する作用

イグラチモド及びその代謝物 (M1, M2, M3, M4 及び M5) のヒト CYP 活性 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4) に対する阻害作用を検討した結果、イグラチモド及び代謝物は 10  $\mu\text{mol/L}$  (約 4  $\mu\text{g/mL}$ ) まで各代謝活性に対して阻害作用を示さなかった(2.7.2.2.1.3 ヒト肝ミクロソーム活性に対する作用 参照)。高齢者試験において、臨床推奨用量である 25 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与した時のイグラチモド及び各代謝物の平均最高血漿中濃度は、イグラチモドでは約 1～2  $\mu\text{g/mL}$ , M2 では約 3～4  $\mu\text{g/mL}$ , M1 では 1  $\mu\text{g/mL}$  以下, M3, M4, M5 では 0.1  $\mu\text{g/mL}$  以下である(2.7.2.2.3 高齢者試験 参照)。したがって、イグラチモドの臨床使用において CYP 阻害作用に基づく薬物相互作用発現の可能性は低いと考えられた(2.7.2.2.1.3 ヒト肝ミクロソーム活性に対する作用 参照)。

#### 2.5.3.1.3 ヒト CYP 発現系ミクロソームによる代謝

イグラチモドの代謝に関与する CYP 分子種について、ヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4) を用いて検討した結果、イグラチモドは NADPH 依存的に複数の CYP 分子種 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4) により M4 に代謝された。したがって、臨床における多剤併用時に、一つの分子種が阻害された場合においても、イグラチモドの代謝には影響が少ないことが予想され、薬物相互作用発現の可能性及び CYP の遺伝子多型による薬物動態への影響は小さいと考えられた(2.7.2.2.1.4 ヒト CYP 発現系ミクロソームによる代謝 参照)。

## 2.5.3.2 健康成人における薬物動態

### 2.5.3.2.1 単回経口投与時の薬物動態

20～26 歳の健康成人男子を対象に本剤の 25 mg, 50 mg, 100 mg 及び 200 mg を食後単回経口投与した。血漿中には未変化体のほか、代謝物として M1, M2, 及び M3～M5 が認められ、M3～M5 は定量限界未満の値が多かった。未変化体の  $C_{\text{max}}$  及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。また、M2 の血漿中濃度は未変化体よりも消失が遅く、高い濃度で持続した。投与後 24 時間までの尿中排泄率は投与量の 11.2～13.8%であり、そのほとんどが M4 と M3 であった(2.7.2.2.2.1 単回経口投与試験 参照)。

### 2.5.3.2.2 反復経口投与時の薬物動態

臨床第 I 相試験において、20～24 歳の健康成人男子に本剤を 1 回 100 mg 1 日 2 回、14 日間食後反復経口投与した結果、血漿中には未変化体のほか、代謝物として M1, M2, M3, M4 及び M5 が認められた。最高血漿中濃度について比較すると M2 の濃度が最も高かった。反復投与によ

る未変化体の薬物動態パラメータに大きな変化はないと考えられた。血漿中濃度推移より、未変化体では投与開始 4 日目以降に、また、M1 及び M2 では 8 日目以降に定常状態に達していると推測された。最終投与後 48 時間までの尿中累積排泄率は、総投与量の約 18%であり、高い順に M4, M3, M1, M2, 未変化体であった(2.7.2.2.2 反復経口投与試験 参照)。

一方、高齢者試験において、20～25 歳の健康成人男子に申請製剤であるコルベツ錠 25mg / ケアラム錠 25 mg を 1 日 2 回 14 日間食後反復経口投与した結果、100 mg 反復投与時と同様に血漿中には未変化体のほか、代謝物として M1, M2, M3, M4 及び M5 が認められた。最高血漿中濃度について比較すると M2 の濃度が最も高かった。また、血漿中濃度推移より、未変化体では投与開始 4 日目以降に、また、M1 及び M2 では 10 日目以降に定常状態に達していると推測された。最終投与後 24 時間までの尿中累積排泄率は、総投与量の約 20%であり、高い順に M4, M3, M1, M2 であった。未変化体及び M5 は検出されなかった(2.7.2.2.3 高齢者試験 参照)。

#### 2.5.3.2.3 食事の影響

本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響については、臨床第 I 相試験において健康成人男子を対象に、100 mg を食後及び空腹時に単回経口投与し、両条件下の薬物動態を比較することにより検討した。食後及び空腹時投与後における未変化体の  $C_{max}$  及び AUC に関して、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均の比及びその 90%信頼区間([ ]内に表示)はそれぞれ 1.12[0.978～1.29]及び 1.06[0.921～1.21]であり、食事による本剤の薬物動態への影響はないと考えられた(2.7.2.2.2.3 食事の影響試験 参照)。

#### 2.5.3.3 高齢者試験における薬物動態

非高齢者(20～25 歳)及び高齢者(65～77 歳)を対象に、25 mg を単回投与し、72 時間後より 1 回 25 mg を 1 日 2 回、14 日間反復経口投与を行い、薬物動態を比較した。最終投与後の未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-12)}$  について、非高齢者に対する高齢者の幾何平均の比及びその 90%信頼区間([ ]内に表示)はそれぞれ 1.07[0.852～1.34]及び 1.16[0.921～1.47]であり、高齢者における血漿中濃度は非高齢者に比較してやや高かった(2.7.2.2.3 高齢者試験 参照)。

#### 2.5.3.4 RA 患者における血漿中濃度推移

AST 又は ALT が正常域を軽度に逸脱した患者を含む RA 患者を対象として、漸増法により本剤を 16 週間反復経口投与した際の AST 又は ALT に及ぼす影響について検討した。また、AST 又は ALT の上昇と血漿中トラフ値との関係を検討した。未変化体、M1 及び M2 の平均血漿中濃度トラフ値は、1 日 2 回投与へ変更した後の 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 のいずれかが軽度逸脱であること、又は血漿中薬物濃度トラフ値が高濃度で推移することが、直接的に AST 又は ALT 増加に関連していることを示唆するような知見は得られなかった(2.7.3.2.7 トランスアミナーゼ試験 参照)。

## 2.5.4 有効性の概括評価

有効性の分析に関しては主に単独投与試験で行った。単独投与試験と MTX 併用試験 (24 週) 及び MTX 併用試験 (52 週) との比較検討及び併合解析は行わなかった。

### 2.5.4.1 患者集団の特性

検証試験である比較試験において、有効性解析対象集団 (優越性解析対象集団の本剤及びプラセボ群並びに非劣性解析対象集団の SASP 群) として採用された 300 症例を患者集団として分析した。患者集団は、性別では男性 17.0%、女性 83.0% であり、65 歳以上は 26.7%、Class 1 が 11.7%、Class 2 が 69.0%、Class 3 が 17.7% であった。罹病期間は 5 年未満が 33.7%、5 年以上 10 年未満が 27.7%、10 年以上が 38.7% であった。リウマトイド因子陽性は 86.3% であった。なお、本剤が投与された全試験における患者集団は比較試験における患者集団とほぼ同じであった (2.7.3.3.1 試験対象集団、表 2.7.3-135 参照)。

比較試験の患者集団と (社) 日本リウマチ友の会発行の 2000 年リウマチ白書の集計結果 (会員のアンケート結果) と比較すると、本剤の臨床試験の構成割合は、男性が若干多く、65 歳以上が少なく、Class 1 が少なく、罹病期間が短いものが多かった。なお、2010 年のリウマチ白書の集計結果も 2000 年のものと大きな違いはなかった (2.7.3.3.1 試験対象集団 参照)。しかし、有病率は人口 1000 人に対し女性 5.4 人、男性 1.1 人と報告されている<sup>3)</sup> ことより、市販後想定される患者集団と本剤の臨床試験の患者集団は概ね同様であると考えられた。

### 2.5.4.2 試験デザイン

#### 2.5.4.2.1 有効性評価の患者選択

対象患者は、用量設定試験までの試験では、「1958 年の ARA 診断基準で RA と診断された患者」、漸増法試験以降の試験では、1958 年のものとは基本的には変わらないが、内容が簡便化された「1987 年の ARA 診断基準で RA と診断された患者」とした。

主な組入れ基準及び除外基準を表 2.5.4-1 に示した。組入れ基準は、漸増法試験までは、疼痛関節数、腫脹関節数、朝のこわばり持続時間、握力、血沈値 (ESR) の 5 項目のうち 3 項目に活動性が認められるものとした。比較試験では、ACR 判定基準を用いて有効性を評価するため、十分な活動性がある患者を選択できるように、組入れ条件として疼痛関節数、腫脹関節数、ESR 又は CRP における基準値を設けた。この基準値設定により、症状が軽い患者及び病状が進行しリウマチ活動性が低下した患者が除かれた。また、有効性の評価に対する配慮から、プレドニゾン換算で 5 mg を超える副腎皮質ホルモン剤を使用している患者、対照薬が SASP であることより、SASP の使用経験のある患者も除かれた。長期投与試験では安全評価が主目的であるため選択基準を 20 歳以上の RA 患者とし、組み入れられた症例の中から ACR 判定ができるリウマチ活動性がある患者を解析対象とした。

MTX 併用試験 (24 週) 及び MTX 併用試験 (52 週) では 12 週以上前から MTX (6 mg/週以上) を服用しても疾患活動性がある患者で、70 歳未満、罹病歴 10 年未満の患者を対象とし、プレドニゾン換算で 7.5 mg/日を超える副腎皮質ホルモン剤を使用している患者を除いた。その他については単独投与試験の比較試験と同様な選択除外基準を設定した。

表2.5.4-1 主な選択基準及び除外基準

試験名	用量設定試験	漸増法試験	比較試験	長期投与試験	トランスアミナーゼ試験
組入れ基準	<p>[用量設定試験の場合]</p> <p>1. 年齢:20歳以上, 70歳未満</p> <p>2. 観察終了時に以下の5項目中3項目以上の症状を有するもの</p> <p>(1) 運動痛又は圧痛の認められる関節数:6個以上</p> <p>(2) 腫脹の認められる関節数:3個以上</p> <p>(3) 朝のこわばり持続時間:30分以上</p> <p>(4) 握力(左右の平均):男 160 mmHg 以下, 女 130 mmHg 以下</p> <p>(5) ESR(Westergren法):21 mm/hr 以上</p> <p>[用量設定試験との違い]</p> <p>漸増法試験は1. が年齢:20歳以上, 80歳未満</p>		<p>1. 年齢:20歳以上</p> <p>2. 観察終了時に以下の症状を有するもの</p> <p>(1) 運動痛又は圧痛の認められる関節数:6個以上</p> <p>(2) 腫脹の認められる関節数:3個以上</p> <p>(3) ESR(Westergren法):30 mm/hr 以上, 又はCRP:1.0 mg/dL 以上</p>	<p>年齢:20歳以上</p> <p>(ただし, ACR 評価については比較試験と同じ組み入れ基準を満たしているものとした)</p>	<p>1. 年齢:20歳以上 80歳未満</p> <p>2. 治験投与開始前2週間以内のAST及びALT値の両方が60 IU 以下</p> <p>(ただし, ACR 評価ができないものは判定不能とした)</p>
除外基準	<p>有効性評価に対する配慮(比較試験)</p> <p>1) 重篤な慢性関節リウマチで臓器障害(関節の障害を除く)を伴う患者</p> <p>2) SLE(全身性エリテマトーデス), 強皮症, 多発性筋炎を合併している患者</p> <p>3) 治験開始前6ヵ月以内に手術を受けたもので手術侵襲の影響が考えられる患者</p> <p>4) 治験期間中に薬効評価に影響を与えると考えられる外科的手術が必要と思われる患者</p> <p>5) 以前に本剤又はサラゾスルファピリジンを投与されたことが確認された患者</p> <p>6) 治験開始前に下記の治療を受けている患者</p> <p>① 治験薬投与開始前4週以内に DMARD 又は免疫抑制剤を投与された患者(DMARD 又は免疫抑制剤を投与されていた患者は4週間以上のwash out期間の後に, 選択基準を全て満たし, かついずれの除外基準にも抵触しなければ治験対象となる。)</p> <p>② 副腎皮質ホルモン剤の経口投与を治験薬投与開始前4週以内に開始した患者, もしくは投与量を変更した患者, 及び副腎皮質ホルモン剤を1日内服量としてプレドニゾン換算5mgを超えて使用されている患者</p> <p>7) 治験薬投与開始4週前から治験終了までに副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与又は筋肉内投与が必要と思われる患者</p> <p>8) 治験薬投与開始4週前から治験終了までに慢性関節リウマチに適応のある副腎皮質ホルモンの外用剤の経皮投与が必要と思われる患者</p> <p>9) 治験薬投与開始4週前から治験終了までに関節穿刺・排液あるいは副腎皮質ホルモン剤, ヒアルロン酸などの関節内注入が必要と思われる患者</p> <p>10) その他治験担当医師が治験対象として不適当と判断した患者</p>				

表2.5.4-1 主な選択基準及び除外基準(続き)

試験名	MTX併用試験(24週), MTX併用試験(52週)
組入れ基準	<p>1. 年齢:20歳以上, 70歳未満</p> <p>2. スクリーニング時に診断からのRA罹病期間が10年未満の患者</p> <p>3. 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</p> <p>4. 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DIPを除いた6ヵ所以上(評価68関節)かつ腫脹関節数がDIPを除いた4ヵ所以上(評価68関節から股関節を除く66関節)を有する患者</p> <p>5. スクリーニング時の検査でCRP<math>\geq</math>1.0 mg/dL又はESR<math>\geq</math>28 mm/hrを示す患者</p>
除外基準	<p>有効性評価に対する配慮(比較試験と異なる主要箇所)</p> <p>1) 治験薬投与開始前28日以内に, 副腎皮質ステロイド(内服)をプレドニゾン換算で7.5 mg/日を超えて使用している患者</p> <p>2) 治験薬投与開始前90日以内に次の薬剤が投与された患者又は次の療法が施行された患者</p> <p>RAの効能効果を有する生物学的製剤, 生ワクチン, 血球成分除去療法</p> <p>3) 治験薬投与開始前180日以内にレフルノミドが投与された患者</p>

(2.7.3の併合表2.7.3.2より抜粋, 改変)

#### 2.5.4.2.2 試験期間

DMARDの効果発現時期は薬剤によって異なることから、鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂)<sup>24)</sup>では「第Ⅱ相試験結果より効果発現時期を予測し、12あるいは24週以上の長期に渡る試験を行う」としている。初期第Ⅱ相試験において、投与期間を原則12週間とし、患者の希望により24週間の投与を認めた。その結果、ランスバリーのリウマチ活動性指数を指標とした場合、経時的に改善が認められた。しかし、本剤の薬効評価のためには12～16週間の投与が妥当であると考え、用量設定試験では16週間投与とした。

比較試験では28週間投与としたが、その理由は以下のとおりである。

- (1) 対照薬であるSASPは緩やかに活動性指数が改善し投与開始24週間で効果がほぼ最大になることが知られている<sup>30)</sup>ことから、少なくとも24週以上の投与期間が必要である。
- (2) 対照薬としてプラセボも使用することから、半年以上の投与は難しい。
- (3) 比較試験に組み入れられた症例を長期投与試験の症例として取り扱うこととしたため26週以上の投与が必要であり、4週ごとに来院する患者の都合を考慮し28週間投与とした。

#### 2.5.4.2.3 エンドポイント

##### (1) 主要評価項目

漸増法試験までは、既存のDMARDと同様に最終全般改善度を主要評価項目としていた。最終全般改善度は全期間を通しての各観察項目の総合評価である。すなわち、日本では近年まで、関節点数、握力、ESR、朝のこわばり持続時間から算出したランスバリーのリウマチ活動性指数を参考にして、かつその他の測定項目を考慮に入れて総合評価を行ってきた。

医薬品機構との臨床第Ⅱ相試験終了時の協議において、最終全般改善度は評価方法が曖昧であり、治験担当医師間又は医師内でもバラツキが生じるおそれがあることが指摘され、ACR評価基準を採用するよう助言を受けた。ACR評価基準は7項目のACRコアセットから成り立ち、再現性に優れた評価方法であるとされていることから、申請者はACR判定基準の使用が妥当であると判断し、臨床第Ⅲ相試験ではACR評価基準(ACR20)を用いることとした。なお、日本でも1997年に日本リウマチ財団薬効検定委員会よりACR評価基準による評価方法が公表され<sup>25)</sup>、以降の治験の有効性評価はACR20による評価を用いて実施することが推奨されている。なお、ACRの評価項目と最終全般改善度の評価項目は重複しており評価結果は類似していると考えられる。

ACR20の判定基準を下記に示した。

以下の(1)～(3)の基準を満たすものを改善とする。

- (1) 疼痛関節数:20%以上減少
- (2) 腫脹関節数:20%以上減少
- (3) 以下の5項目中3項目以上で20%以上の改善が認められるもの。
  - ① 患者による疼痛度評価
  - ② 患者による疾患活動性評価
  - ③ 治験担当医師による疾患活動性評価
  - ④ 患者による身体機能評価(MHAQ)
  - ⑤ ESR又はCRP

##### (2) 副次評価としての免疫学的評価項目

リウマトイド因子定量値や免疫グロブリン値は、ACR20の評価項目に採用されていないが、RAは自己免疫疾患であり免疫異常が病態の根底にあることから、病態改善の指標として有効性

の評価項目とされていた。1985年5月に公開された「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>31)</sup>のなかに記載されている「抗リウマチ薬の臨床試験のためのガイドライン」において「疼痛関節数、腫脹関節数、朝のこわばり持続時間、握力、全身症状、機能障害度あるいはADL、検査成績(ESR, CRP, リウマトイド因子力価,  $\gamma$ -グロブリン値, 主として手のX線写真等), 医師の総合評価, 患者の総合評価, 患者の意見等を必要に応じて2~4週に1回検査して有効性を判定する」とある。このため、DMARDとして実施した初期第II相試験(1991年開始), 用量設定試験(1992年開始)及び漸増法試験(1993年開始)はこのガイドラインを参考に評価項目を設定した。

第III相試験以降は、用量設定試験でプラセボより有意に改善したリウマトイド因子及び免疫グロブリンをイグラチモドの特長として考えたこと及び1997年7月に発行された「日本リウマチ財団薬効検定委員会による抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準」<sup>32)</sup>に、有効性の評価項目としてACRコアセットを基本とするものの、「血清リウマトイド因子定量値及び血清IgG, IgA, IgM濃度」があげられていることから副次的評価項目の一部とした。

これに加え、イグラチモドはB細胞に直接作用してIg産生の抑制をもたらすという薬理学的特徴を有することからもリウマトイド因子及び免疫グロブリンを評価項目とした。

#### 2.5.4.2.4 対照群の選択

##### 2.5.4.2.4.1 用量設定試験

用量設定試験では、本剤の臨床推奨用量を検討するため、プラセボ群を対照とし、本剤の75 mg/日群及び50 mg/日群の3群間並行比較試験とし、二重盲検デザインとした。

《プラセボ対照試験とした理由》

用量設定試験は、用量と有効性及び安全性との間の関係を明らかにすること、並びに有効性を証明することを目的に実施される。有効性の根拠は、用量群間もしくは用量群とプラセボ群間の比較における有意な差という証拠によって得られる。RAではプラセボ効果が知られていることから、用量設定試験にプラセボ群を含めることにより、本剤が2群間で同程度の効果を示した場合、両用量が等しく有効なのかあるいは等しく無効なのかを評価することができる。また、プラセボ群と比較することにより本剤の副作用及び臨床検査値異常が推定できる。

##### 2.5.4.2.4.2 比較試験

T-614群の改善効果が、まずプラセボ群より優っていること(優越性)、次にSASP群より10%を越えて劣らないこと(非劣性)を検証するために無作為化二重盲検デザインにて実施した。

###### (1) 実薬対照

鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂)<sup>24)</sup>ではD-Pcと金製剤を比較試験の対照薬として推奨している。しかし、D-Pcは副作用発現率が高く対象患者が限定され、かつ特有の臭いがある。また、改善率が低いAUFを対照にした優越性試験は既に臨床的な意義が少なくなっていること、かつAUFは効果の発現が遅いので、本剤のように比較的効果発現が早い治験薬の対照薬としては不相当であると判断した。これらの理由から比較試験では非劣性試験の実薬対照としてSASPを選択した。SASPは再審査中であったが、以下のプロファイルを有する薬剤であることから、「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」[平成4年(1992)年6月29日、薬新薬第43号]で規定している対照薬の要件に適合しているものと考えられた。なお、SASPと同様に汎用されているMTXは試験計画時、日本ではRAの治療薬として市販されていなかった。

1) SASPは、CCAとの比較試験において有意に高い改善率を示し<sup>33)</sup>、市販のDMARDの中では臨床効果が高い薬剤である(表 2.5.4-2)。

- 2) 日本をはじめアメリカ、イギリス、ドイツなどにおいて RA に対する有用性が認知されている。  
3) におい、味がなく識別不能性を保つことができる。

表 2.5.4-2 国内開発品 DMARD の二重盲検比較臨床試験成績

薬剤名	投与期間 (週)	最終全般改善率 %(例数)	副作用発現率 %(例数)	対照薬	文献
SASP	24	58.3(49/84) 改善以上	32.5(39/120)	CCA 対照	33)
AUF	24	40.0(36/90) 中等度改善以上	37.1(43/116)	プラセボ対照	34)
CCA	16	33.3(36/108) 有効以上	33.1(41/124)	プラセボ対照	35)
BUC	12	40.4(38/94) 中等度改善以上	29.8(36/121)	プラセボ対照	36)
D-Pc	24	65.0(39/60)* 有効以上	48.9(44/90)	プラセボ対照	37)
ACT	16	36.8(32/87) 改善以上	16.7(17/102)	プラセボ対照	38)
MZB	24	26.8(15/56) 改善以上	31.9(22/69)	CCA 対照	39)

\*医師の総合判定による全般改善度

#### (2) プラセボ対照を置いた理由

比較試験では実薬対照の他にプラセボを対照として組み入れた。「臨床試験のための統計的原則」[(平成 10 年(1998 年)11 月 30 日 医薬審第 1047 号)]に記載されているように、実薬対照非劣性試験には、プラセボを組み込むことで、一つの試験で複数の目標を達成できる。プラセボに対する優越性の立証とその結果として試験計画の妥当性を確認できるとともに、実薬対照に対する有効性及び安全性がどの程度類似しているかについても評価できる。

#### (3) 非劣性試験の妥当性

非劣性試験のよく知られた問題点は内部妥当性を示すいかなる指標も必然的に存在していないことであり、このために外部情報による妥当性の確認を必要とすることである。この問題は、プラセボを対照群に置くことにより解決される。すなわち、プラセボに対して優越性が検証できれば試験の妥当性が確認でき、更に実薬対照群と非劣性が検証できれば治験薬の有効性が検証されたと考えられる。この試験計画の妥当性については、臨床第Ⅱ相試験終了時に医薬品機構と協議した。

### 2.5.4.3 有効性

#### 2.5.4.3.1 推奨用法・用量の設定

用量設定試験(16 週間投与)において、最終全般改善率が 75 mg 群で 77.8%(35/45 例)、50 mg 群で 60.0%(30/50 例)、プラセボ群で 11.5%(6/52 例)であり(表 2.5.4-3)、T-614 群はプラセボ群に優っていたが、75 mg 群と 50 mg 群間には有意差が認められなかった(2.7.3.2.3 用量設定試験、表 2.7.3-17 参照)。しかし、副作用発現率(J-ART 集計)並びに血液検査、肝機能検査及び腎機能検査値異常の発現率(J-ART 集計)は、それぞれ、50 mg 群で 20.6%(13/63 例)、8.1%(5/62 例)、32.3%(20/62 例)及び 21.0%(13/62 例)、75 mg 群で 30.3%(20/66 例)、15.0%(9/60 例)、38.3%(23/60 例)及び 26.7%(16/60 例)であり、50 mg 群は 75 mg 群より低値を示した。(2.7.3.2.3 用量設定試験、表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23 参照)。更に、75 mg 群では因果関係が否定できない

重篤な有害事象として肝機能異常 NOS/血小板数減少/播種性血管内凝固及び高度のメナが認められた。したがって、臨床推奨用量は1日50mgであると判断された。しかし50mg群でも肝機能検査値異常の発現率(J-ART集計)は32.3%であったことから、肝機能検査値異常、特に100IU以上のAST又はALT上昇の発現率を低下させる投与方法の検討を計画した。引き続き実施した漸増法試験では最終全般改善率が60.0%(36/60例)(表2.5.4-3)で、100IU以上のAST又はALTの発現率(J-ART集計)が4.6%(3/65例)であり、用量設定試験の50mg/日群の16.1%(10/62例)より有意に低かった(表2.7.3-40参照)。以上の用量設定試験及び漸増法試験から本剤の臨床推奨用法・用量は25mgを1日1回4週間投与し、その後、1日2回(50mg/日)に増量する漸増法であると判断された。なお、この用法・用量を用いた比較試験で本剤の有効性が検証されていることから(2.7.3臨床的有効性, 併合表2.7.3.4参照)、本剤の用法・用量は妥当であると考えられた。

また、安全性からの考察は2.5.5.9に記載した。漸増法を妥当とした根拠は2.7.3.4.3推奨用法・用量に関する補足説明に記載した。

表 2.5.4-3 用法・用量別の臨床成績

試験名	投与量	投与方法	投与期間	最終全般改善率
用量設定試験	プラセボ <sup>a</sup>	固定用量	16週間	11.5%(6/52例)
	50mg/日	固定用量	16週間	60.0%(30/50例)
	75mg/日	固定用量	16週間	77.8%(35/45例)
漸増法試験	25→50mg/日	漸増法	16週間	60.0%(36/60例)

(2.7.3の表2.7.3-17及び表2.7.3-28より抜粋, 改変)

### 2.5.4.3.2 有効性

#### 2.5.4.3.2.1 比較試験

比較試験では、本剤の有効性についてプラセボとの優越性を検証するとともに、SASPとの非劣性検証を行なった。

##### (1) 優越性の検証

優越性の解析集団におけるACR20は、T-614群で53.8%(71/132例)、プラセボ群で17.2%(11/64例)であり、T-614群のプラセボ群に対する優越性が検証された( $p=0.000$ , Fisherの直接確率法)(表2.5.4-4)。

##### (2) 非劣性の検証

非劣性の解析集団におけるACR20は、T-614群で63.1%(65/103例)、SASP群で57.7%(60/104例)であり、T-614群のSASP群に対する非劣性が検証された(表2.5.4-4)。

比較試験で得られたプラセボ群のACR20及びSASP群のACR20は既に報告されている結果<sup>40)</sup>と同様であり、対照群として妥当な結果であると考えられた。

以上より本剤はRAに対して有効であると考えられた。

表 2.5.4-4 比較試験における臨床成績

解析集団名	投与群	ACR20	Fisher の直接確率法 (片側)	ACR20 の差 (%)	
					95%信頼区間
優越性解析対象集団	T-614	53.8% (71/132 例)	p=0.000	36.6	24.0~49.2
	プラセボ <sup>a</sup>	17.2% (11/64 例)			
非劣性解析対象集団	T-614	63.1% (65/103 例)	p=0.257	5.4	-7.9~18.7
	SASP	57.7% (60/104 例)			

(2.7.3 の表 2.7.3-46 及び表 2.7.3-47 より抜粋, 改変)

## (3) ACR50 及び ACR70

優越性解析対象集団を対象とした ACR50 は T-614 群で 26.5% (35/132 例), プラセボ群で 7.8% (5/64 例) であり, T-614 群はプラセボ群より有意に高かった ( $p=0.001$ , Fisher の直接確率法) (表 2.5.4-5)。ACR70 は T-614 群で 11.4% (15/132 例), プラセボ群で 1.6% (1/64 例) であり, T-614 群はプラセボ群より有意に高かった ( $p=0.013$ , Fisher の直接確率法) (表 2.5.4-5)。ACR50 及び ACR70 で T-614 群がプラセボ群より有意に高く, 本剤の ACR20 による優越性検証が支持された。

表 2.5.4-5 比較試験における臨床成績

ACR 評価	投与群	ACR50 又は ACR70	Fisher の直接確率法 (片側)	ACR50 又は ACR70 の差 (%)	
					95%信頼区間
ACR50	T-614	26.5% (35/132 例)	p=0.001	18.7	8.7~28.7
	プラセボ <sup>a</sup>	7.8% (5/64 例)			
ACR70	T-614	11.4% (15/132 例)	p=0.013	9.8	3.6~16.0
	プラセボ <sup>a</sup>	1.6% (1/64 例)			

( )内:反応例数/優越性解析対象例数

(添付資料 5.3.5.3.1.2 より抜粋, 改変)

## (4) 効果発現時期

優越性解析対象集団における ACR20 の推移では, 投与開始後 8 週時の ACR20 は T-614 群 41.1% (46/112 例), プラセボ群 15.1% (8/53 例) であり ( $p=0.001$ , Fisher の直接確率法), 8 週以降 T-614 群がプラセボ群より有意に高くなり, 28 週時 (ACR20: 68.6%) まで有効性は維持された。このことから本剤は投与後 8 週には効果発現していると考えられた (添付資料 5.3.5.3.1.2 参照)。

一般に DMARD は効果発現までに時間を要するが, SASP の効果は比較的早期 (投与開始 8 週後) に発現することが報告されている<sup>41)</sup>。

非劣性解析対象集団では, 投与開始後 8 週の ACR20 は, T-614 群 41.7%, SASP 群 29.8% であった。本剤は SASP と同様な ACR20 の推移を示したことから (表 2.5.4-6), 本剤は比較的早期より有効性が期待できる薬剤であると考えられた。

表 2.5.4-6 ACR20 の経時推移

投与群	項目	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週
T-614	例数(改善/母数)	14/103	43/103	52/98	56/98	59/97	52/89	59/86
	改善率(%)	13.6	41.7	53.1	57.1	60.8	58.4	68.6
SASP	例数(改善/母数)	17/104	31/104	48/98	52/98	56/93	54/87	57/87
	改善率(%)	16.3	29.8	49.0	53.1	60.2	62.1	65.5

(2.7.3 の表 2.7.3-54 より抜粋, 改変)

## (5) QOL

比較試験においては、一般的な QOL 指標の検討は行っていないが、ACR 判定基準の項目である「患者による身体機能評価(MHAQ)」は、関節リウマチに特異的な QOL 評価基準として有用性が報告されている<sup>42, 43)</sup>。比較試験において、MHAQ の改善率は、プラセボ群 21.9%(14/64 例)に対し、T-614 群では 53.8%(71/132 例)であり、T-614 群はプラセボ群に比べ有意な改善を示した(表 2.5.4-7)。また、非劣性試験の解析対象における MHAQ の改善率は T-614 群 62.1%(64/103 例)、SASP 群 56.7%(59/104 例)であった(2.7.3.2.5 比較試験, 表 2.7.3-55 参照)。この結果は、患者の QOL 向上に本剤が寄与していることを示唆している。

表 2.5.4-7 身体機能評価(MHAQ)におけるプラセボとの比較(優越性解析対象集団)

項目	投与群	改善(例)	非改善(例)	計(例)	20%改善率(%)		Fisher の直接確率法(片側)
					95%信頼区間		
患者による身体機能評価	T-614 群	71	61	132	53.8	44.9~62.5	p=0.000
	プラセボ群	14	50	64	21.9	12.5~34.0	

(2.7.3 の併合表 2.7.3.4 有効性の結果(2)より抜粋, 改変)

## (6) 免疫異常の改善作用(IgG, IgM, IgA 及びリウマトイド因子)

RA の治療目標の 1 つである免疫異常の是正は RA の病態改善において重要な課題である。非臨床試験において、イグラチモドは直接 B 細胞に作用することが示唆されており(2.6.2.2.2 Ig 産生抑制作用—in vitro—参照)、RA 患者における活性化 B 細胞の Ig 産生を抑制することが、イグラチモドの重要な作用であると考えられた。比較試験において本剤は免疫パラメータの IgG, IgM, IgA 及びリウマトイド因子に関してプラセボより有意な改善作用を示した。代表例として IgM とリウマトイド因子の変動を図 2.5.4-1 に示した。また、免疫パラメータの各測定項目に関する投与前後値の差は T-614 群の方が SASP 群より大きかった。特に IgM において SASP 群より有意な改善作用を示し、本剤の免疫異常の改善作用が強いことを裏付けた(2.7.3.2.5 比較試験及び 2.7.6.6 比較試験の概要 参照)。

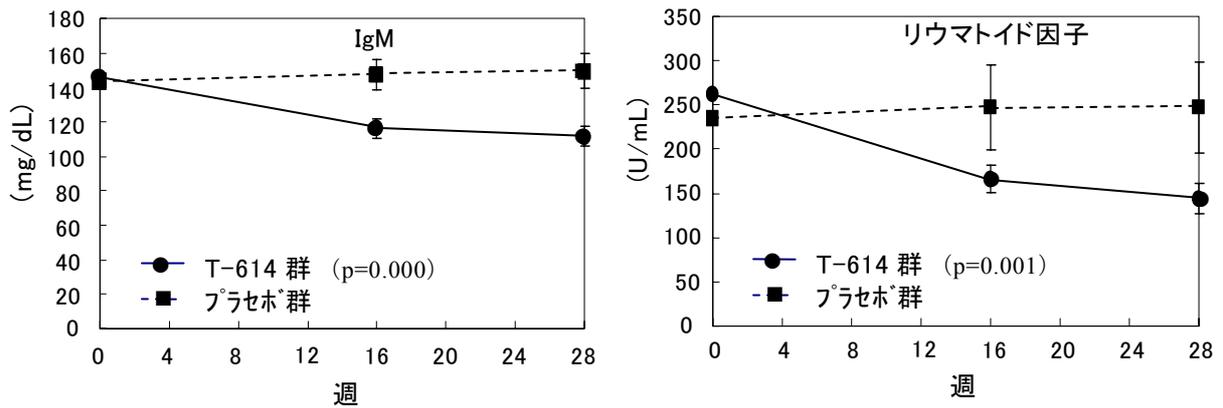


図 2.5.4-1 免疫パラメータの変化

(2.7.3 の図 2.7.3-14 より抜粋, 改変)

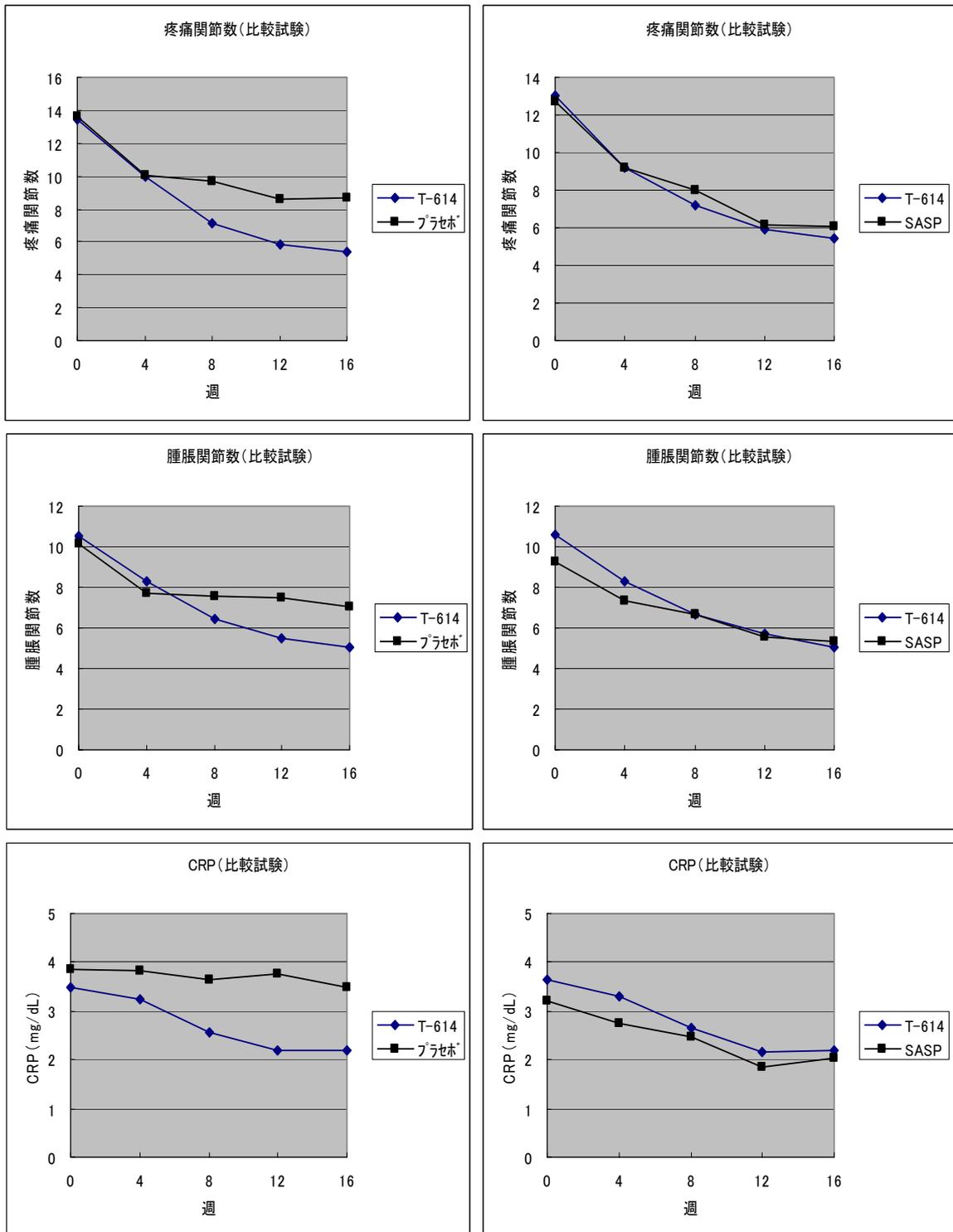
## (7) 本剤の抗リウマチ作用について(NSAID との相違)

臨床試験においては大部分の患者が NSAID を併用しており、本剤単独での PG 産生抑制効果を確認することはできないと考えている。

本剤による RA の治療において、PG 産生抑制作用の寄与は大きくはないものの、既存の NSAID でも疼痛関節数及び腫脹関節数の減少が報告されていることから、これらの評価項目について検討した(図 2.5.4-2)。また、NSAID では CRP の改善が認められないことから CRP の推移も示した。申請する用法用量で検討された比較試験において、本剤による疼痛関節数及び腫脹関節数の減少は投与開始 4 週までは NSAID が投与されているプラセボ群と同様な推移を示した。4 週以降、プラセボ群では疼痛関節数及び腫脹関節数の減少が明らかでないが、T-614 群では減少している。このような 4 週以降にみられる T-614 群の減少推移は CRP の低下を伴っており、COX 阻害作用を有していない SASP 群と同様であることから、抗リウマチ作用に基づく効果と考えている。また、安全性においては、COX 阻害作用と消化性潰瘍及び腎障害との関連が知られているが、T-614 群の潰瘍発現率は SASP 群と比較して高かったものの、腎障害は SASP 群と同様であり、PG 産生抑制作用は大きく発現していないと考えられた。

以上より、本剤の申請用法・用量では COX 阻害作用による消炎・鎮痛効果は臨床上明確に現れておらず、有効性への影響は小さいものと考えられた。

2.5 臨床概括評価



(追加解析)

図 2.5.4-2 第Ⅲ相比較試験における疼痛関節数、腫脹関節数及びCRPの推移

## (8) 骨破壊

骨びらんと関節裂隙狭小スコアの和において T-614 群では優越性解析対象集団, FAS ともにプラセボ群に比較して変化量は低値であり, 骨破壊進展抑制作用が示唆されたものの有意差は認められなかった。骨びらん, 関節裂隙狭小, carpal height ratio の各項目でも同様の結果であった。非劣性解析対象集団の T-614 群と SASP 群との間でも, 骨びらんと関節裂隙狭小スコアの和, 骨びらん, 関節裂隙狭小, carpal height ratio のいずれの項目でも有意差は認められなかった。今回の比較試験は 28 週間投与であり, プラセボとの有意差を示しえなかったことは投与期間が短かったことにも起因していると考えられる。

## 2.5.4.3.2.2 MTX 併用試験(24 週)

MTX 併用試験(24 週)では, MTX 効果不十分例を対象に MTX を基礎治療薬として本剤のプラセボに対する優越性の検証を行うことで, 本剤と MTX の併用時の有効性と安全性を検討した。

## (1) 優越性検証

FAS を対象とした ACR20 は TM 群で 69.5%(114/164 例), PM 群で 30.7%(27/88 例)であり, TM 群の PM 群に対する優越性が検証された( $p < 0.001$ , Fisher の直接確率法)(表 2.5.4-8)。

表 2.5.4-8 MTX 併用試験(24 週)の ACR20

投与群	ACR20 反応例数	ACR20		Fisher の直接確率法 (両側)	ACR20 の差(%)	
			95%信頼区間			95%信頼区間
T-614+MTX	114/164	69.5%	61.9~76.5	p<0.001	38.8	26.9~50.8
プラセボ + MTX	27/88	30.7%	21.3~41.4			

(2.7.3 の表 2.7.3-113 より抜粋, 改変)

## (2) ACR50 及び ACR70

FAS を対象とした ACR50 は TM 群で 38.4%(63/164 例), PM 群で 15.9%(14/88 例)であり, TM 群は PM 群より有意に高かった( $P < 0.001$ , Fisher の直接確率法)。ACR70 は TM 群で 17.1%(28/164 例), PM 群で 5.7%(5/88 例)であり, TM 群は PM 群より有意に高かった( $p = 0.010$ , Fisher の直接確率法)。ACR50 及び ACR70 で TM 群が PM 群より有意に高く, ACR20 の優越性検証を支持する結果が得られた(表 2.5.4-9)。

表 2.5.4-9 MTX 併用試験(24 週)の ACR50 及び ACR70

ACR 評価	投与群	ACR50 又は ACR70		Fisher の 直接確率 法(両側)	ACR50 又は ACR70 の差(%)	
			95%信頼区間			95%信頼区間
ACR50	T-614+MTX	38.4%(63/164)	30.9~46.3	p<0.001	22.5	11.8~33.2
	プラセボ + MTX	15.9%(14/88)	9.0~25.2			
ACR70	T-614+MTX	17.1%(28/164)	11.7~23.7	p=0.010	11.4	3.9~18.9
	プラセボ + MTX	5.7%(5/88)	1.9~12.8			

( )内: 反応例数/FAS 対象例数

(2.7.3 の表 2.7.3-114 及び表 2.7.3-115 より抜粋, 改変)

## (3) 効果発現時期

投与 8 週時の ACR20 は、TM 群 49.1% (78/159 例)、PM 群 33.7% (28/83 例) であった。TM 群は PM 群より有意に高かった (表 2.5.4-10) ことから、本剤と MTX の併用時は 8 週には効果が発現していると考えられた。

表 2.5.4-10 ACR20 の経時推移

ACR 評価	評価週	T-614+MTX 群	プラセボ+MTX 群	Fisher の直接確率法
ACR20	8 週	49.1% (78/159)	33.7% (28/83)	p=0.028
	16 週	68.9% (104/151)	37.7% (29/77)	p<0.001
	24 週	73.0% (108/148)	38.0% (27/71)	p<0.001

( )内:反応例数/評価例数

(2.7.3 の表 2.7.3-119 より抜粋, 改変)

## (4) DAS28-CRP

DAS28-CRP の測定値において TM 群は PM 群に比べて有意な改善がみられた (p<0.001 ; t 検定)。DAS28-CRP の低疾患活動性 (3.2 未満)、寛解 (2.6 未満) の割合はそれぞれ TM 群 47.6% (78/164 例)、27.4% (45/164 例)、PM 群 20.5% (18/88 例)、9.1% (8/88 例) であり、いずれも PM 群に比べて TM 群で有意に高かった (いずれも p<0.001 ; Fisher の直接確率法)。本剤と MTX 併用では 24 週間で約 1/4 の患者が寛解に、約 1/2 の患者が低疾患活動性に到達した (表 2.5.4-11)。

表 2.5.4-11 MTX 併用試験 (24 週) の DAS28-CRP

投与群	T-614+MTX 群		プラセボ+MTX 群		T-614+MTX 群の プラセボ+MTX 群との 比較
	投与前	24 週 <sup>a)</sup>	投与前	24 週 <sup>a)</sup>	
解析対象例数	164		88		
評価時期	投与前	24 週 <sup>a)</sup>	投与前	24 週 <sup>a)</sup>	
例数	164	164	88	88	
平均値±標準偏差	4.874 ± 0.885	3.365 ± 1.181	4.968 ± 0.856	4.311 ± 1.306	p<0.001 <sup>b)</sup>
5.1 超	63 (38.4)	13 (7.9)	31 (35.2)	23 (26.1)	
3.2 以上 5.1 以下	99 (60.4)	73 (44.5)	57 (64.8)	47 (53.4)	
3.2 未満	2 (1.2)	78 (47.6)	0 (0.0)	18 (20.5)	p<0.001 <sup>c)</sup>
2.6 未満	0 (0.0)	45 (27.4)	0 (0.0)	8 (9.1)	p<0.001 <sup>c)</sup>

( )内は各例数に対する割合 (%)

(2.7.3 の表 2.7.3-118 より抜粋, 改変)

a) 投与 24 週 (LOCF)

b) 測定値における t 検定 (群間比較)

c) Fisher の直接確率法

## (5) QOL

本試験では ACR の評価項目である患者による身体機能評価として、汎用されている HAQ を用いたため、QOL の評価に HAQ-DI を使用した (表 2.5.4-12)。TM 群では変化量 (24 週 LOCF) が -0.3544 ± 0.4492 であり、臨床的に意味のある改善 (minimum clinically important differences は 0.22 ユニットと報告されており<sup>44)</sup>、一般的には 0.3 ユニット以上の変化を改善としている) が認められた。改善率 (24 週 LOCF) は TM 群 46.3% (76/164 例)、PM 群 21.6% (19/88 例) であり有意差が認められた (p<0.001)。本剤は MTX との併用で QOL の改善に寄与するものと考えられた。

表 2.5.4-12 HAQ-DI の推移

投与群	項目	投与前	8 週	16 週	24 週	24 週 (LOCF)
T-614+MTX	例数 <sup>a)</sup>	164	159	151	148	164
	平均値	0.8178	0.5653	0.4702	0.4409	0.4634
	変化量		-0.2555 ±0.3824	-0.3584 ±0.4244	-0.3834 ±0.4431	-0.3544 ±0.4492
	改善率% (改善例数 <sup>b)</sup> )		28.3 (45)	45.7 (69)	48.0 (71)	46.3 (76)
プラセボ+MTX	例数 <sup>a)</sup>	88	83	77	71	88
	平均値	0.7344	0.7274	0.6282	0.5986	0.7599
	変化量		-0.0060 ±0.4164	-0.1039 ±0.4007	-0.1056 ±0.4455	0.0256 ±0.5490
	改善率% (改善例数 <sup>b)</sup> )		20.5 (17)	31.2 (24)	22.5 (16)	21.6 (19)
Fisher の直接確率法 T-614+MTX vs プラセボ+MTX の改善率			p=0.215	p=0.045	p<0.001	p<0.001

a) : 評価例数

(2.7.3 の表 2.7.3-120 より抜粋, 改変)

b) : 投与前より 0.3 以上の改善のある症例数

## (6) 免疫異常の改善作用 (IgG, IgM, IgA 及びリウマトイド因子)

IgG, IgM, IgA 及びリウマトイド因子に関して, TM 群が PM 群に比べて有意な改善がみられた。代表例として IgM とリウマトイド因子の変動を図 2.5.4-3 に示した。MTX 効果不十分例に対して, 本剤と MTX 併用時に本剤の重要な薬理作用である免疫改善作用が示された (2.7.3.2.11 MTX 併用試験 (24 週) 参照)。

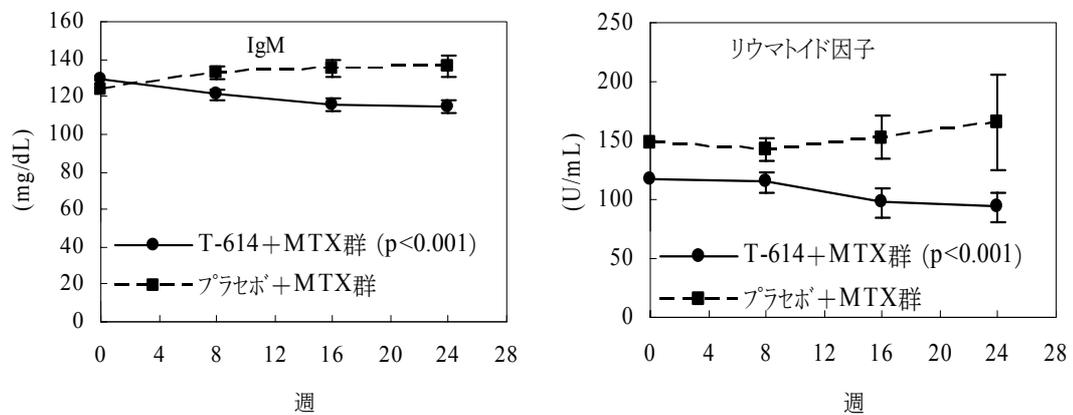


図 2.5.4-3 免疫パラメータの変化 [MTX 併用試験 (24 週)]

(2.7.3 の図 2.7.3-40 より抜粋, 改変)

### 2.5.4.3.3 試験間及び部分集団における有効性

本項では本剤単独の有効性を評価するため MTX 併用試験は対象から除いた。

#### (1) 試験間の有効性 (主要評価項目)

本剤の臨床試験における有効性の評価は臨床第Ⅱ相試験までは最終全般改善度を採用し、臨床第Ⅲ相試験から ACR20 を採用した。

##### 1) ACR 判定基準による ACR20

比較試験及び長期投与試験では有効性の評価を ACR20 で行った。その結果は表 2.5.4-13 に示すように 46.9～63.1%の値であり、本剤は DMARD として十分な有効性を有するものと判断された。比較試験の優越性解析対象集団及び非劣性解析対象集団と長期投与試験の ACR 評価症例とでは集団の定義と症例の取り扱いが異なるため、ACR20 に差異が生じたものと考えられる。なお、トランスアミナーゼ試験は ACR20 評価可能症例が 13 例であったが、投与期間が 16 週間と短いため本項の比較対象から除いた。

表 2.5.4-13 各試験間の有効性の比較 (ACR20)

試験名	投与方法	投与量	投与期間	解析集団	ACR20 (例数)	ACR20 95%信頼区間
比較試験	漸増法	25 mg/日→ 50 mg/日	28 週間	優越性解析 対象集団	53.8% (71/132 例)	44.9～62.5%
				非劣性解析 対象集団	63.1% (65/103 例)	53.0～72.4%
長期投与 試験	漸増法	25 mg/日→ 50 mg/日	28 週間	ACR 判定 評価症例	46.9% (69/147 例)	38.7～55.3%

(2.7.3 の表 2.7.3-46, 表 2.7.3-47 及び表 2.7.3-76 より抜粋, 改変)

#### (2) 部分集団における有効性

##### 1) 背景因子別

比較試験 (優越性解析対象集団, 非劣性解析対象集団) 及び長期投与試験における背景因子別 ACR20 の改善率で大きな変動は認められず、本剤は安定した有効性を示すことを裏付けていると考えられた。すなわち、①年齢別では、高齢者 (65 歳以上) : 48.4～73.1%, 非高齢者 (65 歳未満) : 46.6～59.7%であった。②Stage 別では、I : 50～100%, II : 52.6～63.0%, III : 44.7～55.9%, IV : 44.8～66.7%, ③Class 別では、1 : 50.0～66.7%, 2 : 46.9～63.2%, 3 : 40.5～61.1%, ④罹病期間別では、2 年未満 53.8～66.7%, 2 年以上 5 年未満 : 46.9～63.2%, 5 年以上 10 年未満 : 50.0～57.1%, 10 年以上 : 43.1～65.9%, ⑤前治療別では、抗リウマチ薬による前治療のない患者 : 42.9～67.7%, 抗リウマチ薬による前治療のある患者 : 47.4～60.3%, であった (2.7.3 臨床的有效性, 併合表 2.7.3.6 参照)。なお、有効性に関しては、各試験間で用法・用量, エンドポイント等が異なるため併合は行わなかった。

##### 2) DMARD 効果不十分例に対する有効性

比較試験及び長期投与試験において、1 剤以上の DMARD, MTX 又は SASP で効果が不十分であった症例に対して、ACR20 で 48.3～61.3%の有効性を示した (表 2.5.4-14) ことから、本剤は RA 薬物療法における一つの選択肢として期待できることが示唆された。

なお、パイロット試験, 初期第Ⅱ相試験及び漸増法試験では、治験終了後に患者より継続提供を強く要望されたため、倫理性を鑑み継続提供を行った。特に漸増法試験では投与症例 77 例中 29 例に継続提供が実施された。その後一部の患者を長期投与試験に「継続例」として組み入れた。

表 2.5.4-14 DMARD 効果不十分例に対する本剤の有効性(ACR20)

対象集団	比較試験	長期投与試験
1 剤以上の DMARD で 効果不十分な症例	61.3%(38/62 例)	48.3%(58/120 例)
MTX で効果不十分な症例	56.3%(9/16 例)	57.6%(19/33 例)
SASP で効果不十分な症例		50.0%(13/26 例)

数値:ACR20(%) (例数) (2.7.3 の表 2.7.3-56, 表 2.7.3-57 及び表 2.7.3-77 より抜粋, 改変)

#### 2.5.4.3.4 有効性の長期維持及び耐薬性

比較試験の結果, 本剤投与開始 8 週後には ACR20 が 40%を超え, 更に経時的に上昇傾向を認め, 28 週では 68.6%に達し(表 2.5.4-6), 本剤の効果の持続性が示唆された。また, 効果の減弱は認められなかった。

長期投与試験では, 28 週の最終時 ACR20 は 46.9%(69/147 例) (95%信頼区間:38.7~55.3%), 52 週の最終時の ACR20 は 41.0%(59/144 例) (95%信頼区間:32.9~49.5%)であり, 28 週の最終時と 52 週の最終時の ACR20 の 95%信頼区間は重なっており, 同程度の改善率であった。

長期投与試験(52 週)終了後の長期投与(継続投与 100 週)試験では, ACR 判定評価症例の経時的な ACR20 は, 28 週が 50.8%(60/118 例), 52 週が 49.5%(47/95 例), 76 週が 64.6%(31/48 例), 100 週が 57.9%(22/38 例)と, 28 週から 100 週まで同程度の改善率であった。また, 臨床評価パラメータ, 免疫評価パラメータは 16 週時ですべての項目が投与開始時より低値を示し, 100 週時まで維持されていた。更に, 100 週以降投与を継続し, 評価が可能であった症例の臨床評価パラメータは, 100 週以降においても投与開始時より低値を維持していた(2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性 参照)。

MTX 併用試験(24 週)の TM 群における ACR20(LOCF)は 69.5%(114/164 例)で, MTX 併用試験(52 週)の TM・TM 群における ACR20(LOCF)は 71.3%(117/164 例)であり, 本剤投与 24 週以降も ACR20 は維持された。ACR コアセットの投与前値と 24 週の値, 投与前値と 52 週の値の比較においても同様に評価パラメータの改善が認められ, 本剤と MTX 併用時の有効性が維持された(2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性 参照)。

有効性の長期維持に関して他剤でのエスケープ現象の事例を調査した<sup>45)</sup>。カルテの「効果減弱により他剤に変更」の記載をエスケープ現象と定義した, 国内での 4 年間のレトロスペクティブな検討結果を図 2.5.4-4 に示した。4 年間の検討では 7.8~100%のエスケープ現象がみられた。なお, 本剤の比較試験の対照薬である SASP は, 12 ヶ月で既に約 50%の症例でエスケープ現象がみられた。

本剤のエスケープ現象については, 28 週時点で有効であった後に症状悪化で中止した症例として定義し, 長期投与試験の成績を用いて検討した。投与 28 週までに有効性を評価できた症例において, ACR20 改善率は 69/147 例(46.9%)であったが, そのうち 1 例は 20 週に ACR20 は改善していたものの症状悪化として中止していたことより検討から除外した。68 例のうち 100 週までに症状悪化中止となった症例は 13 例(19.1%)であった。これらの症例の中止時期は 29~52 週で 5 例, 53~76 週で 6 例 77~100 週で 2 例であった。

	Escape(-)	%	Escape(+)	%
SASP	9	22.0	32	78.0
MTX	95	92.2	8	7.8
BC	58	79.5	15	20.5
AR	8	50.0	8	50.0
D-PC	7	70.0	3	30.0
AUR	1	25.0	3	75.0
GST	0	0	6	100

BC:ブシラミン AR:アクトリット

D-PC:D-ペニシラミン AUR:オーラノフィン

GST:金チオリンゴ酸 Na

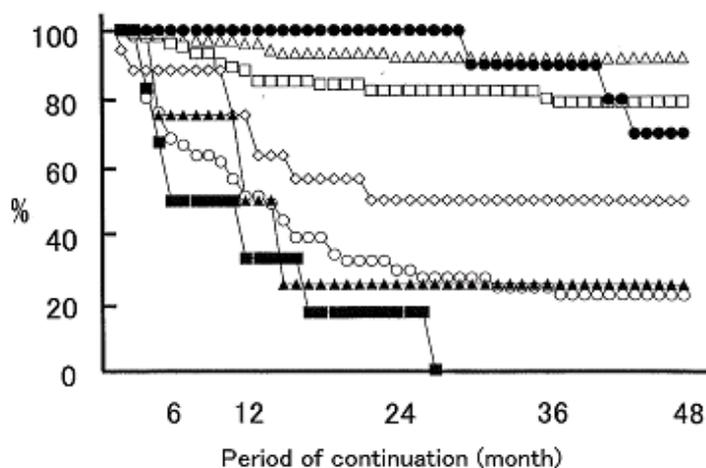


Fig. 2. The Accumulated Continuation of DMARDs

○: SASP, △: MTX, □: BC, ◇: AR, ●: D-PC, ▲: AUR, ■: GST.

図 2.5.4-4 エスケープ現象

### 2.5.4.3.5 観察された効果の大きさの臨床的意義

本剤の臨床的意義を評価するにあたり、ACR コアセット 7 項目のうち RA の活動性と患者の運動機能の評価に基づく QOL の観点から、疼痛関節数及び腫脹関節数の評価並びに身体機能評価 (MHAQ) の 2 点について考察した。

#### (1) 疼痛関節数及び腫脹関節数

(社)日本リウマチ友の会発行の 1990 年リウマチ白書によると関節疼痛及び関節腫脹は日常生活をおくる上で RA 患者の運動機能の障害となっており、多くの RA 患者が望むことは「痛みのない日」であることが報告されている。比較試験の非劣性解析集団における T-614 群では、疼痛関節数及び腫脹関節数が投与前に比べて 50%以下に低下しており(表 2.5.4-15)、これらの指標を低下させることから臨床的意義がある薬剤と考えられた(2.7.3.2.5 比較試験 参照)。

表 2.5.4-15 疼痛及び腫脹関節数の変化(比較試験)

	投与前(個)	投与終了時(個)
疼痛関節数	13.0±7.26	5.2±6.42
腫脹関節数	10.6±7.04	5.1±5.57

(2.7.3.2.5 比較試験 本文より)

#### (2) 身体機能評価(MHAQ)

RA の長期予後に影響する因子として QOL が重要であることが報告されている。QOL には身体的要素、精神的要素、社会的要素及び治療の影響が考えられ、QOL の改善は RA 治療の目標の一つでもある<sup>46)</sup>。RA 患者に関しては、身体的要素が最も重要であると考えられる。比較試験の優越性解析対象集団で、身体機能評価の基準である MHAQ の変化値は T-614 群で 2.3 の低下(改善)がみられた。人工膝関節形成術を行った RA 患者の 6 ヶ月後の MHAQ が約 1.2 低下したと報告されている<sup>47)</sup>ことを考慮すれば、T-614 群の MHAQ の変化は決して小さいものでないと考えられた。

### 2.5.4.3.6 既存の抗リウマチ薬との比較

本剤初回申請時、日本において使用されていた9種類のDMARDはいずれもACRで評価されていない。そこで、本剤の比較試験におけるACR20を2003年に新たに国内で承認されたLEF<sup>40)</sup>及び生物学的製剤であるインフリキシマブ<sup>48)</sup>並びに、エタネルセプト<sup>49)</sup>の海外で実施された臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績と比較した(表2.5.4-16)。文献比較では患者背景が異なるなど一概に比較はできないが、本剤の比較試験におけるACR20(28週)は、優越性解析対象集団で53.8%(71/132例)、非劣性解析対象集団で63.1%(65/103例)であり、報告されている既存抗リウマチ薬のACR20とほぼ同じであり、対照薬としたSASPのACR20についても文献報告と同程度であった。

表 2.5.4-16 既存抗リウマチ薬との比較(ACR20)

DMARD (投与群)	用法・用量	ACR20	投与 期間	解析 対象集団	文献
T-614	25 mg/日→50 mg/日経口投与	53.8%(71/132例)	28週	優越性解析 対象集団	2.7.3の 表2.7.3-46及び 表2.7.3-47から 引用
プラセボ	プラセボ錠, 経口投与	17.2%(11/64例)			
T-614	25 mg/日→50 mg/日経口投与	63.1%(65/103例)	28週	非劣性解析 対象集団	
SASP	1 g/日, 経口投与	57.7%(60/104例)			
LEF	100 mg/日→20 mg/日 経口投与	55%(71/130例)	24週	ITT解析 対象集団	文献* 40)
SASP	2 g/日, 経口投与	56%(74/132例)			
プラセボ	プラセボ錠, 経口投与	29%(26/91例)			
インフリキシマブ +MTX	3 mg/kg(4週間隔), 点滴静注 +MTX	53%(46/86例)	30週	ITT解析 対象集団	文献* 48)
プラセボ +MTX	プラセボ点滴静注 +MTX	20%(18/88例)			
エタネルセプト	25 mg×2/週, 皮下注射	72%(149/207例)	12ヵ月	ITT解析 対象集団	文献* 49)
MTX	19 mg/週, 経口投与	65%(141/217例)			

\*文献40, 48及び49は海外の臨床第Ⅲ相比較試験

その後、2004年に発表された「診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン」で推奨Aのうち使用頻度が高いDMARDのMTX, SASP及びBUC(いずれも第一選択薬)とイグラチモドを比較した。次に、イグラチモドと生物学的製剤の国内成績と比較を行い本剤の臨床的位置付けを考察した。

#### 1. イグラチモドと既存DMARDとの比較

##### (1) MTX(第一選択薬)との文献比較(単独投与)

MTXは本剤の比較試験計画時、日本ではRAの治療薬として市販されていなかったため、文献比較を行った。

MTXでは、国内における用法・用量(6 mg/週)を用いた臨床試験成績の報告は、1993年12月～1994年12月に実施された16週間投与の至適投与量検討試験1報のみである。そこで、MTX情報公開資料中、中間集計成績ではあるが、投与期間が長い一般臨床長期投与試験の成績も含め、これらの国内における報告と本剤の比較試験で得られた成績を比較した。

##### 1) MTXの国内試験との比較

MTXの至適投与量検討試験<sup>50)</sup>は、ARA診断基準でRAと診断した患者を対象に、1週間あたり、2, 6, 9 mgの3用量を12週間投与する多施設二重盲検比較試験が行われている。文献比較はMTXの国内用法・用量である6 mg/週投与群の報告値を用いて行った。

## ①試験方法及び患者背景について

MTX の一般臨床長期投与試験<sup>51)</sup>は、RA 患者を対象に初回投与量 6 mg/週、8 週間投与の後、効果、副作用及び臨床検査値異常を勘案して 4 mg/週又は 8 mg/週に適宜増減するという投与量で、28～104 週間投与する多施設共同一般臨床試験が行われている。有効性に関する文献比較は、本剤の比較試験の投与期間が 28 週であることから、28 週時点の全般改善度を用いて行った。

本剤の比較試験は、対照薬 SASP との比較を ARA 診断基準で RA と診断した患者を対象に、25 mg/日 4 週間投与後 50 mg/日に漸増し、28 週間投与する多施設二重盲検比較試験で行った。

MTX の至適投与量検討試験では、合併症あり、既往歴ありの症例が本剤の比較試験に比べ少なかった。投与期間は本剤の比較試験 28 週に比べ 16 週と短かった。MTX の一般臨床長期投与試験(中間集計)では、合併症あり、既往歴ありの症例が本剤の比較試験に比べ少なかった(表 2.5.4-17)。投与期間は本剤の比較試験より長かった(最長 104 週)。

本剤の比較試験と MTX の至適投与量検討試験及び一般臨床長期投与試験とは、患者背景については若干の違いがあるものの本剤に有利に働くことは考えにくく、また、投与期間に関しても本剤及び MTX は効果発現が比較的早く、副作用に関しても、28 週以降で大幅に増加するとは考えにくいことから本剤と MTX の比較は可能であると考えた。

表 2.5.4-17 本剤比較試験とMTX 国内試験の患者背景の比較

項目	分類	本剤	MTX	
			至適投与量 検討試験	一般臨床長期 投与試験
試験名		比較試験		
例数		103 例 <sup>a)</sup>	53 例 <sup>b)</sup>	96 例 <sup>c)</sup>
性別	男	21 (20.4%)	10 (18.9%)	21 (21.9%)
	女	82 (79.6%)	43 (81.1%)	75 (78.1%)
年齢(歳)	20 歳未満	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	20～29	0 (0%)	1 (1.9%)	3 (3.1%)
	30～39	5 (4.9%)	4 (7.5%)	8 (8.3%)
	40～49	23 (22.3%)	14 (26.4%)	25 (26.0%)
	50～59	35 (34.0%)	21 (39.6%)	28 (29.2%)
	60 歳以上	40 (38.8%)	13 (24.5%)	32 (33.3%)
	平均値±標準偏差	57.1 ±10.43	52.5 ±10.1	53.4 ±11.2
Class	1	9 (8.7%)	8 (15.1%)	-
	2	76 (73.8%)	33 (62.3%)	-
	3	18 (17.5%)	11 (20.8%)	-
	4	0 (0%)	1 (1.9%)	-
罹病期間	5 年未満	31 (30.1%)	19 (35.8%)	38 (39.6%)
	5 年以上 10 年未満	28 (27.2%)	14 (26.4%)	20 (20.8%)
	10 年以上	44 (42.7%)	20 (37.7%)	38 (39.6%)
合併症	なし	50 (48.5%)	39 (73.6%)	61 (63.5%)
	あり	53 (51.5%)	14 (26.4%)	35 (36.5%)
既往歴	なし	47 (45.6%)	38 (71.7%)	64 (66.7%)
	あり	56 (54.4%)	15 (28.3%)	32 (33.3%)
前治療	DMARD なし	35 (34.0%)	16 (30.2%)	27 (28.1%)
	DMARD あり	68 (66.0%)	37 (69.8%)	69 (71.9%)
併用薬	ステロイドなし	43 (41.7%)	30 (56.6%)	45 (46.9%)
	ステロイドあり	60 (58.3%)	23 (43.4%)	51 (53.1%)
臨床評価 項目の 投与前値 (平均値± 標準偏差)	疼痛関節数	13.0 ±7.26	11.7 ±6.9	10.4 ±8
	腫脹関節数	10.6 ±7.04	10.0 ±5.9	8.9 ±5.8
	ESR (mm/h)	64.0 ±25.77	70.1 ±28.4	71.2 ±29.8
	CRP (mg/dL)	3.63 ±2.997	3.91 ±3.23	4.7 ±4.0

— : データなし

a: 非劣性解析対象集団, 添付資料 5.3.5.1.2 の表 11.2.1.c 及び表 11.2.2.c より抜粋, 改変

b: 6 mg/週投与群, 全般改善度解析対象例, 文献50より抜粋, 改変

c: 4～8 mg/週投与群, 有効性評価対象全症例, 文献51より抜粋, 改変

## ②有効性について

MTX の主要評価項目は最終全般改善度であり、本剤の比較試験における主要評価項目であるACR20は算出されていない。そこで、最終全般改善度の他に、本剤の比較試験とMTXの至適投与量検討試験における疼痛関節数、腫脹関節数、ESR、CRP、朝のこわばり等のACR20を構成する個々のパラメータ及び免疫学的パラメータ(IgG、IgA、IgM)でも比較した。

表 2.5.4-18に示すように、最終全般改善度は、本剤の 54.4%(56/103 例)に対し、MTX では 60.4%(32/53 例)及び 56.9%(41/72 例)であった。

表 2.5.4-18 最終全般改善度

薬剤名	評価時期(週)	著明改善	中等度改善 <sup>a)</sup>	軽度改善 <sup>b)</sup>	不変	軽度悪化 <sup>c)</sup>	中等度悪化 <sup>d)</sup>	著明悪化	合計(例)	改善率 <sup>e)</sup> (%)
本剤 <sup>f)</sup>	28	24	32	27	12	6	2	0	103	54.4
MTX <sup>g)</sup>	12	13	19	13	6	1	0	1	53	60.4
MTX <sup>h)</sup>	28	21	20	23	7	0	1	0	72	56.9

a:本剤では、「改善」を示す

b:本剤では、「やや改善」を示す

c:本剤では、「やや悪化」を示す

d:本剤では、「悪化」を示す

e:改善率は「中等度改善」以上の割合

f:本剤の比較試験(非劣性解析対象集団, 2.7.3 の表 2.7.3-53 より抜粋, 改変)

g:MTX 至適投与量検討試験(6 mg/週, 全般改善度解析対象例, 文献50より抜粋, 改変)

h:MTX 一般臨床長期投与試験(4~8 mg/週, 有効性解析対象例, 文献51より抜粋, 改変)

疼痛関節数、腫脹関節数では、本剤、MTX ともに効果発現が早く、投与 4 週で効果が認められた。全体的には同様な推移を示したが、疼痛関節数では 12 週で本剤が MTX よりも大きく低下した。

ESR、CRP では、本剤は MTX に比較し、効果発現が遅いものの、最終的には同程度の低下であった。

朝のこわばりでは、本剤は MTX に比較し、効果発現が早く、かつ大きく低下した。

免疫学的検査では、本剤の比較試験における測定点が 0 週、16 週のみであったため、本剤は測定点でのプロットとした。IgG、IgM では、本剤は MTX とほぼ同様の低下を示した。また、IgA では、本剤は MTX よりも大きく低下した(図 2.5.4-5)。

2.5 臨床概括評価

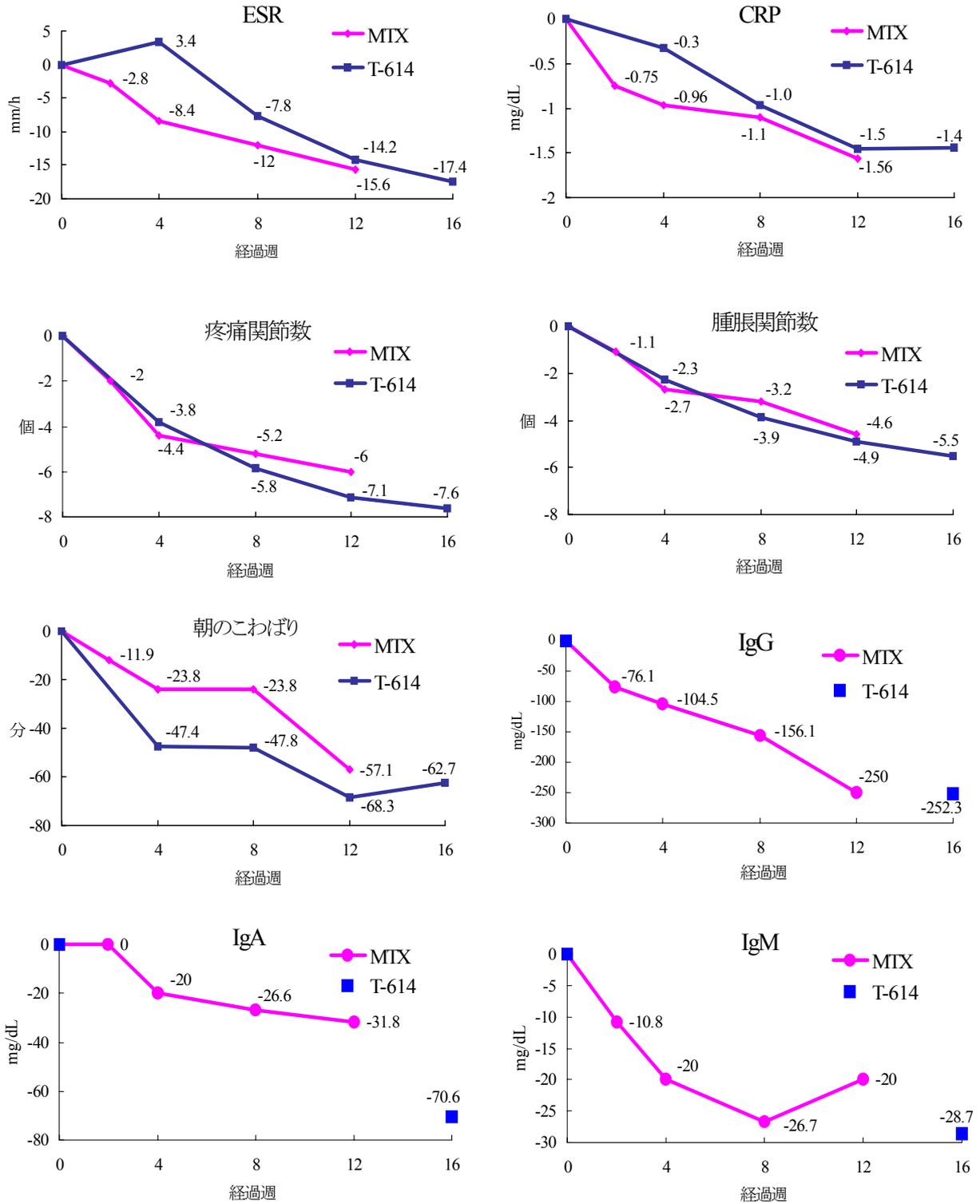


図 2.5.4-5 本剤と MTX の効果発現時期 (文献比較\*)

\* : T-614(本剤);添付資料5.3.5.1.2の表14.2.d-1より抜粋, 変更, MTX;文献50 図4-2, 3, 4, 6及び図6-1, 4, 5, 6より抜粋, 変更

MTX の至適投与量検討試験では、対象患者から MTX 無効例は除外してあること、また比較対照群のない試験であることから、全般改善度が高めにでた可能性があると考えられる。しかし、ACR20 を判断する個々の要因で比較すると、本剤の効果は MTX に比べ遜色ないものと考えられた。

### ③安全性について

#### a) 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤の比較試験では 4.8% (7/146 例:胃潰瘍, 間質性肺炎, 黒色便, 不明熱, 黄疸, 白血球数減少・好中球数減少で各 1 例, 肝機能検査値異常 3 例)に、MTX の至適投与量検討試験では 1.5%(3/199 例:意識喪失・ふらふら感(2 mg), 入院治療を要した下痢・嘔吐(6 mg), 間質性肺炎(9 mg))に、一般臨床長期投与試験では 1.0%(1/96 例:間質性肺炎)に認められた。

#### b) 治験薬との因果関係が否定できない随伴症状

表 2.5.4-19 に示すように、治験薬との因果関係が否定できない随伴症状発現率は本剤で 29.0%(38/131 例), MTX で 17.6%(12/68 例)及び 28.1%(27/96 例)であった。MTX では副作用発現までの投与期間は平均 24.0 週(中央値 18 週)と報告<sup>51)</sup>されており、至適投与量検討試験の 12 週間という投与期間は、MTX の副作用発現率を評価するには短いと考えられる。このため、28～104 週間投与した一般臨床長期投与試験成績に重点をおき比較すると、本剤の因果関係が否定できない随伴症状発現率は MTX と同程度と考えられた。

治験薬との因果関係が否定できない随伴症状としては、胃腸障害がともに多く、本剤で 19.1%(25/131 例), MTX で 16.2%(11/68 例)及び 18.8%(18/96 例)であった。皮膚障害は本剤で 3.8%(5/131 例), MTX で 11.8%(8/68 例)及び 4.2%(4/96 例)であり、本剤の皮膚障害発現率は MTX に比較して低い値であった。

表 2.5.4-19 治験薬との因果関係が否定できない随伴症状発現率及び  
治験薬との因果関係が否定できない胃腸障害と皮膚障害の発現率

項目	本剤	MTX	
		至適投与量検討試験 <sup>b)</sup>	一般臨床長期投与試験 <sup>c)</sup>
試験名	比較試験 <sup>a)</sup>		
投与期間	28 週	12 週	28 週～104 週
例数	131 例	68 例	96 例
因果関係が否定できない随伴症状発現例数	38 例	12 例	27 例
因果関係が否定できない随伴症状発現率	29.0%	17.6 %	28.1%
胃腸障害	19.1%(25/131 例)	16.2%(11/68 例)	18.8%(18/96 例)
皮膚障害	3.8%( 5/131 例)	11.8%( 8/68 例)	4.2%(4/96 例)

( )内の数値は例数を示す

a: 安全性解析対象集団, 添付資料 5.3.5.1.2 の表 12.2.3.f 及び表 12.2.3.g より抜粋, 改変

b: 文献<sup>50</sup>より抜粋, 改変

c: 文献<sup>51</sup>より抜粋, 改変

## c) 臨床検査値異常

表 2.5.4-20に示すように、臨床検査値異常発現率は、本剤では 37.4%(49/131 例)、MTX では 23.8%(15/63 例)及び 45.8%(44/96 例)であった。AST、ALT の異常発現率は本剤では各々 14.5%(19/131 例)、16.8%(22/131 例)、MTX では至適投与量検討試験で各々 11.3%(7/62 例)、14.5%(9/62 例)、一般臨床長期投与試験で各々 30.2%(29/96 例)、31.3%(30/96 例)であった。100 IU 以上の AST、ALT の異常発現率は、本剤では各々 5.3%(7/131 例)、6.9%(9/131 例)、MTX では至適投与量検討試験で各々 0%(0/62 例)、0%(0/62 例)、一般臨床長期投与試験で各々 4.2%(4/96 例)、12.5%(12/96 例)であった。GGTP、Al-P の異常発現率は本剤では各々 13.0%(17/131 例)、11.5%(15/131 例)、MTX では至適投与量検討試験で各々 3.6%(2/55 例)、4.9%(3/61 例)、一般臨床長期投与試験で各々 12.8%(11/86 例)、13.5%(13/96 例)であり、本剤は MTX 長期投与時と同程度であった。血球系に関する異常発現率は本剤で 0.8%(1/131 例)～1.5%(2/131 例)、MTX は至適投与量検討試験で 0%(0/63 例)～3.2%(2/63 例)、一般臨床長期投与試験で 0%(0/93 例)～3.1%(3/96 例)であった(表 2.5.4-21)。

表 2.5.4-20 臨床検査値異常発現率

項目	本剤	MTX	
		比較試験 <sup>a)</sup>	至適投与量検討試験 <sup>b)</sup>
試験名	比較試験 <sup>a)</sup>	至適投与量検討試験 <sup>b)</sup>	一般臨床長期投与試験 <sup>c)</sup>
投与期間	28 週	12 週	28 週～104 週
例数	131 例	63 例	96 例
臨床検査値異常発現例数	49 例	15 例	44 例
臨床検査値異常発現率	37.4%	23.8 %	45.8%

a: 安全性解析対象集団, 添付資料 5.3.5.1.2 の表 12.2.3.f より抜粋, 改変

b: 文献50より抜粋, 改変

c: 文献51より抜粋, 改変

表 2.5.4-21 肝機能と血球系に関する臨床検査値異常発現率

項目	本剤	MTX	
		比較試験 <sup>a)</sup>	至適投与量検討試験 <sup>b)</sup>
試験名	比較試験 <sup>a)</sup>	至適投与量検討試験 <sup>b)</sup>	一般臨床長期投与試験 <sup>c)</sup>
投与期間	28 週	12 週	28 週～104 週
例数	131 例	63 例	96 例
AST 増加	14.5%(19/131)	11.3%(7/62)	30.2%(29/96)
100 IU 以上	5.3%(7/131)	0%(0/62) <sup>d)</sup>	4.2%(4/96)
ALT 増加	16.8%(22/131)	14.5%(9/62)	31.3%(30/96)
100 IU 以上	6.9%(9/131)	0%(0/62) <sup>d)</sup>	12.5%(12/96)
GGTP 増加	13.0%(17/131)	3.6%(2/55)	12.8%(11/86)
血中 Al-P NOS 増加	11.5%(15/131)	4.9%(3/61)	13.5%(13/96)
血中ビリルビン増加	0.8%(1/131)	0%(0/62)	0%(0/96)
赤血球数減少	0.8%(1/131)	3.2%(2/63)	2.1%(2/96)
白血球数減少	1.5%(2/131)	0%(0/63)	3.1%(3/96)
血小板数減少	1.5%(2/131)	0%(0/63)	0%(0/93)

( )内の数値は例数を示す

a: 安全性解析対象集団, 添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.b-1 及び表 12.4.2.3.b より抜粋, 改変

b: 文献50より抜粋, 改変

c: 文献51より抜粋, 改変

d: 文献51より抜粋, 改変, 重症度が「重度」の場合を示す

## d) まとめ

文献比較の結果、MTXの至適投与量検討試験において、本剤はMTXに比較し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象発現率、治験薬との因果関係が否定できない随伴症状発現率及び臨床検査値異常発現率が高い値を示した。このことは、MTXの至適投与量検討試験では、対象患者からMTX副作用発現例は除外してあること、投与期間が本剤の比較試験では28週間であるのに対し12週間と短いこと、合併症ありの症例が本剤の比較試験に比べ少なかったこと等に起因すると考えられる。

一方、28～104週間にわたりMTXを投与したMTXの一般臨床長期投与試験との比較を行った結果、本剤はMTXに比較し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象発現率は高いものの、治験薬との因果関係が否定できない随伴症状発現率は同程度、臨床検査値異常発現率では低い値を示した。また、100 IU以上のAST、ALTの異常発現率を比較すると、本剤とMTXは同程度であったが、本剤のAST、ALTの異常発現率はMTXに比較し低い値であった。

## 2) MTXの海外試験成績との比較

国内と海外では、試験プロトコルの違い、人種差をはじめとする患者背景の違い、MTX使用量の違い等があるが、MTXの国内文献が1報のみでありACR20を比較できなかったことから、海外試験成績との比較を行った。LEFでは、MTXを実薬対照とした第Ⅲ相比較試験が海外で実施(US301試験、MN302試験)<sup>52)</sup>されており、その際のMTX投与群のデータと本剤の比較試験で得られた本剤の成績を比較することとした。

## ①試験方法及び患者背景について

表 2.5.4-22に示すようにそれぞれの試験におけるMTXの用法・用量及び投与期間は、US301試験では7.5～15 mg/週(7週以降、効果不十分な場合は最大15 mg/週まで増量)、52週であり、MN302試験では7.5～15 mg/週(5週以降、効果不十分な場合は最大15 mg/週まで増量)、52週であった。本来であれば投与期間が同様の試験を比較することが好ましいと考えたが、比較試験どうしの結果を検討すべきと考えた。本剤及びMTXは効果発現が比較的早く、また副作用が28週以降で大幅に増加するとは考えにくいことから本剤とMTXの比較は可能であると考えた。

MTXのMN302試験、US301試験における患者背景について、本剤比較試験との比較を行った(表 2.5.4-22)。本剤で罹病期間10年以上、ESRが高い患者が多く、MTXでは疼痛関節数、腫脹関節数が多かった。平均年齢についてはほぼ同じであった。合併症、既往歴の有無については比較できなかった。MTXでは比較的罹病期間が短いRAを対象にしていたことから、RAの活動性が高かったものと考えられた。これらの患者背景の違いが本剤に不利に働くことがあっても有利に働くことは考えにくい。

また、US301試験においては全例が葉酸併用であったのに対し、MN302試験においては全体の10%のみが葉酸併用であった。葉酸併用により、MTXの効果及び副作用が減弱することが知られていることから<sup>53), 54)</sup>、MTXそのものの有効性、安全性を検討するにはMN302試験との比較が適当と考えた。

表 2.5.4-22 本剤比較試験と海外試験における MTX の患者背景の比較

項目	分類 ( )内は MTX	本剤	MTX	
試験名		比較試験 <sup>a)</sup>	MN302 <sup>b)</sup>	US301 <sup>c)</sup>
投与期間		28 週間	52 週間	52 週間
投与量		25→50 mg/日	7.5～15 mg/週	7.5 or 15 mg/週 葉酸 2 mg/日
例数		103 例	498	182
性別	男	21 (20.4%)	143 (28.7%)	45 (24.7%)
	女	82 (79.6%)	355 (71.3%)	137 (75.3%)
年齢(歳)	20 歳未満(25)	0 (0%)	3 (0.6%)	147 (80.8%)
	20～29(25～34)	0 (0%)	14 (2.8%)	
	30～39(35～44)	5 (4.9%)	42 (8.4%)	
	40～49(45～54)	23 (22.3%)	106 (21.3%)	
	50～59(55～64)	35 (34.0%)	183 (36.7%)	
	60 歳以上	40 (38.8%)	- -	
	65 歳以上	26 (25.2%)	150 (30.1%)	35 (19.2%)
	平均値±標準偏差	57.1 ±10.43	57.79 ±10.80	53.3 ±11.75
Stage	I	3 (2.9%)	119 (24.0%)	61 (33.5%)
	II	27 (26.2%)	241 (48.7%)	91 (50.0%)
	III	34 (33.0%)	134 (27.1%)	25 (13.7%)
	IV	39 (37.9%)	1 (0.2%)	0 (0%)
	不明	0 (0%)	0 (0%)	5 (2.7%)
Class	1	9 (8.7%)	34 (6.8%)	24 (13.2%)
	2	76 (73.8%)	296 (59.4%)	138 (75.8%)
	3	18 (17.5%)	168 (33.7%)	20 (11.0%)
	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
罹病期間	2 年未満(～2)	12 (11.7%)	215 (43.2%)	73 (40.1%)
	2 年以上 10 年未満 (>2～10)	47 (45.6%)	265 (53.2%)	72 (39.6%)
	10 年以上(>10)	44 (42.7%)	18 (3.6%)	37 (20.3%)
合併症	なし	50 (48.5%)	- -	- -
	あり	53 (51.5%)	- -	- -
既往歴	なし	47 (45.6%)	- -	- -
	あり	56 (54.4%)	- -	- -
前治療	DMARD なし	35 (34.0%)	165 (33.1%)	80 (44.0%)
	DMARD あり	68 (66.0%)	333 (66.9%)	102 (56.0%)
併用薬	ステロイド <sup>d)</sup> なし	43 (41.7%)	377 (75.7%)	100 (54.9%)
	ステロイド <sup>d)</sup> あり	60 (58.3%)	121 (24.3%)	82 (45.1%)
臨床評価 項目の 投与前値 (平均値± 標準偏差)	疼痛関節数	13.0 ±7.26	17.6 ±6.52*	15.8 ±6.9
	腫脹関節数	10.6 ±7.04	16.4 ±5.94*	13.0 ±5.7
	ESR(mm/h)	64.0 ±25.77	51.8 ±21.75*	33.8 ±25.35**
	CRP(mg/dL)	3.63 ±2.997	4.22 ±3.850*	1.88 ±1.871***

—: データなし \* : PP 解析集団の 362 例 \*\* : 163 例 \*\*\* : 172 例

a) 添付資料 5.3.5.1.2 の表 11.2.1.c 及び 11.2.2.c より抜粋, 改変

b) 文献 52 表ト-199, 表ト-200 及びト-208 より抜粋, 改変

c) 文献 52 表ト-305 及び表ト-308 より抜粋, 改変

## ②有効性について

表 2.5.4-23に示すように、ACR20 は、本剤では 63.1%、MTX では国内で使用されている投与量より多いにもかかわらず、MN302 試験、US301 試験でそれぞれ 64.8%、45.6%であった。MN302 試験と US301 試験で MTX の ACR20 に差がみられるのは、第一に罹病期間が MN302 試験では 3.7～3.8 年であるのに対し、US301 試験では 6.5～7.0 年であったこと、第二に MN302 試験では葉酸併用例が全体の 10%であるのに対し、US301 試験は全例併用であったためであると考えられる。葉酸併用により MTX の効果が減弱することが知られているので、MTX の効果は葉酸併用例の少ない試験結果と比較するのが妥当と考えられるが、その場合でも本剤は MTX と同程度の ACR20 であった。

表 2.5.4-23 本剤と MTX 及びプラセボ群の ACR20

	比較試験(28週) <sup>a)</sup>	MN302試験(52週) <sup>b)</sup>	US301試験(52週) <sup>b)</sup>	
	本剤	MTX	MTX	プラセボ <sup>c)</sup>
改善(例)	65/103	317/489	82/180	31/118
ACR20(%)	63.1	64.8%	45.6	26.3

a: 非劣性解析対象集団, 2.7.3 の表 2.7.3-47 より抜粋, 改変

b: 文献52より抜粋, 改変

## ③安全性について

## a) 重篤な有害事象

表 2.5.4-24に示すように、重篤な有害事象は、本剤で 6.2%(9/146 例)、MN302 試験、US301 試験の MTX でそれぞれ、27.3%(136/498 例)、8.2%(15/182 例)に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は本剤で 4.8%(7/146 例)、MN302 試験、US301 試験の MTX でそれぞれ、7.6%(38/498 例)、2.7%(5/182 例)に認められた。

死亡例は本剤では認められなかったが、MN302 試験、US301 試験の MTX でそれぞれ、1.4%(7/498 例)、0.5%(1/182 例)に認められた。死亡例のうち、治験薬との因果関係が否定できない症例は US301 試験の 1 例であり、死因は敗血症、肺炎であった。

表 2.5.4-24 重篤な有害事象(SAE)の比較

	本剤 <sup>a)</sup>	MTX <sup>b)</sup>	
	比較試験	MN302試験	US301試験
投与期間	28週	52週	52週
例数	146例	498例	182例
重篤な有害事象発現例	6.2%(9)	27.3%(136)	8.2%(15)
関連あり <sup>c)</sup>	4.8%(7)	7.6%(38)	2.7%(5)
SAEで死亡した症例	0.0%(0)	1.4%(7)	0.5%(1)
関連あり <sup>c)</sup>	0.0%(0)	0.0%(0)	0.5%(1)
SAEによる中止・脱落	4.1%(6)	5.6%(28)	3.3%(6)
関連あり <sup>c)</sup>	3.4%(5)	3.2%(16)	2.2%(4)

( )内の数値は例数を示す

a: 2.7.4 の併合表 2.7.4.7 及び添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.2.b 及び表 14.3.2.c より抜粋, 改変

b: 文献52より抜粋, 改変

c: 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の内訳は、本剤では肝機能検査値異常 2.1%(3 例)、胃潰瘍、間質性肺炎、黒色便、不明熱、黄疸、白血球数減少・好中球数減少各 0.7%(各 1 例)であった。MTX の MN302 試験では肺炎(4 例)、間質性肺炎(2 例)などの呼吸器系が 1.8%(9 例)、肝機能検査値異常(3 例)、胃潰瘍、嘔気(各 2 例)などの消化器系が 2.2%(11 例)、RA 悪化(4 例)、悪寒・発熱(1 例)などの全身症状が 1.2%(6 例)、高血圧、失神(各 1 例)などの心・血管系が 1.2%(6 例)、貧血、白血球減少(各 1 例)などの血液系が 0.6%(3 例)、腎不全(1 例)など泌尿器・生殖器系が 0.6%(3 例)、その他内分泌系 0.2%(1 例)、筋・骨格系 0.4%(2 例)、神経系 0.2%(1 例)、皮膚・皮膚付属器系 0.4%(2 例)が認められた。また、US301 試験では肝機能検査値異常 1.1%(2 例)、間質性肺炎、感染、敗血症・肺炎、各 0.5%(各 1 例)であった。

重篤な有害事象による中止・脱落は、本剤で 4.1%(6/146 例)、MTX の MN302 試験、US301 試験でそれぞれ、5.6%(28/498 例)、3.3%(6/182 例)で、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象による中止・脱落は本剤で 3.4%(5/146 例)、MTX の MN302 試験、US301 試験でそれぞれ、3.2%(16/498 例)、2.2%(4/182 例)であり、本剤と MTX は同程度であった。

## b) 重篤な副作用について

### i) 間質性肺炎

MTX 情報公開資料<sup>51)</sup>から MTX の投与患者で確認された間質性肺炎症例数、発現率、死亡症例数、死亡率について、本剤と比較した。

MTX の国内外の臨床試験において、間質性肺炎は 93 例に認められ、そのうち分母の記載のある報告で算出すると発現率は 1.6%(26/1619 例)であった。本剤の間質性肺炎は国内臨床試験で 2 例認められ、発現率は 0.25%(2/798 例)であった。MTX に比べ本剤は間質性肺炎の発現頻度が低い結果であるが、本剤の投与時には MTX 同様に注意が必要と考えられた。なお、MTX 投与患者において間質性肺炎による死亡が 9 例認められ、死亡例の記載のある報告で算出すると死亡率は 11.3%(9/80 例)であった。

### ii) 骨髄抑制

MTX 情報公開資料<sup>51)</sup>から MTX 投与患者で発現した骨髄抑制の発現頻度を本剤と比較した。

MTX の国内臨床試験の結果において、汎血球減少症は 7 例に認められ、発現率は 1.2%(7/584 例)であった。MTX の海外臨床試験では、汎血球減少は認められていない。一方、本剤では、国内臨床試験における申請用法・用量以上の高用量で 1 例に認められ、発現率は 0.13%(1/798 例)であった。

## c) すべての有害事象

本剤の比較試験における本剤の有害事象発現率は 94.7%(124/131 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は 49.6%(65/131 例)であった。MN302 試験における MTX の有害事象発現率は 93.6%(466/498 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は 72.3%(360/498 例)であった。また、US301 試験における MTX の有害事象発現率は 91.8%(167/182 例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は 63.2%(115/182 例)であった(表 2.5.4-25)。MTX の投与期間は 52 週であり、本剤の 28 週に比べ長いこと、MTX の投与量が国内用量よりも多い用量であること等の要因もあると考えられるが、

MTXの毒性軽減作用が知られている葉酸併用の有無にかかわらず、本剤はMTXに比較し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は低値であった。

表 2.5.4-25 有害事象発現率の比較

	本剤 <sup>a)</sup>	MTX <sup>b)</sup>	
	比較試験(28週)	MN302試験(52週)	US301試験(52週)
有害事象発現率	94.7%(124/131)	93.6%(466/498)	91.8%(167/182)
関連あり <sup>c)</sup>	49.6%(65/131)	72.3%(360/498)	63.2%(115/182)

( )内の数値は例数を示す

a: 安全性解析対象集団, 2.7.3の表 2.7.3-71 及び 表 2.7.3-72 より抜粋, 改変

b: 文献52より抜粋, 改変

c: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

MTXで5%以上の発現率がみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、本剤での発現率を表 2.5.4-26にまとめた。MTXで5%以上の発現率がみられた事象のうち本剤でも認められた事象は、消化器痛(上腹部痛)が同程度であったのみであり、その他の事象は本剤ではほとんど認められなかった。その他、本剤で5%以上の発現率が認められた事象は、NAG増加(9.2%, 12/131例)、尿中 $\beta_2$ -MG増加(9.2%, 12/131例)であったが、NAG、尿中 $\beta_2$ -MGについては、MTXでは測定しておらず比較できなかった。肝機能検査値異常は両薬剤で高頻度に見られたが、表 2.5.4-28で後述する。

以上のことから、本剤は、MTXとは副作用プロファイルが異なり、またMTXに比べ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は低いと考えられる。

表 2.5.4-26 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の比較(発現率 5%以上)

	本剤 <sup>a)</sup>	MTX <sup>b)</sup>	
	比較試験	MN302試験	US301試験
投与期間	28週	52週	52週
例数	131例	498例	182例
下痢	1.5%(2)	6.8%(34)	13.2%(24)
嘔気	0.8%(1)	15.7%(78)	14.3%(26)
頭痛	0%(0)	4.8%(24)	12.6%(23)
脱毛症	0%(0)	9.8%(49)	5.5%(10)
消化不良	0.8%(1)	5.8%(29)	7.7%(14)
消化器痛(上腹部痛)	6.9%(9)	5.6%(28)	6.0%(11)
口腔内潰瘍形成	0.8%(1)	5.6%(28)	8.2%(15)
上気道感染	0%(0)	5.0%(25)	1.1%(2)

( )内の数値は例数を示す

a: 安全性解析対象集団, 添付資料 5.3.5.1.2の表 14.3.1.b-1より抜粋, 改変

b: 文献52より抜粋, 改変

有害事象による中止率は、本剤で15.8%(23/146例)、MTXで14.9%(74/498例)及び10.4%(19/182例)で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象による中止率は本剤で12.3%(18/146例)、MTXで11.4%(57/498例)及び8.2%(15/182例)であり、本剤は、MTXの毒性を軽減することが知られている葉酸を併用している症例が少ないMN302試験と同程度であった(表 2.5.4-27)。

表 2.5.4-27 有害事象による中止率

	本剤 <sup>a)</sup>	MTX <sup>b)</sup>	
	比較試験	MN302 試験	US301 試験
有害事象による中止・脱落	15.8%(23/146)	14.9%(74/498)	10.4%(19/182)
関連あり <sup>c)</sup>	12.3%(18/146)	11.4%(57/498)	8.2%(15/182)

( )内の数値は例数を示す

a:2.7.3 の表 2.7.3-136より抜粋, 改変

b: 文献52より抜粋, 改変

c: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

#### d) 肝機能検査異常値発現率

肝機能検査異常値発現率を表 2.5.4-28に示した。MN302 試験と US301 試験における MTX の肝機能検査異常値発現率に大きな差がみられるのは、葉酸併用率の差によるものと考えられた。海外の試験では人種や用法・用量、患者背景等が異なるが、本剤の AST, ALT 増加の異常発現率は葉酸併用例の少ない MTX (MN302 試験) よりも低く、葉酸併用時の MTX (US301 試験) と同程度であった。また、本剤における 100 IU 以上もしくは基準域上限値の 3 倍より大きい AST, ALT 増加は葉酸併用例の少ない MTX と比べ同程度もしくは低い値であったが、葉酸併用時の MTX に比べると高い値を示した<sup>55)</sup>。

表 2.5.4-28 肝機能検査異常値発現率の比較

	本剤 <sup>a)</sup>	MTX <sup>b)</sup>	
	比較試験	MN302 試験	US301 試験
投与期間	28 週	52 週	52 週
例数	131 例	498 例	182 例
AST 増加	17.6%(23)	37.6%(187)	14.8%(27)
AST 増加 <sup>c)</sup>	6.9% <sup>d)</sup> (9)	6.4% (32)	0.5% (1)
ALT 増加	20.6%(27)	52.2%(260)	20.9%(38)
ALT 増加 <sup>c)</sup>	9.2% <sup>d)</sup> (12)	19.3%(96)	3.3% (6)

( )内の数値は例数を示す

a: 安全性解析対象集団, 添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.b-1 及び表 12.4.2.3.a より抜粋, 改変

b: Medical Officer Review Leflunomide NDA 20, 905 pト-61より抜粋, 改変

c: 基準域上限値の 3 倍より大きい値

d: 100 IU 以上

#### e) まとめ

本剤は、MTXとは副作用プロファイルが異なり、また MTX に比べ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)の発現率は低いと考えられる。発現率の高い副作用は、本剤では肝胆道系や泌尿器系の臨床検査値異常、胃腸障害であるが、MTX では胃腸障害、肝機能検査値異常、上気道感染、脱毛症、口腔内潰瘍形成、頭痛などで、その種類も多岐にわたっている。

また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象(重篤な副作用)は本剤に比べ MTX で高い発現率であった。発現率の高い重篤な副作用は、本剤では胃潰瘍、肝機能検査値異常であるが、MTX では胃潰瘍をはじめとする胃腸障害、肝機能検査値異常の他に、間質性肺炎、肺炎も多くみられた。その他、器官分類で心・血管系、皮膚、泌尿器、筋・骨格系、

血液系、全身などの重篤な副作用がみられ、MTXの方が重篤な副作用の種類は多岐にわたっていた。

肝機能検査値異常については、本剤は葉酸併用例の少ないMTXよりも低い発現率であり、葉酸併用時とは同程度の発現率と考えられた。また、本剤における100 IU以上もしくは基準域上限値の3倍より大きいAST、ALT増加は葉酸併用例の少ないMTXと比べ同程度もしくは低い値であったが、葉酸併用時のMTXに比べると高い値を示した。

### 3) 海外試験におけるイグラチモドとMTXの比較

申請者が製造したイグラチモドではないが、イグラチモドと高用量MTXの比較試験が、海外(中国)で報告されている<sup>139)</sup>。有効性ではイグラチモド50 mg/日のMTX15 mg/週に対する非劣性が検証され(表1)、有害事象発現率はイグラチモドで48.5%、MTXで46.1%であり、有意差はなかった。副作用としては食欲不振、浮動性めまい及びALT増加で、MTXがイグラチモドより有意に高かった(表2)。

表1 有効性

ACR	MTX 10→15 mg <sup>a)</sup>		イグラチモド <sup>*</sup> 50 mg <sup>b)</sup>	
	(n=163)		(n=163)	
	n	%	n	%
ACR20	101	62.0	104	63.8
ACR50	70	42.9	62	38.0
ACR70	34	20.9	30	18.4

a) MTX: 10 mg/週 4週 + 15 mg/週 20週

b) イグラチモド: 50 mg/日 24週

表2 安全性(1%以上の副作用)

	MTX 10→15 mg <sup>a)</sup>	イグラチモド <sup>*</sup> 50 mg <sup>b)</sup>
例数	163	163
食欲不振*	13(8.0)	5(3.1)
下痢	2(1.2)	1(0.6)
そう痒症	0(0)	3(1.8)
皮膚炎	1(0.6)	4(2.5)
疲労	4(2.5)	1(0.6)
浮動性めまい*	5(3.1)	0(0)
ALT増加*	39(23.9)	22(13.5)
白血球減少	4(2.5)	5(3.1)
血小板減少	3(1.8)	3(1.8)
心電図ST部分下降	2(1.2)	0(0)

a) MTX: 10mg/週 4週 + 15mg/週 20週 ( )外: 例数 ( )内: %

b) イグラチモド: 50mg/日 24週

\*p<0.05

## 4) まとめ (国内試験及び海外試験)

国内試験データの結果から本剤と MTX (6~8 mg/週) は有効性及び安全性でほぼ同程度であり、副作用発現率は類似していると考えられた。海外試験データの結果から本剤と MTX 高用量 (15 mg/週) の比較でも有効性及び安全性が著しく異なることはないものと考えられた。

加えて、日本リウマチ友の会では MTX に関するアンケート (回答: 8307 人) が行われ MTX の結果が以下のように記載されている (リウマチ白書 2010: 日本リウマチ友の会)。

## MTX

- ・ 今処方されている (80.4%)
- ・ 処方されたことがない (14.7%)
- ・ 処方されたが副作用のため止めた (13.9%)
- ・ 処方されたが効かないので止めた (3.9%)
- ・ 過去にかかった病気のために服用できない (2.0%)
- ・ 主治医に勧められたがことわった (0.7%)
- ・ 主治医が処方してくれない (0.4%)

MTX は標準治療薬であるが、使えない患者もいる。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再投与できない患者に対し本剤を投与し臨床的寛解又は低疾患活動性へコントロールできる可能性がある。

## (2) イグラチモドと SASP 又は BUC との比較 (単独投与)

本邦で実施された SASP と BUC の比較試験を表 3 に示した。BUC は ACR コアセットで評価されていないため有効性の比較はしにくい。最終全般改善度 40.4% (38/94 例) で比較すると、本剤の漸増法試験 60.0% (36/60 例)、SASP 58.3% (49/84 例) と比較しても有効性は低い。なお、「BUC の用量は当初は 300 mg/日とされたが、副作用の頻度が高くなるため、100~200mg/日で使用されることが多い<sup>58)</sup>。これらのことから以下に対象を SASP に絞って比較した。

表 3 既存 DMARD の成績

薬剤名	投与期間 (週)	最終全般改善率 % (例数)	副作用発現率 % (例数)	対照薬	文献
イグラチモド <sup>†</sup>	16	60.0 (36/60)	32.4 (22/68)	オープン試験	CTD2.7.3.2.4 漸増法試験
SASP	24	58.3 (49/84) 改善以上	32.5 (39/120)	CCA 対照	33)
BUC	12	40.4 (38/94) 中等度改善以上	29.8 (36/121)	プラセボ対照	36)

## 1) SASP との比較

## ① 有効性

28 週投与の SASP 対照の比較試験において、本剤の ACR20 は 63.1% (65/103 例)、SASP の ACR20 は 57.7% (60/104 例) であり、本剤の非劣性が検証された。背景因子別では、罹病期間が 10 年以上の患者で本剤及び SASP の ACR20 は各々 65.9% (29/44 例)、56.3% (18/32 例)、Stage IV の患者では各々 66.7% (26/39 例)、60.0% (18/30 例) であり、本剤は病期の進行した患者で高い値を示した。ステロイドの併用が必要な患者では本剤及び SASP の ACR20 は各々 61.7% (37/60 例)、49.2% (31/63 例) であり、本剤は SASP に比べ高い値を示した。

前治療 DMARD 効果不十分例では、本剤及び SASP の ACR20 は各々 63.3% (19/30 例)、52.0% (13/25 例) であり、本剤は SASP に比べ高い値を示した。背景因子別では、罹病期間が 10

年以上の患者では、本剤及び SASP の ACR20 は各々 66.7% (8/12 例), 44.4% (4/9 例), Stage IV の患者では各々 54.5% (6/11 例), 33.3% (3/9 例), ステロイドの併用が必要な患者では各々 63.6% (14/22 例), 41.2% (7/17 例) であり, 本剤は SASP に比べて, 高い値を示した (表 2.7.3-147 参照)。また, MTX 効果不十分例における本剤及び SASP の ACR20 は各々 62.5% (5/8 例), 33.3% (2/6 例) であった (表 2.7.3-146 参照)。また, 本剤の比較試験と長期投与試験を合算した場合の MTX 効果不十分例における ACR20 は 52.0% (13/25 例) であった (表 2.7.3-149 参照)。

## ②安全性

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は, 本剤で 49.6% (65/131 例), SASP で 49.0% (72/147 例) であり, ほぼ同程度であった。本剤では肝機能検査値異常及び胃腸障害の発現率が高く, SASP においては皮膚障害, 発熱の発現率が高いことが特徴的であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象による中止率は, 本剤で 12.3% (18/146 例), SASP では 17.3% (27/156 例) であり, 本剤では SASP に比較し低い値を示した。

また, 前治療 DMARD 効果不十分例において比較した場合, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は本剤で 42.1% (16/38 例), SASP で 57.1% (20/35 例) であり, 本剤は SASP に比べ低い値を示した (表 2.7.4-63 参照)。

## (3) 国内添付文書による SASP と MTX との副作用比較

副作用について, SASP 及び MTX の国内添付文書と本剤の添付文書(案)を比較した。

### 1) 肝に関する副作用について (表 2.5.4-29)

肝に関する副作用は, SASP, MTX にもみられ本剤特有のものではないが, AST, ALT, Al-P 及び GGTP ( $\gamma$ -GTP) の上昇頻度は類薬に比較して高いことは否定できない。なお, 肝に関する重大な副作用として本剤でみられた肝機能障害及び黄疸は, SASP, MTX でも報告のある副作用であり, MTX でみられた肝不全などの重篤な肝障害は本剤では, 現在まで報告されていない。

表 2.5.4-29 本剤と SASP, MTX (添付文書) の肝に関する副作用

薬剤名	その他の副作用	発現率	重大な副作用	発現率
本剤	尿中ウロビリノーゲン増加	0.5%未満	肝機能障害 (0.49%), 黄疸 (0.10%)	
	血中ビリルビン増加	0.5~1%未満		
	総胆汁酸増加	1~10%未満		
	ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, ALP 増加, $\gamma$ -GTP 増加	10~20%未満		
SASP <sup>56)</sup>	AST (GOT), ALT (GPT) の上昇	1%未満	劇症肝炎 (頻度不明), 肝炎 (0.03%), 肝機能障害 (2.0%), 黄疸 (頻度不明)	
MTX <sup>57)</sup>	肝機能障害 (ALT (GPT), AST (GOT), Al-P の上昇等)	5%以上	劇症肝炎, 肝不全	頻度不明
	LDH 上昇	0.1~5%未満		
	黄疸, 脂肪肝	頻度不明		

## 2) 胃腸障害について(表 2.5.4-30)

胃腸障害の発現率を SASP, MTX の国内添付文書と本剤の添付文書(案)で比較した。消化性潰瘍は, SASP, MTX でも報告されている。

表 2.5.4-30 本剤と SASP, MTX(添付文書)の胃腸障害に関する副作用

薬剤名	その他の副作用	発現率	重大な副作用	発現率
本剤	便秘, 腹部膨満, 舌炎, 食道炎, 心窩部不快感, 胃腸炎, 胃腸障害, 歯周炎	0.5%未満	消化性潰瘍	0.68%
	胃炎, 消化不良, 嘔吐, 食欲減退, 口唇炎	0.5~1%未満		
	腹痛, 口内炎, 便潜血陽性, 悪心, 腹部不快感, 下痢, 消化性潰瘍	1~10%未満		
SASP <sup>56)</sup>	便秘, 腹部膨満感, 下痢, 口唇炎, 胸やけ, 舌炎, 口渇	1%未満	消化性潰瘍(出血, 穿孔を伴うことがある), S状結腸穿孔	頻度不明
	悪心・嘔吐, 腹痛, 口内炎, 胃不快感, 食欲不振	1~10%未満		
	膝炎	頻度不明		
MTX <sup>57)</sup>	口唇腫脹, 消化管潰瘍・出血	0.1%未満	出血性腸炎, 壊死性腸炎	頻度不明
	嘔気, 腹痛, 下痢, 口内炎, 食欲不振, 嘔吐, 舌炎,	0.1~5%未満	膝炎	0.1%未満
	メナ, イレウス	頻度不明		

## 3) 血液障害について(表 2.5.4-31)

血液障害の発現率を SASP, MTX の国内添付文書と本剤の添付文書(案)で比較した。高用量の本剤で認められた汎血球減少症は SASP, MTX でも報告されている。本剤では, SASP で報告されている再生不良性貧血のような重大な副作用は認められていない。

表 2.5.4-31 本剤と SASP, MTX(添付文書)の血液障害に関する副作用

薬剤名	その他の副作用	発現率	重大な副作用	発現率
本剤	血小板減少, 血小板増加, 好塩基球増加, 好中球増加, 好中球減少, 単球増加, 単球減少, リンパ球形態異常	0.5%未満	汎血球減少症 白血球数減少	0.10%
	貧血	0.5~1%未満		0.10%
	ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 好酸球増加, リンパ球減少, 白血球増加, 白血球減少, 赤血球減少	1~10%未満		
SASP <sup>56)</sup>	白血球減少, 免疫グロブリン減少, 顆粒球減少, 異型リンパ球出現, 好酸球増多	1%未満	再生不良性貧血	0.03%
			汎血球減少症	0.06%
			無顆粒球症	頻度不明
			血小板減少	0.3%
			貧血(溶血性貧血, 巨赤芽球性貧血(葉酸欠乏)等)	頻度不明
播種性血管内凝固症候群(DIC)	0.03%			
MTX <sup>57)</sup>	出血	0.1%未満	骨髄抑制	0.1~5%未満
	好酸球増多	0.1~5%未満		
	低ガンマグロブリン血症, リンパ節腫脹	頻度不明		

## 4) 間質性肺炎等の肺への影響について(表 2.5.4-32)

間質性肺炎の発現率を SASP, MTX の国内添付文書と本剤の添付文書(案)で比較した。本剤では SASP, MTX と同様に間質性肺炎が認められている。しかし, MTX で報告されている肺線維症や, SASP で報告されている薬剤性肺炎, PIE 症候群, 線維性肺肺炎といった重大な副作用は認められていない。

表 2.5.4-32 本剤と SASP, MTX(添付文書)の間質性肺炎等の肺への影響に関する副作用

薬剤名	その他の副作用	発現率	重大な副作用	発現率
本剤	—	—	間質性肺炎	0.29%
SASP <sup>56)</sup>	—	—	間質性肺炎	0.03%
			薬剤性肺炎	0.06%
			PIE 症候群	頻度不明
			線維性肺肺炎	頻度不明
MTX <sup>57)</sup>	咳嗽, 呼吸困難	0.1~5%未満	間質性肺炎	0.1~5%未満
			肺線維症	0.1%未満

## 5) その他の重大な副作用(表 2.5.4-33)

肝障害, 胃腸障害, 血液障害, 間質性肺炎等の肺への影響に関する副作用の他, 本剤, SASP, MTX では表 2.5.4-33 に示すような重大な副作用が報告されている。重大な副作用からみた各薬剤の特徴についてまとめた。

本剤では皮膚障害は少なく, 皮膚粘膜眼症候群や中毒性表皮壊死融解症などの重篤な皮膚障害も認められていないが, SASP, MTX では重篤な皮膚障害が報告されている。本剤では腎不全などの重篤な腎障害は認められていないが, SASP, MTX では報告されている。また, 本剤では現在までに認められていない種類の重篤な副作用が, SASP, MTX では報告されている。

MTX では, 添付文書に「重篤な副作用により, 致命的な経過をたどることがある」との警告が記載されており, 致命的な副作用に注意が必要であると同時に, 悪性リンパ腫, リンパ増殖性疾患, 急性白血病, 骨髄異形成症候群(MDS)等があらわれることがあるとの記載もある。

本剤では申請用法・用量において, MTX でみられるような致命的で重篤な副作用や悪性リンパ腫発生は認められていない。

表 2.5.4-33 本剤と SASP, MTX(添付文書)の肝障害, 胃腸障害, 血液障害, 間質性肺炎等の肺への影響に関する副作用以外の重大な副作用

薬剤名	重大な副作用	発現率
本剤	感染症(敗血症, 膿胸等)	0.19%
SASP <sup>56)</sup>	皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)	0.03%
	中毒性表皮壊死融解症(Lyell 症候群)	頻度不明
	紅皮症型薬疹	0.08%
	過敏症症候群, 伝染性単核球症様症状	頻度不明
	急性腎不全, ネフローゼ症候群, 間質性腎炎	頻度不明
	脳症	頻度不明
	無菌性髄膜(脳)炎	頻度不明
	心膜炎, 胸膜炎	頻度不明
	SLE 様症状	頻度不明
MTX <sup>57)</sup>	ショック, アナフィラキシー様症状	頻度不明
	感染症	0.1~5%未満
	急性腎不全, 尿細管壊死, 重症ネフロパチー	頻度不明
	中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)	頻度不明
	出血性腸炎, 壊死性腸炎	頻度不明
	骨粗鬆症	頻度不明
	脳症(白質脳症を含む)	頻度不明

## (4) SASP, MTX と比較した本剤の臨床的位置付け

本剤の比較試験の結果並びに国内・海外文献及び治療ガイドラインを基に SASP, MTX と比較した本剤の有効性と安全性の特徴を表 2.5.4-34にまとめた。

## 1) 有効性

28 週投与の SASP 対照の比較試験において、本剤の ACR20 は 63.1%(65/103 例)、SASP の ACR20 は 57.7%(60/104 例)であり、本剤の非劣性が検証された。背景因子別では、罹病期間が 10 年以上の患者で本剤及び SASP の ACR20 は各々 65.9%(29/44 例)、56.3%(18/32 例)、StageIV の患者では各々 66.7%(26/39 例)、60.0%(18/30 例)であり、本剤は病期の進行した患者で高い値を示した。ステロイドの併用が必要な患者では本剤及び SASP の ACR20 は各々 61.7%(37/60 例)、49.2%(31/63 例)であり、本剤は SASP に比べ高い値を示した。前治療 DMARD 効果不十分例では、本剤及び SASP の ACR20 は各々 63.3%(19/30 例)、52.0%(13/25 例)であり、本剤は SASP に比べ高い値を示した。

一方、MTX は、海外文献(MN302 試験)から、ACR20 は 64.8%(317/489 例)であり、国内文献から、至適投与量検討試験の最終全般改善度は 60.4%(32/53 例)であり、一般臨床長期投与試験の最終全般改善度は 56.9%(41/72 例)であった。本剤の比較試験における ACR20 は 63.1%(65/103 例)、最終全般改善度は 54.4%(56/103 例)であり、ACR20、全般改善度とも本剤と MTX はほぼ同程度であった。

## 2) 安全性

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤で 49.6%(65/131 例)、SASP で 49.0%(72/147 例)であり、ほぼ同程度であった。本剤では肝機能検査値異常及び胃腸障害の発現率が高く、SASP においては皮膚障害、発熱の発現率が高いことが特徴的であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象による中止率は、本剤で 12.3%(18/146 例)、SASP では 17.3%(27/156 例)であり、本剤では SASP に比較し低い値を示した。

一方、MTX の国内試験における治験薬との因果関係が否定できない随伴症状発現率は、至適投与量検討試験 17.6%(12/68 例)及び一般臨床長期投与試験 28.1%(27/96 例)であるのに対し、本剤は 29.0%(38/131 例)であった。MTX の海外試験(MN302 試験)の治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は 72.3%(360/498 例)であるのに対し、本剤は 49.6%(65/131 例)であった。AST、ALT 増加は、MTX(MN302 試験)で各々 37.6%(187/498 例)、52.2%(260/498 例)の発現率であるのに対し、本剤で各々 17.6%(23/131 例)、20.6%(27/131 例)であり、本剤は MTX に比べ低い値を示した。100 IU 以上の AST、ALT 増加は MTX(MN302 試験)で各々 6.4%(32/498 例)、19.3%(96/498 例)であるのに対し、本剤では各々 6.9%(9/131 例)、9.2%(12/131 例)と、本剤は MTX と同等もしくは低い値を示した。

## 3) まとめ

上記のように、本剤は RA に対し SASP と同等の有効性を有し、更に、他の DMARD 効果不十分例における改善率は SASP に比べ高値 (63.3% vs 52.0%) を示すとともに、MTX 効果不十分例においても 52.0% の改善率を示した。

患者背景別有効率から、本剤は罹病期間の長い患者や Stage の進んだ患者、またステロイド併用を要する重症な患者で SASP を上回る改善率を示し、これらが本剤によるベネフィットが高い患者群であると考えられる。これは、国内の治療ガイドラインで比較的早期で軽症から中等症の RA に

適するとされている SASP と比較した本剤の特長である。

また、本剤は治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は SASP と同程度であったが、肝機能検査値異常及び胃腸障害が多く、SASP では皮膚障害、発熱が多いという結果であり、本剤と SASP は異なる副作用プロファイルを示した。このことから、本剤は肝機能検査値異常、胃腸障害等の安全性に留意する必要があるものの、皮膚障害によって SASP が使用できなくなった患者に新たな治療選択肢となるものと考えた。

MTX (MN302 試験) で報告されている副作用プロファイルとの比較では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は MTX よりも本剤の方が低く (72.3% vs 49.6%)、MTX ではその種類も多岐にわたっている。MTX の肝機能検査値異常発現率は本剤より高く、100 IU 以上の AST, ALT 増加の発現率は本剤と同程度もしくは高い値であった。

以上のことから、本剤の全般的な有効性と安全性は SASP と同程度であり、本剤は、特に他の DMARD 効果不十分例や MTX 効果不十分例等に効果を有するとともに、病期の進んだ患者群や重症な患者群においても高いベネフィットを有する新たな RA 治療剤と考える。また、国内試験データの結果から本剤と MTX (6~8 mg/週) は有効性及び安全性ではほぼ同程度であり、海外試験データの結果から本剤と MTX 高用量 (15 mg/週) の比較でも有効性及び安全性が著しく異なることはないものと考えられたことから、MTX と同様に軽症~重症の RA に使用する薬剤と位置付ける。

表 2.5.4-34 本剤, SASP, MTX の臨床上の位置付け

		本剤	SASP	MTX	
治療ガイドライン <sup>58)</sup> 上の推奨度		—	A	A	
適応		関節リウマチ	関節リウマチ	関節リウマチ	
臨床成績	試験名	比較試験		MN302 試験(海外文献) <sup>52)</sup>	
	評価時期	28 週		52 週	
	ACR20	63.1%(65/103 例)	57.7%(60/104 例)	64.8%(317/489 例)	
	部分集団	罹病期間 10 年以上	65.9%(29/44 例)	56.3%(18/32 例)	—
		StageIV	66.7%(26/39 例)	60.0%(18/30 例)	—
		ステロイド <sup>a)</sup> の併用が必要な重症な患者	61.7%(37/60 例)	49.2%(31/63 例)	—
		前治療 DMARD 効果不十分例	63.3%(19/30 例)	52.0%(13/25 例)	—
		前治療 MTX 効果不十分例	62.5%(5/8 例)	33.3%(2/6 例)	—
		全般改善度	54.4%(56/103 例)	60.6%(63/104 例)	60.4%(32/53 例) <sup>50)</sup> 56.9%(41/72 例) <sup>51)</sup>
	因果関係が否定できない有害事象発現率	49.6%(65/131 例)	49.0%(72/147 例)	72.3%(360/498 例)	
	因果関係が否定できない随伴症状発現率	29.0%(38/131 例)	34.0%(50/147 例)	17.6%(12/68 例) <sup>50)</sup> 28.1%(27/96 例) <sup>51)</sup>	
	AST, ALT 増加の発現率	AST:17.6%(23/131 例) ALT:20.6%(27/131 例)	AST:10.9%(16/147 例) ALT:9.5%(14/147 例)	AST:37.6%(187/498 例) ALT:52.2%(260/498 例)	
	100 IU <sup>a)</sup> 以上の AST, ALT 増加の発現率	AST:6.9%(9/131 例) ALT:9.2%(12/131 例)	AST:1.4%(2/147 例) ALT:2.7%(4/147 例)	AST:6.4%(32/498 例) ALT:19.3%(96/498 例)	
	因果関係が否定できない有害事象による中止率	12.3%(18/146 例)	17.3%(27/156 例)	11.4%(57/498 例)	
治療上の特性	軽症～重症の RA が適応	比較的早期で軽症～中等症の RA が適応 <sup>58)</sup>	軽症～重症の RA が適応		
特徴的な副作用	肝機能検査値異常, 胃腸障害, 腎機能検査値異常, 血液障害, 間質性肺炎	皮膚障害, 発熱, 腎機能検査値異常, 肝機能検査値異常, 血液障害, 間質性肺炎	肝機能障害, 間質性肺炎, 骨髄障害, 胃腸障害, 口内炎, 脱毛, 頭痛, 上気道感染, リンパ腫の発生		

推奨度の基準: A) 行うよう強く勧められる, B) 行うよう勧められる, C) 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない, D) 行わないよう勧められる, —: データなしあるいは記載なし

a: MTX は, 基準域上限値の 3 倍より大きい値

2. イグラチモドと生物学的製剤(第二選択薬)との比較

国内で実施されたプラセボ対照試験における本剤と生物学的製剤(各薬剤の情報公開資料の値)を比較した。各試験概要を表 4 に示した。

2.5 臨床概括評価

表 4 生物学的製剤の試験概要

薬剤	イグラチモト*	エタネルセプト	アダリムマブ*	トシリズマブ*	イグラチモト*	インフリキシマブ*	アハタセプト
試験名	比較試験	202-JA	M02-575	MRA009JP	MTX 併用試験	TA-650-P3-01	IM101-071
対象	関節リウマチ	DMARD 効果不十分例	DMARD 効果不十分例	DMARD 効果不十分例	MTX 効果不十分例	MTX 効果不十分例	MTX 効果不十分例
組み入れ基準							
前治療効果不十分の定義		なし	なし	なし	MTX12 週以上服薬 MTX6~8 mg/週で一定	MTX12 週以上服薬 MTX6~8 mg/週で一定	MTX12 週以上服薬 MTX6~8 mg/週で一定
腫脹関節数	3 個以上	6 個以上	10 個以上	6 個以上	4 個以上	6 個以上	6 個以上
疼痛関節数	6 個以上	12 個以上	12 個以上	6 個以上	6 個以上	6 個以上	8 個以上
CRP ( or ESR)	1 mg/dL 以上(ESR 30 mm/h 以上)	2 mg/dL 以上(ESR 28 mm/h 以上)	2 mg/dL 以上	1 mg/dL 以上(ESR 30 mm/h 以上)	1 mg/dL 以上(ESR 28 mm/h 以上)	2 mg/dL 以上(ESR 28 mm/h 以上)	1 mg/dL 以上
前治療 DMARD	Washout 4 週	Washout 4 週	Washout 4 週	Washout 4 週	Washout 4 週	Washout 4 週	Washout 4 週
副腎皮質ホルモン	5 mg 以下	10 mg 以下	10 mg 以下	10 mg 以下	7.5 mg 以下	10 mg 以下	10 mg 以下
用法用量	25mg4 週→50mg	10mg 又は 25mg を 週 2 回	40mg, 80mg 隔週	4mg/kg or 8 mg/kg 0 週, 4 週, 8 週	25 mg 4 週→50 mg,	3 mg/kg, 10 mg/kg 0, 2, 6 週目	2 mg/kg, 10 mg/kg 1, 15, 29, 57, 85, 113, 141 日目
基礎療法	なし	なし	なし	なし	MTX6~8 mg/週	MTX6~8 mg/週	MTX6~8 mg/週
背 景							
罹病期間(年) 平均値±SD	10.7±8.3	10.4±9.3	9.9±7.9	11.6±9.6	4.5±2.9	9.1±7.4	7.4±5.7
疼痛関節数 平均値±SD	13.4±8.02	26.22±14.32	24.4±10.7	17.8±9.8	12.5±6.5	19.0±11.8	21.8±9.3
腫脹関節数 平均値±SD	10.5±6.88	20.91±10.94	19.1±7.3	13.6±6.9	11.5±6.3	15.1±9.0	16.6±6.7
CRP (mg/dL) 平均値±SD	3.47±3.09	5.12±3.39	6.5±4.5	4.5±3.3	1.84±1.94	4.2±3.1	3.40±2.74
文献		エンブレル情報公開資料	ヒュミラ情報公開資料	アクテムラ情報公開資料		レケード情報公開資料	オレンシア情報公開資料

2.5 臨床概括評価

(1) 有効性

ACR20 評価において、本剤の有効性と各薬剤の通常用量の有効性を比べるとエタネルセプト 10 mg 群とトシリズムマブ 8 mg/kg 群では 12 週(単独)投与で本剤 28 週(単独)の 53.8%を超え、有効性は高かった。アダリムマブ 40 mg/kg 群では 24 週(単独)投与で本剤を超えなかった(表 5, 表 6)。

表 5 イグラチモドの有効性

試験名	比較試験(28週) <sup>a)</sup>		MTX 併用(24週) <sup>b)</sup>	
	単独		MTX 併用	
併用の有無	単独		MTX 併用	
投与群	プラセボ <sup>*</sup>	50 mg	プラセボ <sup>*</sup>	50 mg
例数	64例	132例	88例	164例
ACR20	17.2(11)	53.8(71)	30.7(27)	69.5(114)
ACR50	7.8(5)	26.5(35)	15.9(14)	38.4(63)
ACR70	1.6(1)	11.4(15)	5.7(5)	17.1(28)

数値: %(例数)

表 2.5.4-4, 表 2.5.4-5 より抜粋, 改変

a) 25 mg4 週→50 mg

b) 25 mg4 週→50 mg, MTX6-8 mg/週

表 6 生物学的製剤(単独)の有効性

薬剤名	エタネルセプト			アダリムマブ <sup>*</sup>			トシリズムマブ <sup>*</sup>		
試験名	202-JA (12週) <sup>a)</sup>			M02-575 (24週) <sup>b)</sup>			MRA009JP (12週) <sup>c)</sup>		
併用の有無	単独			単独			単独		
投与群	プラセボ <sup>*</sup>	10 mg	25 mg	プラセボ <sup>*</sup>	40 mg/kg	80 mg/kg	プラセボ <sup>*</sup>	4 mg/kg	8 mg/kg
例数	48例	50例	49例	87例	91例	87例	53例	54例	55例
ACR20	6.3(3)	64.0(32)	65.3(32)	13.8(12)	44.0(40)	50.6(44)	11.3(6)	57.4(31)	78.2(43)
ACR50	0(0)	32.0(16)	26.5(13)	5.7(5)	24.2(22)	32.2(28)	1.9(1)	25.9(14)	40.0(22)
ACR70	0(0)	12.0(6)	10.2(5)	1.1(1)	12.1(11)	14.9(13)	0(0)	20.4(1)	16.4(9)

数値: %(例数)

a) 10-25 mg 週 2 回 b) 40 mg /kg/2 週 c) 8 mg を 4 週間隔

MTX との併用ではアバタセプト 10 mg/kg 群(24 週)が本剤(24 週)の 69.5%を超え、インフリキシマブ 3 mg/kg 群は 14 週で 61.2%と高い改善率を示した(表 5, 表 7)。DAS 評価については本剤とアバタセプトで行われたので、両薬剤で比較した。MTX 併用下ではいずれの薬剤も低疾患活動性が 40%以上、寛解は 20%以上であった(表 8)。

2.5 臨床概括評価

表 7 生物学的製剤(MTX 併用)の有効性

薬剤名	アバタセプト			インフリキシマブ <sup>*</sup>		
試験名	IM101-071 (24週) <sup>a)</sup>			TA-650-P3-01 (14 週) <sup>b)</sup>		
併用の有無	MTX 併用			MTX 併用		
投与群	プラセボ <sup>*</sup>	2 mg/kg	10 mg/kg	プラセボ <sup>*</sup>	3 mg/kg	10 mg/kg
例数	66 例	67 例	61 例	47 例	49 例	51 例
ACR20	21.2 (14)	62.7 (42)	77.0 (47)	23.4 (11)	61.2 (30)	52.9 (27)
ACR50	6.1 (4)	37.3 (25)	45.9 (28)	8.5 (4)	30.6 (15)	35.3 (18)
ACR70	0 (0)	16.4 (11)	21.3 (13)	-	-	-

数値: %(例数)

a) 500 mg/60kg 0, 2, 4週以降4週毎 b) 3 mg/kg 0, 2, 6週

表 8 DAS28-CRP

薬剤名	イグラチモト <sup>*</sup>		イグラチモト <sup>*</sup>		アバタセプト	
試験名	比較試験 (28 週)		MTX 併用 (24 週) <sup>a)</sup>		IM101-071 (24 週) <sup>b)</sup>	
併用の有無	単独		MTX 併用		MTX 併用	
投与群	プラセボ <sup>*</sup>	T-614	プラセボ <sup>*</sup> +MTX	T-614 +MTX	プラセボ <sup>*</sup> +MTX	アバタセプト +MTX
3.2 未満 (低疾患活動性)	3.1% <sup>c)</sup> (2/64)	28.0% <sup>c)</sup> (37/132)	20.5% (18/88)	47.6% (78/164)	7.6% (5/66)	41.0% (25/61)
2.6 未満 (寛解)	2.0% <sup>d)</sup> (1/64)	15.2% <sup>d)</sup> (20/132)	9.1% (8/88)	27.4% (45/164)	1.5% (1/66)	24.6% (15/61)

( )内: 例数

(表 2.5.4-11 より抜粋, 改変, 追加解析)

a) 25 mg 4 週→50 mg, MTX6-8 mg/週

b) 500 mg/60kg 0, 2, 4 週以降 4 週毎, MTX6-8 mg/週

c) T-614 vs プラセボ<sup>\*</sup>: p<0.001

d) T-614 vs プラセボ<sup>\*</sup>: p=0.0026

(2) 安全性

単独投与時の有害事象及び副作用の発現率を表 9 に, MTX 併用時の有害事象及び副作用の発現率を表 10 に示した。副作用発現率は投与期間にかかわらず, いずれの生物学的製剤でも本剤(単独, 併用)より高かった(アバタセプトは集計方法が異なるため除いた)。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(薬安第 80 号)]による入院, 生物学的製剤では重症感染症による入院であった。エタネルセプト, アダリムマブ, トシリズマブ, インフリキシマブでは因果関係が否定できない死亡例がみられた。

本剤単独投与の重篤な副作用は, 比較試験の 28 週で 5.3%(7/131 例), 長期投与試験の 52 週

## 2.5 臨床概括評価

(0～52週で集計)2.9%(11/385例), 100週(0～100週で集計)3.1%(12/382例)と, 投与期間が長くなっても著しく増加しなかった(表9, 表11及びCTD2.7.4の表2.7.4.7参照)。MTX併用時においても24週及び52週で重篤な副作用発現率はいずれも1.2%(2/164例)で, 投与期間が長くなっても増加しなかった。

生物学的製剤の重篤な副作用に関しては, トシリズマブではMRA009JP試験(12週)の3.6%(2/55例)が, 長期投与試験MRA010JPで15.0%(23/153例)に増加した。アバタセプト(MTX併用)ではIM101-071試験(24週)の3.3%(2/61例)が, IM101-129(48週)で6.5%(14/217例)に増加した。

本剤単独投与では肝酵素上昇による入院が, 生物学的製剤では重篤な感染症の発現が特徴的であった。なお, 本剤とMTXの併用試験では肝酵素上昇による入院は認められず, 重篤な副作用は単独投与試験より低値を示した。(表9, 表10, 表11)。

### (3)まとめ

生物学的製剤は効果発現が早く, 本剤より有効性は高いものと考えられるが, 副作用では重症感染症がみられ致命的になる場合もあり, 投与期間が長くなると更にリスクが増加するものと考えられた。MTX効果不十分なRA患者に対する本剤とMTX併用は, 生物学的製剤単独又はMTX併用と比べ有効性と安全性ともに著しく劣ることはないと考えられた。

加えて, 日本リウマチ友の会では生物学的製剤に関するアンケート(回答:8307人)が行われ, その結果が以下のように記載されている(リウマチ白書2010:日本リウマチ友の会)。

#### 生物学的製剤

- ・処方されたことがない(40.9%)
- ・今処方されている(27.9%)
- ・主治医に勧められたがことわった(3.5%)
- ・使いたいが高額なので使えない(3.5%)
- ・過去にかかった病気のために使えない(3.4%)
- ・処方されたが副作用などのため止めた(2.9%)
- ・処方されたが副作用などのため別の生物学的製剤に変えた(1.6%)
- ・主治医が処方してくれない(1.3%)
- ・処方されたが効かないので止めた(0.6%)

また, 「高額な生物製剤を続けられるか不安だ」, 「高額な薬のため家計は苦しい」などの患者の意見もあった。生物学的製剤の薬剤費の自己負担は患者の生活にかなり影響を与えていることが推察される。本剤のコストパフォーマンスを考慮すると, 本剤を早期に使うことがRA治療の幅を広げると考える。

2.5 臨床概括評価

表 9 有害事象の発現率(単独, プラセボ対照試験)

薬剤名	イグラチモド <sup>f</sup>		エタネルセプト		アタリムマブ <sup>f</sup>		トシリスマブ <sup>f</sup>	
試験名	比較試験 <sup>a)</sup> (28 週)		202-JA (12 週)		M02-575 (24 週)		MRA009JP (12 週)	
投与群	プラセボ <sup>g</sup> 群	イグラチモド <sup>g</sup> 群 <sup>b)</sup>	プラセボ <sup>g</sup> 群	エタネルセプト <sup>g</sup> 群 <sup>c)</sup>	プラセボ <sup>g</sup> 群	アタリムマブ <sup>g</sup> 群 <sup>d)</sup>	プラセボ <sup>g</sup> 群	トシリスマブ <sup>g</sup> 群 <sup>e)</sup>
有害事象発現率	85.3% (58/68)	94.7% (124/131)	74.0% (37/50)	76.5% (39/51)	81.6% (71/87)	98.9% (90/91)	72.2% (39/54)	89.1% (49/55)
副作用発現率	32.4% (22/68)	49.6% (65/131)	54.0% (27/50)	60.8% (31/51)	54.0% (47/87)	89.0% (81/91)	48.1% (26/54)	85.5% (47/55)
重篤な有害事象	2.9% (2/68)	6.9% (9/131)	2.0% (1/50)	3.9% (2/51)	9.2% (8/87)	18.7% (17/91)	5.6% (3/54)	3.6% (2/55)
重篤な副作用	0% (0/68)	5.3% (7/131)	2.0% (1/50)	3.9% (2/51)	4.6% (4/87)	11.0% (10/91)	0% (0/54)	3.6% (2/55)
副作用の特記事項		AST・ALT 増加 3 例(いずれもグレード 2 <sup>f)</sup> )など		敗血症 1 例(死亡)		間質性肺炎・肺感染症 1 例(死亡)		エプスタイン・バーウイルス感染 1 例(死亡)

a) 添付資料 5.3.5.1.2 より抜粋, 改変 b) 25 mg, 4 週→50 mg c) 25 mg 週 2 回 d) 40 mg /kg/2 週 e) 8 mgを 4 週間隔 f) 薬安第 80 号

( )内: 例数

2.5 臨床概括評価

表 10 有害事象の発現率(MTX 併用, プラセボ対照試験)

薬剤名	イグラチモト <sup>a</sup>		インフリキシマブ <sup>a</sup>		アバタセプト	
試験名	MTX 併用 <sup>a)</sup> (24 週)		TA-650-P3-01 (14 週)		IM101-071 (24 週)	
投与群	プラセボ群	イグラチモト群 <sup>b)</sup>	プラセボ群	インフリキシマブ群 <sup>c)</sup>	プラセボ群	アバタセプト群 <sup>d)</sup>
有害事象発現率	75.0% (66/88)	80.5% (132/164)	89.4% (42/47)	98.0% (48/49)		
随伴症状	58.0% (51/88)	67.1% (110/164)	63.8% (30/47)	73.5% (36/49)	62.1% (41/66)	72.1% (44/61)
検査値異常変動	44.3% (39/88)	49.4% (81/164)			31.8% (21/66)	34.4% (21/61)
副作用発現率	33.0% (29/88)	51.8% (85/164)	83.0% (39/47)	89.8% (44/49)		
随伴症状	15.9% (14/88)	34.1% (56/164)	51.1% (24/47)	49.0% (24/49)	34.8% (23/66)	49.2% (30/61)
検査値異常変動	26.1% (23/88)	34.8% (57/164)			19.7% (13/66)	23.0% (14/61)
重篤な有害事象	3.4% (3/88)	3.0% (5/164)	2.1% (1/47)	0% (0/49)	9.1% (6/66)	8.2% (5/61)
重篤な副作用	2.3% (2/88)	1.2% (2/164)	0% (0/47)	0% (0/49)	1.5% (1/66)	3.3% (2/61)
副作用の特記事項				10 mg/kg で肺炎3例(1例死亡), 間質性肺炎1例(死亡)		赤芽球・パルボウイルス感染1例

a) 添付資料 5.3.5.1.3 より抜粋, 改変 b) 25 mg, 4 週→50mg, MTX 6-8 mg/週 c) 3 mg/kg 0, 2, 6 週 d) 500 mg/60 kg, 0, 2, 4 週以降 4 週毎

( )内: 例数

2.5 臨床概括評価

表 11 長期投与試験における有害事象及び副作用の発現率

薬剤名	イブラチモド <sup>†</sup>		トシズマブ <sup>†</sup>	アバタセプト
試験名	長期投与試験 (52週) <sup>a)</sup>	MTX 併用試験 (52週) <sup>b)</sup>	MRA010JP (1年以上目標) <sup>c)</sup>	IM101-129 (48週)
併用の有無	単独	MTX 併用	単独	MTX 併用 <sup>d)</sup>
有害事象発現率	97.7%(376/385)	95.1%(156/164)	99.3%(152/153)	
随伴症状	76.1%(293/385)	87.8%(144/164)		89.9%(195/217)
検査値異常変動	91.4%(352/385)	62.2%(102/164)		54.8%(119/217)
副作用発現率	61.6%(237/385)	65.2%(107/164)	98.0%(150/153)	
随伴症状	29.6%(114/385)	45.1%(74/164)		73.3%(159/217)
検査値異常変動	48.3%(186/385)	47.6%(78/164)		39.2%(85/217)
重篤な有害事象	13.2%(51/385)	5.5%(9/164)	39.9%(61/153)	14.3%(31/217)
重篤な副作用	2.9%(11/385)	1.2%(2/164)	15.0%(23/153)	6.5%(14/217)
重篤な副作用の特記事項	肝機能障害 4 例など		感染症(肺炎 7 例, 帯状疱疹 5 例, EBウイルス感染 1 例など)	敗血症を含む感染症 4 例など

a) 25 mg, 4 週→50 mg 添付資料 5.3.5.2.4.1 より抜粋, 改変

b) 25 mg, 4 週→50 mg, MTX 6-8 mg/週 添付資料 5.3.5.1.3.1 より抜粋, 改変

c) 8 mg を 4 週間隔

d) 500 mg/60 kg, 0, 2, 4 週以降 4 週毎, MTX:6-8 mg/週(一部単独投与を含む)

( )内:例数

## 3. 本剤の臨床的位置付け

他剤比較のまとめを次に示す。

- (1) DMARD 使用例及び未使用例を含む活動性のある RA 患者を対象に、本剤では SASP との非劣性が検証された。罹病期間が長く(10 年以上)、病期の進行した患者(stageIV)、ステロイドを要する重症な患者及び他の前治療 DMARD で効果が不十分な患者でも、SASP と異なり、本剤の有効性は低下しなかった。このことは、本剤の有効性が SASP のように患者背景に影響されないことを示唆している。本剤はこれらの患者において、よりベネフィットが高いと考えられた。
- (2) 文献記載の MTX の国内治験と本剤と比較した結果、本剤の有効性は MTX と同程度であり、本剤は MTX の 6~8 mg と同様の副作用発現率を示すと考えられた。海外の治験では、本剤 50 mg/日と MTX の 15 mg/週の比較試験が報告されており、有効性と安全性は同程度であった。
- (3) 国内治験の文献比較では、本剤は免疫調節剤であることから重症感染症等のリスクは生物学的製剤より少なかった。また、本剤では長期間投与によっても副作用の著しい増加は認められなかった。
- (4) MTX 効果不十分な RA 患者に対するプラセボ対照試験で、本剤と MTX 併用の有効性が検証され、その有効性は生物学的製剤(単独)と比べ著しく劣ることはないと考えられた。本剤と MTX 併用により有害事象の明らかな増加はみられず、生物学的製剤より副作用のリスクは少ないものと考えられた。
- (5) 国内治験の文献比較では、本剤は MTX 併用で、アバタセプトと同程度の低疾患活動性又は寛解率を示し、RA 患者を低疾患活動性又は寛解へ導くのに役立つことが期待される。
- (6) 本剤には MTX と同様に AST 又は ALT 増加の発現、胃腸障害の発現頻度が比較的高く、また他の DMARD と同様に血液障害発現のリスクがあるが、定期的に検査を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うことで管理可能であると考えられた。
- (7) 本剤は低分子経口製剤の免疫調節剤のため、薬剤費は生物学的製剤や免疫抑制剤(タクロリムスなど)のように高くなるようなことはない。したがって、本剤は生物学的製剤や免疫抑制剤よりコストパフォーマンスは良好であると考えられた。

以上より、①イグラチモドは第一選択薬である MTX と有効性は同程度であり、安全性も MTX の低用量(6-8 mg/週)と同程度であると考えられること、②イグラチモドは第二選択薬である生物学的製剤に比較して効果発現は遅いものの有効性は著しく劣ることはなく、重篤な副作用のリスクはイグラチモドで低いと考えられることから第一選択薬としての使用が妥当であると判断した。

### 2.5.5 安全性の概括評価

有害事象の読み替えについては、本剤単独投与試験と MTX 併用試験を比較する場合並びに単独投与試験の有害事象を併合する場合には MedDRA version 13.1 に読み替え、それ以外は初回申請時のものとした。

#### 2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害作用

イグラチモドに関しては、薬理学的に下記の点が懸念される(2.4.5 非臨床試験の概括評価、総括及び結論 参照)。

イグラチモドは PG 産生抑制作用を有することより、NSAID との併用により NSAID の消化管障害及び腎障害の副作用を増強する可能性がある。しかし、イグラチモドの PG 産生抑制作用は既存の NSAID に比べ弱いこと、またラットを用いた NSAID 併用試験において、臨床推奨用量の 3 倍に相当する 3 mg/kg では NSAID の併用により毒性の増強が認められなかった(2.6.6.8.4.1 NSAID との併用毒性試験 参照)ことから、临床上、併用により障害が著しく増強される可能性は少ないと考えられた。

比較試験における胃腸障害の発現率については、T-614 群はプラセボ群や SASP 群より高かった(表 2.5.5-1)が、投与の中止あるいは継続中に消失した。また、腎障害を反映する検査項目として NAG 増加、尿中 $\beta_2$ -MG 増加、血中尿素増加、蛋白尿陽性に着目したところ、その発現率は、T-614 群はプラセボ群や SASP 群と同様であった。長期投与試験でも同様な傾向であった(表 2.5.5-1)。

表 2.5.5-1 比較試験及び長期投与試験における有害事象

試験名	比較試験						長期投与試験					
	T-614 (131 例)		SASP (147 例)		プラセボ <sup>*</sup> (68 例)		28 週 <sup>1)</sup> (529 例)		52 週 (385 例)		100 週 (382 例)	
SOC PT	有害事象	因果関係 が否定 できない 有害事象	有害事象	因果関係 が否定 できない 有害事象	有害事象	因果関係 が否定 できない 有害事象	有害事象	因果関係 が否定 できない 有害事象	有害事象	因果関係 が否定 できない 有害事象	有害事象	因果関係 が否定 できない 有害事象
胃腸障害	50 (38.2)	25 (19.1)	37 (25.2)	13 (8.8)	12 (17.6)	6 (8.8)	175 (33.1)	89 (16.8)	149 (38.7)	71 (18.4)	164 (42.9)	76 (19.9)
腎障害 <sup>2)</sup>												
$\beta$ -N アセチル -D-グルコサミニ ターゼ増加	37 (28.2)	12 (9.2)	42 (28.6)	17 (11.6)	21 (30.9)	8 (11.8)	157 (29.7)	44 (8.3)	127 (33.0)	33 (8.6)	139 (36.4)	36 (9.4)
尿中 $\beta_2$ 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)	103 (19.5)	36 (6.8)	96 (24.9)	26 (6.8)	106 (27.7)	27 (7.1)
血中尿素増加	16 (12.2)	4 (3.1)	10 (6.8)	1 (0.7)	1 (1.5)		65 (12.3)	19 (3.6)	60 (15.6)	16 (4.2)	70 (18.3)	18 (4.7)
蛋白尿陽性	7 (5.3)	2 (1.5)	14 (9.5)	3 (2.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	40 (7.6)	10 (1.9)	43 (11.2)	9 (2.3)	50 (13.1)	9 (2.4)

1) 長期投与試験に新規に登録された症例(新規群)と比較試験の T-614 群を含む。(添付資料 5.3.5.3.1.2 より抜粋, 改変)

2) 腎障害を反映する検査項目として上記の 4 検査項目を選定した。  
発現例数(%)

#### (1) NSAID との併用について

NSAID 併用の有無別胃腸障害及び因果関係が否定できない胃腸障害の発現率を表 2.5.5-2, 表 2.5.5-3 に示した。因果関係が否定できない胃腸障害については 28 週, 52 週, 100 週それぞれ, NSAID 併用なし群 12.9%(4/31 例), 12.0%(3/25 例), 13.0%(3/23 例), NSAID 併用あり群 17.2%(74/430 例), 18.7%(52/278 例)及び 19.2%(52/271 例)あった(表 2.5.5-3)。併用なし群は少数例であったが, NSAID 併用あり群は NSAID なし群より胃腸障害発現率が高値を示し

た。また、28 週、52 週、100 週と NSAID との併用期間が長くなることによって胃腸障害のリスクが明らかに高まるようなことは認められなかった。併用された NSAID の種類の間はその発現率の差はなかった(2.7.4.5.2.4 NSAID 併用の有無 参照)。

表 2.5.5-2 NSAID 併用の有無別胃腸障害発現率(長期投与試験)

	全症例	NSAID 併用なし <sup>a)</sup>	NSAID 併用あり <sup>b)</sup>
28 週集計	31.9% (169/529 例)	22.6% (7/31 例)	30.2% (130/430 例)
52 週集計	37.7% (145/385 例)	32.0% (8/25 例)	34.5% (96/278 例)
100 週集計	41.9% (160/382 例)	26.1% (6/23 例)	37.3% (101/271 例)

a:本剤投与開始から終了又は中止時まで NSAID(経皮外用剤を除く)を併用していない症例 (添付資料53.53.12より抜粋, 改変)

b:本剤投与開始から終了又は中止時まで同一 NSAID(経皮外用剤を除く)を併用している症例

( )内の数値は例数

表 2.5.5-3 NSAID 併用の有無別因果関係が否定できない胃腸障害発現率(長期投与試験)

	全症例	NSAID 併用なし <sup>a)</sup>	NSAID 併用あり <sup>b)</sup>
28 週集計	16.8% (89/529 例)	12.9% (4/31 例)	17.2% (74/430 例)
52 週集計	18.7% (72/385 例)	12.0% (3/25 例)	18.7% (52/278 例)
100 週集計	20.2% (77/382 例)	13.0% (3/23 例)	19.2% (52/271 例)

a:本剤投与開始から終了又は中止時まで NSAID(経皮外用剤を除く)を併用していない症例 (添付資料53.53.12より抜粋, 改変)

b:本剤投与開始から終了又は中止時まで同一 NSAID(経皮外用剤を除く)を併用している症例

( )内の数値は例数

以上、臨床第 III 相長期投与試験において NSAID との併用期間の延長に伴う胃腸障害リスクの明らかな増加はなかったが、NSAID 併用あり群は NSAID 併用なし群に比べて胃腸障害発現率が高値を示した。症例数が少なく NSAID との併用が原因であるかどうかは不明であるものの NSAID との併用には注意が必要と考えられた。

## (2) 心血管事象について

ロフェコキシブの投与により心筋梗塞や脳卒中などの重篤な心血管イベントの発現率が有意に増加したという APPROVe 試験の中間解析結果を考慮して、メルク社がロフェコキシブを市場から撤収することに至り、選択的 COX-2 阻害薬と心血管事象との関連が注目されている。基礎的な研究では心血管リスクの増加が選択的 COX-2 阻害薬に特有のクラス作用なのか、ロフェコキシブ以外の COX-2 阻害薬のリスク評価や予測が可能なのかを検討する報告が多くみられている。本剤についても COX-2 選択的阻害作用を有することから、これらの研究に着目するとともに心血管リスクに関して留意してきたが、現時点では本剤による心血管事象が増加する可能性は低いと考えられ、以下にその理由を説明する。

### 1) 非臨床試験

イグラチモドは当初 NSAID として開発され、薬理作用においても NSAID との類似点が認められたことから、NSAID の作用機序である COX 阻害作用並びに PG 産生に対する作用を検討していた。その結果、イグラチモドは COX-1 活性に対しては 300 µg/mL まで作用を示さず、他のスル

ホンアニリド系抗炎症薬と同様、COX-2 活性を選択的に阻害した ( $IC_{50}$ :7.9  $\mu\text{g/mL}$ ) が、その効力はインドメタシンの約 1/60 であった (2.6.2.2.10.1 COX 阻害作用 参照)。更に、ラットのカラゲニン誘発炎症モデルにおいて、イグラチモドは炎症部位選択的に  $PGE_2$  量を低下させ、選択的 COX-2 阻害薬と同様の PG 産生抑制作用を示した。また、COX-1/COX-2 阻害作用についてセレコキシブとの比較試験を申請後に探索的に実施した結果、イグラチモド及びセレコキシブの COX-2 阻害作用の  $IC_{50}$  はそれぞれ 20  $\mu\text{M}$  (7.5  $\mu\text{g/mL}$ ) 及び 0.09  $\mu\text{M}$  (0.034  $\mu\text{g/mL}$ ) であり、その効力はセレコキシブの約 1/200 であった。臨床用量における血漿到達濃度 (本剤 1 回 25 mg, 1 日 2 回 14 日間反復経口投与した際の非高齢者の  $C_{\text{max}}$  は約 1.6  $\mu\text{g/mL}$ , セレコキシブを健康成人に 200 mg を単回経口投与した際の  $C_{\text{max}}$  は約 0.8  $\mu\text{g/mL}$ ) を考慮すると、セレコキシブの  $IC_{50}$  値は臨床での血漿到達濃度以下であったのに対し、イグラチモドではそれを上回る濃度であった。

したがって、イグラチモドの COX-2 阻害作用はコキシブ系の薬物と比較しても弱く、臨床用量においてイグラチモドの PG 産生抑制作用はその発現濃度から既存の NSAID やセレコキシブと同程度には発現していないと考えられる。イグラチモドの PG 産生抑制作用は、高用量でみられる NSAID に類似した抗炎症作用や安全性薬理試験及び反復投与毒性試験にみられる胃腸管系及び生殖器への影響や毒性の理由となるが、臨床での抗炎症作用への関与は小さいと考えている (2.4.2.2 作用機序 参照)。臨床使用においてイグラチモドの COX-2 阻害作用が心血管系で発現する可能性も同じ理由で小さいと考えられる。

イグラチモド並びに薬理的活性代謝物 M1 及び M2 の心血管系に対する安全性について、安全性薬理試験及び毒性試験の成績を表 2.5.5-4 にまとめた。

安全性薬理試験において、イグラチモドは 300 mg/kg までの経口投与でイヌの血圧、心拍数及び心電図に影響を及ぼさず、10  $\mu\text{g/mL}$  までモルモット摘出乳頭筋の活動電位に作用を示さなかった。また、ラット血小板凝集能に対しても、300 mg/kg までの経口投与で影響を及ぼさなかった。薬理的活性代謝物では、M1 及び M2 がそれぞれ 3 及び 10  $\mu\text{g/mL}$  まで摘出乳頭筋の活動電位に作用を示さず、M2 は 30 mg/kg までの静脈内投与でイヌの血圧、心拍数及び心電図に影響を及ぼさなかった。

イグラチモド及び薬理的活性代謝物の単回及び反復投与毒性試験において、心血管系障害を示唆する所見はみられなかった。

表 2.5.5-4 安全性薬理及び毒性試験成績一覧(心血管系)

被験物質	試験項目	動物種/ 系統	投与 方法	投与量又は 添加濃度	試験成績
イグラチモ <sup>®</sup>	血圧, 心拍数, 心電図	Beagleイヌ	強制経口	0, 30, 100, 300 mg/kg	影響なし。
	摘出乳頭筋の活動電位	Hartleyモルモット	<i>in vitro</i>	0, 1, 3, 10 µg/mL	静止膜電位, 活動電位幅及び活動電位持続時間に影響なし。
	血小板凝集作用	SDラット	強制経口	0, 30, 100, 300 mg/kg	コラーゲンによる凝集に影響なし。
	ラット単回投与毒性	SDラット	強制経口	2000, 3000, 4000, 5000 mg/kg	剖検で心血管組織に異常所見なし。
	イヌ単回投与毒性	Beagleイヌ	強制経口	2000 mg/kg	剖検で心血管組織に異常所見なし。
	サル単回投与毒性	Cynomolgusサル	強制経口	2000 mg/kg	剖検で心血管組織に異常所見なし。
	ラット反復投与毒性	SDラット	強制経口	3ヵ月: 0, 10, 30, 100, 300, 1000 mg/kg 6ヵ月: 0, 1, 3, 10, 30, 100 mg/kg	剖検及び病理組織学的検査で心血管組織に異常所見なし。
サル反復投与毒性	Cynomolgusサル	強制経口	1ヵ月: 100, 300, 600 mg/kg 3ヵ月: 0, 5, 25, 125 mg/kg 12ヵ月: 0, 2, 10, 50 mg/kg	心電図, 剖検及び病理組織学的検査で心血管組織に異常所見なし。	
代謝物 M1	摘出乳頭筋の活動電位	Hartleyモルモット	<i>in vitro</i>	0, 0.3, 1, 3 µg/mL	静止膜電位, 活動電位幅及び活動電位持続時間に影響なし。
	ラット単回投与毒性	SDラット	静脈内	200, 250, 300 mg/kg	剖検で心血管組織に異常所見なし。
代謝物 M2	血圧, 心拍数, 心電図	Beagleイヌ	静脈内	0, 3, 10, 30 mg/kg	影響なし。
	摘出乳頭筋の活動電位	Hartleyモルモット	<i>in vitro</i>	0, 1, 3, 10 µg/mL	静止膜電位, 活動電位幅及び活動電位持続時間に影響なし。
	ラット反復投与毒性	SDラット	静脈内	1ヵ月: 0, 1, 3, 10, 30 mg/kg	剖検及び病理組織学的検査で心血管組織に異常所見なし。

## 2) 臨床試験

国内臨床試験成績における有害事象の発現率(併合表 2.7.4.4)のうち, MedDRA 器官別大分類(SOC)の心臓障害, 血管障害を併合して, 「心血管事象」として集計した。

比較試験(添付資料 5.3.5.1.2)では, 心血管事象の発現率は, プラセボ群 2.9%(2/68 例), T-614 群 0.8%(1/131 例), SASP 群 6.1%(9/147 例)であった。本剤の申請用法・用量において, 心血管事象の発現率は, 対照群である SASP 群及びプラセボ群に比べ発現率が低かったことから, 本剤の 28 週間投与で心血管事象のリスクが増加する傾向は認められないと考えられた。

国内で実施した臨床試験成績(100 週まで)の併合解析の結果, 心血管事象の発現率は, プ

ラセボ群 2.2%(3/135 例), T-614 群 28 週 2.3%(18/798 例), T-614 群 52 週 2.8%(22/798 例), T-614 群 100 週 3.1%(25/798 例)であった。プラセボ群の投与期間は 28 週間であるため, T-614 群 28 週の成績と比較した。オッズ比は 1.02(95%信頼区間 0.30~3.50)であり, 28 週投与時の T-614 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な心血管事象の増加は認められなかった。また, 本剤の投与期間による心血管事象発現率に及ぼす影響を検討するため, 28 週, 52 週, 100 週のデータを用いて傾向検定 (Cochran-Armitage 検定)を行なった結果, 統計的に有意ではなかった ( $p=0.1587$ )。

また, 100 週以降(最大投与期間 562 週間)も投与を継続した症例 56 例について確認した結果, 100 週以降で心血管事象は高血圧 NOS 3 例(発現時期:投与 184 週及び 248 週後, 213 週後, 260 週後), 心嚢液貯留 1 例(発現時期:投与 131 週後), 心不全 NOS 1 例(症例報告書記載:心不全の疑い, 発現時期:投与 263 週後), レイノー現象(発現時期:投与 143 週後)及び末梢血管疾患 NOS 1 例(症例報告書記載:冷え性, 発現時期:149 週後), 計 6 例に認められた。このうち, 治験薬の因果関係が否定された事象は 4 例であった。高血圧 2 例は各々, 加齢の影響, 投与継続中に消失との理由で, 心不全 NOS は補液負荷の影響との理由で, レイノー現象及び末梢血管疾患 NOS は偶発症との理由で, 治験担当医師により因果関係が否定された。

治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 2 例(高血圧 NOS, 心嚢液貯留)であった。高血圧 NOS(発現時期:260 週後)を認めた症例は, 降圧剤によりコントロール可能であり, 現在も継続して本剤を服薬中である。心嚢液貯留を認めた症例は, 自覚症状はなく, 本剤投与中止 75 日後に貧血の進行により近医入院時に指摘を受けたものである。いずれも軽度~中等度の事象であり, 临床上大きな問題にはならないと考えられた。

MTX併用試験(24週)では心血管事象の発現率はTM群1.8%(3/164例:軽度又は中等度), PM群1.1%(1/88例:高度)で, TM群で因果関係が否定されなかった事象は動悸(軽度)1例であった(添付資料5.3.5.3.1.2 参照)。MTX併用試験(52週)では心血管事象の発現率はTM・TM群 3.7%(6/164例)であり, このうち, 24週以降発現したものは3例(軽度又は中等度)ですべて因果関係が否定された。PM・TM群では心血管事象は認められなかった(添付資料5.3.5.3.1.2及び 5.3.5.3.1.4 参照)。

以上の国内臨床試験結果から, 本剤投与により, 心血管事象が増加する懸念は少ないと考えた。

### 2.5.5.2 非臨床試験の毒性学的情報

ラットの胚・胎児発生に関する試験において 20 mg/kg 以上の投与で胎児に催奇形性が、4 mg/kg 以上で早期胎児死亡率の増加が認められた(2.6.6.6.5 ラット胚・胎児発生及び 2.6.6.6.6 ラット胚・胎児発生追加試験 参照)。また、妊娠末期ラットに投与した場合、3 mg/kg 以上で胎児の動脈管収縮作用が認められた(2.6.6.8.4.2 ラット胎児動脈管に及ぼす影響 参照)。ウサギの胚・胎児発生に関する試験(2.6.6.6.7 参照)では催奇形性が認められなかったが、ヒトに対する作用は不明であることから臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこととした。投与中に妊娠が確認された場合、投与を中止し経過観察をすることとした。比較試験で治験中に妊娠していることがわかった症例が 1 例あったが、投与を中止し経過観察により無事出産された(2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 参照)。

光毒性については、モルモットの毒性試験で光毒性がみられた(2.6.6.8.4.3 光毒性及び光アレルギー性試験 参照)。

本剤の単独投与試験(798 例)では光線過敏症は 52 週までの集計ではみられなかったが、52 週以降の投与例で 1 例(50 mg/日投与、発現日:390 日後)に認められた。本症例では症状が軽度であり、投与が継続され発現後 96 日後に消失した。それ以外の症例では認められていない。

症例:症例番号:0900706, 女, 合併症なし

程度:軽度

因果関係:明らかに関係あり

転帰:発症後 96 日で消失

担当医師コメント:本剤服用前にはみられなかった症状であり、本症状と本剤の間には因果関係が推定される。その程度は、遮光により軽快する程度であり軽微であった。

また、クロルプロマジン塩酸塩、ナプロキセン、他の DMARD 及び既承認薬で光線過敏症について「基本的重要な注意」の項で注意喚起を行っている薬剤の光線過敏症の発現頻度は以下のとおりである(表 2.5.5-5)。

表 2.5.5-5 光線過敏症発現頻度

薬剤名	発現頻度
本剤	0.13% (1/798)
クロルプロマジン塩酸塩 <sup>59)</sup> n=不明	5%以上又は 頻度不明
ナプロキセン <sup>60)</sup> n=26917	頻度不明
SASP <sup>56)</sup> n=3586	頻度不明
MTX <sup>57)</sup> n=4038	頻度不明
AUF <sup>61)</sup> n=5651	0.1%未満
スパルフロキサシン <sup>62)</sup> n=33666	0.63%
チリソロール塩酸塩 <sup>63)</sup> n=4175	1.9%
BUC <sup>64)</sup>	0.1%未満

注) 各社添付文書より、LEF, D-Pc, MZB では報告なし<sup>65, 66, 67)</sup>

本剤による光線過敏症の発現については、発現頻度、程度を考慮しても、他の DMARD に比し特に注意を要するものではないと考える。しかし、非臨床試験では発現が示唆されていることから、光線過敏症が報告されている DMARD の添付文書も参考に、添付文書に以下の事項を追記し、

注意喚起を行うこととする。

なお、本剤では光線過敏症以外にも過敏症が発現していることから、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を禁忌とする(表 2.5.5-6)。

表 2.5.5-6 添付文書案の改訂内容

記載項目	改訂前	改訂後
禁忌	—	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
副作用(2)その他の副作用, 種類欄「過敏症」	過敏症	過敏症* 欄外に「*このような症状が現れた場合には投与を中止すること。」を記載
その他の注意	—	以下を追記する モルモットを用いた光毒性試験において単回経口投与したところ、3.75 mg/kg 以上で光毒性が認められている。

肝臓に及ぼす影響としては、サルにおける単回及び反復投与毒性試験において総ビリルビンの増加がみられ、高用量群では黄疸もみられた(2.6.6.3.4 サル 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験及び 2.6.6.3.5 サル 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 参照)。しかし AST, ALT 及び Al-P の増加がみられないこと、肝臓の病理組織学的検査で異常がみられないこと、総ビリルビンの増加は主として間接ビリルビンの増加であったことから肝胆道障害を反映したものではなく、ビリルビンのグルクロン酸抱合に対するイグラチモド及び代謝物の障害が原因である可能性が示唆された。臨床試験においては、血中ビリルビン増加(MedDRA 集計のため総ビリルビン、直接ビリルビン及び間接ビリルビンが含まれる)が 1.3%(10/798 例)の頻度でみられ(2.7.4 臨床的安全性, 併合表 2.7.4.5 参照), 黄疸に至った症例が 1 例報告されている。

マウス及びラットがん原性試験(2年間混餌投与)において、マウスでは 70 mg/kg/日以上の投与で悪性リンパ腫の発生率の増加並びに 700 mg/kg/日の雄で腎細胞腺腫が認められたが(2.6.6.5.2 マウスがん原性試験 参照), ラットでは、イグラチモドによるがん原性は認められなかった(2.6.6.5.4 ラットがん原性試験 参照)。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 B6C3F<sub>1</sub> マウスに好発する腫瘍と考えられ、マウス特有の現象と考えられた。腎細胞腺腫の発生はイグラチモドの PG 産生抑制作用に起因するものと考えられたが、発生がみられなかった 200 mg/kg/日の定常状態でのイグラチモドの AUC<sub>(0→24)</sub>と、ヒト(臨床推奨用量:1 回 25 mg の 1 日 2 回投与)での AUC<sub>(0→24)</sub>(AUC 24.4 µg・hr/mL:2.7.2.2.3 高齢者試験 参照, 非高齢者での値, AUC<sub>(0→12)</sub>を 2 倍して算出)を比較すると、約 13 倍の乖離があることから、ヒトにおいて腎臓に同様な腫瘍が発生する可能性はないものと考えられた。臨床での事例は報告されていない。

ラットを用いた薬物動態試験において哺育中ラットでイグラチモドの乳汁移行が確認されている(2.6.4.6.4 乳汁中排泄 参照)。乳児への影響は検討されていないので授乳婦に投与するときは授乳を中止するように注意を促す必要がある。なお、臨床での事例は報告されていない。

非臨床試験における中枢神経系に対する作用は極めて弱く、また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験の結果からは懸念されるような神経毒性の発現は認められなかった。

本剤の単独投与試験では安全性解析対象 798 例(100 週集計)でみられた神経系有害事象は 93 件、因果関係が否定できない有害事象は 22 件であった。そのうち、頭痛 NOS 5 例、浮動性めまい、味覚障害の各 4 例、不眠症 NEC, 体位性めまいの各 1 例は投与を中止したが、程度はいずれも中等度以下であった。また、長期投与試験終了後の継続投与(100 週以降)中に中等度の浮動

性めまい 1 例が認められた(投与 1401 日後発現, 投与中止)。他の DMARD と比べても, 神経系有害事象の発現頻度及び種類ともに違いはなく, 本剤の神経系に対する臨床使用時の安全性は他の DMARD と同程度と考える(添付資料 5.3.5.3.1.1 参照)。

### 2.5.5.3 非臨床薬物相互作用試験からの情報

ラットを用いた薬力学的薬物相互作用試験(2.6.2.5 参照)においてイグラチモドは, ワルファリンとの併用により, ワルファリンの抗血液凝固作用を増強することが認められた。薬物動態学的薬物相互作用試験(2.6.4.7 参照)において, イグラチモドとシメチジン又はフェノバルビタールとの併用によりイグラチモドの血漿中濃度は単独投与時に比べ, それぞれシメチジンでは高く, フェノバルビタールでは低く推移した。したがって, ワルファリンとの併用又はシメチジンに代表される薬物代謝酵素の阻害を引き起こして血漿中濃度を増大させる薬物との併用には注意が必要と考えられた(2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 参照)。

#### (1) 本剤が薬物動態学的相互作用薬及び被相互作用薬となる可能性

薬物動態学的薬物相互作用については, 代謝及び蛋白結合が関与することが多いため, これらについて考察する。以下に示すように, 代謝及び蛋白結合の観点からは, 本剤が相互作用薬及び被相互作用薬となる可能性は, ナプロキセンやナブメトンの併用の場合を除き, 少ないものと推測されることから, 薬物動態学的薬物相互作用試験の必要性はないものとする。ナプロキセンとナブメトンについては蛋白結合により推定される薬物相互作用の項で述べた。

##### ・代謝: 相互作用薬として

イグラチモドの吸収率を 100%と仮定すれば, 肝臓中最大非結合型薬物濃度( $C_{uHi,max(app)}$ )は血漿中最大非結合型薬物濃度と等しいと考えられる。イグラチモドは CYP2C9 の阻害作用を有するが, イグラチモドの肝臓中最大非結合型薬物濃度と  $IC_{50}$  の比較から併用薬への影響は小さいと考える。

##### ・代謝: 被相互作用薬として

イグラチモドは CYP では主に CYP1A2 及び 3A4, 他に CYP2B6, 2C9, 2C19 及び 2D6 で代謝される薬物であり, 併用薬による CYP 代謝阻害の影響は小さいと考える。

##### ・蛋白結合: 相互作用薬として

イグラチモドの遊離型薬物濃度( $C_{u,B}$ )と解離定数( $K_d$ )の関係( $1+C_{u,B}/K_d$ )より, 併用薬の蛋白結合に及ぼすイグラチモドの影響は小さいと考える。

すなわち, イグラチモドのヒト血清, ヒト血清アルブミン及びヒト  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白への蛋白結合を検討した結果, それぞれ約 93%, 約 93%及び約 3~11%であり, イグラチモドの主たる血清結合蛋白はアルブミンと考えられ, ヒトアルブミンとの結合定数( $K_a$ )は  $4.27 \times 10^4 (\text{mol/L})^{-1}$ であった。

結合部位が同一である 2 種の薬物 A 及び B が共存する時, 薬物 A の結合率(Ratio)は下式で表される。

$$\text{Ratio} = \frac{nP_t}{nP_t + K_{dA} \cdot \left(1 + \frac{C_{uB}}{K_{dB}}\right) + C_{uA}}$$

$nP_t$ : 総結合部位数

$K_{dA}$ : 薬物 A の解離定数(結合定数の逆数)

$K_{dB}$ : 薬物 B(併用薬)の解離定数

$C_{uA}$ : 薬物 A の非結合型濃度

$C_{uB}$ : 薬物 B の非結合型濃度

・蛋白結合:被相互作用薬として

クリアランス理論から、肝代謝型薬物を経口投与した場合、薬理効果や有害事象に関連する非結合型薬物濃度は蛋白結合の影響を受けない(下式)。イグラチモドは肝代謝型薬物であると考えられるため、併用薬による影響はほとんど受けないと考える。

$$AUC_u = \frac{F_a \cdot D}{CL_{H,int}}$$

$AUC_u$ :遊離型薬物濃度に関する AUC

$F_a$ :消化管吸収率

D:投与量

$CL_{H,int}$ :肝固有クリアランス

ただし、併用薬の  $C_{ub}/K_{dB}$  値が大きい場合、イグラチモドの非結合型濃度が一過性に上昇する可能性があり、そのような薬剤と併用する際には注意が必要と考える。

RA 治療における本剤と併用薬との薬物動態学的薬物相互作用について、本剤の長期投与試験 529 症例 (28 週集計;比較試験の T-614 群を含む)において併用された NSAID 及びステロイドをもとに推測する。

本剤と併用された NSAID の中で 10 症例以上の薬剤は、ジクロフェナクナトリウムが 216 症例 (全症例の 41%)、ロキソプロフェンナトリウムが 128 症例 (24%)、エトドラクが 60 症例 (11%)、インドメタシンフェルネシルが 50 症例 (9%)、インドメタシンが 33 症例 (6%)、スリンダクが 28 症例 (5%)、アンピロキシカムが 19 症例 (4%)、ザルトプロフェンが 16 症例 (3%)、ナブメトンが 13 症例 (2%) である。また、本剤と併用されたステロイドの中で 10 症例以上の薬剤は、プレドニゾロンが 309 症例 (58%)、メチルプレドニゾロンが 13 症例 (2%) である。これらの NSAID 及びステロイドと本剤の薬物動態学的薬物相互作用の可能性についてそれぞれ表 2.5.5-7 及び表 2.5.5-8 にまとめた。

表 2.5.5-7 長期試験(529 症例)において本剤と併用された主要な NSAID

薬剤名	併用症例数 (%)	CYP	蛋白結合	推測される薬物相互作用
ジクロフェナクナトリウム	216(41%)	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	99.7% <sup>68)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
ロキソプロフェンナトリウム	128(24%)	CYP 阻害作用なし <sup>69)</sup> 。	97.0% <sup>69)</sup>	CYP に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
エトドラク	60(11%)	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	98.6 ~ 98.9% <sup>70)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
インドメタシンフェルネシル	50(9%)	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	99% <sup>71)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
インドメタシン	33(6%)	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	90% <sup>68)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
スリンダク	28(5%)	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP 及び蛋白結合に関する記載なし。		蛋白結合に対する影響は少ない。
アンピロキシカム	19(4%)	リナビル(CYP3A4)との競合作用 <sup>72)</sup> 。	99.8% (ピロキシカム) <sup>72)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
サルプロフェン	16(3%)	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	98% <sup>73)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
ナブトシ	13(2%)	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	99%以上 <sup>74)</sup>	イグランチモドの非結合型濃度が併用により上昇する可能性がある。

(追加解析)

表 2.5.5-8 長期試験(529 症例)において本剤と併用された主要なステロイド

薬剤名	併用症例数 (%)	CYP	蛋白結合	推測される薬物相互作用
プレドニゾロン	309(58%)	主代謝酵素 CYP3A4 <sup>75)</sup>	90~95% <sup>75)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
メチルプレドニゾロン	13(2%)	主代謝酵素 CYP3A4 <sup>76)</sup>	78% <sup>68)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。

(追加解析)

現在の医療環境を考慮し、本剤と併用される可能性のある抗リウマチ剤及び新たに承認された NSAID との薬物相互作用について同様に推測した(表 2.5.5-9)。代謝及び蛋白結合の観点からは、最も影響が大きいと考えられるレフルノミドの併用の場合であっても非結合型イグランチモド濃度が一時的に約 1.26 倍に上昇する程度(表 2.5.5-10)である。後述のように、非結合型イグランチモド濃度がナプロキセン併用では 1.43 倍に上昇することを推定したが、臨床成績で本剤との併用に関して有害事象発現率、重篤な有害事象の内容から特に注意する必要性は見出せなかった。レフルノミドに関してはナプロキセンより影響が小さいと推定され、本剤と抗リウマチ剤や NSAID との薬物相互作用について特に併用注意する必要性はないと考える。ま

た、インフリキシマブやエタネルセプトの生物学的製剤との薬物相互作用に関しても、代謝及び蛋白結合の観点からは薬物相互作用の可能性が少ないものと思われる。

表 2.5.5-9 本剤と抗リウマチ剤との薬物相互作用

薬剤名	CYP	蛋白結合	推測される薬物相互作用
レフルノド <sup>†</sup>	主代謝酵素 CYP3A4 <sup>65)</sup> 。 CYP2C9 阻害作用あり <sup>65)</sup> 。	99.38% (活性代謝物) <sup>65)</sup>	CYP に対する影響は少ない。イグマチモド <sup>†</sup> の非結合型濃度が併用により上昇する可能性がある。
サラゾスルファピリジン	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	99.94% <sup>129)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
ペニシラミン	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP 及び蛋白結合に関する記載なし。		蛋白結合に対する影響は少ない。
セレコキシブ <sup>†</sup>	主代謝酵素 CYP2A9 <sup>126)</sup> 。 CYP2C9 阻害作用あり <sup>126)</sup> 。	約 97% <sup>130)</sup>	CYP に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
ブシラミン	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	70.8% <sup>131)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
ミゾリピン	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	3.7% <sup>132)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
オーラノフィン 活性代謝物 (トリエチルホスフィン金錯体)	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	60% <sup>68)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
メトトレキサート	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	53~60% <sup>134)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
タクロリムス	主代謝酵素 CYP3A4 <sup>135)</sup> 。	98.8%以上 <sup>135)</sup>	CYP に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。

表 2.5.5-10 イグマチモドの蛋白結合に対する抗リウマチ剤の影響

薬剤名	併用剤					イグマチモド <sup>†</sup> の非結合型濃度の上昇率(%)
	C <sub>max</sub>		nPt <sup>a</sup>	Kd	1+Cu/Kd	
	(µg/mL)	(µmol/L)	(µmol/L)	(µmol/L)		
レフルノド <sup>†</sup> 活性代謝物 (A771726)	10.61 <sup>65)</sup>	39.3	174 <sup>b</sup>	0.842 <sup>65), c</sup>	1.289	26.2
サラゾスルファピリジン	4.29 <sup>128)</sup>	10.8	174 <sup>b</sup>	0.0980 <sup>129), c</sup>	1.066	6.1
ペニシラミン	0.62 <sup>66)</sup>	4.16	174 <sup>b</sup>	0.170 <sup>c, d</sup>	1.024	2.3
セレコキシブ <sup>†</sup>	0.815 <sup>130)</sup>	2.14	174 <sup>b</sup>	5.32 <sup>130), c</sup>	1.012	1.1
ブシラミン	0.3136 <sup>131)</sup>	1.40	174 <sup>b</sup>	71.4 <sup>131), c</sup>	1.006	0.5
ミゾリピン	2.38 <sup>132)</sup>	9.18	174 <sup>b</sup>	4520 <sup>132), c</sup>	1.002	0.2
オーラノフィン 活性代謝物 (トリエチルホスフィン金錯体)	0.0529 <sup>133)</sup>	0.167	174 <sup>b</sup>	116 <sup>68), c</sup>	1.001	0.1
メトトレキサート		0.357 <sup>134)</sup>	174 <sup>b</sup>	116 <sup>134), c</sup>	1.001	0.1
タクロリムス	0.01964 <sup>135)</sup>	0.0239	174 <sup>b</sup>	2.11 <sup>135), c</sup>	1.000	0.0

a: ヒト血清アルブミンの濃度 580 µmol/L として計算

b: 結合部位数(n) 0.3 と仮定して算出

c: 蛋白結合率より線形と仮定して算出

d: 蛋白結合率不明なため結合率 99.9%として計算

次に、RA 患者が有する合併症治療薬と本剤との薬物動態学的薬物相互作用について、本剤の長期投与試験 529 症例において併用された治療薬をもとに推測する。

本剤の長期投与試験における主たる合併症としては、高血圧症が 90 症例、骨粗鬆症が 84 症例、鉄欠乏性貧血が 49 症例、慢性胃炎が 48 症例、シェーグレン症候群が 36 症例、糖尿病が 31 症例、不眠症が 30 症例、高脂血症が 29 症例、白内障が 22 症例、便秘が 18 症例、痔が 11 症例、高尿酸血症が 10 症例、間質性肺炎が 9 症例、慢性気管支炎が 8 症例である。これら合併症の中で、高血圧症、骨粗鬆症、慢性胃炎、糖尿病、不眠症及び高脂血症の主な治療薬と本剤の薬物動態学的薬物相互作用の可能性について表 2.5.5-11 にまとめた。

表 2.5.5-11 長期試験(529 症例)において本剤と併用された主要な合併症治療薬

合併症	併用薬	併用症例数	CYP	蛋白結合	推測される薬物相互作用
高血圧症 (90 症例)	ヘパシル酸アムロジピン	29	リナビル(CYP3A4)との競合作用 <sup>77)</sup>	97.1% <sup>77)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
	ニフェジピン	9	主代謝酵素 CYP3A4 <sup>78)</sup>	96% <sup>68)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
	ロサルタンカルウム	9	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	98%以上 <sup>68)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
骨粗鬆症 (84 症例)	アルファカルシドール	79	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP 及び蛋白結合に関する記載なし。		蛋白結合に対する影響は少ない。
	メナテロン	14	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	97.0% <sup>79)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
慢性胃炎 (48 症例)	テプレノン	16	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP 及び蛋白結合に関する記載なし。		蛋白結合に対する影響は少ない。
	ファモチジン	7	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP に関する記載なし。	19.3% <sup>68)</sup>	蛋白結合に対する影響は少ない。
	レハミビド <sup>†</sup>	10	主代謝酵素 CYP3A4 <sup>80)</sup>	98.4~98.6% <sup>80)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
糖尿病 (31 症例)	ボグリボース	6	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP 及び蛋白結合に関する記載なし。		蛋白結合に対する影響は少ない。
	ヒトインスリン(遺伝子組換え)	6	添付文書の相互作用, 併用注意及び薬物動態に CYP 及び蛋白結合に関する記載なし。		蛋白結合に対する影響は少ない。
不眠症 (30 症例)	フルセパム	14	リナビル(CYP3A4)との競合作用 <sup>81)</sup>	82.8% <sup>82)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
	プロチゾラム	14	主代謝酵素 CYP3A4 <sup>83)</sup>	約 90% <sup>68)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
	ゾピクロン	10	リファンピシンの誘導作用(CYP3A4) <sup>84)</sup>	43.5~46.0% <sup>68)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
高脂血症 (29 症例)	プラバスタチンナトリウム	15	CYP3A4 の作用(基質, 阻害)なし <sup>85)</sup>	53.1% <sup>85)</sup>	相互作用の可能性は少ない。
	フルバスタチンナトリウム	5	主代謝酵素 CYP2C9 <sup>86)</sup>	99% <sup>68)</sup>	CYP2C9 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。
	シンバスタチン	4	主代謝酵素 CYP3A4 <sup>87)</sup>	約 95%以上 <sup>68)</sup>	CYP3A4 に対する影響は少ない。蛋白結合に対する影響は少ない。

## (2) 蛋白結合により推定される薬物相互作用

イグラチモドの遊離型薬物濃度 ( $C_{u,B}$ ) と解離定数 ( $K_d$ ) の関係 ( $1+C_{u,B}/K_d$ ) より、併用薬の蛋白結合に及ぼすイグラチモドの影響は小さいと考える。併用薬の  $C_{u,B}/K_{dB}$  値が大きい場合イグラチモドの非結合型濃度が一過性に上昇する可能性がある。

イグラチモドの結合蛋白はアルブミンであり、アルブミンには結合サイトとしてサイト 1 (ワルファリンサイト)、サイト 2 (ジアゼパムサイト) 及びサイト 3 (ジゴトキシンサイト) がある。サイト 1 に結合する薬物としてワルファリン、インドメタシン、サイト 2 に対してジアゼパム、ナプロキセン、サイト 3 に対してジゴトキシン、ジゴキシンなどがある。そこで、イグラチモドとインドメタシンやナプロキセンのヒト血清蛋白結合に及ぼす影響について予備検討 (未提出資料)<sup>88)</sup> を行ったところ、イグラチモド 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とインドメタシン 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  はともに各蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。一方、イグラチモド 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  はナプロキセン 100 及び 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の蛋白結合率に影響を及ぼさなかったが、ナプロキセン 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  はイグラチモド 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の蛋白結合率を低下させた。これより、イグラチモドのヒトアルブミンとの結合サイトとしてサイト 2 が示唆された。

ナプロキセンの血清蛋白結合率は 99% と報告され<sup>68)</sup>、ヒトアルブミンに対する結合定数 ( $K_a$ ) は  $10.5 \times 10^5 (\text{mol}/\text{L})^{-1}$  と報告されている<sup>89)</sup>。ナプロキセンの臨床における最高血漿中濃度は 43.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (189  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) であり<sup>90)</sup>、そのときの非結合型濃度 ( $C_u$ ) は 0.460  $\mu\text{mol}/\text{L}$  と算定される。ナプロキセンの  $1+C_{uB}/K_{dB}$  を計算すると 1.483 となり、ナプロキセンによりイグラチモドの非結合型濃度の上昇が示唆された。イグラチモドの  $nP_i$  及び解離定数 ( $K_d$ ) は、それぞれ 301  $\mu\text{mol}/\text{L}$  及び 23.4  $\mu\text{mol}/\text{L}$  であり、高齢者試験における高齢者群の最高血漿中濃度 1.72  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (4.59  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) とナプロキセン 43.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  が血漿中に共存した場合、イグラチモドの蛋白結合率が 89.5% に低下し、イグラチモドの非結合型濃度は一時的に 0.336  $\mu\text{mol}/\text{L}$  から 0.481  $\mu\text{mol}/\text{L}$  とナプロキセン非共存下の約 1.4 倍に上昇すると推定される。以上より、ナプロキセン併用により非結合型イグラチモド濃度の一過性の上昇が示唆される。

ナプロキセンと同様に、本剤の長期投与試験において併用された治療薬をもとに併用薬によるイグラチモドの非結合型濃度の上昇率を、高齢者試験における高齢者群の最高血漿中濃度 1.72  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (4.59  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) をもとに計算し、表 2.5.5-12 に示した。

「臨床試験の結果によりヒトにおける薬物相互作用の有無の判定は、統計学的見地から行う。一般に、薬物動態パラメータ ( $C_{\text{max}}$  及び AUC) の比の 90% 信頼区間が 80~125% の区間に収まるなら、当該薬物間の薬物動態学的な相互作用が無いとできる。」<sup>91)</sup> とされており、非結合型濃度が 80~125% の範囲外に変動した場合が相互作用発現の可能性があると考えた場合、ナブメトン併用により非結合型イグラチモド濃度が 124.5% と許容範囲上限付近まで上昇すると推定される。その他の併用薬においては、非結合型イグラチモド濃度の上昇率は最大で約 14% と推定され、イグラチモドの蛋白結合に対する相互作用の可能性は少ないものとする。

表 2.5.5-12 イグランチモドの蛋白結合に対する併用薬の影響

薬剤名	併用薬				1+C <sub>u</sub> /K <sub>d</sub>	イグランチモドの 非結合型濃度の 推定上昇率(%)
	C <sub>max</sub>		nPt <sup>a)</sup> (μmol/L)	K <sub>d</sub> (μmol/L)		
	μg/mL	μmol/L				
ナプロキセン	43.6 <sup>90)</sup>	189	580 <sup>89)</sup>	0.952 <sup>89)</sup>	1.483	43.2
ナブメトン 活性代謝物(6-メキシ-2-ナフチル 酢酸)	36.7 <sup>74)</sup>	170	795 <sup>92,b)</sup>	1.82 <sup>92,b)</sup>	1.270	24.5
ピロキシカム	7.86 <sup>72)</sup>	23.7	174 <sup>93)</sup>	3.33 <sup>93)</sup>	1.154	14.1
ロキソプロフェンナトリウム 活性代謝物(Trans-OH 体)	5.04 <sup>69)</sup> 0.85 <sup>69)</sup>	20.5 3.42	174 <sup>c)</sup> 174 <sup>c)</sup>	4.77 <sup>69,d)</sup> 13.3 <sup>69,d)</sup>	1.148	13.5
サルプロフェン	5.00 <sup>73)</sup>	16.8	174 <sup>c)</sup>	0.473 <sup>94,d)</sup>	1.106	9.8
エトドラク	12.2 <sup>70)</sup>	42.5	667 <sup>95)</sup>	5.00 <sup>95)</sup>	1.067	6.2
デプレノン	1.67 <sup>96)</sup>	5.05	174 <sup>c)</sup>	0.169 <sup>d,f)</sup>	1.030	2.8
インドメタシンファルネシル 活性代謝物(インドメタシン)	2.01 <sup>97)</sup> 0.16 <sup>98)</sup>	3.58 0.447	174 <sup>c)</sup> 1571 <sup>99)</sup>	1.72 <sup>100,d)</sup> 0.714 <sup>99)</sup>	1.021	1.9
スリダク	2.26 <sup>101)</sup>	6.33	580 <sup>102)</sup>	45.5 <sup>102)</sup>	1.010	0.9
ロサルタンカリウム 活性代謝物(カルボン酸体)	0.198 <sup>103)</sup> 0.463 <sup>103)</sup>	0.467 1.06	174 <sup>c)</sup> 174 <sup>c)</sup>	2.11 <sup>104,d)</sup> 0.520 <sup>104,d)</sup>	1.009	0.8
メナテレン	0.354 <sup>105)</sup>	0.796	174 <sup>c)</sup>	5.36 <sup>79,d)</sup>	1.004	0.4
レバミピド	0.216 <sup>80)</sup>	0.583	174 <sup>c)</sup>	2.46 <sup>80,d)</sup>	1.003	0.3
ニフェジピン	0.132 <sup>78)</sup>	0.382	174 <sup>c)</sup>	1.40 <sup>106,d)</sup>	1.002	0.2
ジクロフェナクナトリウム	0.436 <sup>107)</sup>	1.47	1310 <sup>108)</sup>	7.58 <sup>108)</sup>	1.001	0.1
インドメタシン	0.74 <sup>98)</sup>	2.07	1571 <sup>99)</sup>	0.714 <sup>99)</sup>	1.001	0.1
プレドニゾン	0.735 <sup>75)</sup>	2.04	580 <sup>109)</sup>	826 <sup>109)</sup>	1.001	0.1
ゾピクロン	0.0809 <sup>84)</sup>	0.208	174 <sup>c)</sup>	78.1 <sup>110,d)</sup>	1.001	0.1
フルバスタチンナトリウム	0.267 <sup>86)</sup>	0.648	678 <sup>111)</sup>	0.885 <sup>111)</sup>	1.001	0.1
ベシル酸アムロジピン	0.00399 <sup>77)</sup>	0.00976	174 <sup>c)</sup>	5.20 <sup>77,d)</sup>	1.000	0.0
アルファカルシトール 活性代謝物(1α, 25-(OH) <sub>2</sub> D)	0.000142 <sup>112)</sup>	0.00034 <sup>e)</sup>	174 <sup>c)</sup>	0.174 <sup>d,f)</sup>	1.000	0.0
プロチゾラム	0.00402 <sup>83)</sup>	0.0102	174 <sup>c)</sup>	16.0 <sup>113,d)</sup>	1.000	0.0
シンバスタチン	0.0334 <sup>114)</sup>	0.0736	174 <sup>c)</sup>	3.55 <sup>114,d)</sup>	1.000	0.0

(追加解析)

- a) ヒト血清アルブミンの濃度 580 μmol/L として計算  
b) 成人群の 6-メキシ-2-ナフチル酢酸の血清中濃度及び非結合型濃度より算出  
c) 結合部位数(n) 0.3 と仮定して算出  
d) 蛋白結合率より線形と仮定して算出  
e) 1α,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (分子量:416.65)として計算  
f) 蛋白結合率不明のため結合率 99.9%として計算

### (3) 臨床試験におけるナプロキセンとナブメトン併用例について

先に述べたとおり、ナプロキセンとナブメトンについては併用によりイグランチモドの非結合型濃度が上昇する可能性が示唆されたことから、治験でのナプロキセン及びナブメトンの併用例と治験全体での有害事象発現率を比較した(表 2.5.5-13)。その結果、ナプロキセン及びナブメトンともに有害事象発現率、重篤な有害事象の内容から、併用に特に注意を要する必要性は見出すことができなかった。

#### 1) ナプロキセン

有害事象発現率及び因果関係が否定できない有害事象発現率は、試験全体の発現率と同程度であった。重篤な因果関係が否定できない有害事象として播種性血管内凝固、血小板数減少、肝機能障害 NOS が、14 例中 1 例(固定 75 mg 投与例)に認められた。

ナプロキセンについては、併用例で重篤な有害事象が認められたが少数例のため、有害事象の発現がイグランチモドの薬物濃度の上昇に起因するとの根拠を見出すことができなかった。

## 2) ナブメトン

有害事象発現率及び関係が否定できない有害事象発現率は、試験全体の発現率と同程度であった。21 例中 1 例(漸増法)に直接ビリルビン・AST・ALT・ALP・GGTP 増加、倦怠感、食欲不振の重篤な因果関係が否定できない有害事象が認められた。

以上、ナブメトンについても有害事象発現率、重篤な有害事象の内容から、併用に特に注意を要する必要性は見出すことができなかった。

表 2.5.5-13 ナプロキセンとナブメトンの有害事象発現率

	ナプロキセン併用例 <sup>a)</sup> (併用例14)		ナブメトン併用例 <sup>a)</sup> (併用例21)		試験全体 <sup>a)</sup> (n=798)	
	有害事象	関係が否定できない有害事象	有害事象	関係が否定できない有害事象	有害事象	関係が否定できない有害事象
漸増法	5	3	12	7	-	-
固定75 mg	3	2	3	3		
固定50 mg	3	3	2	2		
50 mg→75 mg	1	0	0	0		
100 mg隔日	0	0	2	1		
合計 (発現率%)	12 (85.7)	8 (57.1)*	19 (90.5)	13 (61.9)*	718 (90.0)	462 (57.9)

a) 投与開始後 100 週までの有害事象発現例(本剤単独投与試験の全体集計)

発現率=発現例/全例×100

\*うち 1 例が重篤例

(追加解析)

## (4) 胆汁排泄型薬剤の併用時の相互作用

本剤は胆汁排泄型薬剤であり、トランスポーターを介した薬物相互作用に関してはスタチン系化合物等の報告例から、他の胆汁排泄型薬剤と併用された時に薬物相互作用が起きる可能性が否定できない。

スタチン系化合物であるピタバスタチン及びロスバスタチン(OATP, MRP2, BCRP 等の基質)は、ゲムフィブロジルと併用した場合の AUC が、それぞれ約 1.4 倍<sup>132)</sup>及び約 1.9 倍<sup>133)</sup>に増加する。このことから本剤とスタチン系化合物を併用した場合に、本剤及び併用薬の血漿中濃度が同様に増加する可能性は否定できない。また、その他トランスポーターの基質又は阻害剤となりうる他の薬剤との併用に関しても同様である。

臨床試験における本剤と胆汁排泄型薬との併用の有無による有害事象発現率を検討した。胆汁排泄型薬(トランスポーター阻害作用を有する薬剤を含む)の中からインドメタシンとインドメタシンファルネシルを OAT2 に関わる薬剤として、プラバスタチンを OATP 及び MRP2 に関わる薬剤として選択した(2.4.3.4.2.1 胆汁中排泄に関わるトランスポーターの関与 参照)。なお、プラバスタチンだけでは症例数が少なかったことから、シンバスタチン及びフルバスタチンを加えたスタチン系薬剤としてまとめた。対象は症例数が多い長期投与試験(比較試験の T-614 群を含む) 529 例とし、その結果を表 2.5.5-14 に示した。併用された胆汁排泄型薬ではインドメタシンファルネシル 45 例、インドメタシン 23 例、スタチン系薬剤 15 例、全体 82 例であり、有害事象発現率はそれ

ぞれ 95.6%(43/45 例), 100%(23/23 例), 86.7%(13/15 例), 95.1%(78/82 例)であった。因果関係が否定できない有害事象発現率はインドメタシンファルネシル併用 55.6%(25/45 例), インドメタシン併用 56.5%(13/23 例), スタチン系薬剤併用 66.7%(10/15 例), 併用あり(全体)57.3%(47/82 例)であり, 胆汁排泄型薬併用なし 51.5%(218/423 例)と大きな差異は認められなかった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は, インドメタシン併用に間質性肺炎 1 例, 胃潰瘍 1 例が認められたが, その他の併用では認められなかった。なお, インドメタシンファルネシル及びインドメタシン併用の因果関係が否定できない有害事象発現率は, 同じ解析集団の NSAID 併用あり 52.6%(226/430 例)とも大きな差異は認められなかった(2.7.4.5.2.4 NSAID 併用の有無 参照)。臨床試験からは症例数は少ないが, 有害事象が明らかに増加するということとはなかった。

以上より, 本剤と胆汁排泄型薬との併用で明らかに有害事象が増加する可能性は少ないと考えられ, 本剤と胆汁排泄型薬との併用には特段の注意喚起は必要ないものと判断した。

表 2.5.5-14 胆汁排泄型薬剤との併用の有無別有害事象発現率(長期投与試験 529 例)

	胆汁排泄型併用薬あり <sup>a</sup>				胆汁排泄型併用薬なし (423 例) <sup>b</sup>	長期試験全体 (529 例)
	インドメタシン (23 例)	インドメタシン ファルネシル (45 例)	スタチン系薬剤 (15 例)	全体 (82 例)		
有害事象	100.0% (23/23 例)	95.6% (43/45 例)	86.7% (13/15 例)	95.1% (78/82 例)	95.0% (402/423 例)	95.3% (504/529 例)
因果関係が否定できない有害事象	56.5% (13/23 例)	55.6% (25/45 例)	66.7% (10/15 例)	57.3% (47/82 例)	51.5% (218/423 例)	52.6% (278/529 例)

a: 本剤投与開始から 28 週又は中止時まで同一の胆汁排泄型薬剤(経皮外用剤を除く)を併用している症例

b: 本剤投与開始から 28 週又は中止時まで胆汁排泄型薬剤(経皮外用剤を除く)を全く使用していない症例

(追加解析)

### 2.5.5.4 対象集団の特性及び曝露の程度, データベースの限界

本剤単独投与試験における総投与症例 819 例のうち安全性解析対象となったのは 798 例であり, そのうち女性は 657 例(82.3%), 平均年齢は 55.9 歳, 65 歳以上の高齢者は 184 例(23.1%), 平均体重は 52.4 kg, 低体重(40 kg 未満)の症例は 53 例(6.6%)であった。合併症及び既往歴を有する症例はそれぞれ 458 例(57.4%)及び 431 例(54.0%)であった。腎機能検査値の正常値上限を逸脱した症例(腎機能検査値逸脱例)は 149 例(18.7%)及び肝機能検査値の正常値上限を逸脱した症例(肝機能検査値逸脱例)は 38 例(4.8%)であった(2.7.4 臨床的安全性, 併合表 2.7.4.3 及び 2.7.4.11 参照)。

中止又は終了した症例の投与期間は, 0~8 週:165 例, 8 週~16 週:246 例, 16 週~28 週:128 例, 28 週~52 週:106 例, 52 週を超えて投与された患者は 153 例であった。また, 28 週間投与した症例は 358 例であり, ガイドラインの必要例数である 300 例を満たしている。100 週を超えて投与された患者は 56 例であった(2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 参照)。

MTX 効果不十分例に本剤と MTX を併用投与した症例 233 例のうち安全性解析対象となったのは 232 例(TM・TM 群 164 例及び PM・TM 群 68 例)であり, 中止又は終了した症例の投与期間は, 0~8 週:11 例, 8 週~16 週:8 例, 16 週~28 週:72 例, 28 週~52 週 141 例であった(2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 参照)。

### 2.5.5.5 比較的良好に見られる重篤でない有害事象

#### 2.5.5.5.1 比較試験及び MTX 併用試験(24 週)における集計

発現率 5%以上の比較的良好にみられた有害事象を, 比較対照群がある比較試験(単独投与試験)及び MTX 併用試験(24 週)について集計し, SOC 又は HLG ごとに表 2.5.5-15 及び表 2.5.5-16 に示した。

なお, MedDRA 集計による PT の記載は, 表中では正式名で, 本文中では一部省略形(NAG, 血中 ALP, ALT, AST, GGTP,  $\beta_2$ -MG)を用いて記載した。

#### (1) 感染症および寄生虫症

比較試験の発現率 5%以上の有害事象として, 鼻咽頭炎は T-614 群 17.6%, SASP 群 12.2% 及びプラセボ群 16.2%に認められた。T-614 群で因果関係は全て否定された。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象は, 鼻咽頭炎が TM 群 17.1%及び PM 群 15.9%に認められた。因果関係を否定できないものは TM 群では 4.9%であった。

#### (2) 胃腸障害

比較試験の発現率 5%以上の有害事象は, T-614 群では上腹部痛 6.9%, 口内炎 6.9%, 悪心 5.3%, プラセボ群では腹部不快感 5.9%が認められ, SASP 群では認められなかった。そのうち因果関係を否定できないものは T-614 群では上腹部痛 4.6%, 口内炎 3.8%, 悪心 1.5%であった。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象として, 口内炎が TM 群 6.7%及び PM 群 2.3%に認められた。因果関係を否定できないものは TM 群では 4.9%であった。

#### (3) 皮膚および皮下組織障害

比較試験の発現率 5%以上の有害事象は, T-614 群及びプラセボ群では認めなかったが, SASP 群では発疹が 17.0%, そう痒症 6.8%が認められた。因果関係を否定できないものは T-614 群では発疹 1.5%, そう痒症 0.8%であった。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象は, TM 群及び PM 群で認めなかった。

## (4) 一般・全身障害および投与部位の状態

比較試験の発現率 5%以上の有害事象は、T-614 群及びプラセボ群では認めなかったが、SASP 群では発熱が 8.8%に認められた。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象は、TM 群及び PM 群で認めなかった。

## (5) 酵素検査 NEC

比較試験の発現率 5%以上の有害事象は、T-614 群では NAG 増加 28.2%, 血中 ALP 増加 15.3%, SASP 群では NAG 増加 28.6%, 血中 ALP 増加 6.1%, プラセボ群では NAG 増加 30.9%であった。因果関係を否定できないものは T-614 群では NAG 増加 9.2%, 血中 ALP 増加 11.5%であった。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象は、TM 群及び PM 群で認めなかった。

## (6) 血液学的検査

比較試験の発現率 5%以上の有害事象は、T-614 群では好酸球数減少 6.1%, リンパ球数減少 16.8%, 単球数減少 6.9%, SASP 群では好酸球数減少 10.2%, リンパ球数減少 15.6%, 単球数減少 5.4%, プラセボ群では好酸球数減少 5.9%, リンパ球数減少 8.8%, 白血球数増加 5.9%であった。そのうち因果関係を否定できないものは T-614 群でリンパ球数減少 3.1%, 白血球数増加 2.3%であった。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象として、リンパ球数減少が TM 群 14.0%及び PM 群 9.1%であった。因果関係を否定できないものは TM 群では 7.3%であった。

## (7) 肝胆道系検査

比較試験の発現率 5%以上の有害事象は、T-614 群では ALT 増加 20.6%, AST 増加 17.6%及び GGTP 増加 21.4%が認められ、SASP 群では ALT 増加 9.5%, AST 増加 10.9%, GGTP 増加 6.1%であり、プラセボ群では 5%以上の有害事象はなかった。因果関係を否定できないものは T-614 群では ALT 増加 16.8%, AST 増加 14.5%, GGTP 増加 13.0%であった。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象は、TM 群では ALT 増加 5.5%, AST 増加 9.8%であり、PM 群では ALT 増加 8.0%, AST 増加 5.7%であった。因果関係を否定できないものは TM 群では ALT 増加 5.5%, AST 増加 9.1%, PM 群では ALT 増加 5.7%, AST 増加 4.5%であった。

## (8) 蛋白および化学的検査 NEC

比較試験の発現率 5%以上の有害事象は、T-614 群では尿中 $\beta_2$ -MG 増加 19.1%, SASP 群では $\beta_2$ -MG 増加 13.6%, 尿中 $\beta_2$ -MG 増加 23.8%, プラセボ群では $\beta_2$ -MG 増加 10.3%, 尿中 $\beta_2$ -MG 増加 22.1%であった。そのうちで因果関係を否定できないものは T-614 群では尿中 $\beta_2$ -MG 増加 9.2%であった。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象は、TM 群では $\beta_2$ -MG 増加 7.9%, 尿中 $\beta_2$ -MG 増加 6.7%であり、PM 群では 5%以上の有害事象は認めなかった。因果関係を否定できないものは TM 群では $\beta_2$ -MG 増加 3.0%, 尿中 $\beta_2$ -MG 増加 4.9%であった。

## (9) 腎尿路系検査および尿検査

比較試験の発現率 5%以上の有害事象は、T-614 群では血中尿素増加が 12.2%, 尿中赤血球陽性 9.9%, 尿中白血球陽性 16.0%, 尿円柱 6.1%, 尿沈渣陽性 8.4%, 尿中蛋白陽性 5.3%で

あり、因果関係が否定できないものはそれぞれ 3.1%, 2.3%, 4.6%, 1.5%, 1.5%, 1.5%であった。SASP 群では発現率 5%以上の有害事象は、血中尿素増加 6.8%, 尿中赤血球陽性 10.9%, 尿中白血球陽性 11.6%, 尿円柱 6.1%, 尿中蛋白陽性 9.5%, プラセボ群では尿中赤血球陽性 8.8%, 尿中白血球陽性 11.8%, 尿円柱 10.3%, 尿沈渣陽性 5.9%であった。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象は、TM 群及び PM 群で認めなかった。

#### (10) 水分、電解質および無機質検査

比較試験の発現率 5%以上の有害事象は、T-614 群では血中鉄減少が 32.1%に認められたが、SASP 群(26.5%)及びプラセボ群(35.3%)も同様であり、原疾患である RA に基づくものがほとんどであると考えられた。

MTX 併用試験(24 週)の発現率 5%以上の有害事象は、血中鉄減少で TM 群 21.3%, PM 群 18.2%であった。因果関係を否定できないものは TM 群 9.1%, PM 群 5.7%であった。

#### (11) 呼吸器、胸郭および縦隔障害

発現率 5%以上の有害事象として、上気道の炎症が MTX 併用試験(24 週)で TM 群 5.5%(軽度～中等度)であり、因果関係を否定できないものは 2.4%であった。なお、比較試験では上気道の炎症は 5%未満(発現率:2.3%)であった。

以上より T-614 群では SASP 群と比較して、胃腸障害(上腹部痛、悪心、口内炎)、肝胆道系検査値(AST, ALT, GGTP)異常及び血中尿素増加が多く、発疹及び発熱が少ない結果であった。鼻咽頭炎、好酸球数減少、単球数減少、白血球数増加、尿円柱、NAG、尿中 $\beta_2$ -MG、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性及び尿沈渣陽性はプラセボ群においても同様な発現率を示していることから RA の病態又は併用薬(NSAID もしくは副腎皮質ホルモン等)の影響が考えられた。

単独投与試験の全試験(798 例, 52 週及び 100 週集計)、長期投与試験(比較試験の T-614 群を含む)の安全性解析対象症例(529 例)に関しても、上記項目では同様な傾向が認められた(表 2.5.5-17)。

MTX 併用試験(24 週)では、比較的好くみられた有害事象のうち TM 群の発現率が PM 群より 2%以上高かった有害事象は、上気道の炎症、口内炎、リンパ球数減少、AST 増加、 $\beta_2$ -MG 増加、尿中 $\beta_2$ -MG 増加、血中鉄減少であった。MTX併用試験(24 週)と単独投与試験の比較試験(表 2.5.5-15)及び長期投与試験(28 週)(表 2.5.5-17)の有害事象発現率はほぼ同様であり、大きな違いがみられなかったことから本剤と MTX との併用により有害事象が増加する可能性は低いと考えられた。

MTX 併用試験(52 週)の TM・TM 群 164 例及び PM・TM 群 68 例において発現率 5%以上の比較的好くみられた有害事象について、PT ごとに発現例数と発現率を表 2.5.5-18 に示した。

MTX 併用試験(52 週)の TM・TM 群(164 例)で 5%以上発現した有害事象のうち長期投与試験の 52 週集計(385 例)より発現率が 2%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎 31.7%(52 例)、上気道の炎症 12.2%(20 例)、口内炎 11.0%(18 例)、背部痛 6.7%(11 例)及び咽頭炎 6.1%(10 例)であった。また、MTX 併用試験(24 週)では発現率 5%以上の有害事象として抽出されなかったが GGTP 増加、血中尿素増加、下痢、背部痛、咽頭炎及び発疹が MTX 併用試験(52 週)で新たに抽出された。これら MTX 併用試験(52 週)において新たに抽出された事象はいずれも MTX 併用試験(24 週)の TM 群で認められており(1.8~4.3%)、MTX 併用試験(52 週)で新たに発現したものではなかった。

MTX 併用試験(52 週)の PM・TM 群で発現率 5%以上の有害事象として抽出された有害事象の発現率は、MTX 併用試験(24 週)の TM 群とほぼ同様であった。

表 2.5.5-15 比較試験(5%以上の有害事象)

SOC, HLGT PT	因果関係	T-614 群(131 例)		SASP 群(147 例)		プラセボ群(68 例)	
		有害事象		有害事象		有害事象	
		全体	因果関係否定できない	全体	因果関係否定できない	全体	因果関係否定できない
<b>感染症および寄生虫症</b>							
鼻咽頭炎		23(17.6)		18(12.2)		11(16.2)	
<b>胃腸障害</b>							
腹部不快感		6(4.6)	3(2.3)	5(3.4)	1(0.7)	4(5.9)	1(1.5)
上腹部痛		9(6.9)	6(4.6)	6(4.1)	2(1.4)	1(1.5)	1(1.5)
悪心		7(5.3)	2(1.5)	3(2.0)	1(0.7)	1(1.5)	1(1.5)
口内炎		9(6.9)	5(3.8)	6(4.1)	1(0.7)	1(1.5)	1(1.5)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>							
発疹		5(3.8)	2(1.5)	25(17.0)	17(11.6)	2(2.9)	1(1.5)
そう痒症		6(4.6)	1(0.8)	10(6.8)	5(3.4)	2(2.9)	
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>							
発熱		3(2.3)	1(0.8)	13(8.8)	11(7.5)	3(4.4)	
<b>酵素検査 NEC</b>							
β-N アセチル-D-グルコサミナーゼ増加		37(28.2)	12(9.2)	42(28.6)	17(11.6)	21(30.9)	8(11.8)
血中アルカリホスファターゼ増加		20(15.3)	15(11.5)	9(6.1)	7(4.8)	2(2.9)	1(1.5)
<b>血液学的検査(血液型検査を含む)</b>							
好酸球数減少		8(6.1)		15(10.2)		4(5.9)	
リンパ球数減少		22(16.8)	4(3.1)	23(15.6)	4(2.7)	6(8.8)	
単球数減少		9(6.9)		8(5.4)	1(0.7)	3(4.4)	
白血球数増加		6(4.6)	3(2.3)	3(2.0)	1(0.7)	4(5.9)	1(1.5)
<b>肝胆道系検査</b>							
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加		27(20.6)	22(16.8)	14(9.5)	12(8.2)	1(1.5)	1(1.5)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加		23(17.6)	19(14.5)	16(10.9)	12(8.2)	3(4.4)	3(4.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		28(21.4)	17(13.0)	9(6.1)	7(4.8)	2(2.9)	2(2.9)
<b>蛋白および化学的検査 NEC</b>							
β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加		5(3.8)	2(1.5)	20(13.6)	6(4.1)	7(10.3)	2(2.9)
尿中β <sub>2</sub> 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)
<b>腎尿路系検査および尿検査</b>							
血中尿素増加		16(12.2)	4(3.1)	10(6.8)	1(0.7)	1(1.5)	
尿中赤血球陽性		13(9.9)	3(2.3)	16(10.9)	4(2.7)	6(8.8)	2(2.9)
尿中白血球陽性		21(16.0)	6(4.6)	17(11.6)	1(0.7)	8(11.8)	
尿円柱		8(6.1)	2(1.5)	9(6.1)	4(2.7)	7(10.3)	3(4.4)
尿沈渣陽性		11(8.4)	2(1.5)	7(4.8)		4(5.9)	
尿中蛋白陽性		7(5.3)	2(1.5)	14(9.5)	3(2.0)	1(1.5)	1(1.5)
<b>水分、電解質および無機質検査</b>							
血中鉄減少		42(32.1)	3(2.3)	39(26.5)	3(2.0)	24(35.3)	3(4.4)

発現例数(%)

(2.7.4 の併合表 2.7.4.4 及び 2.7.4.5 より抜粋, 改変)

表 2.5.5-16 MTX 併用試験 (24 週) (5%以上の有害事象)

SOC, HLGT PT	因果関係	T-614+MTX 群 (164 例)		プラセボ+MTX 群 (88 例)	
		有害事象		有害事象	
		全体	因果関係否 定できない	全体	因果関係否 定できない
<b>感染症および寄生虫症</b>					
鼻咽頭炎		28 (17.1)	8 (4.9)	14 (15.9)	4 (4.5)
咽頭炎		7 (4.3)	2 (1.2)	6 (6.8)	
<b>呼吸器, 胸郭および縦隔障害</b>					
上気道の炎症		9 (5.5)	4 (2.4)	2 (2.3)	1 (1.1)
<b>胃腸障害</b>					
口内炎		11 (6.7)	8 (4.9)	2 (2.3)	1 (1.1)
<b>血液学的検査 (血液型検査を含む)</b>					
リンパ球数減少		23 (14.0)	12 (7.3)	8 (9.1)	6 (6.8)
<b>肝胆道系検査</b>					
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加		16 (9.8)	15 (9.1)	5 (5.7)	4 (4.5)
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加		9 (5.5)	9 (5.5)	7 (8.0)	5 (5.7)
<b>蛋白および化学的検査 NEC</b>					
$\beta_2$ ミクログロブリン増加		13 (7.9)	5 (3.0)	2 (2.3)	2 (2.3)
尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加		11 (6.7)	8 (4.9)	1 (1.1)	
<b>水分, 電解質および無機質検査</b>					
血中鉄減少		35 (21.3)	15 (9.1)	16 (18.2)	5 (5.7)

発現例数 (%)

(2.7.4 の併合表 2.7.4.4 及び 2.7.4.5 より抜粋, 改変)

表 2.5.5-17 単独投与試験の全症例及び長期投与試験(5%以上の有害事象)

SOC, HLGT PT	因果関係	全症例(100週) (798例)		全症例(52週) (798例)		長期投与試験(28週) (529例) <sup>1)</sup>	
		有害事象		有害事象		有害事象	
		全体	因果関係 否定できない	全体	因果関係 否定できない	全体	因果関係 否定できない
<b>感染症および寄生虫症</b>							
鼻咽頭炎		127(15.9)	4(0.5)	111(13.9)	2(0.3)	72(13.6)	1(0.2)
<b>胃腸障害</b>							
腹部不快感		32(4.0)	20(2.5)	31(3.9)	19(2.4)	26(4.9)	16(3.0)
上腹部痛		53(6.6)	31(3.9)	50(6.3)	30(3.8)	28(5.3)	17(3.2)
悪心		51(6.4)	27(3.4)	47(5.9)	26(3.3)	26(4.9)	14(2.6)
口内炎		47(5.9)	27(3.4)	43(5.4)	26(3.3)	31(5.9)	20(3.8)
下痢		62(7.8)	19(2.4)	54(6.8)	19(2.4)	34(6.4)	12(2.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>							
発疹		57(7.1)	35(4.4)	55(6.9)	34(4.3)	39(7.4)	24(4.5)
<b>酵素検査 NEC</b>							
β-Nアセチル-D-グルコサミンダーゼ増加		226(28.3)	72(9.0)	214(26.8)	69(8.6)	157(29.7)	44(8.3)
血中アルカホスファターゼ増加		161(20.2)	119(14.9)	157(19.7)	119(14.9)	89(16.8)	65(12.3)
<b>消化管検査</b>							
便潜血陽性		139(17.4)	33(4.1)	127(15.9)	29(3.6)	88(16.6)	17(3.2)
<b>血液学的検査(血液型検査を含む)</b>							
リンパ球数減少		153(19.2)	23(2.9)	146(18.3)	22(2.8)	130(24.6)	15(2.8)
好塩基球数増加		40(5.0)	5(0.6)	35(4.4)	5(0.6)	31(5.9)	5(0.9)
白血球数増加		75(9.4)	12(1.5)	67(8.4)	14(1.8)	43(8.1)	7(1.3)
好酸球数減少		58(7.3)	0(0.0)	55(6.9)	0(0.0)	49(9.3)	0(0.0)
単球数減少		62(7.8)	3(0.4)	57(7.1)	3(0.4)	46(8.7)	2(0.4)
ヘモグロビン減少		51(6.4)	24(3.0)	44(5.5)	21(2.6)	19(3.6)	9(1.7)
好酸球数増加		49(6.1)	22(2.8)	48(6.0)	19(2.4)	36(6.8)	15(2.8)
<b>肝胆道系検査</b>							
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加		173(21.7)	148(18.5)	169(21.2)	146(18.3)	107(20.2)	89(16.8)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加		147(18.4)	132(16.5)	143(17.9)	128(16.0)	93(17.6)	80(15.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		113(20.7) <sup>2)</sup>	86(15.7) <sup>2)</sup>	111(20.3) <sup>2)</sup>	85(15.5) <sup>2)</sup>	104(19.7)	79(14.9)
総胆汁酸増加		73(19.0) <sup>3)</sup>	22(5.7) <sup>3)</sup>	66(17.1) <sup>3)</sup>	20(5.2) <sup>3)</sup>	49(12.7) <sup>3)</sup>	17(4.4) <sup>3)</sup>
<b>蛋白および化学的検査 NEC</b>							
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加		169(21.2)	59(7.4)	159(19.9)	58(7.3)	103(19.5)	36(6.8)
β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加		66(8.3)	18(2.3)	60(7.5)	16(2.0)	40(7.6)	10(1.9)
<b>腎尿路系検査および尿検査</b>							
血中尿素増加		111(13.9)	38(4.8)	100(12.5)	36(4.5)	65(12.3)	19(3.6)
尿中白血球陽性		142(17.8)	15(1.9)	132(16.5)	16(2.0)	98(18.5)	11(2.1)
尿中赤血球陽性		113(14.2)	16(2.0)	106(13.3)	14(1.8)	74(14.0)	11(2.1)
尿円柱		74(9.3)	11(1.4)	67(8.4)	11(1.4)	52(9.8)	9(1.7)
尿中蛋白陽性		71(8.9)	16(2.0)	64(8.0)	16(2.0)	40(7.6)	10(1.9)
尿沈渣陽性		70(8.8)	11(1.4)	63(7.9)	11(1.4)	47(8.9)	9(1.7)
<b>水分、電解質および無機質検査</b>							
血中鉄減少		245(30.7)	24(3.0)	232(29.1)	24(3.0)	199(37.6)	18(3.4)

1) 比較試験の T-614 群を含む

(2.7.4 の併合表 2.7.4.4 及び 2.7.4.5 より抜粋, 改変)

2) 測定対象例数: 547 例(比較試験, 長期投与試験及びトランスアミンナーゼ試験)

3) 測定対象例数: 385 例(長期投与試験)

発現例数(%)

表 2.5.5-18 主な有害事象発現率(5%以上)  
[MTX 併用試験(52 週)]

器官／有害事象	52 週 <sup>a)</sup>	24 週 <sup>b)</sup>
	T-614+MTX・ T-614+MTX <sup>c)</sup>	プラセボ+MTX・ T-614 <sup>1)</sup> +MTX <sup>d)</sup>
SOC, HLG PT	n=164	n=68
<b>感染症および寄生虫症</b>		
気管支炎	8(4.9)	5(7.4)
鼻咽頭炎	52(31.7)	15(22.1)
咽頭炎	10(6.1)	
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
上気道の炎症	20(12.2)	4(5.9)
<b>胃腸障害</b>		
腹部不快感	8(4.9)	4(5.9)
下痢	11(6.7)	2(2.9)
口内炎	18(11.0)	4(5.9)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
発疹	9(5.5)	2(2.9)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
背部痛	11(6.7)	1(1.5)
<b>臨床検査</b>		
<b>血液学的検査(血液型検査を含む)</b>		
リンパ球数減少	29(17.7)	7(10.3)
<b>肝胆道系検査</b>		
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	24(14.6)	5(7.4)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	27(16.5)	3(4.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15(9.1)	2(2.9)
<b>蛋白および化学的検査 NEC</b>		
β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	15(9.1)	5(7.4)
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	15(9.1)	4(5.9)
<b>腎尿路系検査および尿検査</b>		
血中尿素増加	13(7.9)	3(4.4)
<b>水分、電解質および無機質検査</b>		
血中鉄減少	43(26.2)	9(13.2)

発現例数(%) (2.7.4 の併合表 2.7.4.4 より抜粋, 改変)

n=安全性解析対象集団

a) T-614+MTX・T-614+MTX 群は治験薬投与開始以降 52 週までを集計した

b) プラセボ+MTX・T-614+MTX 群は治験薬投与 29 週目以降 52 週までを集計した

c) 用法用量: 25 mg 1 日 1 回 4 週→25mg 1 日 2 回 48 週

d) 治験薬投与 29 週目以降プラセボから T-614 に切り替え, T-614 の用法・用量は

25 mg 1 日 1 回 4 週→25mg 1 日 2 回 20 週

### 2.5.5.5.2 AST 又は ALT 増加について

本剤の臨床試験では特に AST 又は ALT 増加が多いことから、この機序解明のため、非臨床試験では以下の検討を行った。

- ・動物を用いた非臨床試験では AST 又は ALT の増加が認められなかったことより、ヒト特異的代謝物の産生の有無及びアセトアミノフェンなどで知られている肝細胞内高分子とのアダクト形成による可能性を検討した。しかし、ヒト特異的代謝物の存在は確認できず、アダクト形成も認められなかった(2.7.2.2.1.5 トランスアミナーゼ上昇の機序解明 参照)。
- ・凍結ヒト肝細胞の培養試験において、イグラチモド及び代謝物 M1, M2 を 2 週間曝露し、肝細胞障害性を評価するとともに、肝酵素上昇の機序としてフェノフィブラートで報告されている AST 及び ALT 遺伝子の発現上昇の有無について検討した。その結果、T-614 及びこれらの代謝物は直接的な肝細胞障害性を示さず、イグラチモド及び M2 が AST 遺伝子の発現誘導作用を示す可能性が示唆された(2.6.2.4.3 イグラチモド; 肝臓に対する作用及び 2.6.2.4.5 代謝物; 肝臓に対する作用 参照)。

以上のような非臨床試験の結果が得られているが、臨床試験でみられた AST 又は ALT の一過性の増加については、その発現機序を十分に解明できなかった。

そこで、臨床試験でみられた AST 又は ALT 増加の症例について、更に詳細な解析を行った。

申請する用法・用量(25 mg 錠を 1 日 1 回 4 週間投与後、1 日 2 回投与とする)で行った単独投与試験(漸増法試験、長期投与試験(比較試験の T-614 群を含む)、トランスアミナーゼ試験)では AST 又は ALT 増加が 28 週集計で 21.8%(134/616 例)、52 週集計で 22.7%(140/616 例)及び 100 週集計で 23.7%(146/616 例)の症例に認められたが(2.7.4 臨床的安全性、併合表 2.7.4.10 参照)、一過性で、投与の中止あるいは継続中に消失した。背景因子別で 10%以上の発現率の差がみられたのは 28 週集計では性別及び体重であり、男性(13.5%:15/111 例)より女性(23.6%:119/505 例)が高く、体重 40 kg 以上(21.3%:120/563 例)より 40 kg 未満(31.6%:12/38 例)で高かった。男女による発現率の差は 52 週及び 100 週集計でも同様であった。高齢者、肝機能検査値逸脱例、又は腎機能検査値逸脱例で特に高くなることはなかった(2.7.4 臨床的安全性、併合表 2.7.4.10 参照)。

また、40 kg 未満の低体重例で AST 又は ALT 増加の発現率が高かったことから血中の薬物濃度との関連性が考えられたが、トランスアミナーゼ試験から血中薬物濃度トラフ値が高値で推移することが AST 又は ALT 増加に関係することを示唆する知見は得られていない(2.7.3.2.7 トランスアミナーゼ試験 参照)。

長期投与試験では、投与開始から 28 週(比較試験の T-614 群を含む)までに AST 又は ALT 増加例が 22.3%(118/529 例)に認められ、投与の中止あるいは継続中に消失した。そのうち、投与を中止した症例は 25.4%(30/118 例)であり、AST 又は ALT 増加例の 74.6%(88/118 例)は投与を継続することができた(2.7.4.3 臨床検査値の評価 参照)。投与開始から 52 週までに 100 IU 以上の AST 又は ALT の増加を認めた 38 例のうち 17 例が投与を中止した。休薬や減量をした症例もあったが、21 例は次の検査で正常値に回復又は低下傾向であったことから投与を継続中に異常変動は消失又は軽快した。その後、AST 又は ALT の増加以外の理由で投与を中止した症例もあったが、52 週以降投与症例は 11 例であり、3 例は 100 週まで、4 例は 100 週以降も投与を継続した(2.7.4.3.1 AST 又は ALT 増加 参照)。長期投与(継続投与 100 週)試験では、投与開始 52 週から 100 週までに新たな AST 又は ALT の異常変動(増加)は 6 例(3 例の因果関係が否定できない)に認められたが、100 IU 以上のものはなかった。長期投与試験終了後の継続投与(100 週以降)では AST 又は ALT の異常変動(増加)は 7 例に認められた。因果関係が否定できなかった 3 例はいずれも

100 IU 以下の軽度であった(2.7.4.3.1 AST 又は ALT 増加 参照)。

肝疾患に対する感度と特異性の高い ALT と肝胆道疾患の重症度、予後判定に重要な血中ビリルビン増加との関係を症例数の多い長期投与試験の 28 週集計(比較試験の T-614 群を含む)で検討したところ、ALT 増加例(107/529 例)で血中ビリルビン増加を伴っていたのは 4 例で、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」[平成 4 年(1992 年)6 月 29 日、薬安第 80 号]によるグレード 2 が 1 例、グレード 1 が 3 例であった。ALT 増加には血中ビリルビン増加を伴わないものがほとんどであった(2.7.4.3 臨床検査値の評価 参照)。

なお、本剤単独投与試験の安全性解析対象 798 例のうち肝不全などの重篤な肝障害は報告されていない。

MTX 併用試験(24 週)の安全性解析対象 252 例における AST 又は ALT 増加は TM 群 10.4%(17/164 例)、PM 群 9.1%(8/88 例)であり、臨床的に重要と考えられる 100U 以上の AST 又は ALT 増加は TM 群 1.8%(3/164 例)、PM 群 2.3%(2/88 例)であったことから両群のトランスアミナーゼ上昇は同程度であると考えられた。AST 又は ALT 増加のいずれの症例も投与期間中に軽快又は回復し(添付資料 5.3.5.3.1.2 参照)、重篤な肝障害は報告されていない。本剤単独投与の比較試験(2.7.6.6 比較試験の概要の臨床検査値の評価 参照)及び長期投与試験(28 週集計)と比較して、MTX 併用試験(24 週)の本剤と MTX との併用で、AST 又は ALT 増加の発現率や程度が高くなることはなかった。ALT 増加例(9 例)で血中ビリルビン増加を伴っていたのは 1 例(グレード 1)で、投与継続中にいずれの異常値も消失した(添付資料 5.3.5.3.1.2 参照)。

MTX 併用試験(52 週)の安全性解析対象 232 例における AST 又は ALT 増加は TM・TM 群で 18.9%(31/164 例)であり、臨床的に重要と考えられる 100U 以上の AST 又は ALT 増加は 4.9%(8/164 例)であった。本剤単独投与の長期投与試験(52 週)と比較して、MTX 併用試験(52 週)の本剤と MTX との併用で、AST 又は ALT 増加の発現率や程度が高くなることはなかった。PM・TM 群では AST 又は ALT 増加は 7.4%(5/68 例)で、100 U 以上の AST 又は ALT 増加は 1.5%(1/68 例)であり、MTX 併用試験(24 週)の TM 群とほぼ同程度であった(添付資料 5.3.5.3.1.4 参照)。

TM・TM 群及び PM・TM 群で AST 又は ALT 増加により中止した症例は TM・TM 群 1 例であり、軽快したことを確認した。それ以外は休薬又は継続投与中に回復又は軽快した(添付資料 5.3.5.3.1.4 参照)。重篤な肝障害は認められなかった。

MTX 併用試験(52 週)では 24 週以降に ALT 増加は 15 例発現したが血中ビリルビン増加を伴った ALT 増加は認められず、いずれの異常値も投与中止、休薬又は投与継続中に回復又は軽快した(添付資料 5.3.5.3.1.4 参照)。

これらのことから、本剤と MTX の併用により肝障害のリスクが著しく高くなる可能性は低いと考えられた。

(1)「長期投与試験」(単独投与)における、AST 又は ALT の上昇の発現開始時期、異常値の極値及びその時期等について

長期投与試験(529 例)において 28 週までに AST 又は ALT が異常変動(増加)を示した症例は 118 例あった。そのうち、投与を中止、又は休薬した症例は 25.4%(30/118 例)であった(2.7.4.3 臨床検査値の評価 参照)。すなわち、AST 又は ALT が異常変動を示した症例のうち 74.6%(88/118 例)は本剤を継続投与中に異常変動が消失した。

また、比較試験からの症例を除いた長期投与試験の新規群(385 例)において 28 週までに AST 又は ALT が異常変動(増加)を示した症例は 23.4%(90/385 例)あった。28 週以降 52 週までに新たに異常変動(増加)を示した症例は 6 例で、52 週までに異常変動を示したのは全体で 24.9%(96/385 例)であった。28 週以降に異常変動(増加)を示した 6 例のうち 1 例の極値(最大)

は 100 IU 以上 (AST: 123 IU, ALT: 143 IU) であったが、他の 5 例は 35~63 IU であった。6 例とも投与を中止することなく、投与継続中に異常変動は消失した。

以上のように AST 又は ALT の異常変動 (増加) のほとんどは 28 週までに認められていることから、以後、断りがない限り、症例の多い 28 週までの長期投与試験 (529 例) について述べる。28 週までの長期投与試験 (529 例) において AST 又は ALT が異常変動を示した 118 例について検討したところ以下のような傾向があった。

- 1) AST と ALT は両方が異常変動を示す例が多く、AST 又は ALT 増加全体の 69%、中止例でも 93% であった (表 2.5.5-19, 表 2.5.5-20)。

表 2.5.5-19 AST 又は ALT の異常変動発現例数

	AST(+)	AST(-)	合計(例)
ALT(+)	82(69)	25(21)	107
ALT(-)	11(9)	—	11
合計(例)	93	25	118

例 (%)

(追加解析)

+: 異常変動発現, -: 異常変動発現なし

表 2.5.5-20 投与中止例 (休薬例を含む) の AST 又は ALT の異常変動発現例数

	AST(+)	AST(-)	合計(例)
ALT(+)	28(93)	2(7)	30
ALT(-)	0	—	0
合計(例)	28	2	30

例 (%)

(追加解析)

+: 異常変動発現, -: 異常変動発現なし

- 2) AST と ALT 異常変動発現日は同じ日であることが多く、AST 又は ALT の増加全体の 84% であった (表 2.5.5-21)。

表 2.5.5-21 AST と ALT の異常変動発現日の関係

発現時期	例数
ALT が先に発現	7(9)
ALT と同日に発現	69(84)
ALT が後に発現	6(7)
合計(例)	82

例 (%)

(追加解析)

- 3) AST 又は ALT 異常変動発現日が、投与開始後 8 週間以内である例は AST 又は ALT 増加全体の 80% 以上であった (表 2.5.5-22 及び表 2.5.5-23)。

表 2.5.5-22 AST の異常変動発現時期 (週)

投与開始後	中止例(例)	中止例累積	継続例(例)	継続例累積	合計(例)	合計累積
- 2 週以内	1	1(4)	3	3(5)	4	4(4)
2 週超 - 4 週以内	7	8(29)	22	25(38)	29	33(35)
4 週超 - 6 週以内	12	20(71)	20	45(69)	32	65(70)
6 週超 - 8 週以内	3	23(82)	12	57(88)	15	80(86)
8 週超 - 12 週以内	0	23(82)	2	59(91)	2	82(88)
12 週超 -	5	28(100)	6	65(100)	11	93(100)
合計(例)	28	—	65	—	93	—

例 (%)

(追加解析)

表 2.5.5-23 ALT の異常変動発現時期(週)

投与開始後	中止例(例)	中止例累積	継続例(例)	継続例累積	合計(例)	合計累積
— 2週以内	2	2(7)	4	4(5)	6	6(6)
2週超—4週以内	7	9(30)	23	27(35)	30	36(34)
4週超—6週以内	11	20(67)	20	47(61)	31	67(63)
6週超—8週以内	5	25(83)	21	68(88)	26	93(87)
8週超—12週以内	1	26(87)	5	73(95)	6	99(93)
12週超—	4	30(100)	4	77(100)	8	107(100)
合計(例)	30	—	77	—	107	—

例(%)

(追加解析)

4) AST 又は ALT 異常変動は発現日に極値(最大)を示すことが多く、発現日に極値を示す例は AST が 81%, ALT が 78%であった(表 2.5.5-24)。

表 2.5.5-24 AST 又は ALT の異常変動発現日と極値(最大)の時期

	AST	ALT
発現日と同日	75(81)	83(78)
14日以内	10(11)	16(15)
14日超—28日以内	2(2)	2(2)
28日超	6(6)	6(6)
合計(例)	93	107

例(%)

(追加解析)

5) AST 又は ALT が極値(最大)を示してから、28日(4週)以内に消失する例は、中止例又は継続例で 57~77%であり、56日(8週)以内には 91~97%が消失した。極値から消失までの平均日数は、AST の中止例では 28.3日、継続例では 28.8日、ALT の中止例では 33.3日、継続例では 34.4日であった(表 2.5.5-25, 表 2.5.5-26)。投与中止例と投与継続例の間には極値から消失までの日数の差は認められなかった。

表 2.5.5-25 AST の極値(最大)から消失までの日数

AST	中止例(例)	中止例累積	継続例(例)	継続例累積	合計(例)	合計累積
— 7日以内	3	3(11)	3	3(5)	6	6(6)
7日超—14日以内	7	10(36)	21	24(37)	28	34(37)
14日超—21日以内	3	13(46)	6	30(46)	9	43(46)
21日超—28日以内	3	16(57)	20	50(77)	23	66(71)
28日超—35日以内	4	20(71)	3	53(82)	7	73(78)
35日超—42日以内	5	25(89)	6	59(91)	11	84(90)
42日超—49日以内	1	26(93)	1	60(92)	2	86(92)
49日超—56日以内	1	27(96)	1	61(94)	2	88(95)
56日超—	1	28(100)	4	65(100)	5	93(100)
合計(例)	28	—	65	—	93	—
平均日数(日)	28.3	—	28.8	—	28.6	—

例(%)

(追加解析)



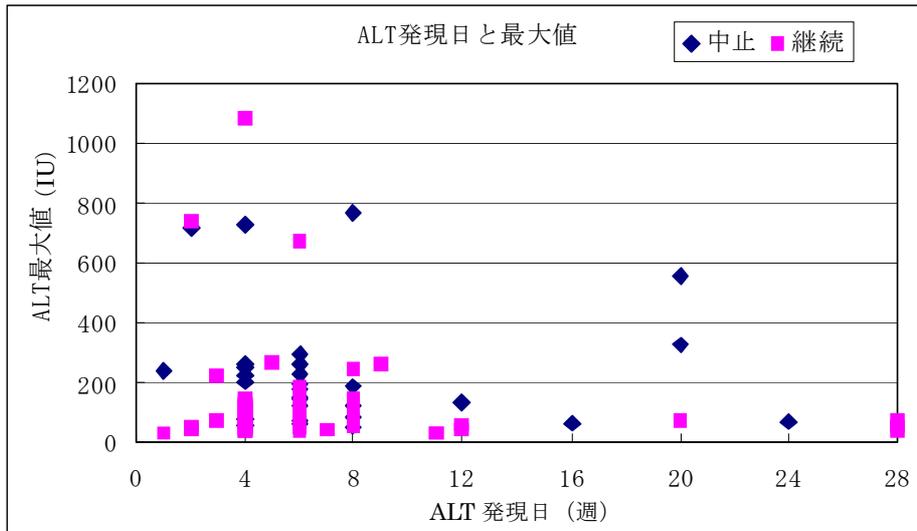


図 2.5.5-2 ALT 発現日と極値(最大)の散布図  
(追加解析(中止:30例, 継続:77例))

7) AST 又は ALT が異常変動を示した症例のうち, GGTP も異常変動を示した症例は 52%であった(表 2.5.5-27)。

表 2.5.5-27 AST 又は ALT と GGTP の異常変動発現例数

	AST 又は ALT (+)	AST 及び ALT (-)	合計 (例)
GGTP (+)	76 (52)	28 (19)	104
GGTP (-)	42 (29)	—	42
合計 (例)	118	28	146

例 (%) (追加解析)  
+: 異常変動発現, -: 異常変動発現なし

8) AST 又は ALT の異常変動発現日と GGTP の異常変動発現日は同じ日であることが多く, ASTとGGTP又はALTとGGTPがともに異常変動を示した症例のそれぞれ81%にみられた。この傾向は AST 又は ALT の極値(最大)が 100 IU 以上を示した症例でも同様に, AST と GGTP 又は ALT と GGTP がともに異常変動を示した症例のそれぞれ 85%又は 83%にみられた(表 2.5.5-28及び表 2.5.5-29)。

表 2.5.5-28 AST 又は ALT と GGTP の異常変動発現日の関係

	AST	ALT
GGTP が先に発現	5 (8)	7 (10)
GGTP と同日に発現	52 (81)	59 (81)
GGTP が後に発現	7 (11)	7 (10)
合計 (例)	64	73

例 (%) (追加解析)

表 2.5.5-29 AST 又は ALT の最大値 100 IU 以上と GGTP の異常変動発現日の関係

	AST	ALT
GGTP が先に発現	2(5)	2(5)
GGTP と同日に発現	35(85)	35(83)
GGTP が後に発現	4(10)	5(12)
合計	41	42

例(%)

(追加解析)

以上のように、肝酵素の異常変動の多くは発現日に極値(最大)に達する。極値(最大)を示した後、28日(4週)以内で消失する例は投与中止又は投与継続いずれにおいても57~77%であり、56日(8週)以内には91~97%が消失した(56日(8週)以上持続した症例は3~9%であった)。同様に、28週以降に認められた肝酵素の異常変動でも5/6例は発現日に極値(最大)を示し、56日(8週)以内には4/6例が消失した。

すべての症例において肝酵素異常変動の回復を確認した。

表 2.5.5-30に示すように投与を中止した症例でも、肝酵素の異常変動発現は、本剤の投与中止後28日(4週)以内に57~61%が、56日(8週)以内には96~97%が消失し、56日(8週)以上持続した症例は3~4%であった。

表 2.5.5-30 投与中止日から消失までの日数

	AST(例)	累積	ALT(例)	累積
— 7日以内	6	6(21)	3	3(10)
7日超—14日以内	4	10(36)	7	10(33)
14日超—21日以内	5	15(54)	3	13(43)
21日超—28日以内	2	17(61)	4	17(57)
28日超—35日以内	1	18(64)	1	18(60)
35日超—42日以内	7	25(89)	7	25(83)
42日超—49日以内	1	26(93)	3	28(93)
49日超—56日以内	1	27(96)	1	29(97)
56日超—	1	28(100)	1	30(100)
合計(例)	28	—	30	—

例(%)

(追加解析)

なお、本剤単独投与試験の全試験において因果関係が否定できないAST又はALTの増加が100週までに20.4%(163/798例)に認められ、そのうち84.7%(138/163例)は投与開始後8週間以内に発現した(表 2.5.5-31)。

表 2.5.5-31 因果関係が否定できないAST又はALT増加の発現時期

発現時期	AST 又は ALT 増加	
	発現例数(例)	(%)
— 8週以内	138	84.7
8週超 — 28週以内	18	11.0
28週超 — 52週以内	4	2.5
52週超 — 100週以内	3	1.8
合計	163	—

n=163

(追加解析)

MTX 併用試験 (24 週) では, AST 又は ALT 増加の発現時期は 8 週超 - 12 週以内が最も多く, 12 週以内で 70.6% (12/17 例) が発現した。因果関係が否定できない AST 又は ALT 増加の発現時期も同様に 12 週以内で 75.0% (12/16 例) が発現した (表 2.5.5-32)。

表 2.5.5-32 MTX 併用試験 (24 週) の AST 又は ALT 増加の発現時期

		AST 又は ALT 増加	因果関係が否定できない AST 又は ALT 増加
発現率		10.4% (17/164 例)	9.8% (16/164 例)
発 現 時 期	-4 週以内	2 (11.8)	2 (12.5)
	4 週超 - 8 週以内	3 (17.6)	3 (18.8)
	8 週超 - 12 週以内	7 (41.2)	7 (43.8)
	12 週超 - 16 週以内	1 (5.9)	1 (6.3)
	16 週超 - 20 週以内	2 (11.8)	1 (6.3)
	20 週超 - 24 週以内	2 (11.8)	2 (12.5)
合計		17	16

AST 又は ALT 増加例数 (割合%)

発現時期別の集計結果は, AST 又は ALT 増加の全期間の発現例数に対する割合 (%)

(添付資料 5.3.5.3.1.2 より抜粋, 改変)

(2) 「MTX 併用試験」における, AST 又は ALT 増加の発現率と発現時期

単独投与試験 [比較試験 (28 週) あるいは長期投与試験 (52 週)] と MTX 併用試験で AST 又は ALT 増加の発現率と発現時期を比較した。

比較試験における AST 又は ALT 増加の発現率は, T-614 群 21.4%, プラセボ群 4.4% であり, T-614 群で高かった。一方, MTX 併用試験 (24 週) の AST 又は ALT 増加の発現率は, TM 群 10.4%, PM 群 9.1% であり, 両群に大きな差はなく, TM 群の AST 又は ALT 増加の発現率は T-614 単独投与試験の発現率より低かった (表 2.5.5-33)。

比較試験においては T-614 群では, AST 又は ALT 増加の発現の 89.3% が投与開始後 8 週以内に認められ, 8 週以降の発現はほとんどみられなかった。MTX 併用試験 (24 週) の TM 群では, 12 週以内で 70.6% (12/17 例) が発現した。 (表 2.5.5-33)。

表 2.5.5-33 AST 又は ALT 増加の発現率と発現時期 [比較試験, MTX 併用試験]

		比較試験 (28 週)		MTX 併用試験 (24 週)	
		T-614 群 (n = 131)	プラセボ群 (n = 68)	T-614 + MTX 群 (n = 164)	プラセボ + MTX 群 (n = 88)
有害事象発現率 (発現例数)		21.4% (28/131 例)	4.4% (3/68 例)	10.4% (17/164 例)	9.1% (8/88 例)
発 現 時 期	-4 週以内	8 (28.6)	1 (33.3)	2 (11.8)	3 (37.5)
	4 週超 - 8 週以内	17 (60.7)	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (37.5)
	8 週超 - 12 週以内	0 (0.0)	1 (33.3)	7 (41.2)	1 (12.5)
	12 週超 - 16 週以内	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
	16 週超 - 20 週以内	1 (3.6)	1 (33.3)	2 (11.8)	1 (12.5)
	20 週超 - 24 週以内	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
	24 週超 - 28 週以内	1 (3.6)	0 (0.0)	-	-
合計		28	3	17	8

AST 又は ALT 増加例数 (割合%)

(添付資料 5.3.5.3.1.4 より抜粋, 改変)

発現時期別の集計結果は AST 又は ALT 増加の全期間の発現例数に対する割合 (%)

長期投与試験(52週)におけるAST又はALT増加の発現率は24.9%であった。投与開始後8週以内に81.3%のAST又はALT増加の発現が認められた。一方、MTX併用試験(52週)のAST又はALT増加の発現率は、TM・TM群18.9%であった。52週間投与でみると、TM・TM群のAST又はALT増加の発現率は投与8～12週で最も高かったが、投与12週以内に発現したのは40%未満であり、12週以降も発現が認められた(表2.5.5-34)。

AST又はALT増加の発現率、特に臨床的に問題と考えられる100IU以上のAST又はALT増加の発現率は単独投与試験よりMTX併用試験で低く、本剤とMTXとの併用で肝障害のリスクが著しく増加する可能性は低いと考えられる(2.7.4の併合表2.7.4.2参照)。

表 2.5.5-34 AST 又は ALT 増加の発現時期[長期投与試験, MTX 併用試験]

		長期投与試験 (52週, n = 385)		MTX 併用試験 <sup>a)</sup> (52週, n = 164)	
		有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現率 (発現例数)		24.9% (96/385例)	20.8% (80/385例)	18.9% (31/164例)	16.5% (27/164例)
発 現 時 期	— 2週以内	9(9.4)	6(7.5)	2(6.5)	2(7.4)
	2週超—4週以内	27(28.1)	23(28.8)	0(0.0)	0(0.0)
	4週超—6週以内	26(27.1)	25(31.3)	2(6.5)	2(7.4)
	6週超—8週以内	16(16.7)	14(17.5)	1(3.2)	1(3.7)
	8週超—12週以内	5(5.2)	3(3.8)	7(22.6)	7(25.9)
	12週超—16週以内	2(2.1)	2(2.5)	1(3.2)	1(3.7)
	16週超—20週以内	3(3.1)	1(1.3)	2(6.5)	1(3.7)
	20週超—24週以内	0(0.0)	0(0.0)	2(6.5)	2(7.4)
	24週超—28週以内	2(2.1)	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
	28週超—32週以内	0(0.0)	0(0.0)	4(12.9)	4(14.8)
	32週超—36週以内	2(2.1)	1(1.3)	1(3.2)	1(3.7)
	36週超—40週以内	0(0.0)	0(0.0)	2(6.5)	1(3.7)
	40週超—44週以内	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	1(3.7)
	44週超—48週以内	1(1.0)	1(1.3)	2(6.5)	2(7.4)
	48週超—52週以内	3(3.1)	2(2.5)	3(9.7)	2(7.4)
52週超—	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	
合計		96	80	31	27

AST 又は ALT 増加例数(割合%)

(添付資料 5.3.5.3.1.4 より抜粋, 改変)

発現時期別の集計結果は、AST 又は ALT 増加の全期間の発現例数に対する割合(%)

a) TM・TM 群

## (3) 肝障害リスクについての類薬との比較

本剤と類薬との比較を①比較試験, ②情報公開資料, ③国内添付文書で行った。

## 1) 比較試験時の SASP との比較

SASP を対照とした本剤の比較試験における有害事象発現率は、T-614 群 94.7%(124/131例), SASP 群 91.2%(134/147例), 治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は、T-614 群 49.6%(65/131例), SASP 群 49.0%(72/147例)であり、いずれも T-614 群と SASP 群で発現率に有意な差を認めなかった(2.7.3.2.5 比較試験, 表 2.7.3-71 及び 2.7.3-72 参照)。しかし、肝に関する有害事象は、T-614 群で発現頻度が高く(表 2.5.5-35), SASP 群は皮膚及び皮下組織障害の有害事象発現率が高値を示した(2.7.3.2.5 比較試験, 表 2.7.3-73 参照)。T-614 群でみられた重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定できなかったのは 7 例であり、AST 増加及び ALT 増加を含む臨床検査値の異常変動が 3 例(1 例に黄疸 NOS 発現)並びに胃潰瘍、間質性肺炎、変色便及び発熱が各 1 例にみられた(2.7.3.2.5 比較試験, 表 2.7.3-74 参照)。SASP 群でみられた重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定できなかったものは、発熱・嘔吐 NOS・皮膚炎 NOS・白血球減少・AST 増加・ALT 増加, 発熱・皮膚炎 NOS 及び白血球減少・好中球数減少の 3 例であった(2.7.3.2.5 比較試験, 表 2.7.3-74 参照)。

以上、本剤と SASP で発現した有害事象のプロファイルは異なっており、本剤は SASP に比べて皮膚障害は少ないものの、肝に関する有害事象は、T-614 群では SASP 群に比べて高い発現率を示した(2.7.4 の併合表 2.7.4.4 参照)。

表 2.5.5-35 本剤と SASP の肝に関する有害事象の発現率(比較試験)

有害事象	比較試験	
	本剤 n=131	SASP n=147
ALT (GPT) 増加	20.6% (27)	9.5% (14)
AST (GOT) 増加	17.6% (23)	10.9% (16)
GGTP 増加	21.4% (28)	6.1% (9)
血中 AI-P NOS 増加	15.3% (20)	6.1% (9)
血中ビリルビン増加	0.8% (1)	0%
黄疸 NOS	0.8% (1)	0%

( )内の数値は例数 (添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.b-1 より抜粋, 改変)

## 2) 情報公開資料による類薬との比較

2003 年 4 月に承認された LEF の情報公開資料から国内で実施された用量設定試験及び長期投与試験においてみられた肝酵素上昇の発現率を抜粋し、本剤の比較試験及び全試験での有害事象発現率との比較を、表 2.5.5-36 に示した。比較する資料としては、本剤の有害事象の取扱い基準と類似していると考えられた LEF の肝機能検査値における異常値発現率<sup>52)</sup>とした。比較する症例数ができるだけ多数となるように、LEF の用量設定試験(28 週)と長期投与試験(52 週)の症例を合算した。本剤の全試験での結果については投与期間が 6~52 週(798 例中 529 例が 28~52 週)であること及び、本剤の比較試験の結果との比較についても、本剤は長期投与試験において 28 週以降副作用発現率の増加が少ないという結果が得られていることから結果の比較は可能であると考えた。

患者背景について LEF の国内用量設定試験の 20 mg 群及び長期投与試験と、本剤比較試験を比較した(表 2.5.5-37)結果、合併症ありの症例の割合が LEF の群で高かった。しかし、本剤全試験での合併症ありの症例は 57.4%(2.7.4.5.2.1 合併症の有無 参照)と LEF の国内用量設定試験 60.3%と大差はなく、患者背景の違いが本剤及び LEF の有害事象の発現に与える影響は少ないと考えた。

国内の申請用法・用量による発現率で比較すると、LEF は本剤に比べ、ALT, AST, GGTP, 血中 AI-P NOS 及び血中ビリルビン増加の発現率が総じて高く、特に血中ビリルビン増加の発現率は本剤の全試験での発現率が 2.0%(16/798 例)であったのに対し 10.1%(18/179 例)と高値を示した。FDA の Clinical White Paper<sup>115)</sup>では、重度肝障害の発現を予測するための検査データの組み合わせとして重要なものはトランスアミナーゼの増加と血中ビリルビン増加であるとしており、本剤は LEF に比較し重度の肝障害発現のリスクは低いと考えられる。現在までの本剤の臨床試験においては、LEF で報告されている致命的な肝不全などの重篤な副作用は報告されていない。

2.5 臨床概括評価

表 2.5.5-36 本剤の有害事象発現率と LEF の肝機能検査値における異常値発現率 (国内臨床試験)

有害事象	本剤		LEF 国内試験 (用量設定&長期)	LEF 国内試験 用量設定試験
	比較試験 n=131	全試験 <sup>a)</sup> n=798		
ALT (GPT) 増加	20.6% (27)	21.2% (169)	28.7% (52/181)	24.4% (19/78)
AST (GOT) 増加	17.6% (23)	17.9% (143)	27.9% (50/179)	23.4% (18/77)
GGTP 増加	21.4% (28)	20.3% (111/547)	35.7% (51/143)	32.3% (21/65)
血中 Al-P NOS 増加	15.3% (20)	19.7% (157)	40.1% (65/162)	38.2% (26/68)
血中ビリルビン増加	0.8% (1)	2% (16)	10.1% (18/179)	10.8% ( 8/74)

( )内の数値は例数

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.b-1 及び文献<sup>52</sup>

a) 52 週集計

表ト-431, 表ト-463 より抜粋, 改変)

表 2.5.5-37 本剤比較試験と国内試験における LEF の患者背景の比較

項目	分類 ( )内は LEF	本剤	LEF	
試験名		比較試験 <sup>a)</sup>	用量設定 20 mg <sup>b)</sup>	長期投与試験 <sup>c)</sup>
投与期間		28 週間	28 週間	52 週間
投与量		25→50 mg/日	20 mg/日	20 mg/日
例数		103 例	78 例	110 例
性別	男	21 (20.4%)	20 (25.6%)	16 (14.5%)
	女	82 (79.6%)	58 (74.4%)	94 (85.5%)
年齢(歳)	20 歳未満	0 (0%)		
	20～29	0 (0%)	9 (11.5%)	12 (10.9%)
	30～39(～44)	5 (4.9%)		
	40～49(45～54)	23 (22.3%)	21 (26.9%)	29 (26.4%)
	50～59(55～64)	35 (34.0%)	30 (38.5%)	44 (40.0%)
	60 歳以上(65～74)	40 (38.8%)	18 (23.1%)	25 (22.7%)
	65 歳以上	26 (25.2%)	18 (23.1%)	25 (22.7%)
	平均値±標準偏差	57.1 ±10.43	56.6 ±9.3	56.5 ±10.7
Stage	I	3 (2.9%)	2 (2.6%)	1 (0.9%)
	II	27 (26.2%)	19 (24.4%)	18 (16.4%)
	III	34 (33.0%)	15 (19.2%)	26 (23.6%)
	IV	39 (37.9%)	30 (38.5%)	64 (58.2%)
	不明	0 (0%)	12 (15.4%)	1 (0.9%)
Class	1	9 (8.7%)	3 (3.8%)	5 (4.5%)
	2	76 (73.8%)	52 (66.7%)	55 (50.0%)
	3	18 (17.5%)	22 (28.2%)	44 (40.0%)
	4	0 (0%)	1 (1.3%)	6 (5.5%)
罹病期間	2 年未満	12 (11.7%)	7 (9%)	8 (7.3%)
	2 年以上 10 年未満	47 (45.6%)	32 (41%)	44 (40.0%)
	10 年以上	44 (42.7%)	39 (50%)	58 (52.7%)
合併症	なし	50 (48.5%)	31 (39.7%)	31 (28.2%)
	あり	53 (51.5%)	47 (60.3%)	79 (71.8%)
既往歴	なし	47 (45.6%)	—	—
	あり	56 (54.4%)	—	—
前治療	DMARD なし	35 (34.0%)	17 (21.8%)	10 (9.1%)
	DMARD あり	68 (66.0%)	61 (78.2%)	100 (90.9%)
併用薬	ステロイドなし	43 (41.7%)	26 (33.3%)	22 (20.0%)
	ステロイドあり	60 (58.3%)	52 (66.7%)	88 (80.0%)

—: データなし

a) 添付資料 5.3.5.1.2 の表 11.2.1.c 及び 11.2.2.c より抜粋, 改変

b) 文献<sup>52</sup> 表ト-397 より抜粋, 改変c) 文献<sup>52</sup> 表ト-442 及び表ト-443 より抜粋, 改変

LEF は SASP 及び MTX を実薬対照とした第Ⅲ相比較試験を海外で実施しており, その際の肝機能検査値における AST 及び ALT 増加の異常値発現率を表 2.5.5-38 に示した<sup>116)</sup>。LEF の用法・用量は国内の試験と同様である。本剤の比較試験と LEF の海外試験の背景を比較した (表 2.5.5-39)。MN301 試験と MN302 試験において 65 歳以上の被験者の割合が若干高かったものの, 本剤の AST 及び ALT 増加は 65 歳未満と 65 歳以上で発現率は変わらないことから比較する上において問題になるとは考えなかった。本剤の全試験での結果については投与期間が 6～52 週 (798 例中 529 例が 28～52 週) であること, 本剤の比較試験の結果との比較についても, 本剤

は長期投与試験において 28 週以降副作用発現率の増加が少ないという結果が得られていることから結果の比較は妥当であると考えた。また、MN301 試験の投与期間は 24 週間であるので比較については問題ないと考えた。

LEF の用法・用量は国内の試験と同様である。LEF の AST 及び ALT 増加の発現率は国内試験の発現率に比べて、同程度あるいは低値を示した。SASP の AST 及び ALT 増加の発現率が、本剤の対照薬として実施した際の発現率と比較して高値を示したのは、用量が国内試験では 1 g/日であるのに対し、海外試験は 2 g/日のためと思われる。また、MTX において MN302 試験と US301 試験で AST, ALT 増加の発現率にかなり差がみられるのは、前者が全体の 10%に葉酸を併用しているのに対し、後者は全例に併用であったためと考えられる。本剤の AST, ALT 増加の発現頻度は LEF や MTX(7.5~15 mg/週、葉酸併用)と同程度であると考えた。なお、MTX との詳細な比較については 2.5.4.3.6 既存の抗リウマチ薬との比較に記載した。

以上、国内試験での発現率の比較から、本剤の肝酵素上昇に関する有害事象の発現頻度は LEFと同程度、重度肝障害発現のリスクは LEFより低いと考えられた。また、海外試験での発現率との比較から本剤の肝酵素上昇に関する有害事象の発現頻度は葉酸が併用された場合の MTXと同程度であると考えられた。

表 2.5.5-38 LEF 第 III 相比較試験(海外)の肝機能検査値における異常値発現率

副作用の種類	LEF PⅢ比較試験全体 n=816 <sup>a)</sup>	MN302 試験		MN301 & US301 試験		
		MTX <sup>b)</sup>	LEF	LEF	SASP (MN301) n=133	MTX <sup>c)</sup> (US301) n=182
ALT 増加	27.2% (222)	52.2% (260)	26.5% (133)	28.3% (89)	20.3% (27)	20.9% (38)
AST 増加	17.3% (141)	37.6% (187)	17.6% (88)	16.8% (53)	14.3% (19)	14.8% (27)

( )内の数値は例数

(文献52 pt-61より抜粋, 改変)

a: MN 301, US 301 及び MN 302 試験

b: 7.5~15 mg/週(必要に応じて葉酸併用)

c: 7.5~15 mg/週(葉酸併用)

表 2.5.5-39 本剤比較試験と海外試験における LEF の患者背景の比較

項目	分類 ( )内は LEF	本剤	LEF		
			比較試験 <sup>a)</sup>	MN301 <sup>b)</sup>	MN302 <sup>c)</sup>
試験名					
投与期間		28 週間	24 週間	28 週間	28 週間
投与量		25→50 mg/日	20 mg/日	10 or 20 mg/日	10 or 20 mg/日
例数		103 例	133 例	501 例	182 例
性別	男	21 (20.4%)	32 (24.1%)	147 (29.3%)	50 (27.5%)
	女	82 (79.6%)	101 (75.9%)	354 (70.7%)	132 (72.5%)
年齢(歳)	20 歳未満(25)	0 (0%)		0 (0%)	
	20~29(25~34)	0 (0%)		14 (2.8%)	
	30~39(35~44)	5 (4.9%)	90 (67.7%)	33 (6.6%)	141 (77.5%)
	40~49(45~54)	23 (22.3%)		115 (23.0%)	
	50~59(55~64)	35 (34.0%)		185 (36.9%)	
	60 歳以上	40 (38.8%)	- -	- -	- -
	65 歳以上	26 (25.2%)	43 (32.3%)	154 (30.7%)	41 (22.5%)
	平均値±標準偏差	57.1 ±10.43	58.29 ±10.58	58.3 ±10.12	54.1 ±12.02
Stage	I	3 (2.9%)	28 (21.1%)	118 (23.6%)	46 (25.3%)
	II	27 (26.2%)	57 (42.9%)	253 (50.6%)	102 (56.0%)
	III	34 (33.0%)	42 (31.6%)	125 (25.0%)	26 (14.3%)
	IV	39 (37.9%)	6 (4.5%)	4 (0.8%)	1 (0.5%)
	不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (3.8%)
Class	1	9 (8.7%)	10 (7.5%)	35 (7.0%)	23 (12.6%)
	2	76 (73.8%)	74 (55.6%)	287 (57.3%)	135 (74.2%)
	3	18 (17.5%)	49 (36.8%)	179 (35.7%)	22 (12.1%)
	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.1%)
罹病期間	2 年未満(~2)	12 (11.7%)	50 (37.6%)	219 (43.7%)	71 (39.0%)
	2 年以上10 年未満(>2~10)	47 (45.6%)	43 (32.3%)	270 (53.9%)	66 (36.3%)
	10 年以上(>10)	44 (42.7%)	40 (30.1%)	12 (2.4%)	45 (24.7%)
合併症	なし	50 (48.5%)	- -	- -	- -
	あり	53 (51.5%)	- -	- -	- -
既往歴	なし	47 (45.6%)	- -	- -	- -
	あり	56 (54.4%)	- -	- -	- -
前治療	DMARD なし	35 (34.0%)	53 (39.8%)	169 (33.7%)	81 (44.5%)
	DMARD あり	68 (66.0%)	80 (60.2%)	332 (66.3%)	101 (55.5%)
併用薬	ステロイドなし	43 (41.7%)	- -	372 (74.3%)	89 (48.9%)
	ステロイドあり	60 (58.3%)	- -	129 (25.7%)	93 (51.1%)

—: データなし

a) 添付資料 5.3.5.1.2; E25 の表 11.2.1.c 及び 11.2.2.c より抜粋, 改変

b) 文献52 表ト-238 より抜粋

c) 文献52 表ト-305 より抜粋, 改変

d) 文献52 表ト-199 及び表ト-200 より抜粋, 改変

## 3) 国内添付文書による類薬との比較

類薬(1.7 同種同効品一覧表 参照)の最新の国内添付文書から肝に関する副作用について、本剤の添付文書案(1.8 添付文書(案) 参照)と比較したところ(表 2.5.5-40)、本剤の AST, ALT, 血中 Al-P NOS 及び GGTP 増加の発現率は高値を示した。また、肝に関する重大な副作用の比較では、本剤でみられた肝機能障害及び黄疸は類薬でも報告のある副作用であり、現在までの本剤の臨床試験においては、MTX や LEF でみられた肝不全などの重篤な肝障害は報告されていない。

表 2.5.5-40 本剤と類薬(添付文書)の肝に関する副作用の比較

薬剤名	その他の副作用	発現率	重大な副作用	発現率
本剤	尿中ウロビリノーゲン増加	0.5%未満	肝機能障害(0.49%), 黄疸(0.10%)	
	血中ビリルビン増加	0.5~1%未満		
	総胆汁酸増加	1~10%未満		
	ALT(GPT)増加, AST(GOT)増加, ALP増加, γ-GTP増加	10~20%未満		
LEF <sup>65)</sup>	肝機能検査値異常(γ-GTP, ALP, ALT(GPT), AST(GOT), LDH, ビリルビンの上昇)	1%~10%	肝不全, 急性肝壊死(頻度不明), 肝炎(0.1%未満), 肝機能障害(0.3%), 黄疸(0.1%未満)	
MTX <sup>57)</sup>	肝機能障害(ALT(GPT), AST(GOT), AL-Pの上昇等)	5%以上	劇症肝炎, 肝不全	頻度不明
	LDH上昇	0.1~5%未満		
	黄疸, 脂肪肝	頻度不明		
SASP <sup>56)</sup>	AST(GOT), ALT(GPT)の上昇	1%未満	劇症肝炎(頻度不明), 肝炎(0.03%), 肝機能障害(2.0%), 黄疸(頻度不明)	
MZB <sup>67)</sup>	肝機能異常(AST(GOT), ALT(GPT), AIP, LDH, γ-GTP, LAP, ビリルビンの上昇等)	0.1~5%未満	肝機能障害, 黄疸	1.74%
BUC <sup>64)</sup>	AST(GOT), ALT(GPT), AIP 上昇等の肝機能障害	0.1~5%未満	肝機能障害 黄疸	1.6% 頻度不明
	黄疸	頻度不明		
AUF <sup>61)</sup>	AST(GOT), ALT(GPT), Al-P 上昇等の肝機能検査値異常	0.1~5%未満	—	—
D-Pc <sup>66)</sup>	黄疸	0.1%未満	胆汁うっ滞性肝炎	頻度不明
	肝機能障害 [AST(GOT), ALT(GPT)上昇等]	0.1~5%未満		

### 2.5.5.5.3 胃腸障害について

#### (1) 発現機序について

本剤の臨床でみられた消化性潰瘍については、ラット及びサルでの反復経口投与毒性試験においても、消化管に対する影響がみられている(2.4.4.2 反復投与毒性試験 参照)ことから、イグラチモドの有する COX-2 阻害作用に起因する障害と考えている。

非選択的な COX 阻害作用を示す NSAID でみられる消化管障害は、主として消化管及び腎を含めた多くの組織で恒常的に発現している COX-1 の阻害に基づく PG 産生抑制に起因するものと考えられている<sup>117), 118)</sup>。一方、COX-2 選択的阻害薬についても消化管障害に関する報告がみられる。すなわち、COX-2 は消化管障害の修復に重要な役割を担っており、消化管障害を起こしたラットに COX-2 選択的阻害薬であるセレコキシブやロフェコキシブを投与した場合は、短期間の投与でも小腸の重篤な潰瘍及び壊死などの障害が悪化することが知られている<sup>119)</sup>。また、マウスにおいて COX-2 の欠乏あるいは抑制が長期間に及ぶ場合は小腸の障害を招くこと<sup>120)</sup>、更に、セレコキシブのラット反復投与試験では主たる毒性変化が消化管障害であることが報告されている<sup>121)</sup>。

以上のように、イグラチモド投与によりラット及びサルで認められた消化管に対する影響は、セレコキシブやロフェコキシブといった COX-2 選択的阻害薬で報告されている変化と同様の機序によるものと考えられ、臨床においてみられた消化性潰瘍もイグラチモドの有する COX-2 阻害作用に関連する可能性も否定できないと考えた。また、COX 阻害作用を有する NSAID との併用により消化性潰瘍が発現している可能性も否定できなかった。

## (2) 胃腸障害における器質的病変を伴わない症状(比較試験)

比較試験(添付資料 5.3.5.1.2)の胃腸障害発現率(表 2.5.5-41)は、T-614 群 38.2%(50/131 例)、プラセボ群 17.6%(12/68 例)であり、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は T-614 群 19.1%(25/131 例)、プラセボ群 8.8%(6/68 例)であった。本剤はプラセボに比較して胃腸障害発現率が高かった(表 2.5.5-41)。また、胃腸障害の発現時期は投与 8 週までが多かった(表 2.5.5-42)。

表 2.5.5-41 比較試験における胃腸障害発現率

症状	T-614 群 (131 例 <sup>a)</sup> )				プラセボ群 (68 例 <sup>a)</sup> )			
	有害事象	発現率	因果関係が否定できない	発現率	有害事象	発現率	因果関係が否定できない	発現率
腹部膨満	3	2.3%	2	1.5%	3	4.4%	1	1.5%
腹痛 NOS	3	2.3%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
上腹部痛	13	9.9%	9	6.9%	3	4.4%	2	2.9%
便秘	1	0.8%	1	0.8%	1	1.5%	0	0.0%
下痢 NOS	6	4.6%	2	1.5%	2	2.9%	0	0.0%
十二指腸潰瘍	1	0.8%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
消化不良	3	2.3%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
変色便	1	0.8%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
排便回数増加	1	0.8%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
胃出血	1	0.8%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
胃潰瘍	2	1.5%	2	1.5%	0	0.0%	0	0.0%
胃炎 NOS	4	3.1%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
歯肉炎	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
舌炎	1	0.8%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
痔核	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
口腔内潰瘍形成	1	0.8%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
嘔気	6	4.6%	1	0.8%	1	1.5%	1	1.5%
悪心	1	0.8%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
咽喉痛 NOS	5	3.8%	2	1.5%	1	1.5%	0	0.0%
口内炎	10	7.6%	6	4.6%	2	2.9%	2	2.9%
嚥下痛	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
舌障害 NOS	0	0.0%	0	0.0%	1	1.5%	0	0.0%
歯痛	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
嘔吐 NOS	4	3.1%	0	0.0%	1	1.5%	0	0.0%
頬粘膜のあれ	1	0.8%	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
口唇のひび割れ	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
肛門出血	1	0.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
合計(件数)	74		36		15		6	
発現例数	50	38.2%	25	19.1%	12	17.6%	6	8.8%

a) 安全性評価に関する解析対象集団

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.a, 表 14.3.1.b-1 及び表 14.3.1.b-3 より抜粋, 改変)

表 2.5.5-42 発現時期別胃腸障害発現件数

	発現頻度														合計
	期間 ≤ 4 週		4 < 期間 ≤ 8 週		8 < 期間 ≤ 12 週		12 < 期間 ≤ 16 週		16 < 期間 ≤ 20 週		20 < 期間 ≤ 24 週		24 < 期間 ≤ 28 週		
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	
T-614 群 有害事象	20	15.3	22	16.8	8	6.1	9	6.9	4	3.1	9	6.9	2	1.5	74
T-614 群 因果関係が否定できない	12	9.2	13	9.9	2	1.5	4	3.1	2	1.5	2	1.5	1	0.8	36
プラセボ群 有害事象	5	7.4	3	4.4	0	0.0	2	2.9	4	5.9	1	1.5	0	0.0	15
プラセボ群 因果関係が否定できない	4	5.9	2	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6

％:安全性評価に関する解析対象集団採用症例数に対する割合

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.g-1, 表 14.3.g-3, 表 14.3.h-1 及び表 14.3.h-3 より抜粋, 改変)

治験担当医師は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の器質的病変を伴わない上部消化管由来の症状(上腹部痛、嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良、腹部膨満、悪心、胃炎、食欲不振)について、内視鏡検査等の精査は不要であると医学的に判断した。したがって、これらの症状は上部消化管不定愁訴(non-ulcer dyspepsia)もしくは機能性胃腸症(functional dyspepsia)(以下 NUD/FD)であると考えた。

本治験で消化管症状の確認後、内視鏡検査を実施した被験者は限られており、大部分が自然経過もしくは処置薬の服用により消失している。比較試験における胃腸障害(表 2.5.5-43)の中で、胃潰瘍など明らかな器質的疾患が確認されなかった被験者を選別し、その病態を考察することは困難と考えるが、NUD/FD の発現率の差異と病態について T-614 群, SASP 群, プラセボ群の 3 群間で検討した。

検討に際しては、効果安全性評価委員会委員長の意見を参考に、器質的疾患の一種である「ポリープ」と NUD/FD の一連の症状である「食欲不振」を胃腸障害(MedDRA (PT))の集計に含めた上で、器質的疾患, NUD/FD, その他に分類した(表 2.5.5-44)。

表 2.5.5-43 比較試験における胃腸障害

胃腸障害				
・上腹部痛	・消化不良	・胃炎 NOS	・変色便	・口唇のひび割れ
・口内炎	・咽喉痛 NOS	・下腹部痛	・頬粘膜のあれ	・肛門出血
・下痢 NOS	・便秘	・舌炎	・舌障害 NOS	・排便回数増加
・嘔気	・腹部膨満	・口内乾燥	・胃出血	・痔核
・嘔吐 NOS	・胃潰瘍	・歯肉炎	・嚥下痛	・十二指腸潰瘍
・腹痛 NOS	・悪心	・歯痛	・口腔内潰瘍形成	・口唇炎

(追加解析)

表 2.5.5-44 比較試験における胃腸障害の分類

胃腸障害					
器質的疾患	NUD/FD		その他		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃潰瘍</li> <li>・十二指腸潰瘍</li> <li>・胃出血</li> <li>・ポリープ<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上腹部痛</li> <li>・嘔気</li> <li>・嘔吐 NOS</li> <li>・腹痛 NOS</li> <li>・消化不良</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹部膨満</li> <li>・悪心</li> <li>・胃炎 NOS</li> <li>・食欲不振<sup>b)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・口内炎</li> <li>・下痢 NOS</li> <li>・咽喉痛 NOS</li> <li>・便秘</li> <li>・下腹部痛</li> <li>・舌炎</li> <li>・口内乾燥</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・歯肉炎</li> <li>・歯痛</li> <li>・頬粘膜のあれ</li> <li>・舌障害 NOS</li> <li>・嚥下痛</li> <li>・口腔内潰瘍形成</li> <li>・口唇のひび割れ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肛門出血</li> <li>・排便回数増加</li> <li>・変色便<sup>c)</sup></li> <li>・痔核</li> <li>・口唇炎</li> </ul>

a: 器質分類「良性及び悪性新生物(嚢胞及びポリープを含む)」

(追加解析)

b: 器質分類「代謝及び栄養障害」

c: 原因が胃潰瘍であったものは胃潰瘍として集計

上記のように精査した比較試験における有害事象の発現率を表 2.5.5-45 に示した。胃腸障害(ポリープ, 食欲不振含む)の有害事象発現率は試験全体では 29.2%(101/346 例), T-614 群 38.9%(51/131 例), SASP 群 25.9%(38/147 例), プラセボ群 17.6%(12/68 例)であり, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は, T-614 群 19.1%(25/131 例), SASP 群 8.8%(13/147 例), プラセボ群 8.8%(6/68 例)であった。

器質的疾患の有害事象発現率は 1.7%(6/346 例)であり, 全て T-614 群で発現し, その内訳は, 胃潰瘍:3 例, 十二指腸潰瘍:1 例, 胃出血:1 例, ポリープ:1 例であった。そのうち, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3.8%(5/131 例, 胃潰瘍:3 例, 十二指腸潰瘍:1 例, 胃出血:1 例)であった。なお, 変色便の 1 例は原因が胃潰瘍であったので胃潰瘍として数えた。

NUD/FD の有害事象発現率は試験全体では 17.1%(59/346 例)で, T-614 群 21.4%(28/131 例), SASP 群 15.6%(23/147 例), プラセボ群 11.8%(8/68 例)であった。そのうち, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は T-614 群 9.9%(13/131 例), SASP 群 6.1%(9/147 例), プラセボ群 5.9%(4/68 例)であった。

その他の有害事象発現率は試験全体では 10.4%(36/346 例)で, T-614 群 13.0%(17/131 例), SASP 群 10.2%(15/147 例), プラセボ群 5.9%(4/68 例)であった。そのうち, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は, T-614 群 6.1%(8/131 例), SASP 群 2.7%(4/147 例), プラセボ群 2.9%(2/68 例)であった。

NUD/FD 59 例の被験者背景から, T-614 群は SASP 群に比べ, 軽度の有害事象の比率が高く, 一方, SASP 群は中等度の有害事象の比率が高く, 有害事象発現後に休薬又は中止し, 処置を要した比率が高いことが示された(表 2.5.5-46)。本治験では併用薬剤として NSAID をほぼ全例で使用していた。軽度の NUD が比較的多く検出された理由として, 治験薬の影響以外に, NSAID による胃粘膜障害の影響が考えられた。

表 2.5.5-45 比較試験における有害事象

	合計 n=346		T-614 群 n=131		SASP 群 n=147		プラセボ群 n=68	
	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象
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) <sup>a)</sup>	5 (3.8) <sup>b)</sup>	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(%)

(追加解析)

a: 胃潰瘍 3 例, 十二指腸潰瘍 1 例, 胃出血 1 例, ポリープ 1 例

b: 胃潰瘍 3 例, 十二指腸潰瘍 1 例, 胃出血 1 例

表 2.5.5-46 比較試験における NUD/FD の被験者背景

		NUD/FD n=59	T-614 群 n=28	SASP 群 n=23	プラセボ群 n=8
性別	男	11 (18.6)	6 (21.4)	5 (21.7)	0 (0.0)
	女	48 (81.4)	22 (78.6)	18 (78.3)	8 (100.0)
年齢	65 歳未満	41 (69.5)	20 (71.4)	15 (65.2)	5 (62.5)
	65 歳以上	18 (30.5)	8 (28.6)	8 (34.8)	3 (37.5)
体重	40 kg 未満	6 (10.2)	2 (7.1)	2 (8.7)	2 (25.0)
	40 kg 以上	53 (89.8)	26 (92.9)	21 (91.3)	6 (75.0)
合併症	なし	26 (44.1)	15 (53.6)	7 (30.4)	4 (50.0)
	あり	33 (55.9)	13 (46.4)	16 (69.6)	4 (50.0)
有害事象 程度	軽度	30 (50.8)	16 (57.1)	8 (34.8)	6 (75.0)
	中等度	27 (45.8)	11 (39.3)	14 (60.9)	2 (25.0)
	高度	2 (3.4)	1 (3.6)	1 (4.3)	0 (0.0)
治験薬 中止/休薬	なし	42 (71.2)	22 (78.6)	16 (69.6)	4 (50.0)
	あり	17 (28.8)	6 (21.4)	7 (30.4)	4 (50.0)
処置	なし	26 (44.1)	12 (42.9)	8 (34.8)	6 (75.0)
	あり	33 (55.9)	16 (57.1)	15 (65.2)	2 (25.0)

発現例数 (%)

(追加解析)

症例報告書の情報を元に、NUD/FD の各有害事象をまとめた。各有害事象の症例数と件数は表 2.5.5-47 に示した。

上腹部痛: T-614 群の 3 例 (3 件) について、胃内視鏡検査等を実施したが、器質的病変は認めなかった。T-614 群の 9 例 (12 件)、SASP 群の 7 例 (8 件) 及びプラセボ群の 2 例 (3 件) については、治験薬用量を変更することなく、上腹部痛は消失又は軽快した。

嘔気: すべての症例が感冒、過食、併用 NSAID、ストレス、車酔い由来の偶発的な事象とされた。T-614 群では休薬した症例が 2 例あったが、いずれも速やかに回復している。内視鏡検査等を実施した症例はなかった。

嘔吐 NOS: すべての症例が感冒、過食、併用 NSAID、ストレス及びウイルス感染由来の偶発的な事象とされた。内視鏡検査等を実施した症例はなかった。

腹痛 NOS: T-614 群において、腹痛は併用 NSAID の影響とされた症例が 1 例あった。休薬した症例は T-614 群、SASP 群で各 1 例ずつ、中止した症例は SASP 群で 2 例あったが、その他は治験薬用量を変更することなく、消失している。内視鏡検査等を実施した症例はなかった。

消化不良: 感冒、過食による偶発的な症状とされた症例が T-614 群で各 1 例ずつあった。SASP 群は治験薬を中止したが、T-614 群は治験薬用量を変更することなく、症状は消失している。

腹部膨満: プラセボ群では胃カメラで逆流性食道炎の所見が確認された症例が 1 例あったが、治験開始前後の観察では変化を認めなかった。腹部膨満のため、中止した症例は T-614 群で 1 例あったが、治験担当医師は、併発した感冒に対し処方した NSAID の影響を陳述している。中止を要した症例はプラセボ群で 1 例あったが、帯状疱疹発症のためである。

悪心: 症状発現後、被験者の自己判断により休薬し、未処置で 3 日後に消失した。

胃炎 NOS: T-614 群 2 例 (2 件) は、併用された NSAID による胃炎と判定された。全例が胃粘膜保護剤、H<sub>2</sub> 拮抗薬の投与により消失した。内視鏡検査等を実施した症例はなかった。

食欲不振: 食欲不振の発現と同時期に倦怠感を訴えており、原疾患の影響と判定された。

明らかな器質的疾患が確認されなかった症例の多くは、上部消化管の不定愁訴であり、自然治癒もしくは処置薬により速やかに消失していることから、軽微な事象であることが考えられた。

表 2.5.5-47 NUD/FD の各有害事象の症例数と件数

	T-614 群	SASP 群	プラセボ群
上腹部痛	11(15)	10(11)	3(4)
嘔気	6(6)	3(3)	1(1)
嘔吐 NOS	4(5)	2(2)	1(1)
腹痛 NOS	3(3)	4(4)	—
消化不良	3(3)	1(1)	—
腹部膨満	3(3)	4(4)	3(3)
悪心	1(1)	—	—
胃炎 NOS	3(3)	2(2)	—
食欲不振	—	1(1)	1(1)

(追加解析)

### (3) 消化性潰瘍(有害事象)に関する考察

#### 1) 消化性潰瘍(有害事象)について

照会を踏まえ、消化性潰瘍の発現率の過小評価がないように疑わしいものも含め再集計した。

本剤の臨床試験全体(単独投与試験)の100週及び重篤な有害事象としてはそれ以降も含めて確認された消化性潰瘍は3.0%(24/798例)であり、因果関係が否定できないものは2.6%(21/798例)に認められた(表 2.5.5-48)。初期第Ⅱ相試験及び漸増法試験から継続投与された長期投与試験の継続群において、1086日後に出血性胃潰瘍(因果関係なし)の報告があったが、申請資料中では継続群を別途集計としているため、ここで述べる集計値には含めていない。

これら24例の消化性潰瘍発現症例について、患者背景、兆候、処置等を精査した。

患者背景については、消化性潰瘍の既往歴を有していた症例が24例中9例に認められた。これは全798例中消化性潰瘍の既往を有していた症例が70例であったことを考慮すると、既往歴のある症例の消化性潰瘍発現率は12.9%(9/70例)、既往歴のない症例の消化性潰瘍発現率は2.1%(15/728例)であり、消化性潰瘍の既往歴を有する症例では、高い確率で消化性潰瘍が発現していると考えられる。消化性潰瘍は一般的に再発しやすい疾患であり、市販後においても既往歴のない患者と比較して発現率が高くなることが懸念される。

なお、24例中22例がNSAIDを併用していた。長期投与試験の28週(529例)、52週及び100週における胃腸障害の有害事象発現率は、NSAID併用あり群では31.2%(134/430例)、34.5%(96/278例)及び38.0%(103/271例)であり、NSAID併用なし群では22.6%(7/31例)、32.0%(8/25例)及び26.1%(6/23例)であった(表 2.5.5-2)。

次に、潰瘍によると思われる自覚症状の発現について精査した。

消化性潰瘍発現症例の24例中14例に何らかの胃腸障害が確認されており、なかでも上腹部痛が最も多く発現していた。

一方、消化性潰瘍確認前6ヵ月以内の臨床検査値異常変動では、赤血球数減少が20.8%(5/24例)に、ヘモグロビン減少が33.3%(8/24例)に認められ、本剤の臨床試験全体の28週、52週及び100週での発現率(赤血球数減少2.5%、2.8%及び3.1%、ヘモグロビン減少4.8%、5.5%及び6.4%)と比べて高い値を示していた。ただし、ヘモグロビンに関してはRA自体で減少する可能性があることが知られていることから、必ずしも消化性潰瘍の出血により発現したものとは言い切れないと考えられる。また、本剤の臨床試験全体の52週及び100週までの集計で、便潜血陽性が見られた症例は127例及び139例であるが、消化性潰瘍が認められた症例のうち潰瘍発現前6ヵ月以内の便潜血陽性例は6例のみで、便潜血は消化性潰瘍の的確な指標とは成り得ないと判

断する。

消化性潰瘍の発現時期については、不定であった。

消化性潰瘍発現時の処置としては、治験薬の中止 12 例(24 例中)、併用 NSAID(経皮の外用剤を除く)の中止または減量 9 例(23 例中:1 例不明)、抗潰瘍薬の追加投与 18 例(22 例中:2 例不明)、未処置 1 例(24 例中)であり、いずれの症例も消失または軽快に至っている。

MTX 併用試験(24 週)では消化性潰瘍が TM 群 2.4%(4/164 例)、PM 群 1.1%(1/88 例)に発現した。TM 群で因果関係が否定できない消化性潰瘍は 1.2%(2/164 例)に認められ、そのうち 1 例(症例番号 1007-1003)に重篤な有害事象が認められた。本症例では治験薬の過量投与が確認されたため治験薬投与を中止した。中止後の観察中に赤血球数減少とヘモグロビン減少が認められ消化性潰瘍が確認されたので併用 NSAID を中止するとともに抗潰瘍剤による治療を行い回復した。治験中止後も併用されていた NSAID の関与が最も考えられ、治験薬との関連性は低いが完全には否定できないと判断された。

TM 群で消化性潰瘍が発現した 4 例はいずれも消化性潰瘍の既往はなかったが、NSAID を併用しており、2 例は NSAID が消化性潰瘍発現の原因と考えられ因果関係が否定された。4 例はいずれも自覚症状がなかった。消化性潰瘍を発現した 4 例の処置は、治験薬の中止 1 例・休薬 2 例、併用 NSAID の中止 2 例・休薬 2 例、抗潰瘍薬の追加投与 4 例であり、いずれの症例も消失又は軽快に至っている(表 2.5.5-49)。

MTX 併用試験(52 週)では消化性潰瘍が TM・TM 群 3.7%(6/164 例)に発現したが、PM・TM 群(68 例)では発現が認められなかった。TM・TM 群で 24 週以降にみられた 2 例はいずれも消化性潰瘍の既往はなかったが NSAID を併用していた。治験薬の中止又は終了、併用 NSAID 中止及び抗潰瘍薬の投与により 1 例(症例番号 1020-1004)は軽快したが、1 例(症例番号 1070-1002)は検査にて所見は見られたものの、自覚症状はないため、治験としての以降の追跡は不要とされた。

単独投与試験 798 例及び MTX 併用試験(52 週)の TM・TM 群 164 例、PM・TM 群 68 例を合算した 1030 例では、発現した消化性潰瘍の発現率は 2.9%(30/1030 例)であり、因果関係が否定できないものは 2.4%(25/1030 例)であった。

2.5 臨床概括評価

表 2.5.5-48 本剤の臨床試験でみられた消化性潰瘍発現症例(有害事象)

症例番号	MedDRA PT (原因)	胃関係既往歴・合併症	発現日(日後)	因果関係	潰瘍発現時NSAID併用有無	臨床検査値異常変動**			自覚症状***	処置
						RBC↓	Hb↓	便潜血		
0501304	メナ (胃潰瘍)	—	104	3	無	—	—	—	上腹部痛	治験薬の中止
0600303	胃潰瘍	—	46	4	有	—	—	4	—	抗潰瘍薬の追加
0602606	胃潰瘍	既)胃潰瘍	25	3	有	—	—	5	上腹部痛	治験薬の中止 抗潰瘍薬の追加
0900402	胃潰瘍	既)胃潰瘍	13	2	有	—	—	—	上腹部痛	治験薬の中止 NSAID 中止減量 抗潰瘍薬の追加
0901105	胃潰瘍	合)逆流性食道炎	23	3	有	—	—	—	—	抗潰瘍薬の追加
0901403	胃潰瘍	—	174	3	有	—	—	—	—	未処置
0902104	胃潰瘍	既)胃痛	196	2	有	—	2	—	—	抗潰瘍薬の追加
0902902	上腹部痛・悪心 (胃潰瘍)	—	114	3	有	3	3	—	上腹部痛 悪心	NSAID 中止減量
0903204	上腹部痛 (十二指腸潰瘍)	既)十二指腸潰瘍	408	3	有	—	—	—	上腹部痛	治験薬の中止 NSAID 中止 抗潰瘍薬の追加
			2183*	3	無	—	—	—	—	抗潰瘍薬の追加
0904503	胃潰瘍	既)胃潰瘍, 十二指腸潰瘍	3125*	3	無	—	5	—	—	抗潰瘍薬の追加 治験薬の休薬
			836*	3	有	3	3	—	—	治験薬の中止 NSAID 中止減量 抗潰瘍薬の追加
0904505	胃潰瘍	既)胃十二指腸潰瘍	836*	3	有	3	3	—	—	NSAID 中止減量 抗潰瘍薬の追加
0904508	胃十二指腸潰瘍	既)胃潰瘍	346	3	有	5	5	5	—	抗潰瘍薬の追加
0907313	胃潰瘍	合)慢性胃炎	507	3	有	—	5	—	—	治験薬の中止 NSAID 中止減量 抗潰瘍薬の追加
0907502	胃潰瘍	—	107	2	有	—	—	5	上腹部痛	治験薬の中止 NSAID 中止減量 抗潰瘍薬の追加
0908002	十二指腸潰瘍	—	255	3	有	—	—	5	逆流性食道炎	抗潰瘍薬の追加
0908403	胃潰瘍	—	199	3	有	—	—	3	—	NSAID 中止減量 抗潰瘍薬の追加
0908704	腹部不快感・上腹部痛・悪心 (十二指腸潰瘍)	—	22	2	有	—	—	—	腹部不快感・上腹部痛・悪心	治験薬の中止 抗潰瘍薬の追加 (NSAID 用量不明)
0909201	胃潰瘍	既)胃潰瘍	69	5	有	—	—	—	腹部不快感	抗潰瘍薬の追加
0909205	胃潰瘍	—	542	5	有	—	—	—	—	抗潰瘍薬の追加
1003502	胃潰瘍	—	151	2	有	—	2	—	腹痛	治験薬の中止 抗潰瘍薬の追加
1003705	胃潰瘍	—	18	5	有	5	5	—	上腹部痛	(抗潰瘍薬追加不明)
1009502	変色便 (胃潰瘍)	既)胃潰瘍, 十二指腸潰瘍	147	3	有	3	3	—	心窩部不快感 吐血	治験薬の中止 NSAID 中止減量 (抗潰瘍薬追加不明)
1009702	十二指腸潰瘍	既)胃潰瘍, 十二指腸潰瘍	13	2	有	—	—	—	上腹部痛	治験薬の中止 抗潰瘍薬の追加
1012003	胃潰瘍	既)胃炎	66	2	有	—	—	—	胃炎	治験薬の中止 NSAID 中止減量 抗潰瘍薬の追加
0901801 (継続群)	出血性胃潰瘍による貧血	—	1086*	5	有	—	—	—	—	治験薬の中止 抗潰瘍薬の追加

因果関係 1:明らかに関係あり, 2:多分関係あり, 3:関係あるかもしれない, 4:多分関係なし, 5:関係なし.

\*:投与100週以降に発現した重篤な有害事象

\*\* :潰瘍発現前6ヵ月以内に認められた臨床検査値異常変動(数字は因果関係).

\*\*\*:潰瘍発現前6ヵ月以内に認められた胃症状

(追加解析)

表 2.5.5-49 本剤の MTX 併用試験でみられた消化性潰瘍発現症例(有害事象)

症例番号*	MedDRA PT (原因)	胃関係 既往歴・ 合併症	発現日 (日後)	因果 関係	潰瘍発現 時 NSAID 併用有無	臨床検査値異常変動 **			自覚 症状***	処置
						RBC↓	Hb↓	便潜血		
1007-1003	胃十二指腸潰瘍	—	77	3	有	3	3	—	—	治験薬の中止後 NSAID の中止 抗潰瘍薬の追加
1020-1005	胃十二指腸潰瘍	—	143	4	有	—	—	—	—	治験薬の休薬 NSAID の休薬 抗潰瘍薬の追加
1020-1006	胃十二指腸潰瘍	—	97	4	有	—	—	—	—	NSAID の休薬 抗潰瘍薬の追加
1070-1004	胃潰瘍	—	77	2	有	—	—	—	—	治験薬の休薬 抗潰瘍薬の追加 治験薬の休薬中に NSAID 中止
1020-1004	胃潰瘍	—	187	3	有	—	—	—	—	治験薬の中止後 NSAID の中止 抗潰瘍薬の追加
1070-1002	胃潰瘍	—	367	3	有	—	—	—	—	治験薬投与終了 NSAID の中止 抗潰瘍薬の追加

因果関係 1:明らかに関係あり, 2:多分関係あり, 3:関係あるかもしれない, 4:関係なし.

\*総括報告書では被験者識別コードであるが他試験と合わせるため症例番号とした

\*\* :潰瘍発現前6ヵ月以内に認められた臨床検査値異常変動(数字は因果関係).

\*\*\* :潰瘍発現前6ヵ月以内に認められた胃症状

## 2) 便潜血検査と胃腸症状について

便潜血陽性の有害事象は単独投与試験全体 798 例中 139 例 (253 件) に認められ, その発現率は 17.4% であった (添付資料 5.3.5.3.1 参照, 長期投与試験は 100 週集計)。このうち因果関係が否定できないものは, 798 例中 33 例 (54 件) で発現率は 4.1% であった。因果関係が否定されたものは 798 例中 106 例 (13.3%) で, 件数は 199 件であった。

因果関係が否定できない症例で同時期に胃腸症状を認めた症例は 9 例で, その内容は PT で示すと胃潰瘍 2 例, 十二指腸潰瘍 1 例, 上腹部痛 2 例, 悪心 1 例, 胃粘膜びらん 1 例, 腹部膨満 1 例, 胃炎 1 例であった。因果関係が否定された理由は, 未処置で治験中に消失している (一過性) を理由に挙げているものが 146 件と最も多く, 合併症によるものとして痔核 22 件, 食事の影響 9 件等があげられた (表 2.5.5-50)。

表 2.5.5-50 因果関係なしとされた理由

否定した理由	件数 (~52 週)	件数 (52~100 週)	件数 (0~100 週)
未処置で治験中に消失している	111	35	146
痔核	18	4	22
食事の影響	7	2	9
便秘	3	0	3
NSAID による副作用	2	0	2
生理	3	0	3
憩室炎	2	2	4
物理的刺激	2	0	2
ホリープ <sup>o</sup>	1	0	1
その他	6	1	7
計(件数)	155	44	199

(追加解析)

また、投与期間 16 週間の用量設定試験での便潜血陽性の有害事象発現率は、75 mg 群で 7.6% (5/66 例)、50 mg 群で 4.8% (3/63 例)、プラセボ群 4.5% (3/67 例) とプラセボ群と T-614 群の間に明確な差がなかった。このことは、RA 患者では、NSAID や副腎皮質ホルモンが併用薬として使用されていることから、治験薬とは関係のない便潜血陽性が発現するためと考えられる。更に、長期投与試験では投与期間が 100 週間と長く、このため測定回数が増え、便潜血陽性の発現率 (28 週集計 16.6% : 88/529 例、新規群 52 週集計 28.6% : 110/385 例、新規群 100 週集計 31.2% : 119/382 例) が他の試験より上昇したと考えられる。以上のことから、全体の便潜血陽性の有害事象発現率が 17.4% に達したと考えられる。なお、RA 患者では便潜血検査は消化性潰瘍の適確な指標となりえないと判断したことから、MTX 併用試験では便潜血検査を実施しなかった。

#### (4) 消化性潰瘍(副作用)の発現率

照会を踏まえ、消化性潰瘍の発現率の過小評価がないように疑わしいものも含め再集計した。

単独投与試験(長期投与試験 100 週以降投与例を含む)における、重大な副作用として胃潰瘍と十二指腸潰瘍をあわせた消化性潰瘍の発現率は 1.00% (8/798 例) となった(表 2.5.5-51)。

その他の副作用(表 2.5.5-52)としての消化性潰瘍は、13 例で認められており、消化性潰瘍の副作用発現率は重大な副作用も含めると合計 2.63% (21/798 例) であった。

消化性潰瘍の副作用発現時用量は、50 mg/日 が 71.4% (15/21 例) と多く、25 mg/日 では 23.8% (5/21 例) であった。消化性潰瘍発現症例のうち消化性潰瘍の既往があった症例は 21 例中 7 例であり、全 798 症例のうち消化性潰瘍の既往があった 70 症例に対する消化性潰瘍の発現率は 10.0% (7/70 例) であった。消化性潰瘍発現例のうち 2 症例は輸血を必要としたが、その他は本剤投与の中止後の抗潰瘍薬投与又は本剤と抗潰瘍薬との併用投与により回復した。

MTX 併用試験(24 週)では重大な副作用としての消化性潰瘍は 1 例(症例番号 1007-1003)に認められ発現率は 0.6% (1/164 例) (表 2.5.5-51) であった。その他の副作用の消化性潰瘍が 1 例(症例番号 1070-1004)に認められ発現率 0.6% (1/164 例) であり(表 2.5.5-52)、消化性潰瘍の副作用発現率は重大な副作用も含めると 1.2% (2/164 例) であった。比較試験では消化性潰瘍の副作用発現率は重大な副作用も含めると 3.1% (4/131 例) であったことから、本剤と MTX の併用で消化性潰瘍の発現率が著しく高くなることは少ないと考えられた。

MTX 併用試験(52 週)では 24 週以降にその他の副作用の消化性潰瘍が TM・TM 群(164 例)に 2 例認められたが、PM・TM 群(68 例)では認められなかった。

MTX 併用試験(T-614 が投与された症例 232 例)では消化性潰瘍の副作用発現率は 1.7% (4/232 例) で、そのうち重大な副作用としての消化性潰瘍は 0.4% (1/232 例) であった。消化性潰瘍の発現率は単独投与試験 2.6% (21/798 例)、MTX 併用試験 1.7% (4/232 例) であり、本剤と MTX の併用で消化性潰瘍の発現率が著しく高くなることは少ないと考えられた。

以上より、単独投与試験 798 例及び MTX 併用試験 232 例を合算した 1030 例では、100 週までの消化性潰瘍発現率は、重大な副作用が 0.68% (7/1030 例)、その他の副作用を含めると 2.23% (23/1030 例) であった。

表 2.5.5-51 消化性潰瘍症例一覧(重大な副作用)

症例番号	症状	MedDRA PT	発現日	発現時用量 (/日)	治験薬との因果関係
0501304	胃潰瘍	ルナ	104 日後	75 mg	関係あるかもしれない
0907502	胃潰瘍	胃潰瘍	107 日後	50 mg	多分関係あり
1003502	胃潰瘍	胃潰瘍	151 日後	50 mg	多分関係あり
1009502 <sup>a)</sup>	胃潰瘍	変色便	147 日後	50 mg	関係あるかもしれない
0904503 <sup>a) c)</sup>	胃潰瘍	胃潰瘍	2183 日後 (100 週以降)	50 mg	関係あるかもしれない
0904505 <sup>a)</sup>	胃潰瘍	胃潰瘍	836 日後 (100 週以降)	50 mg	関係あるかもしれない
0907313	胃潰瘍	胃潰瘍	507 日後	50 mg	関係あるかもしれない
0908704 <sup>b)</sup>	十二指腸潰瘍	腹部不快感・ 上腹部痛・ 悪心	22 日後	25mg	多分関係あり
1007-1003 <sup>d)</sup>	胃十二指腸潰瘍	胃十二指腸潰瘍	77 日後	100mg <sup>e)</sup>	関係あるかもしれない

a: 消化性潰瘍既往

(追加解析(2011年9月30日現在))

b: 新たに追加した症例

c: 新たに発現した症例

d: MTX 併用試験(24 週)

e: 5 日間 100mg/日(過量投与)

表 2.5.5-52 消化性潰瘍症例一覧(その他の副作用)

症例番号	症状	MedDRA PT	発現日	発現時用量 (/日)	治験薬との因果関係
0600303	胃潰瘍	胃潰瘍	46 日後	50 mg	多分関係なし
0602606 <sup>a)</sup>	胃潰瘍	胃潰瘍	25 日後	25 mg	関係あるかもしれない
0900402 <sup>a)</sup>	胃潰瘍	胃潰瘍	13 日後	25 mg	多分関係あり
0901105	胃潰瘍	胃潰瘍	23 日後	25 mg	関係あるかもしれない
0901403	胃潰瘍	胃潰瘍	174 日後	50 mg	関係あるかもしれない
0902104 <sup>c)</sup>	胃潰瘍	胃潰瘍	196 日後	50 mg	多分関係あり
0902902 <sup>b)</sup>	胃潰瘍	上腹部痛, 悪心	114 日後	50 mg	関係あるかもしれない
0903204 <sup>d)</sup>	十二指腸潰瘍	上腹部痛	408 日後	50 mg	関係あるかもしれない
0904508 <sup>a) c)</sup>	胃十二指腸潰瘍	胃十二指腸潰瘍	346 日後	50 mg	関係あるかもしれない
0908002 <sup>c)</sup>	十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍	255 日後	50 mg	関係あるかもしれない
0908403 <sup>c)</sup>	胃潰瘍	胃潰瘍	199 日後	50 mg	関係あるかもしれない
1012003	胃潰瘍	胃潰瘍	66 日後	50 mg	多分関係あり
1009702 <sup>a)</sup>	十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍	13 日後	25 mg	多分関係あり
1070-1004 <sup>e)</sup>	胃潰瘍	胃潰瘍	77 日後	50 mg	多分関係あり
1020-1004 <sup>f)</sup>	胃潰瘍	胃潰瘍	187 日後	50 mg	関係あるかもしれない
1070-1002 <sup>f)</sup>	胃潰瘍	胃潰瘍	367 日後	50 mg	関係あるかもしれない

a: 消化性潰瘍既往

(追加解析(長期投与試験は100週までを集計))

b: 新たに追加した症例

c: 28 週以降に発現した症例

d: 52 週以降に発現した症例

e: MTX 併用試験(24 週)

f: MTX 併用試験(52 週)

## (5) 類薬との比較

消化性潰瘍の発現率を類薬の国内添付文書と本剤の添付文書(案)から抜粋し、表 2.5.5-53 に示した。重大な副作用としての消化性潰瘍又は胃潰瘍の発現率に関して、本剤は、類薬に比べて高値であった。

表 2.5.5-53 本剤と類薬(添付文書)の消化性潰瘍発現における副作用

薬剤名	その他の副作用	発現率	重大な副作用	発現率
本剤	消化性潰瘍	1～10%未満	消化性潰瘍	0.68%
LEF <sup>65)</sup>	—	—	—	—
MTX <sup>57)</sup>	消化管潰瘍・出血	0.1%未満	—	—
SASP <sup>56)</sup>	—	—	消化性潰瘍(出血, 穿孔を伴うことがある)	頻度不明
MZB <sup>67)</sup>	—	—	消化性潰瘍, 消化管出血, 消化管穿孔	0.39%
BUC <sup>64)</sup>	—	—	—	—
AUF <sup>61)</sup>	胃潰瘍	0.1～5%未満	—	—
D-Pc <sup>66)</sup>	消化性潰瘍	0.1～5%未満	—	—

#### 2.5.5.5.4 腎機能障害について

##### (1) 発現機序について

本剤の臨床試験でみられた腎機能障害については、ラット及びサルでの反復経口投与毒性試験においても、腎に対する影響がみられている(2.4.4.2 反復投与毒性試験 参照)ことから、イグラチモドの有する COX-2 阻害作用が関連した可能性が考えられる。非選択的な COX 阻害作用を示す NSAID でみられる腎障害は、主として消化管及び腎を含めた多くの組織で恒常的に発現している COX-1 の阻害に基づく PG 産生抑制に起因するものと考えられている<sup>117, 118)</sup>。一方、COX-2 選択的阻害薬についても腎障害に関する報告がみられる。すなわち、COX-2 は腎臓に関しては特に腎髄質に高濃度にみられ、塩の再吸収抑制や腎髄質の血流増加への関与が示唆されている<sup>122)</sup>。腎臓に対する COX-2 阻害薬の影響として、セレコキシブのマウス反復投与試験では腎乳頭壊死が報告されている<sup>121)</sup>。

以上のように、イグラチモドの腎に対する影響は、セレコキシブやロフェコキシブといった COX-2 選択的阻害薬で報告されている変化と同様の機序によるものと考えられ、臨床においてみられた腎機能障害もイグラチモドの有する COX-2 阻害作用に関連する変化と考えた。

##### (2) 臨床試験における発現状況

###### 1) 比較試験

SASP 及びプラセボを対照とした比較試験において、腎機能障害の検査項目の NAG 増加、尿中  $\beta_2$ -MG 増加、血中尿素増加及び尿中蛋白陽性の頻度を比較すると、本剤では血中尿素増加が SASP と比較して高値を示したが、他の 3 項目の検査では同程度であった(表 2.5.5-54)。なお、血中クレアチニン増加の症例は認められなかった。

表 2.5.5-54 本剤と SASP の腎機能障害(本剤の比較試験)

試験名	比較試験					
	T-614 群 n=131		SASP 群 n=147		プラセボ群 n=68	
PT	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象
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 <sub>2</sub> 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)
尿中蛋白陽性	7 (5.3)	2 (1.5)	14 (9.5)	3 (2.0)	1 (1.5)	1 (1.5)

発現例数 (%)

(2.7.4 の併合表 2.7.4.4 及び併合表 2.7.4.5 より抜粋, 改変)

## 2) 長期投与試験

腎機能障害は長期投与試験解析例 529 例(28 週集計)のうち NAG 増加 29.7%(157/529 例), 尿中 β<sub>2</sub>-MG 増加 19.5%(103/529 例), 血中クレアチニン増加 1.3%(7/529 例), 血中尿素増加 12.3%(65/529 例)及び尿中蛋白陽性 7.6%(40/529 例)であり, 特に, 重篤な有害事象は認められなかった(表 2.5.5-55)。長期投与試験新規群(385 例)の 52 週集計及び長期投与(継続投与 100 週)試験新規群(382 例)でも同様であった。また, 上記検査値の異常発現時期は投与開始から 8 週目までに多くが発現しており(添付資料 5.3.5.2.4.1 参照), 投与の初期に頻度が高いと考えられた。

表 2.5.5-55 長期投与試験における腎機能障害発現率

PT	28 週集計 <sup>a)</sup>		52 週集計 <sup>b)</sup>		100 週集計 <sup>c)</sup>	
	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	157(29.7%)	44(8.3%)	127(33.0%)	33(8.6%)	139(36.4%)	36(9.4%)
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	103(19.5%)	36(6.8%)	96(24.9%)	26(6.8%)	106(27.7%)	27(7.1%)
血中クレアチニン増加	7(1.3%)	2(0.4%)	9(2.3%)	2(0.5%)	12(3.1%)	2(0.5%)
血中尿素増加	65(12.3%)	19(3.6%)	60(15.6%)	16(4.2%)	70(18.3%)	18(4.7%)
尿中蛋白陽性	40(7.6%)	10(1.9%)	43(11.2%)	9(2.3%)	50(13.1%)	9(2.4%)

a) n=529 b) n=385 c) n=382

(2.7.4 の併合表 2.7.4.4 及び併合表 2.7.4.5 より抜粋)

発現例数 (%)

## 3) MTX 併用試験(24 週)

MTX 併用試験(24 週)において, 腎機能障害の検査項目の NAG 増加, 尿中 β<sub>2</sub>-MG 増加, 血中クレアチニン増加, 血中尿素増加及び尿中蛋白陽性で, TM 群は PM 群より高い発現率を示したが, 尿中 β<sub>2</sub>-MG 増加以外は 5%未満であった(表 2.5.5-56)。重篤な有害事象は認められず, 因果関係が否定できない有害事象は, 軽度及び中等度であった。本剤単独投与の比較試験と比較して, 本剤と MTX の併用で腎機能障害の発現率が著しく高くなることは少ないと考えられた。

表 2.5.5-56 MTX 併用試験(24 週)における腎機能障害発現率

投与群	T-614+MTX 群 <sup>a)</sup>		プラセボ+MTX 群 <sup>b)</sup>	
	有害事象	因果関係が否定できない有害事象	有害事象	因果関係が否定できない有害事象
β-NアセチルDグルコサミンダーゼ増加	4(2.4)	3(1.8)	1(1.1)	1(1.1)
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	11(6.7)	8(4.9)	1(1.1)	0(0)
血中クレアチニン増加	4(2.4)	2(1.2)	0(0)	0(0)
血中尿素増加	7(4.3)	5(3.0)	2(2.3)	0(0)
尿中蛋白陽性	3(1.8)	1(0.6)	1(1.1)	1(1.1)

a) n=164 b) n=88  
発現例数(%)

(2.7.4 の併合表 2.7.4.4 及び併合表 2.7.4.5 より抜粋)

#### 4) MTX 併用試験(52 週)

MTX 併用試験(52 週)において、腎機能障害の検査項目で有害事象発現率が 5%以上のものは TM・TM 群で尿中 β<sub>2</sub>-MG 増加と血中尿素増加, PM・TM 群で尿中 β<sub>2</sub>-MG 増加であった(表 2.5.5-57)。重篤な有害事象は認められず, 因果関係が否定できない有害事象の程度は, 軽度及び中等度であった。本剤単独投与の長期投与試験と比較して, 本剤と MTX の併用で腎機能障害の発現率が著しく高くなることは少ないと考えられた。

表 2.5.5-57 MTX 併用試験(52 週)における腎機能障害発現率

投与群	T-614+MTX・T-614+MTX 群 <sup>a)</sup>		プラセボ+MTX・T-614+MTX 群 <sup>b)</sup>	
	有害事象	因果関係が否定できない有害事象	有害事象	因果関係が否定できない有害事象
β-NアセチルDグルコサミンダーゼ増加	6(3.7)	5(3.0)	2(2.9)	1(1.5)
尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	15(9.1)	10(6.1)	4(5.9)	3(4.4)
血中クレアチニン増加	4(2.4)	2(1.2)	1(1.5)	1(1.5)
血中尿素増加	13(7.9)	9(5.5)	3(4.4)	2(2.9)
尿中蛋白陽性	4(2.4)	1(0.6)	2(2.9)	1(1.5)

a) n=164 b) n=68  
発現例数(%)

(2.7.4 の併合表 2.7.4.4 及び併合表 2.7.4.5 より抜粋)

#### (3) 類薬との比較

類薬の国内添付文書と本剤の添付文書(案)を表 2.5.5-58に示した。本剤では, 類薬で報告されている急性腎不全, ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害は, 現在まで報告されていない。

表 2.5.5-58 本剤と類薬(添付文書)の腎臓機能障害における副作用

薬剤名	その他の副作用	発現率	重大な副作用	発現率
本剤	NAG 増加 尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加 血中尿素増加 血中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加, 尿中蛋白陽性, 尿中赤血球陽性, 尿中白血球陽性, 尿円柱, 尿沈渣陽性 血中クレアチニン増加	1~10%未満    0.5~1%未満	—	—
	腎盂腎炎, 頻尿	0.5%未満		
	LEF <sup>65)</sup>	尿路感染, 月経障害 尿沈渣異常, 蛋白尿		
MTX <sup>57)</sup>	BUN 上昇, 血尿, クレアチニンの上昇, 蛋白尿	0.1~5%未満	急性腎不全, 尿細管壊死, 重症ネフロパチー	頻度不明
SASP <sup>56)</sup>	尿路結石 蛋白尿, BUN 上昇, 血尿, 腫張, 糖尿 浮腫	頻度不明 1%未満  1~10%未満	急性腎不全, ネフローゼ <sup>*</sup> 症候群, 間質性腎炎	頻度不明
	MZB <sup>67)</sup>	腎機能異常(蛋白尿, 血尿, BUN, クレアチニンの上昇等)		
BUC <sup>64)</sup>	蛋白尿, 血尿, 腎機能異常	0.1~5%未満	急性腎不全	頻度不明
			ネフローゼ <sup>*</sup> 症候群(膜性腎症等)	0.1%
AUF <sup>61)</sup>	BUN, クレアチニンの上昇等の腎機能検査値異常, 蛋白尿, 血尿	0.1~5%未満	急性腎不全, ネフローゼ <sup>*</sup> 症候群	0.1%未満
D-Pc <sup>66)</sup>	腎機能障害(尿蛋白, 血尿, BUN 上昇, クレアチニン上昇) 腎炎	0.1~5%未満	ネフローゼ <sup>*</sup> 症候群(膜性腎症等)	0.09%
		0.1%未満		

### 2.5.5.5.5 QT/QTc について

#### (1) イグラチモドの非臨床試験における心血管系に対する作用

イグラチモドはイヌへの 30, 100 及び 300 mg/kg の経口投与で, M2 は 3, 10 及び 30 mg/kg の静脈内投与で血圧, 心拍数及び心電図(PR, QRS, QT 及び QTc)に影響を及ぼさず, イグラチモドと M2 は 1, 3 及び 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で, M1 は 0.3, 1 及び 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  でモルモット摘出右心室乳頭筋の活動電位(静止膜電位, 活動電位幅及び活動電位持続時間)に影響を及ぼさなかった(2.6.2.4.1 イグラチモドのコアバッテリー試験及び 2.6.4.4.4 代謝物の安全性薬理試験—心血管系及び呼吸系に対する作用—参照)。また, サル 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験における心電図検査(50 mg/kg 投与群, 投与 51 週目)で, イグラチモドは心拍数, PR, QRS, QT, QTc 及び QRS 軸に異常はみられなかった(2.6.6.3.5 サル 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 参照)。臨床での曝露を上回る用量(濃度)で心血管系に影響はみられなかったことから, イグラチモドの臨床使用において QT 間隔延長に基づく重篤な心血管系の有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

## (2) 臨床試験における心電図の QT/QTc 評価

## 1) 日本で実施された臨床第 I 相試験の心電図の QT/QTc 評価

日本の臨床第 I 相試験(実施時期:19■■年■■月~19■■年■■月)で得られた心電図のパラメータ(RR 間隔, QRS 間隔, QT 間隔)については, 循環器専門家が盲検下で計測を行い, 心拍数(HR), QTc 間隔及びベースラインからの QTc 間隔の増加( $\Delta$ QTc)は心電図のパラメータから算出した。また, T 波の形態及び U 波の出現等の波形異常についても循環器専門家に検討を依頼した(20■■年■■月)。

用量別 QTc 間隔(Bazett 補正及び Fridericia 補正)のカテゴリカル解析では全ての被験者で 450 msec 以下であり, 臨床上問題となる 500 msec を越えた被験者はいなかった(添付資料 5.3.5.3.1.3 参照)。用量別  $\Delta$ QTc(Bazett 補正)では 60 msec 以上増加した割合は単回投与(JP01)で, 本剤 25 mg 16.7%(1/6 例), 50 mg 0%(0/6 例), 100 mg 0%(0/12 例), 200 mg 0%(0/6 例)で用量依存性はなかった。反復投与(JP02)ではプラセボ 0%(0/3 例)及び本剤 100 mg 33.3%(1/3 例)であった(表 2.5.5-59, 添付資料 5.3.5.3.1.3 参照)。用量別  $\Delta$ QTc(Fridericia 補正)では 60 msec 以上増加した被験者は認められなかった(添付資料 5.3.5.3.1.3 参照)。

## 2) 英国で実施された臨床第 I 相試験の心電図の QT/QTc 評価

英国の治験(実施期間:19■■年■■月~19■■年■■月)で得られた心電図のパラメータは, 自動計測によって算出された。当時の責任医師が心電図パラメータ及び心電図波形に臨床的有意な異常はないことを確認した。

UK01 試験(単回投与試験:25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 空腹時)

UK02 試験(食事の影響試験:100 mg 空腹時と食後)

UK03 試験(反復投与試験:50 mg, 100 mg, 150 mg 単回投与後反復, 食後)

UK04 試験(高齢者試験:75 mg 高齢者と非高齢者, 空腹時)

QTc 間隔(Bazett 補正)に関して, UK01 試験の 100 mg 及び 200 mg では 450 msec 超 480 msec 以下の被験者がそれぞれ 1 例 1 件認められた。UK03 試験の 100 mg では単回投与 24 時間後に 480 msec 超 500 msec 以下の被験者が 1 例認められた(高血圧症のため反復投与試験から除外)。QTc 間隔(Fridericia 補正)に関して, UK03 試験の本剤 100 mg では単回投与時に 450 msec 超 480 msec 以下の被験者が 2 例 2 件(前述の除外例を含む)認められた(表 2.5.5-59)。

$\Delta$ QTc(Bazett 補正)に関して, 60 msec 以上増加した被験者は, UK01 試験で本剤 100 mg で 1 例(12 時間後に)認められた。UK03 試験では, 本剤 100 mg で 1 例に単回投与 24 時間後に 60 msec 以上増加が認められた(前述の除外例)。 $\Delta$ QTc(Fridericia 補正)に関して, 60 msec 以上増加した被験者は, UK03 試験で本剤 50 mg 1 例 1 件, 100 mg 2 例 2 件(前述の除外被験者含む)で認められた(表 2.5.5-59)。

以上より, 日本の治験及び英国の治験で得られた心電図の QTc 間隔(Bazett 補正及び Fridericia 補正)は臨床上問題となる 500 msec を超えることはなかった。また, QTc 間隔(Bazett 補正及び Fridericia 補正)が 450 msec を超えた心電図及び  $\Delta$ QTc(Bazett 補正及び Fridericia 補正)が 60 msec 以上を示した心電図は, いずれも ST-T の病的所見はなく, 観察された異常値及び発現頻度は通常認められる生理的変動内として説明可能であることが循環器専門家により判断された。

表 2.5.5-59 いずれかの測定点で QTc 間隔 450msec 超  
又は  $\Delta$ QTc 60 msec 以上を示した被験者の一覧

症例番号	国	食事	投与量	日付	時間	QTc [Bazett]	QTc [Fridericia]	$\Delta$ QTc [Bazett]	$\Delta$ QTc [Fridericia]
JP01_102	日本	食後	25 mg	1 日目	48hr	398	381	<u>62</u>	42
JP02_133	日本	食後	100 mg	14 日目	48hr	423	415	<u>61</u>	47
UK01_004	英国	空腹時	100 mg	1 日目	12hr	416	394	<u>66</u>	48
UK01_009	英国	空腹時	100 mg	1 日目	24hr	<u>454</u>	430	59	34
UK01_020	英国	空腹時	200 mg	1 日目	4hr	<u>457</u>	448	47	36
UK03_009	英国	食後	50 mg	1 日目	12hr	416	439	55	<u>73</u>
UK03_020	英国	食後	100 mg	1 日目	12hr	440	<u>465</u>	55	<u>78</u>
UK03_18E	英国	食後	100 mg	1 日目	24hr	<u>486</u>	<u>451</u>	<u>82</u>	<u>69</u>

QTc,  $\Delta$ QTc: msec

(添付資料 5.3.5.3.1.3 より抜粋)

下線部: QTc >450msec  $\Delta$ QTc  $\geq$ 60 msec

単独投与試験では 798 例中 1 例, また MTX 併用試験(24 週)では 164 例中 1 例の不整脈が有害事象として報告された。いずれも治験薬とは因果関係がないと担当医師は判断した(表 2.5.5-60)。

表 2.5.5-60 不整脈発現例

症例番号	有害事象	程度	発現日	因果関係	担当医師コメント
0903406 <sup>a)</sup>	不整脈	軽度	328日後	関係なし	偶発症状であり, 確認日より3日で消失しており治験薬とは因果関係はない
1033-1002 <sup>b)</sup>	不整脈	軽度	76日後	関係なし	投与継続にてその後再発なし。同級生が当日朝亡くなった連絡を受けたことが不整脈を誘発したと考える

a) 長期投与試験 b) MTX 併用試験(24 週)

(添付資料 5.3.5.3.1.3 より抜粋)

以上, 非臨床試験成績並びに日本及び英国の治験で得られた心電図 QTc 間隔の評価結果及び, 臨床試験で QT/QTc 間隔延長を示唆する有害事象が認められていないことから, 本剤は QT/QTc 間隔延長作用を引き起こす可能性が低いと考えられた。

本剤の QT/QTc 間隔延長作用についての考察の妥当性については総合機構と面談を行い確認した(医薬品手続相談, 薬機審長発第 [ ] 号, 平成 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日)。

### 2.5.5.6 重篤な有害事象

本剤単独投与試験の総投与症例 819 例における死亡は 5 例報告されており、脳出血 1 例、脳梗塞 1 例、クモ膜下出血 1 例、子宮癌 1 例、腸閉塞 1 例であった。いずれも因果関係は否定されている(2.7.4 臨床的安全性, 併合表 2.7.4.6 参照)。

本剤の総投与症例 819 例中重篤な有害事象は 20 年 月 日までに 108 例(184 件)に認められ、うち、52 週集計では 77 例(134 件)、100 週集計では 93 例(152 件)であった(表 2.5.5-61)。

パイロット試験中に発熱/肝障害/汎血球減少症/AST 増加/ALT 増加/白血球減少/血小板減少を併発した重篤な有害事象が 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定できなかった。

初期第 II 相試験では 2 例が重篤な有害事象と判定されたが、因果関係は否定されている。

用量設定試験中に 4 例の重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できなかったのは、肝機能異常/血小板減少/播種性血管内凝固、メレナ、腹水の 3 例であった。

漸増法試験中に 7 例の重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できなかったのは、肝機能異常を伴った発熱の 1 例並びに喀血/呼吸困難/肺炎を併発した 1 例であった。

比較試験中に 20 例(T-614 群 9 例, SASP 群 9 例, プラセボ群 2 例)の重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できなかったのは、T-614 群では ALT 増加, AST 増加を含む臨床検査値異常の 3 例, 胃潰瘍, 間質性肺疾患, 変色便及び発熱の各 1 例であった。

長期投与試験(新規群:28 週間)中に 31 例の重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できなかったのは、倦怠感/食欲減退/肝機能検査値異常, 貧血, 発疹, 肝機能検査値異常, 悪心/腹痛/下痢/発熱, 胃潰瘍, 敗血症, 上腹部痛/腹部不快感/悪心/肝機能検査値異常, 食欲減退/悪心/肝機能検査値異常の 9 例であった。

28 週以降 52 週までに 23 例(1 例は GCP 不適合医療機関における治験実施症例)の重篤な有害事象が認められた。このうち治験薬との因果関係が否定できなかったのは、膿胸 1 例のみであった。

なお、長期投与試験(52 週間)終了後の継続投与例及び漸増法試験などからの継続投与例(継続群)では、52 週以降 100 週までに 17 例(1 例は継続群)の重篤な有害事象が認められた。このうち治験薬との因果関係が否定できなかったのは、間質性肺疾患及び胃潰瘍の 2 例であった。100 週以降 20 年 月 日までに重篤な有害事象は 16 例(2 例は継続群)に発現し、3 例 4 件(骨髄炎, 胃潰瘍, 胃潰瘍/貧血)の因果関係が否定できなかった。その後、長期投与試験終了後の継続投与(20 年 月 日以降, 20 年 月 日まで)では、5 例(8 件)に重篤な有害事象が認められた。このうち治験薬との因果関係が否定できなかったのは、胃潰瘍 1 例(1 件)であり、当該症例は長期投与試験 100 週以降 20 年 月 日までも同様に胃潰瘍が発現した。

トランスアミナーゼ試験では重篤な有害事象は認められなかった。

MTX 併用試験(24 週)では投与症例 253 例(解析除外 1 例を含む)中 8 例(TM 群 165 例中 5 例, PM 群 88 例中 3 例)の重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できなかったのは、TM 群では胃十二指腸潰瘍及び間質性肺疾患で、PM 群は心不全及び卵管癌であった。

MTX 併用試験(52 週)では 11 例(TM・TM 群 165 例(解析除外例 1 例を含む)中 9 例, PM・TM 群 68 例中 2 例)の重篤な有害事象が認められた。24 週以降の TM・TM 群と PM・TM 群に発現した重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

表 2.5.5-61 重篤な有害事象の発現状況

試験	症例数	重篤な有害事象 発現例数	重篤な有害事象 発現件数	因果関係 否定できない例数 <sup>1)</sup>	
パイロット試験	n=19	1例	7件	1例	
初期第Ⅱ相試験	n=35	2	2	0	
用量 設定 試験	75 mg 群	n=67	2	4	2
	50 mg 群	n=65	2	2	1
	プラセボ群	n=69	0	0	0
漸増法試験	n=77	7[2*]	9[2*]	2	
比較 試験	T-614 群	n=146	9	21	7
	SASP 群	n=156	9	17	3
	プラセボ群	n=73	2	3	0
長期 投与 試験	28 週間まで	n=538 <sup>2-1)</sup>	40 (31) <sup>3)</sup>	85 (64) <sup>3)</sup>	16 (9) <sup>3)</sup>
	28～52 週間	n=392 <sup>2-2)</sup>	23[1*]	28[1*]	1
	52～100 週間		16	18	2
	100 週間以降 20 週間まで	n=56	14	24	3
	20 週間以降 20 週間まで	n=13	5	8	1
	継続群	n=8	3	4	0
トランスアミナーゼ試験	n=18	0	0	0	
本剤全体 (単独投与試験)	28 週	n=819	54	109	22
	52 週 <sup>4)</sup>	n=819	77	134	23
プラセボ全体 (単独投与試験)	n=142	2	3	0	
MTX 併 用試験 (24 週)	T-614+MTX 群	n=165	5	5	2
	プラセボ+MTX 群	n=88	3	3	2
MTX 併 用試験 (52 週) <sup>5)</sup>	T-614+MTX・ T-614+MTX 群	n=165	9	9	2
	プラセボ+MTX・ T-614+MTX 群	n=68	2	2	0

n=すべての投与症例, [\*]:GCP 不適合医療機関における治験実施症例

1) 明らかに関係あり, 多分関係あり, 関係あるかもしれない, 多分(関係)なし

2-1) 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)を含む。

2-2) 長期投与試験(28～52 週間及び 52 週間以降)は新規群のみで集計した。

3) ( ): 新規群

4) 長期投与試験の 52 週以降を除く

5) T-614+MTX・T-614+MTX 群は治験薬投与開始以降 52 週まで, プラセボ+MTX・T-614+MTX 群は治験薬投与 29 週目以降 52 週までを集計した。(2.7.4 の表 2.7.4-9 より抜粋, 改変)

以下, 安全性解析対象集団について記載した。

### 2.5.5.6.1 血液障害(骨髄抑制を含む)について

#### (1) 発現機序について

毒性試験ではイグラチモド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, ラット及びサルの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変化であると考察している(2.6.6.3 反復投与毒性試験 参照)。一方, 臨床試験で認められた血液学的検査値の変動の全てを消化管出血と関連したものと判断するのは難しく, 骨髄抑制作用の可能性を考慮する必要があると考えている。イグラチモドの骨髄抑制作用については, 間質性肺炎と同様, NFκB の抑制作用との関連の可能性が考えられる。すなわち, GM-CSF やエリスロポエチン,

IL-6などの造血分化因子の遺伝子発現にもNFκBの関与は報告されており、イグラチモドの投与によりこれらの発現が抑制される可能性がある。事実、RA患者の滑膜細胞を用いた実験でIL-1β刺激によるGM-CSF産生がイグラチモドで低下することが報告されている<sup>123)</sup>。滑膜細胞の産生するGM-CSFが骨髄での造血にどの程度関与しているかは不明であるが、この結果と臨床での血液障害との関連を否定することはできないと考えている。

## (2) 臨床試験における発現状況

本剤単独投与試験の申請用法・用量における因果関係が否定できない有害事象は、100週集計で赤血球数減少1.3%(8/616例)、白血球数減少0.5%(3/616例)及び血小板数減少0.3%(2/616例)であった。これらの発現は用量に依存する傾向が認められ1日投与量として75mg以上を投与した場合、発現率の上昇及びグレードの増大のリスクが増加する可能性があると考えた。

比較試験において、白血球数減少が認められた症例は、T-614群で1.5%(2/131例)、SASP群で2.7%(4/147例)であった。骨髄抑制の基準をグレード3(<2000/mm<sup>3</sup>)とした場合、T-614群0.8%(1/131例)、SASP群0.7%(1/147例)と両群は同程度であった(表2.5.5-62)。

本剤の申請用法・用量(100週集計)におけるグレード3の白血球数減少は0.3%(2/616例)、全体では0.6%(5/798例)であった(表2.5.5-65)。申請用法・用量でグレード3の白血球数減少が認められた2症例には赤血球数減少及び血小板数減少は認められなかった(表2.5.5-66)。

MTX併用試験(24週)において、白血球数減少が認められた症例は、TM群で1.8%(3/164例)、PM群では認められなかった(表2.5.5-63)。グレード3はTM群で0.6%(1/164例)であった(表2.5.5-65)。グレード3の白血球数減少が認められた症例では赤血球数は投与前から異常値を示しており、血小板数は一部検体の凝集がありデータ不採用となったが異常がないと判断された(表2.5.5-67)。MTX併用試験(24週)のTM群と比較試験のT-614群との比較では白血球数減少の発現率及び程度は同程度であった。

MTX併用試験(52週)において、白血球数減少が認められた症例は、TM・TM群で3.7%(6/164例)、PM・TM群では2.9%(2/68例)に認められた。24週以降グレード3は認められなかった。TM・TM群1例の白血球数減少は24週以前に発現し回復後、再び24週以降に発現した(症例No. 1097-1005)。単独投与試験の申請用法・用量の52週集計(616例)では白血球数減少が1.3%(8/616例)、グレード3は2例であり、MTX併用試験(52週)のTM・TM群(164例)では白血球数減少の発現率は3.7%(6/164例)、グレード3は1例であった。グレード3の発現率は大きな違いがなく、本剤とMTX併用で白血球数減少のリスクが著しく増加する可能性は少ないと考えられた(表2.5.5-64)。

しかし、白血球数減少の発現率、程度とも用量に依存する傾向がみられ、100mg/日の投与で汎血球減少症が認められていることから血液障害には注意が必要であると考えられる。

表 2.5.5-62 白血球数減少発現症例における白血球数の推移(比較試験)

投与群	症例 No.	0W	2W	4W	6W	グレード*
本剤	1007504	4800	3500*	2700*	3800*	2
	1009901	2060*	3000	1200*	4700(5W)	3
SASP	1000302	3700	3500	2300*	2700*	2
	1003102	10480*	1760*	3890(2W)		3
	1005805	7970	3990*	9130*		1
	1009903	6200	5500	3600	2600*	2

\*: 異常値(各医療機関の基準値からの逸脱値)

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.2.c 及び表 14.3.2.e より抜粋)

2.5 臨床概括評価

表 2.5.5-63 白血球数減少発現症例における白血球数の推移(MTX 併用試験(24 週))

投与群	症例 No.	0W	2W	4W	6W	8W	10W	12W	グレード <sup>a</sup>
本剤	1006-1005	3840	3490*	3180*	2920*	3610	3760	3080*	2
	1074-1005	3830	5000	3260*	1230*	2930*	2610*	4450	3
	1097-1005	4380	3580	3110*	2750*	2650*	3170*	3880	2

\*: 異常値(測定機関の基準値からの逸脱値)

(添付資料 5.3.5.3.1.2 より抜粋, 改変)

表 2.5.5-64 血球数減少発現症例<sup>a)</sup>における白血球数の推移(MTX 併用試験(52 週))

投与群	症例 No.	0W	28W	30W	32W	34W	36W	38W	グレード <sup>a</sup>
		40W	44W	48W	52W				
T-614+MTX・ T-614+MTX 群	1019-1003	4300	3100*	2920*	4400	3820	4240	3860	2
		4170	3410*	3400*	4190				
T-614+MTX・ T-614+MTX 群	1036-1002	5690	3240*	3350*	3050*	3790	3780	2960*	2
		3420*	3530	3040*	3490*				
T-614+MTX・ T-614+MTX 群	1042-1002	4940	4590	4200	3980	3480*	4620	3380*	1
		3900	3860	4890	6260				
T-614+MTX・ T-614+MTX 群	1097-1005	4380	3280*	3350*	2810*	2970*	2950*	3150*	2
		3050*	3010*	2450*	3910 <sup>b)</sup>				
プラセボ+MTX T-614+MTX 群	1031-1001	4200	4020	4560	3960	3710	2770*	4500	2
プラセボ+MTX T-614+MTX 群	1063-1003	5530	4710	4910	2270*	4350	3220*	5360	2
		6000	4670	4040	3220*				

\*: 異常値(測定機関の基準値からの逸脱値)

(添付資料 5.3.5.3.1.4 より抜粋, 改変)

a) 24 週以降に発現した症例

b) 49 週フォロー値

表 2.5.5-65 白血球数減少の発現例数(グレード別)

用法・用量	G1 未満	G1	G2	G3	合計 (例)	対象例数 (例)	発現率 (%)
T-614 50 mg/日 <sup>a)</sup> (漸増法, 申請用法・用量)	1(0)	1(0)	4(1)	2(2)	8(3)	616	1.3(0.5)
T-614 50 mg/日 <sup>b)</sup> (漸増法, 申請用法・用量)	1(0)	2(0)	5(1)	2(2)	10(3)	616	1.6(0.5)
全体 <sup>c)</sup>	2(0)	2(0)	7(3)	5(5)	16(8)	798	2.0(1.0)
T-614 50 mg/日+MTX <sup>d)</sup> (漸増法, 申請用法・用量)	0(0)	0(0)	2(2)	1(1)	3(3)	164	1.8(1.8)
T-614 50 mg/日+MTX <sup>e)</sup> (漸増法, 申請用法・用量)	0(0)	1(1)	4(3)	1(1)	6(5)	164	3.7(3.0)
T-614 50 mg/日+MTX <sup>f)</sup> (漸増法, 申請用法・用量)	0(0)	0(0)	2(2)	0(0)	2(2)	68	2.9(2.9)

有害事象発現例数(副作用発現例数)

(追加解析及び添付資料 5.3.5.3.1.2 及び 5.3.5.3.1.4 より抜粋, 改変)

a) 長期投与試験は 52 週までを集計

b) 長期投与試験は 100 週までを集計

c) 100 週までを集計

d) MTX 併用試験(24 週)T-614+MTX 群

e) MTX 併用試験(52 週)T-614+MTX・T-614+MTX 群

f) MTX 併用試験(52 週)プラセボ+MTX・T-614+MTX 群

G1 未満:4000 以上, G1:4000 未満~3000 以上, G2:3000 未満~2000 以上, G3:2000 未満

## 2.5 臨床概括評価

表 2.5.5-66 白血球数減少グレード3 発現症例<sup>a)</sup>

症例 No.	項目名	投与開始時	投与2週後	投与4週後	投与6週後	投与8週後	投与12週後
0907909	白血球数(/mm <sup>3</sup> )	3760	3780	2730(異)	2300(異)	960(異)	3310(異)
	赤血球数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	408	385	389	424	401	
	血小板数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	29.4	27.3	25.4	24.5	15.3	
1009901	白血球数(/mm <sup>3</sup> )	2060(異)	3000	1200(異)	5400		
	赤血球数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	405	391	394	382		
	血小板数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	24	23.4	26.9	41.9(異)		

(異)は異常値

(添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.4 及び 5.3.5.2.4.1 の表 14.3.4.a より抜粋)

a) 長期投与試験は 100 週までを集計

表 2.5.5-67 MTX 併用試験(24 週)における白血球数減少グレード3 発現症例

症例 No.	項目名	投与開始時	投与2週後	投与4週後	投与6週後	投与8週後	投与10週後	投与12週後
1074-1005	白血球数(/mm <sup>3</sup> )	3830	5000	3260(異)	1230(異)	2930(異)	2610(異)	4450
	赤血球数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	336(異)	290(異)	300(異)	301(異)	257(異)	261(異)	298(異)
	血小板数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	35.8	34.9	35.8	— <sup>a)</sup>	25.0	23.2	45.4

(異)は異常値

(添付資料 5.3.5.3.1.2 より抜粋, 改変)

a) 検体が血小板凝集のためデータ不採用(13.5×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)

### (3) 類薬との比較

血液障害の発現率を類薬の国内添付文書と本剤の添付文書(案)から抜粋し, 表 2.5.5-68 に示した。重大な血液障害発現において, 本剤は BUC や MZB より発現頻度は低いと考える。

表 2.5.5-68 本剤と類薬(添付文書)の血液障害発現における副作用

薬剤名	その他の副作用	発現率	重大な副作用	発現率
本剤	血小板減少, 血小板増加, 好塩基球増加, 好中球増加, 好中球減少, 単球増加, 単球減少, リンパ球形態異常	0.5%未満	汎血球減少症 白血球数減少	0.10%
	貧血	0.5~1%未満		0.10%
	ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 好酸球増加, リンパ球減少, 白血球増加, 白血球減少, 赤血球減少	1~10%未満		
LEF <sup>65)</sup>	貧血, 好酸球增多症, 血小板減少症	1%未満	汎血球減少症	0.1%未満
	白血球減少症	1%~10%		
MTX <sup>57)</sup>	出血	0.1%未満	骨髄抑制	0.1 ~ 5% 未満
	好酸球增多	0.1~5%未満		
	低ガンマグロブリン血症, リンパ節腫脹	頻度不明		
SASP <sup>56)</sup>	白血球減少, 免疫グロブリン減少, 顆粒球減少, 異型リンパ球出現, 好酸球增多	1%未満	再生不良性貧血	0.03%
			汎血球減少症	0.06%
			無顆粒球症	頻度不明
			血小板減少	0.3%
			貧血(溶血性貧血, 巨赤芽球性貧血(葉酸欠乏)等)	頻度不明
播種性血管内凝固症候群(DIC)	0.03%			
MZB <sup>67)</sup>	ガンマグロブリン低下	0.1%未満	骨髄機能抑制	2.19%
BUC <sup>64)</sup>	血小板減少	0.1%未満	再生不良性貧血, 赤芽球癆, 汎血球減少, 無顆粒球症 血小板減少	頻度不明
	貧血	0.1~5%未満		0.04%
AUF <sup>61)</sup>	貧血, 白血球減少	0.1~5%未満	再生不良性貧血, 赤芽球癆, 無顆粒球症	0.1%未満
	血小板減少, 好酸球增多, 好中球減少	0.1%未満		
D-Pc <sup>66)</sup>	鼻出血	0.1%未満	白血球減少症	0.79%
	リンパ球減少,	0.1%未満	無顆粒球症	頻度不明
	白血球增多	0.1%未満	顆粒球減少症	0.05%
			好酸球增多症	0.02%
			血小板減少症	1.07%
			再生不良性貧血	0.04%
			貧血(低色素性貧血, 溶血性貧血等)	0.64%
			汎血球減少症 血栓性血小板減少性紫斑病(モスコビッチ症候群)	0.05% 頻度不明

### 2.5.5.6.2 間質性肺炎発現について

#### (1) 発現機序について

毒性試験ではイグラチモドと間質性肺炎の関連を示唆する結果は得られていない。そこで、最近有害事象として間質性肺炎が報告されているゲフィチニブ(イレッサ)及びレフルノミド(LEF, アラバ)との関連で考察を試みた。また、イグラチモドの薬効発現機序には NFκB の抑制作用が示唆されていることから、NFκB の抑制作用との関係についても考察した。

ゲフィチニブは非小細胞肺癌の治療薬であり、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害作用(TKI)を有しており、間質性肺炎・肺線維症を引き起こす理由としては肺胞上皮細胞の再生を阻害するため、線維芽細胞が肺胞腔内に浸潤して線維化を形成する可能性が考えられている<sup>124)</sup>。また、LEFはDMARDであるが、その作用機序としてリンパ球のde novoピリミジン合成に関与する酵素ジヒドロオロテート脱水素酵素(DHODH)の阻害作用が知られている。LEFの間質性肺炎・肺線維症を引き起こす理由は十分解明されていないが、間質性肺炎の重篤な副作用発現が知られるMTXと同様に核酸合成阻害作用を有しており、ゲフィチニブやMTXの共通点として細胞増殖の抑制作用が挙げられることから、LEFにおいてもゲフィチニブと同様の機序が考えられる。しかし、一方で、間質性肺炎の病態形成の過程を考慮すると、ゲフィチニブのような細胞の増殖因子シグナルを阻害するような薬物は、むしろ間質性肺炎や肺線維症に対する新たな治療薬としても期待されている。実際、線維芽細胞の増殖因子であるEGF(epidermal growth factor)やPDGFなどを標的とした薬物は多数研究され、肺線維症モデルにおいて、肺の線維化を抑制し、線維芽細胞の増殖を抑制することが報告されている<sup>124)</sup>。したがって、現時点では、細胞の増殖因子シグナルの阻害は肺線維化の改善あるいは悪化のどちらにも関連するようである。

次に、NFκBとの関連であるが、間質性肺炎の炎症早期では活性化された肺胞マクロファージより各種の炎症性サイトカインが産生され、これらの遺伝子発現を制御するNFκBの活性を阻害することは、間質性肺炎の病態の改善につながると考えられる。実際、肺線維症モデルにおいて、エリスロマイシンや間質性肺炎の治療に使用されるNAC(N-アセチルシステイン)、あるいはNFκBのアンチセンスオリゴヌクレオチドなどは、NFκBの活性化を阻害し、炎症性サイトカインを抑制することにより、病態の改善がみられることが報告されている<sup>125)</sup>。しかし、近年、アポトーシスの誘導が肺線維症の原因の1つといわれており<sup>126)</sup>、NFκBは抗アポトーシス作用を有することから、NFκBの阻害によりアポトーシスの誘導が起こり、肺の線維化を引き起こす可能性が考えられる。したがって、増殖因子シグナルの阻害と同様にNFκBの阻害は、肺線維化の改善あるいは悪化のどちらにも関連すると思われる。

イグラチモドの作用機序としてNFκBの活性化抑制作用を示唆しているが、増殖因子に対する作用についてはEGFを含めてほとんど検討されていない。しかし、NFκBを抑制し、種々の細胞からの炎症性サイトカインを抑制するイグラチモドの薬効を考慮すると、間質性肺炎に対しても病態を改善することが示唆される。また、イグラチモドの毒性試験や培養実験においてアポトーシスの誘導を示唆する結果は得られておらず、これまで薬理試験で使用した細胞(リンパ球、HepG2肝癌細胞、滑膜細胞、血管内皮細胞など)においても細胞増殖に及ぼす影響は小さいものであった。

以上より、少なくとも作用機序を考慮しても、MTXやLEFのような核酸合成阻害作用を有するDMARDと比較して、イグラチモドが間質性肺炎を誘発しやすいとする根拠はないと考えている。

## (2) 臨床試験における発現状況

重大な副作用としての間質性肺障害は本剤単独投与と試験で2例、併用試験で1例が報告されており、以下に経緯を示した。また、間質性肺炎の危険因子と想定される因子を患者背景に示した。

## 1) 長期投与試験における間質性肺障害 (0902702) (添付資料 5.3.5.2.4.1 参照)

## 【患者背景】

41歳，男性(外来)，73 kg，喫煙：不明

合併症：RAによる間質性肺障害(軽度，非活動性)，糖尿病，既往歴：なし

併用薬：ロキソニン 240 mg/日，ソロン細粒 3 g/日

DMARDs使用歴：あり(オークル，リマチル)

血清アルブミン値(基準値約 4～5 g/dL)：開始時 3.6 g/dL，84 週時 3.3 g/dL

## 【経過】

19	03.12	本剤投与開始(25 mg/日)
19	04.09	本剤増量(50 mg/日)
20	11.06	夜間 発熱及び全身痛のため近医入院
20	11.07	午後 急激に呼吸状態が増悪，ステロイドパルス療法，抗生剤，FOY 投与にて漸次改善，プレドニゾン 60 mg から漸減。本剤中止
20	12.07	近医入院中，当科受診。持参した胸部画像で両側びまん性の湿潤影あり，air-bronchogram を伴う所見。間質性肺障害と診断した。
20	12.14	症状消失し，退院

## 【治験薬との関連性】

## ・治験担当医師の意見

本事象は，投与開始から 605 日目(86 週)に発現した間質性肺障害である。本事象の肺障害の鑑別としては①原病による肺障害(非活動性の間質性肺障害，既存)②市中肺炎③薬剤性肺障害④発現直前に訪問した中国で罹病したもの，等が考えられるが①，②については通常経験する所見とはやや異なる印象があり，④については判断資料はない。③の可能性は否定できないとした。

## ・医学専門家の意見

投与 605 日目での発症で，既往に原病による間質性肺炎を有していることから，感染等のひきがねによるその増悪や急激な熱発と全身の痛みを伴う点，ウイルス感染による肺症状も考えられるが，本剤による薬剤性のものも否定できず，関連があるかもしれない。

## 2) 比較試験における間質性肺炎による入院(1008403) (添付資料 5.3.5.1.2 参照)

## 【患者背景】

61歳，男性，45 kg，喫煙：不明，罹病期間：17 年 8 ヶ月間

合併症：なし，既往歴：前立腺肥大，前立腺結石，不整脈

併用薬(1 日量)：インテバン SP 50 mg，ナパゲルンローション 2000 mg，リンデロン 0.25 mg

DMARDs使用歴：なし

血清アルブミン値(基準値約 4～5 g/dL)：開始時 3.1 g/dL，84 週時 2.8 g/dL

## 【経過】

20	08.16	治験薬の服薬を開始(本剤 25 mg/日)
20	02.20	呼吸困難を覚え，様子をみたが症状が軽減しないので近医受診し間質性肺炎を疑われ，行岡病院に紹介された。当科で治験中とのことで転送された。間質性肺炎が出現。
20	02.28	当科受診した。咳嗽，呼吸困難が増強しているため入院の上，安静。ステロイドパルス療法を施行した。治験薬の服薬を終了。
20	03.12	症状がほぼ消失したので退院した。
20	03.28	間質性肺炎の転帰は軽快。

## 【治験薬との関連性】

## ・治験担当医師の意見

呼吸困難発症時の胸部 X 線写真より間質性肺炎と診断しステロイド療法を行ったところ血液ガスデータは改善し X 線上の結節影は消失した。リウマチの病勢が安定している時期に発症したことから並びにステロイド療法が奏効したことより治験薬に起因した可能性が高い。

## ・医学専門家の意見

治験開始時の胸部 X 線写真や、間質性肺炎発症時の感染症を疑わせる他の症状、検査等明らかでないので十分鑑別できないが、対照薬の SASP の副作用として間質性肺炎の報告があり、関係あるかも知れない。

## 3) MTX 併用試験 (24 週) における間質性肺炎による入院 (1050-1004) (添付資料 5.3.5.1.3 参照)

## 【患者背景】

57 歳, 女性, 53.0kg, 喫煙: 不明, 罹病期間: 6.2 年

合併症: IgA 腎症, 貧血, 高脂血症, 高血圧症 既往歴: 耐糖能異常, RA に伴う気管支病変  
併用薬: リウマトレックス 8 mg/週, フォリアミン 5 mg/週, パリエット 10 mg/日, フェロミア 100 mg/日, ニューロタン 25 mg/日,

DMARDs 使用歴: あり (アザルフィジン, プレディニン)

血清アルブミン値 (基準値 3.7~5.5g/dL): 開始時 3.7g/dL, 16 週時 3.7g/dL

## 【経過】

2018.08.18	治験薬投与開始 (本剤 25 mg/日)
2018.12.29	咳・痰・呼吸困難出現
2019.01.04	当院受診, BT38.5°C, SpO <sub>2</sub> 94 (room) 胸部 X-P, CT, 間質性肺炎を認め, 低酸素血症もみられたため入院。MTX, T-614 中止。バクタ, メロペン, デノジンの投与を開始
2019.01.06	サイトメガロウイルス抗原陰性を確認し, デノジン中止。呼吸状態悪化したため, 1/6-1/8 ステロイドパルス療法を施行した。
2019.01.09	後療法 PSL50mg/日内服とした。バクタ, メロペンは継続。
2019.01.11	呼吸状態は徐々に改善し, 酸素投与量を減量。
2019.01.19	呼吸状態, X-P 上間質性肺炎は改善し, O <sub>2</sub> 投与を中止した。
2019.02.19	呼吸状態, X-P 所見ともに再増悪はなく退院となった。
2019.05.02	胸部 CT にて間質性肺炎の回復を確認した。

## 【治験薬との関連性】

## ・治験担当医師の意見

MTX, T-614 中止並びにニューモシスチスに対するバクタ投与, ステロイドパルス+PSL 50 mg の後治療への反応は良好であった。

以上の経過により①MTX, T-614 又は②ニューモシスチス肺炎が, 今回の間質性肺炎の原因と判断した。治験薬と関係あるかもしれない。

## ・医学専門家の見解

β-D グルカン高値, 喀痰カリニ PCR 陽性, リンパ球減少, CT 所見からはニューモシスチス肺炎と診断されるが, これら日和見感染に治験薬及びメトトレキサートの免疫抑制作用の関与は否定できない。

## ・効果安全性評価委員会の見解

効果安全性評価委員会としてはニューモシスチス肺炎と考える。

上記見解を受け, 治験担当医師に問い合わせを行ったが, 間質性肺炎と判断する旨を確認した。

・企業の見解

治験担当医師の診断に従い、本事象は間質性肺炎であり、治験薬との因果関係を「関係あるかもしれない」と判断する。

(3) 類薬との比較

間質性肺炎の発現率を類薬の国内添付文書と本剤の添付文書(案)から抜粋し、表 2.5.5-69 に示した。本剤の発現頻度は 0.29%であり、MTX の 0.1～5%未満と同じ頻度になるため、注意が必要であると考えられる。

表 2.5.5-69 本剤と類薬(添付文書)の重大な副作用の間質性肺炎発現率

薬剤名	発現率
本剤	0.29%
LEF <sup>65)</sup>	頻度不明
MTX <sup>57)</sup>	0.1～5%未満
SASP <sup>56)</sup>	0.03%
MZB <sup>67)</sup>	頻度不明
BUC <sup>64)</sup>	0.03%
AUF <sup>61)</sup>	0.1%未満
D-Pc <sup>66)</sup>	頻度不明

### 2.5.5.6.3 感染症発現について

(1) 臨床試験における発現状況

単独投与試験全症例(798 例)において因果関係が否定できない重篤な有害事象として敗血症及び膿胸がそれぞれ 1 例発現した(2.7.4 臨床的安全性, 併合表 2.7.4.7 参照)。比較試験の「感染症及び寄生虫症」の有害事象発現率において、T-614 群は SASP 群及びプラセボ群と同程度であり、肺炎及びウイルス性感染症の帯状疱疹の発現率は T-614 群で低値を示した(表 2.5.5-70)。因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

MTX 併用試験(24 週)では「感染症及び寄生虫症」の有害事象は TM 群と PM 群で同程度の発現率であり、いずれも軽度から中等度であった。肺炎は TM 群で 1.2%(2/164 例)、プラセボ群では認められなかった。帯状疱疹は TM 群 1.2%(2/164 例)、PM 群 1.1%(1/88 例)であった(表 2.5.5-71)。重篤な有害事象は認められなかった。

MTX 併用試験(52 週)では「感染症および寄生虫症」の有害事象は TM・TM 群で 52.4%(86/164 例)、肺炎は 1.2%(2/164 例)、帯状疱疹 2.4%(4/164 例)であり、肺炎は 24 週以降では認められなかった。PM・TM 群では「感染症および寄生虫症」の有害事象は 38.2%(26/68 例)であり、肺炎及び帯状疱疹は認められなかった(表 2.5.5-72)。

表 2.5.5-70 本剤と SASP の感染症 (本剤の比較試験)

SOC/PT	投与群					
	T-614 群 n=131 例		SASP 群 n=147 例		プラセボ群 n=68 例	
	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象	有害事象	因果関係が 否定できない 有害事象
感染症および寄生虫症	32 (24.4)	1 (0.8)	32 (21.8)	3 (2.0)	15 (22.1)	3 (4.4)
肺炎	1 <sup>a)</sup> (0.8)	0	3 <sup>a)</sup> (2.0)	1 (0.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
帯状疱疹	0	0	2 <sup>a)</sup> (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.5)

発現例数(%)

( 2.7.4 の表 2.7.4-10, 併合表 2.7.4.4 及び 2.7.4.5 より改変)

a)うち 1 例が重篤

表 2.5.5-71 本剤の感染症 [MTX 併用試験 (24 週)]

SOC/PT	T-614+MTX群 n=164例		プラセボ+MTX群 n= 88例	
	有害事象	因果関係が否定 できない有害事象	有害事象	因果関係が否定 できない有害事象
感染症および寄生虫症	45 (27.4)	20 (12.2)	26 (29.5)	5 (5.7)
肺炎	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
帯状疱疹	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)

発現例数(%)

( 2.7.4 の表 2.7.4-11, 併合表 2.7.4.4 及び 2.7.4.5 より改変)

表 2.5.5-72 本剤の感染症 [MTX 併用試験 (52 週)]

SOC/PT	T-614+MTX・T-614+MTX群 n=164例		プラセボ+MTX・T-614+MTX群 n= 68例	
	有害事象	因果関係が否定 できない有害事象	有害事象	因果関係が否定 できない有害事象
感染症および寄生虫症	86 (52.4)	30 (18.3)	26 (38.2)	7 (10.3)
肺炎	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
帯状疱疹	4 (2.4)	3 (1.8)	0 (0)	0 (0)

発現例数(%)

( 2.7.4 の表 2.7.4-12, 併合表 2.7.4.4 及び 2.7.4.5 より改変)

本剤投与により敗血症及び膿胸を発症した 2 例の臨床経過を示し、本剤の免疫抑制作用との関連について以下に説明する。

## 1) 症例の背景、臨床経過及び詳細

## ①敗血症による入院 (症例 No.0907906)

## 【患者背景】

57歳, 女性, 65 kg, 罹病期間: 約 14 年間

合併症: なし, 既往歴: 小児期肺疾患

併用薬 (1 日量): ロキソニン 180 mg, プレドニン 5 mg, ムコスタ 300 mg

## 【経過】

19██.6.19	治験薬の投与を開始(25 mg/日)。
19██.7.17	50 mg/日に増量。
19██.10.1	治験薬服用 16 週目検査。特に自覚症状なし。
19██.10.2	発熱(37.9℃), 軽度浮腫, 気分悪いと自訴。風邪と診断(近医)。
19██.10.4	嘔気, 摂食障害(体温 36.4℃)。近医にて治療(19██.10.9 まで)。
19██.10.8	寒気(体温 36.5℃), 意識障害, 全身浮腫。
19██.10.9	治験薬の服用を中止した。意識障害悪化のため, 他院に搬送。肺水腫を発症。発熱(40℃近く), ICU 管理。血液培養にて <i>S. aureus</i> を検出したため敗血症と診断。
19██.10.14	軽快したため一般病棟へ移動。
19██.10.27	入院時と似た症状を再発(40℃近い発熱, 意識障害)。CT 検査にて腎盂腎炎, 胆嚢炎の疑い。
19██.11.1	軽快。
19██.11.12	再々発したため抗生剤(ホスミン, メロペンを投与(19██.11.30 まで)。血液培養にて <i>S. aureus</i> を検出。薬剤感受性が初回と同じであり, 同じ菌と判断。再発時に尿沈渣異常が出ており, 膿尿と考えられた。以前の CT 検査等を再検討し, 腎膿瘍と診断。
19██.11.27	抗生剤(クラビット)を追加投与。
19██.12.12	他院を退院した。RA 症状は少し悪化(ハファリン投与中)。

単位	白血球数	リンパ球		好中球		IgG	IgM	IgA
	/mm <sup>3</sup>	%	数	%	数	mg/dL	mg/dL	mg/dL
正常値	3500-9000	20-40	-	40-70	-	870-1700	46-260	110-410
19██.6.18	7220	12.9↓	931	80.3↑	5798	1808↑	79	254
19██.7.15	12650↑	8.9↓	1126	85.8↑	10854	-	-	-
19██.10.1	9600↑	12.0↓	1152	79.9↑	7670	804↓	38↓	71↓
19██.10.9	47100↑	4.0	1884	91.0↑	42861	-	-	-
19██.10.15	7500	15.0	1125	79.0↑	5925	-	-	-

↑は上限値以上, ↓は下限値以下

19██.10.1 以降は別病院での検査のためリンパ球(%)の正常値なし

## 【治験薬との関連性】

## ・治験担当医師の意見

敗血症に至る前より腎膿瘍があったと推測されるが, 敗血症に至る過程において, 治験薬の関与は不明であり, 因果関係は否定することができないと判断した。

## ・入院先の担当医師の意見

CT 検査より右腎中極～下極にかけて癒痕が残存している。推測ではあるが, 敗血症に至る以前より腎膿瘍が存在し, 感染源であったと考える。

## ・医学専門家の意見

T-614 投与開始 16 週の検査で免疫グロブリンの低下, RAHA 陰性化がみられ, 液性免疫の抑制が認められる。10 月 2 日より発熱出現し, 感染経路は不明だが, 敗血症に至っている点, 本剤による免疫抑制と多分関連ありと考える。(19██.██.██)

## ②膿胸による入院(症例 No.0906604)

## 【患者背景】

7██歳, 女性, 33 kg, 罹病期間:6 年間

合併症:白内障, 既往歴:子宮筋腫にて全摘, 左全人工膝関節置換術

併用薬(1 日量):ボルタレン SR 75 mg, プレドニン 5 mg, ゲファニールソフト cap 200 mg, マーゼレン S 顆粒 1000 mg, アルサルミン細粒 1000 mg, カリーユニ点眼液適宜

## 【経過】

2020.10.31	治験薬の投与を開始(25 mg/日)。
2020.11.28	50 mg/日に増量。
2020.3.14	胸部レントゲン撮影を施行し、治験薬投与前の所見と大差不いこと確認。
2020.8.1	CRP の上昇を認めたが白血球数の増加は認めなかったため、慢性関節リウマチの活動性の変化と考え、治験薬の投与継続。
2020.8.29	当院来院時に全身倦怠、呼吸困難、血圧低下(94/46)、四肢冷感、腰部痛を訴えたため、腹部CT及び胸部レントゲンにて肺透過性陰影の低下、胸水貯留を認めた。CRP 24.78 mg/dL、白血球数 27200/mm <sup>3</sup> であり、核の左方移動を認めたため、精査加療目的で入院。IgG 1260 mg/dL、IgA 241 mg/dL、IgM 79 mg/dL。抗生物質投与を開始。治験薬及び一部の併用薬の投与を中止。
2020.8.30	CRP 37.83 mg/dL、白血球数 34900/mm <sup>3</sup> 。胸水穿刺及び胸腔ドレナージを開始。起炎菌は同定できず。
2020.8.31	CRP 49.09 mg/dL、白血球数 46600/mm <sup>3</sup> 。呼吸器内科に転科。胸腔ドレナージを継続。
2020.9.12	CRP の低下が見られず、レントゲン像上肺の含気が改善しないため、化膿性胸膜炎の診断にて胸腔内ドレナージを目的に、開胸の上、胸腔内病巣搔爬を実施。左胸腔内には膿を含むゼリー状のフィブリン塊が充満し、中葉縦隔側と心嚢の間に膿汁の貯留も認められた。搔爬することで肺は再膨張した。以後、胸腔ドレナージを留置し経過観察。
2020.9.17	CRP 9.01 mg/dL、白血球数 11100/mm <sup>3</sup> 、核の左方移動も改善した。
2020.9.18	胸腔ドレナージ抜去。レントゲン所見上、抜去後の肺の拡張は良好。
2020.9.19	呼吸状態も改善し、CRP 8.03 mg/dL、白血球数 9800/mm <sup>3</sup> と改善傾向を示す。
2020.9.21	関節痛の増強も認められるため、プレドニン、ホルタルン坐薬の投与を開始。
2020.9.27	整形外科病棟に転科。
2020.10.19	症状消失した。長期臥床による廃用の改善目的のため他院へ転院した。

単位	白血球数	リンパ球		好中球数		IgG	IgM	IgA
	/mm <sup>3</sup>	%	数	%	数	mg/dL	mg/dL	mg/dL
正常値	4000-8500	26-47	-	40-71	-	870-1700	46-260	110-410
2020.10.30	11500↑	7.5↓	863	85.8↑	9867	1969	209	399
2020.8.1	11400↑	5.8↓	661	91.5↑	10431	-	-	-
2020.8.29	27200↑	5.0↓	1360	92.0↑	25024	1260*	79*	241*
2020.8.30	34900↑	-	-	-	-	-	-	-
2020.9.3	15700↑	5.0↓	785	86.0↑	13502	-	-	-
2020.9.12	12100↑	7.0↓	847	87.0↑	10527	-	-	-
2020.9.17	11100↑	6.0↓	666	86.0↑	9546	-	-	-
2020.9.19	9800↑	8.0↓	784	85.0↑	8330	-	-	-
2020.9.25	7700	-	-	-	-	-	-	-
2020.10.19	-	-	-	-	-	1694	91	331

↑は上限値以上、↓は下限値以下

\*:2020.8.29の免疫グロブリンは院内データ

## 【治験薬との関連性】

## ・治験担当医師の意見

抗生物質の投与及び胸腔ドレナージを行ったが、膿胸は改善せず、9月12日、開胸の上胸腔内病巣搔爬を行った。治験期間内に発生した症状であり、慢性関節リウマチあるいは併用薬であるプレドニンとの因果関係も可能性はあるが、治験薬との因果関係を完全に否定できないため「関係あるかもしれない」とした。膿胸については10月19日をもって回復したと考え、長期臥床による廃用の改善目的に他院へ転院した。

・医学専門家の意見

治験薬投与 10 ヶ月後に発症した感染症である。本剤による免疫能の低下をうらづける白血球(顆粒球, リンパ球)減少や免疫グロブリン低下等が膿胸発症以前に認められなければ, 偶発症として因果関係なしと考えられる。上記データの確認が必要である。(20 )

高齢であること, 以前より肺病変があること, 慢性関節リウマチでありステロイド剤の投与が行われているなどの危険因子を持つ症例であるが, T-614 が更に免疫抑制をかけて膿胸を発症した可能性は否定できない。(20 )

2) 本剤の免疫抑制作用について

敗血症の症例については, 白血球数は投与開始時には正常範囲であったが, 感染時に増加した。リンパ球数及び好中球数も同様に感染時に増加した。免疫グロブリンは本剤の薬理作用により, 感染時近傍時(19 .10.1)に投与開始時に比べ低下したと考えられたが, 正常値を大きく下回ることはなかった。

膿胸の症例については, 白血球数は投与開始時より高く推移し, 感染時に一過性に増加した。リンパ球数及び好中球数も同様に増加した。また, 感染と考えられた際に本剤を中止したが, その際の免疫グロブリン(20 8.29 時)については実施施設での測定ではあるが, 正常範囲内であると考えられた。

以上, 2 例の感染症例を検討したが, いずれも血球数の低下や免疫グロブリンの過度の低下をうかがわせる検査値ではなかった。

また, 類薬の国内添付文書と本剤の添付文書(案)を表 2.5.5-73 に示した。類薬と比較しても感染症関連の重大な副作用の発現率は同程度であると考えられた。

表 2.5.5-73 本剤と類薬(添付文書)の感染症

薬剤名	重大な副作用	発現率
本剤	感染症(敗血症, 膿胸等)	0.19%
LEF <sup>63)</sup>	感染症	0.65%
MTX <sup>57)</sup>	感染症	0.1~5%未満
SASP <sup>56)</sup>	—	—
MZB <sup>67)</sup>	感染症	1.32%
BUC <sup>64)</sup>	—	—
AUF <sup>61)</sup>	—	—
D-Pc <sup>66)</sup>	—	—

### 2.5.5.7 各試験間の類似性及び相違点

単独投与試験の各試験ごとの T-614 群の有害事象発現率は 68.4~97.7%であった。長期投与試験 28 週集計(比較試験の T-614 群を含む)では 95.3%, 52 週集計では 97.7%, 100 週集計では 97.6%の発現率であり, その他の試験より高かった。その理由は投与期間が長かったことが原因と考えられた。因果関係が否定できない有害事象は 38.2~64.9%であった。投与期間が長かった長期投与試験(52.6%, 61.6%, 64.9%)以外, 投与量が 100~200 mg/日であったパイロット試験では発現率が 63.2%と高かった。一方 25 mg/日投与群も含む初期第Ⅱ相試験での発現率は 38.2%と低かった。

MTX 併用試験(24 週)では有害事象発現率は 80.5%, 因果関係が否定できない有害事象は 51.8%であり, 他の単独投与試験と同程度であった(2.7.4 臨床的安全性, 併合表 2.7.4.4 及び併合表 2.7.4.5 参照)。

MTX 併用試験(52 週)では TM・TM 群の有害事象発現率は 95.1%, 因果関係が否定できない有害事象は 65.2%であり, 単独投与の長期投与試験(52 週)の有害事象発現率は 97.7%, 因果関

係が否定できない有害事象は61.6%であった。MTX併用試験(52週)と長期投与試験(52週)では有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率は同程度であった(2.7.4 臨床的安全性, 併合表 2.7.4.4 及び併合表 2.7.4.5 参照)。

### 2.5.5.8 部分集団における有害事象発現率

背景因子別の副作用発現率を併合表 2.7.4.11 に示した。本剤を漸増法で投与した長期投与試験 28 週集計(比較試験の T-614 群を含む)529 例と全体 798 例(100 週集計)の単独投与試験について集計した(2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 参照)。MTX 併用試験(24 週)の TM 群及び MTX 併用試験(52 週)の TM・TM 群については別途併記した。

#### (1) 高齢者と非高齢者

長期投与試験(28 週集計)の副作用発現率は、高齢者(65 歳以上)で 52.8%(67/127 例)、非高齢者(65 歳未満)で 52.5%(211/402 例)であり同程度であった。全体(100 週集計)では高齢者 59.8%(110/184 例)、非高齢者 57.3%(352/614 例)で同様の副作用発現率であった。

MTX 併用試験(24 週)では、副作用発現率は高齢者で 71.9%(23/32 例)、非高齢者で 47.0%(62/132 例)であった。高齢者は非高齢者より高かったが、重篤な副作用は認められなかった。

MTX 併用試験(52 週)の副作用発現率は TM・TM 群では高齢者で 75.0%(24/32 例)、非高齢者で 62.9%(83/132 例)であった。高齢者は非高齢者より若干高かったが、重篤な副作用は認められなかった。

#### (2) 体重別

長期投与試験(28 週集計)での副作用発現率は、40 kg 未満で 80.0%(24/30 例)、40 kg 以上で 51.0%(247/484 例)、不明例で 46.7%(7/15 例)であり、40 kg 未満で高かった。全体(100 週集計)でも、40 kg 未満で 66.0%(35/53 例)、40 kg 以上で 57.7%(420/728 例)、不明例 41.2%(7/17 例)であり、40 kg 未満で副作用発現率が高かった。40 kg 未満で副作用発現率が高くなることが予想されたので、MTX 併用試験では 40 kg 未満の患者を対象から除外した。

#### (3) 肝機能検査値逸脱例

投与開始前の AST 又は ALT が施設基準値を逸脱していた症例について集計した。長期投与試験(28 週集計)の副作用発現率は、肝機能検査値逸脱例で 37.5%(9/24 例)、正常例で 53.5%(269/503 例)、不明例で 0%(0/2 例)であり、肝機能検査値逸脱例で特に高い成績は得られていない。全体(100 週集計)では、肝機能検査値逸脱例で 52.6%(20/38 例)、正常例 58.3%(441/757 例)、不明例で 33.3%(1/3 例)であり、長期投与試験と同様な傾向を示した。

MTX 併用試験(24 週)では、副作用発現率は肝機能検査値逸脱例 40.0%(2/5 例)、正常例 52.2%(83/159 例)であり、肝機能検査値逸脱例で特に高くなることはなかった。

MTX 併用試験(52 週)では、TM・TM 群の副作用発現率は肝機能検査値逸脱例 60.0%(3/5 例)、正常例 65.4%(104/159 例)であり、肝機能検査値逸脱例で特に高くなることはなかった。

#### (4) 腎機能検査値逸脱例

投与開始前のクレアチニン又は血中尿素が施設基準値を逸脱していた症例について集計した。長期投与試験(28 週集計)の副作用発現率は腎機能検査値逸脱例で 54.0%(47/87 例)、正常例 52.5%(231/440 例)、不明例で 0%(0/2 例)であり、逸脱例と正常例はほぼ同程度であった。全体(100 週集計)では、腎機能検査値逸脱例 63.8%(95/149 例)、正常例 56.7%(365/644 例)、不明例 40.0%(2/5 例)であり、逸脱例と正常例は同程度の副作用発現率であった。

MTX 併用試験(24 週)では、副作用発現率は腎機能検査値逸脱例 38.1%(8/21 例)、正常例 53.8%(77/143 例)であり、腎機能検査値逸脱例で特に高くなることはなかった。

MTX 併用試験(52 週)では, TM・TM 群の副作用発現率は腎機能検査値逸脱例 42.9% (9/21 例), 正常例 68.5%(98/143 例)であり, 腎機能検査値逸脱例で特に高くなることはなかった。

(5)その他, 副作用・有害事象の発現に影響を与える要因の探索

本剤単独投与の臨床試験における安全性解析対象集団(798 例)を対象として, 副作用・有害事象の発現に影響を与える要因を Logistic 回帰分析にて, 副作用・有害事象発現までの時間に影響を与える要因を Cox 回帰分析にて検討した。検討した要因は「投与量」, 「性別」, 「年齢」, 「体重」, 「Class」, 「罹病期間」, 「合併症, 既往歴疾患分類別区分」, 「前治療抗リウマチ薬」, 「開始時併用 NSAID」, 「開始時併用ステロイド薬」などである(添付資料 5.3.5.3.1 参照)。

その結果, 副作用の発現について,

- ・高血圧を合併している症例が合併していない症例と比較して,
- ・貧血の既往のない症例がある症例と比較して,

副作用の発現率が高くなった。

投与期間も要因として有意となったが, 投与期間が長くなるにつれて必ずしも副作用の発現率が増えるわけではなかった。

有害事象の発現については,

- ・投与期間が長い試験が短い試験と比較して,
- ・貧血の既往歴のない症例が既往歴のある症例と比較して,
- ・開始時腎機能検査が高値異常の症例が正常の症例と比較して,

有害事象の発現率が高くなった。

副作用発現までの時間については,

- ・体重が軽い症例が重い症例と比較して,

副作用発現までの時間が短くなった。

有害事象発現までの時間については,

- ・投与期間が長い試験が短い試験と比較して,
- ・呼吸器系疾患を合併している症例が合併していない症例と比較して,
- ・循環器系疾患を合併している症例が合併していない症例と比較して,
- ・肝疾患の既往歴のある症例が既往歴のない症例と比較して,
- ・ステロイド薬を開始時に併用している症例が開始時に併用していない症例と比較して,
- ・開始時赤血球系検査値が低値異常であった症例が正常だった症例と比較して,
- ・開始時アルブミン検査値が正常であった症例が低値異常であった症例と比較して,

有害事象発現までの時間が短くなった。

以上のように, 体重について, 40 kg 未満の症例は 40 kg 以上の症例に比べて副作用発現までの時間が短いというものであった。また, 副作用の発現率が 40 kg 未満の症例が, 40 kg 以上の症例に比べて高いことが確認されていることから, 40 kg 未満の症例は注意が必要と考える。

その他, 背景因子別で副作用の発現率に大きな変動はみられなかった。

### 2.5.5.9 投与量, 投与方法, 投与期間と有害事象との関連性

本項の分析では本剤単独投与試験を主たる対象とした。

#### 2.5.5.9.1 投与量

用量設定試験では副作用発現率並びに血液検査, 肝機能検査及び腎機能検査値異常の発現率が 50 mg 投与群より 75 mg 投与群で高かったこと, 75 mg 群では因果関係が否定できない重篤な有害事象として肝機能異常 NOS/血小板数減少/播種性血管内凝固が 1 例及び高度のメナが 1 例認められたことから, 臨床推奨投与量は 50 mg/日であると判断した(2.7.3.2.3 用量設定試験参照)。全試験を通してみても(表 2.5.5-74), 副作用発現率は用量依存的に増加していること, また, 副作用のため中止に至った症例の割合は 75 mg 以上で増加していることから, 推奨投与量は 50 mg/日が妥当であると考えられた。

MTX 併用試験(24 週)では副作用発現率が比較試験の T-614 群を含む長期投与試験(28 週)とほぼ同程度であり, また副作用中止率は 2.4%(表 2.5.5-74)と低く忍容性は良好であった。MTX 併用試験(52 週)の TM・TM 群では副作用発現率が長期投与試験(52 週)とほぼ同程度であり, また副作用中止率は 7.3%(表 2.5.5-74)と低く忍容性は良好であった。これらのことから, 本剤と MTX との併用時においても本剤 50 mg/日の投与量は妥当であると考えられた。

表 2.5.5-74 投与量別の副作用発現率

試験	投与量 (mg/日)	投与期間	副作用発現率 (臨床検査値異常も含む)	副作用中止率
パイロット試験	100~200	6 週	63.2%(12/19)	31.6%(6/19)
用量設定試験	75	16 週	59.1%(39/66)	28.8%(19/66)
	50	16 週	58.7%(37/63)	14.3%(9/63)
漸増法試験	25→50	16 週	56.5%(39/69)	17.4%(12/69)
長期投与試験	25→50	28 週 <sup>1)</sup>	52.6%(278/529)	13.6%(72/529)
	25→50	52 週	61.6%(237/385)	14.8%(57/385)
MTX 併用試験 (24 週)	25→50	24 週	51.8%(85/164)	2.4%(4/164)
MTX 併用試験 (52 週)	25→50	52 週	65.2%(107/164)	7.3%(12/164)

1) 比較試験の T-614 群を含む (2.7.3 の表 2.7.3-136 及び 2.7.4 の併合表 2.7.4.5 より抜粋, 改変)  
数値: 発現%(例数)

#### (1) 1 日投与量と有害事象の関連性について

RA 患者を対象とした臨床試験における用法・用量別の有害事象発現率を表 2.5.5-75 に示した。因果関係が否定できない有害事象の発現率については用量に依存する傾向が認められ(表 2.5.5-76), 肝胆道系検査, 胃腸障害及び血液学的検査についても同様に用量に依存する傾向が認められた(図 2.5.5-3)。また, 漸増法における因果関係が否定できない有害事象の発現率, 肝胆道系検査, 胃腸障害及び血液学的検査の発現率は固定用量 50 mg/日とほぼ同程度であった。

血液障害については 75 mg/日を超えると発現率が高くなった。しかし, その他の副作用については, 低用量でも発現がみられ, 高用量でも発現しない患者も存在することから, 投与量で全ての副作用発現の予測をすることは困難と考えた。

表 2.5.5-75 用量別有害事象発現率

	対象例数	発現率 (%)	SOC 別発現率 (%)		
			肝	胃腸障害	血液
100 mg 以上/日 (パイロット試験)	19	68.4 (13/19)	36.8 (7/19)	36.8 (7/19)	31.6 (6/19)
75 mg/日 (用量設定試験固定法)	66	84.8 (56/66)	25.8 (17/66)	24.2 (16/66)	21.2 (14/66)
50 mg/日 (用量設定試験固定法)	63	74.6 (47/63)	28.6 (18/63)	23.8 (15/63)	14.3 (9/63)
50 mg/日 (漸増法, 申請用法・用量)	616	93.7 (577/616)	36.4 (226/616)	37.2 (229/616)	44.5 (272/616)
その他 <sup>a)</sup>	34	73.5 (25/34)	14.7 (5/34)	2.9 (1/34)	14.7 (5/34)
全体 (52 週)	798	90.0 (718/798)	34.2 (273/798)	33.6 (268/798)	38.4 (306/798)

a: 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。

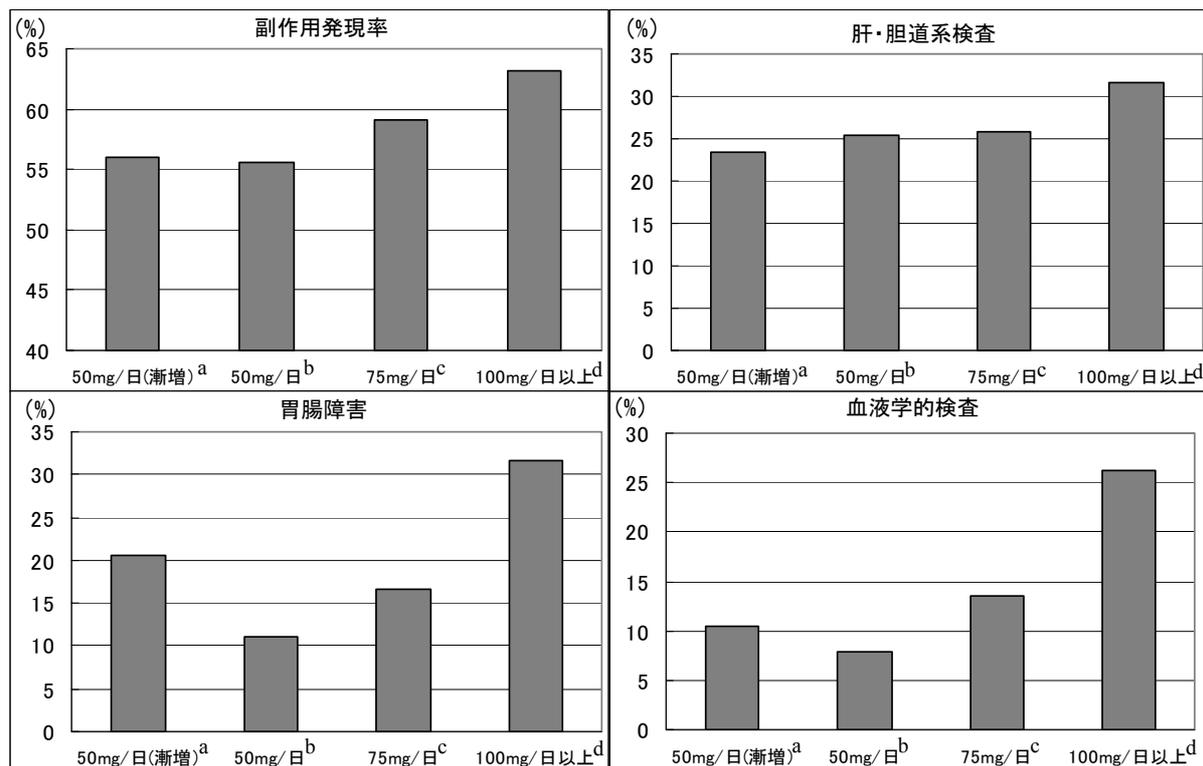
(追加解析)

表 2.5.5-76 用量別因果関係が否定できない有害事象発現率

	対象例数	発現率 (%)	SOC 別発現率 (%)		
			肝	胃腸障害	血液
100 mg/日以上 (パイロット試験)	19	63.2 (12/19)	31.6 (6/19)	31.6 (6/19)	26.3 (5/19)
75 mg/日 (用量設定試験固定法)	66	59.1 (39/66)	25.8 (17/66)	16.7 (11/66)	13.6 (9/66)
50 mg/日 (用量設定試験固定法)	63	58.7 (37/63)	25.4 (16/63)	11.1 (7/63)	7.9 (5/63)
50 mg/日 (漸増法, 申請用法・用量)	616	56.7 (349/616)	23.4 (144/616)	20.5 (126/616)	10.4 (64/616)
その他 <sup>a)</sup>	34	38.2 (13/34)	5.9 (2/34)	2.9 (1/34)	5.9 (2/34)
全体 (52 週)	798	56.4 (450/798)	23.2 (185/798)	18.9 (151/798)	10.7 (85/798)

a: 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。

(追加解析)



a: 漸増法, 申請用法・用量, b: 用量設定試験固定法, c: 用量設定試験固定法, d: パイロット試験

図 2.5.5-3 用量別因果関係が否定できない有害事象発現率(国内試験)  
(追加解析)

## (2) 血中濃度と有害事象の関連性について

国内で実施したパイロット試験及び初期第Ⅱ相試験並びにトランスアミナーゼ試験(血中トラフ値を測定)において、未変化体及び代謝物 M1, M2 の血中濃度と随伴症状発現の有無について相関性を検討したが、相関を見出すことはできなかった。なお、パイロット試験及び初期第Ⅱ相試験では、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 不適合として不採用とされた薬物濃度データである。

また、パイロット試験において、重篤な副作用として汎血球減少症(100 mg/日投与)が発現していることより、血中濃度と赤血球、白血球及び血小板の関係について検討したが、他の随伴症状と同様、特に相関を認めなかった。

以上、未変化体及び活性代謝物 M1, M2 と本剤投与時の有害事象発現との明確な関係は認められず(添付資料 5.3.5.3.1.1 参照)、血中濃度測定による副作用発現の予防対応についてはその可能性は小さいものと考えられた。

### 2.5.5.9.2 投与方法

漸増法試験は固定用量の用量設定試験に比べて、AST 又は ALT の 100 IU 以上の発現率が有意に低下していた(表 2.5.5-77)。また、長期投与試験(比較試験の T-614 群を含む)において投与後 16 週間までの AST 又は ALT 100 IU 以上の発現率は 7.9%であり同様に低下していた。したがって、推奨される投与法は 25 mg/日の 4 週間投与から開始し、50 mg/日に増量する漸増法であると考えられた。MTX 併用試験(24 週)では、AST 又は ALT の 100U 以上の発現率が単独投与試

験の漸増法試験及び長期投与試験と比較して高くなかったことから、本漸増法が本剤と MTX 併用時にも妥当な投与方法であると考えられた。

表 2.5.5-77 投与方法別の AST 又は ALT 上昇発現率

試験	投与量 (mg/日)	投与方法	投与期間	100 IU 以上の AST 又は ALT 上昇	Fisher 検定
用量設定試験	50	固定用量	16 週	15.9% (10/63)	p=0.026
漸増法試験	25→50	漸増法	16 週	4.3% (3/69)	
長期投与試験 <sup>1)</sup>	25→50	漸増法	28 週	8.3% (44/529)	/
			16 週	7.9% (42/529)	
MTX 併用試験 (24 週)	25→50	漸増法	24 週	1.8% (3/164)	

1) 比較試験の T-614 群を含む

(2.7.4 の表 2.7.4-13 より抜粋, 改変)

### 2.5.5.9.3 投与期間

長期投与試験(比較試験の T-614 群を含む)における 4 週ごとの期間別副作用発現率は 8 週までが 30%程度と高く、その後は経時的に減少し 10%程度で推移した(表 2.5.5-78)。また、発現する有害事象の種類もほぼ同様であった。8 週までに発現しその後減少するものは、ALT 増加(図 2.5.5-4)、AST 増加、GGTP 増加、NAG 増加、血中 AI-P NOS 増加及び尿中 $\beta_2$ -MG 増加等の検査値異常が主なものであった(2.7.3.2.6 長期投与試験(52 週) 参照)。

長期投与(継続投与 100 週)試験でも投与開始 52 週から 100 週までに発現した因果関係が否定できない有害事象の発現率は 5.3~11.9%で一定に推移し(表 2.5.5-78)、発現率が特に上昇することはなかった(図 2.7.3-34 参照)。

表 2.5.5-78 投与期間と副作用発現率

	期間(週)														
	期間 ≤4	4< 期間 ≤8	8< 期間 ≤12	12< 期間 ≤16	16< 期間 ≤20	20< 期間 ≤24	24< 期間 ≤28	全体 (期間 ≤28)	28< 期間 ≤32	32< 期間 ≤36	36< 期間 ≤40	40< 期間 ≤44	44< 期間 ≤48	48< 期間 ≤52	全体 (28< 期間 ≤52)
対象症例数 <sup>1)</sup> (例)	529	473	428	400	387	375	363	529	259	251	245	237	225	217	259
中止症例数 (例)	56	45	28	13	12	12	13	179	8	6	8	12	8	8	50
副作用発現例数 (例)	158	133	55	37	42	29	38	278	19	21	15	12	20	23	/
期間別発現率 <sup>2)</sup> (%)	31.5	29.5	13.3	9.4	11.0	7.9	10.7	52.6	7.5	8.5	6.2	5.2	9.0	10.8	/

	期間(週)													
	52< 期間 ≤56	56< 期間 ≤60	60< 期間 ≤64	64< 期間 ≤68	68< 期間 ≤72	72< 期間 ≤76	全体 (52< 期間 ≤76)	76< 期間 ≤80	80< 期間 ≤84	84< 期間 ≤88	88< 期間 ≤92	92< 期間 ≤96	96< 期間 ≤100	全体 (76< 期間 ≤100)
対象症例数 <sup>1)</sup> (例)	154	147	138	133	127	121	154	113	108	106	102	90	84	113
中止症例数 (例)	6	8	5	6	6	7	38	5	2	4	12	6	2	31
副作用発現例数 (例)	8	17	11	10	10	11	/	10	10	7	8	8	6	/
期間別発現率 <sup>2)</sup> (%)	5.3	11.9	8.1	7.7	8.1	9.4	/	9.0	9.3	6.7	8.3	9.2	7.2	/

1) 28 週まで集計は新規群と比較群で実施したが、28~52 週の集計及び 52~100 週の集計は新規群のみで実施した。

2) 期間別発現率(%)=因果関係が否定できない有害事象発現例数/(対象症例数-中止症例数/2)

(2.7.3 の表 2.7.3-79 及び表 2.7.3-91 より抜粋, 改変)

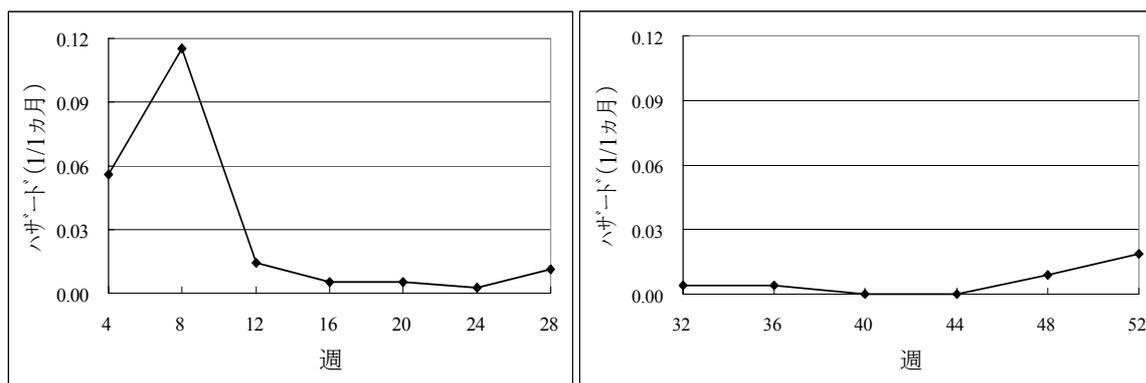


図 2.5.5-4 ALT 増加 (ハザード解析)

(2.7.3 の図 2.7.3-18 より抜粋, 改変)

**2.5.5.9.4 有害事象の予防**

有害事象を予防するため、下記事項について、添付文書にて注意喚起を行うこととした。

**(1) 警告**

海外の臨床試験において、1日 125 mg を投与した症例で致命的な転帰に至った汎血球減少症が認められている。本剤は緊急時に十分な措置が可能な医療施設において、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

**(2) 次の患者には投与しないこと****1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人**

動物実験 (ラット) で、催奇形性、早期胎児死亡率の増加及び胎児の動脈管収縮が認められている。

**2) 重篤な肝障害のある患者**

副作用として肝機能障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。

**3) 消化性潰瘍のある患者**

副作用として消化性潰瘍があらわれることがあるので、消化性潰瘍を更に悪化させるおそれがある。

**4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者****(3) 次の患者には慎重に投与すること****1) 授乳婦 (授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること)**

動物実験 (ラット) で、乳汁中への移行が認められている。

**2) 肝障害又はその既往のある患者**

肝障害を更に悪化又は再発させるおそれがある。

**3) 消化性潰瘍の既往歴のある患者**

消化性潰瘍を再発させるおそれがある。

**4) 低体重の患者**

本剤単独投与の臨床試験では、低体重 (40 kg 未満) の患者で副作用発現率が高かったことから、低体重の患者に本剤を投与する場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、メトトレキサートとの併用試験では、低体重の患者での使用経験はなく、安全性は検討されていない。

**5) 貧血、白血球減少症、血小板減少症を伴う患者、骨髄機能低下患者**

[血液障害を更に悪化させるおそれがある]

## 6) 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〕

## (4) 用法及び用量に関連する使用上の注意

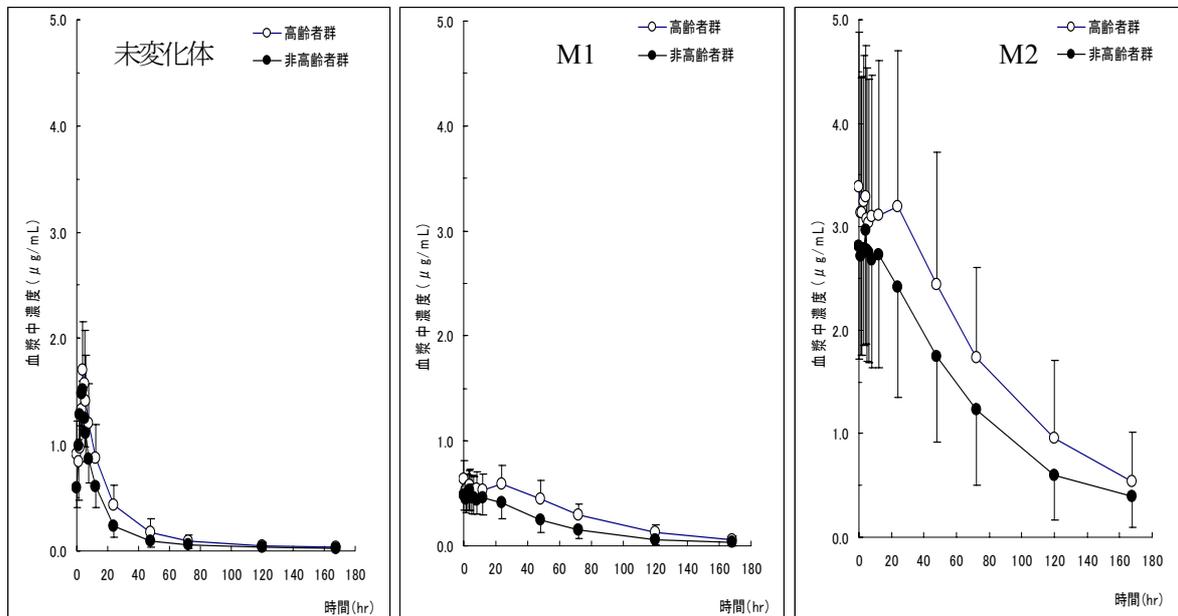
1. 最初の4週間は1回25 mgを1日1回投与から開始すること(臨床試験において、1日50 mg投与から開始した場合、AST(GOT)、ALT(GPT)増加の発現率が高かったため)。
2. 1日50 mgを超えて投与しないこと。
3. 本剤の効果は、通常、投与開始後16週までに発現するので、16週までは継続投与し、効果を確認することが望ましい。
4. 本剤並びに疾患の特性を考慮して、治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

## 2.5.5.9.5 有害事象の軽減及び管理

本剤投与前には必ず血液、肝機能、腎機能等の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の2ヵ月は2週間に1回、以降は1ヵ月に1回など定期的に血液、肝機能、腎機能等の検査を実施する。副作用(臨床検査値異常も含む)が発現した場合には必要に応じて休薬又は投与を中止し、適切な処置をすること。なお、AST、ALT増加の発現率が高かったことから、異常が認められた場合は、投与継続の可否を検討するとともに、特に目安として100 IU以上に増加した場合は、投与を中止することとした。

半減期を踏まえた副作用発現後の措置としての排泄促進の可能性について検討した。

臨床用量である25 mg錠を日本人健康非高齢者及び高齢者に1日2回、14日間反復経口投与した際の最終投与後の未変化体、M1及びM2の血漿中濃度推移を図2.5.5-5に、薬物動態パラメータを表2.5.5-79に示す。



7例の平均値±標準偏差

(追加解析)

図 2.5.5-5 本剤 25 mg を1日2回 14日間反復経口投与した際の非高齢者及び高齢者における未変化体、M1及びM2の血漿中濃度推移

表 2.5.5-79 本剤 25 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与した際の  
非高齢者及び高齢者における薬物動態パラメータ

化合物	被験者	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{(0 \rightarrow 12)}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	$t_{1/2}^{1)}$ (hr)	$C_{day14}^{14(0)}/C_{day1}^{1(12) 2)}$
未変化体	非高齢者	0.590 $\pm$ 0.187	1.60 $\pm$ 0.34	3.3 $\pm$ 1.0	12.2 $\pm$ 2.8	73.3 $\pm$ 15.6	1.50 $\pm$ 0.38
	高齢者	0.906 $\pm$ 0.318	1.72 $\pm$ 0.46	3.9 $\pm$ 0.7	14.3 $\pm$ 3.8	61.8 $\pm$ 17.9	1.95 $\pm$ 0.50
M1	非高齢者	0.489 $\pm$ 0.153	0.537 $\pm$ 0.185	3.3 $\pm$ 1.5	5.58 $\pm$ 1.76	43.5 $\pm$ 13.1	6.79 $\pm$ 2.37
	高齢者	0.634 $\pm$ 0.180	0.637 $\pm$ 0.181	0.6 $\pm$ 1.5	6.52 $\pm$ 1.82	43.4 $\pm$ 10.6	9.51 $\pm$ 2.41
M2	非高齢者	2.81 $\pm$ 1.08	2.97 $\pm$ 1.10	3.3 $\pm$ 1.5	33.0 $\pm$ 12.5	52.8 $\pm$ 11.5	6.38 $\pm$ 2.18
	高齢者	3.39 $\pm$ 1.49	3.43 $\pm$ 1.50	0.6 $\pm$ 1.5	37.6 $\pm$ 16.8	55.2 $\pm$ 12.2	8.89 $\pm$ 2.48

7 例の平均値 $\pm$ 標準偏差

(2.7.2 の表 2.7.2-14 より抜粋, 改変)

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。

最終投与後の  $t_{1/2}$  は、未変化体については非高齢者で 73.3 hr、高齢者で 61.8 hr であった。また、M1 については非高齢者で 43.5 hr、高齢者で 43.4 hr、M2 については非高齢者で 52.8 hr、高齢者で 55.2 hr であった。このように薬物動態パラメータ解析に基づく  $t_{1/2}$  は、未変化体、M1 及び M2 のいずれにおいても 43~73 時間(2 もしくは 3 日間)であったが、 $t_{1/2}$  の最も長い未変化体については最終投与の 24 時間後には非高齢者で  $0.239 \pm 0.116 \mu\text{g/mL}$ 、高齢者で  $0.432 \pm 0.181 \mu\text{g/mL}$  と  $C_{max}$  の約 1/4 に低下した。したがって、本剤は臨床用法・用量で定常血漿中濃度に達した後においても、投与を中止することで未変化体の血漿中濃度は翌日には 1/4 に低下し、M1 及び M2 も 3 日後には半減する。

未変化体、M1 及び M2 のこのような血漿中からの消失パターンは、類薬のなかで血漿中からの活性代謝物の除去法が示されている LEF とは異なるものと考えている。すなわち、LEF の場合、臨床用量(10, 20 及び 100 mg)を日本人健康成人男子に単回投与した際の活性代謝物の  $t_{1/2}$  は 14.9 ~ 16.3 日(平均値)と報告され、反復投与終了後の消失をみても、最終投与後の血漿中濃度の  $C_{max}$  が 1/2 に低下するのに 11.4~14.9 日(平均値)要している<sup>52)</sup>。このような長い消失相の場合は、例えば有害事象が発現し、投与が中止され医師による適切な処置が行われても、患者は体内に高濃度に存在する薬物の悪影響に曝されることになり、特に重篤な副作用発現時には速やかに薬物を排泄促進することが重要な対応策になる。しかし、本剤の場合は、有害事象が発現しても投与を中止すれば、未変化体の血漿中濃度は翌日には 1/4 に低下し、M1 及び M2 も 3 日後には半分以下になる。

一方、本剤の投与でみられた肝機能検査値異常は大部分が一過性であり、投与の中止により速やかに回復するか、投与が継続された場合でも正常値に回復する変化であった。また、消化管障害などの有害事象についても、投与の中止と適切な処置により軽快すると考えている。更に、本剤の重篤な副作用には血液障害や間質性肺炎があるが、これらの副作用についても注意喚起を十分に行い、定期的な検査及び観察を実施するとともに、発現した場合は副腎皮質ホルモンなどによる治療で対処できるものと考えている。したがって、本剤の臨床試験で認められた有害事象に対しては、予防的な対応を第一義と考えているが、発現時には投与を中止するとともに一般的な対処法を早期に適切に処置することで対応可能と考えている。

以上、本剤の安全対策における事後対策としては、投与の中止が基本であると考えている。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 新たな抗リウマチ薬 (DMARD) 開発の目標

RA 治療は、患者の QOL の向上を基本にして、早期からの DMARD による薬物療法が推奨されている。RA の治療目標と現状の薬物療法を勘案すると、求められる薬物療法は下記の 7 つの要件を満たすものであると考えた。これらの要件をできるだけ満足させる薬剤の開発を目標とした。

#### 【RA の治療目標】

- ・炎症・疼痛の軽減
- ・免疫異常の是正
- ・早期 RA (発症 6 ヶ月未満) では寛解, 6 ヶ月以上経過した RA では低疾患活動性を目標
- ・関節機能の維持・強化・再建
- ・関節変形・拘縮・硬直の予防

#### 【求められる薬物療法の要件】

- ・有効率が高い
- ・効果発現が早い
- ・有効性が持続する
- ・他の DMARD で効果不十分な患者に対して有効率が高い
- ・他の DMARD で副作用のため投与を中止した患者に投与が可能
- ・副作用による投与中止が少ない
- ・標準治療薬 MTX で効果不十分な患者に対して上乗せ併用で有効率が高く、忍容性が良好
- ・有効性は早期 RA (発症 6 ヶ月未満) では寛解, 6 ヶ月以上経過した RA では低疾患活動性の達成が可能

### 2.5.6.2 臨床成績にみるベネフィット (特徴と有用性)

#### (1) RA に対する有効性

比較試験において、ACR20 で本剤のプラセボに対する優越性が検証され、更に日本、アメリカ、イギリス、ドイツ及びフランスなどにおいて RA に対する有用性が認知されている SASP に対する非劣性が ACR20 で検証された。国際的評価基準である ACR20 で、本剤が 63.1% (65/103 例) の改善率を示し、DAS28 の低疾患活動性の割合がプラセボ 3.1% (2/64 例) に対して本剤で 28.0% (37/132 例) と有意に高く、Stage (I ~ IV), Class (1 ~ 3), 罹病期間及び前治療の種類等の背景因子別の ACR20 も同様な数値を示したことは、本剤の高い有効性を裏付けている。

#### (2) 既存 DMARD の治療で効果が不十分な症例に対する有効性

比較試験及び長期投与試験において、本剤は既存の DMARD で効果不十分な症例 (ノンレスポnder、エスケープなども含む) に対して本剤単独投与で 48.3 ~ 61.3% の改善率を示した (表 2.5.6-1)。特に海外でも汎用されている MTX 及び SASP で効果不十分であった症例に対し ACR20 が 50.0 ~ 57.6% であったことは、本剤が既存薬で病勢がコントロールできない RA 患者への新たな選択肢になることが期待できる。

表 2.5.6-1 DMARD 効果不十分例に対する本剤の有効性 (ACR20)

対象集団	比較試験	長期投与試験
1 剤以上の DMARD で効果不十分な症例	61.3% (38/62 例)	48.3% (58/120 例)
MTX で効果不十分な症例	56.3% (9/16 例)	57.6% (19/33 例)
SASP で効果不十分な症例		50.0% (13/26 例)

数値: ACR20 (%) (例数)

(2.7.3 の表 2.7.3-56, 表 2.7.3-57, 表 2.7.3-77 より抜粋, 改変)

MTX 併用試験(24 週)において、T-614 と MTX の併用群(TM 群)は ACR20 で 69.5% (114/164 例)を示し、プラセボと MTX 併用群(PM 群)に対して優越性が検証された。ACR50 及び ACR70 でも TM 群が PM 群より有意に高く、ACR20 の優越性検証を支持する結果が得られた。

MTX は RA の国際的な標準治療薬で発症の早期から投与され、MTX 効果不十分な場合には他の DMARD 併用や生物学的製剤の投与が勧められる。しかし、日本では MTX 効果不十分な場合に上乗せ併用のエビデンスを報告した DMARD はなく、生物学的製剤は薬剤費負担の問題又は副作用の懸念から投与できない患者もいることから、本剤と MTX 併用のエビデンスは臨床的に意義があると考えられる。

### (3) 効果の発現時期及び持続性

DMARD は一般に遅効性で効果発現が遅いことが問題となっている。比較試験において T-614 群は比較的效果発現が早いとされている SASP 群<sup>41)</sup>と同様な ACR20 の推移を示したことから(表 2.5.6-2)、本剤の効果発現は比較的早いものと考えられた。本剤の改善率は 28 週までは経時的な上昇を認め、本薬の効果の持続性が示唆された。

また、長期投与(継続投与 100 週)試験では、ACR 判定評価症例の経時的な ACR20 は 28 週から 100 週まで同程度の改善率であった(2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性 参照)。また、臨床評価パラメータは 16 週時ですべての項目が投与開始時より低値を示し、100 週以降においても投与開始時より低値を維持していた(2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性 参照)。

表 2.5.6-2 比較試験における効果発現時期(ACR20)

薬剤群	項目	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週
T-614	例数(改善/母数)	14/103	43/103	52/98	56/98	59/97	52/89	59/86
	改善率(%)	13.6	41.7	53.1	57.1	60.8	58.4	68.6
SASP	例数(改善/母数)	17/104	31/104	48/98	52/98	56/93	54/87	57/87
	改善率(%)	16.3	29.8	49.0	53.1	60.2	62.1	65.5

(2.7.3 の表 2.7.3-54 より抜粋, 改変)

MTX 併用試験(24 週)において、投与 8 週時の ACR20 は TM 群 49.1%(78/159 例)、PM 群 33.7%(28/83 例)であり、TM 群は PM 群に対し有意に高く、本剤単独投与時と同様に MTX 併用時においても、8 週には効果が発現していると考えられた。TM 群の ACR20 は 24 週まで経時的に上昇を認め、効果の持続性が示唆された(表 2.5.6-3)。MTX 併用試験(24 週)の TM 群における ACR20(LOCF)は 69.5%(114/164 例)で、MTX 併用試験(52 週)の TM・TM 群における ACR20(LOCF)は 71.3%(117/164 例)であり、本剤投与 24 週以降も ACR20 は維持された。ACR コアセットの投与前値と 24 週の値、投与前値と 52 週の値の比較においても同様に評価パラメータの改善が認められ、本剤と MTX 併用時の有効性が維持された(2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性 参照)。

表 2.5.6-3 MTX 併用試験 (24 週) における効果発現時期 (ACR20)

投与群	評価時期	8 週	16 週	24 週
T-614+MTX 群	反応例数/母数	78 / 159	104 / 151	108 / 148
	反応率 (%)	49.1	68.9	73.0
プラセボ+MTX 群	反応例数/母数	28 / 83	29 / 77	27 / 71
	反応率 (%)	33.7	37.7	38.0
T-614+MTX 群の プラセボ+MTX 群との比較 <sup>a)</sup>		p=0.028	p<0.001	p<0.001

a)Fisher の直接確率法 (群間比較)

(添付資料 5.3.5.1.3 の表 11-12 より抜粋, 改変)

## (4) 関節の炎症, 疼痛の軽減

比較試験において, T-614 群は RA の治療目標に掲げた項目のうちで, 関節の炎症と疼痛の軽減を腫脹関節数と疼痛関節数の観点からみると, 2.5.4.3.5 の表 2.5.4-15 で記載したようにいずれも投与前に比べて 1/2 (疼痛関節数: 13.0 → 5.2, 腫脹関節数: 10.6 → 5.1) 以下に減少し, 関節炎や痛みを抑えることで患者の QOL に貢献することが示唆された。

## (5) 免疫異常の改善

比較試験において, T-614 群は IgG, IgM, IgA 及びリウマトイド因子に対する改善作用がプラセボ群より優っていた。IgM においては, T-614 群は SASP 群より有意な改善作用を示した。したがって, 本剤には RA の治療目標の 1 つである免疫異常の改善効果が期待できる。

MTX 併用試験 (24 週) において, MTX 効果不十分例に対しても本剤と MTX 併用で明らかな免疫改善作用を示した。

## (6) QOL の向上

- 比較試験において, 患者による疼痛度評価及び疾患活動性の評価の 20%改善率は, T-614 群がいずれもプラセボ群より高かった。また, 非劣性対象集団における T-614 群の改善率はそれぞれ 70.9% (73/103 例) 及び 68.0% (70/103 例) であり, SASP と同様であった。本剤が当該評価項目で高い改善率を示したことは, 本剤の RA 疾患に対する有効性を裏付けるだけでなく, 患者による評価が高く, 治療を継続する上で重要な動機づけになると考えられる。
- 比較試験において, 患者による身体機能評価 (MHAQ) の改善率は 62.1% (64/103 例) であった。RA の長期予後に影響する因子として QOL が重要であることが知られている。本剤は QOL を向上させることにより RA の長期予後を良好なものにすることが期待できる。
- MTX 併用試験 (24 週) において, HAQ-DI の平均値で, T-614 と MTX 併用群は臨床的に意味のある 0.3 ユニットを超えた改善が認められたことから, MTX 効果不十分例に対して, 本剤と MTX との併用は QOL 向上に有用な治療法であると考えられる。

## (7) 安全性上の利点

## 1) 他の DMARD による副作用のため継続投与ができなくなった患者への投与

比較試験及び長期投与試験において, 前治療薬である DMARD による副作用発現のため本治験に切り替え組み入れられた症例で, 本剤の投与 28 週完了例は 58.7% (27/46 例) であった。これは全症例の 28 週完了例の 66.0% (349/529 例) とほぼ同程度であった (表 2.5.6-4)。

比較試験における因果関係が否定できない有害事象の発現率は T-614 群 49.6% (65/131 例) であり, SASP 群 49.0% (72/147 例) と同程度であった。SASP 群で多く認められた皮膚および

皮下組織障害や発熱等の一般・全身障害は T-614 群で少なかった(2.7.4 臨床的安全性, 併合表 2.7.4.5 参照)。

D-Pc, AUF, BUC 及び SASP については, 皮膚および皮下組織障害が多く発現することが知られており, これらの副作用のために薬剤投与の継続ができなくなった患者に対して, 本剤の投与は一つの選択肢と考えられる。

表 2.5.6-4 本剤の投与継続率

対象集団	本剤完了症例	
	例数	完了率 (%)
DMARD 前治療, 副作用発現症例	27/46	58.7
安全性解析集団	349/529	66.0

(2.7.3 の表 2.7.3-83 より抜粋, 改変)

### 2) 副作用(因果関係が否定できない有害事象)中止例が少ない

比較試験における副作用による中止率は, T-614 群で 12.3%, SASP 群で 17.3%であり, T-614 群の副作用による中止率は SASP 群に比べて低値を示した(表 2.5.6-5)。

表 2.5.6-5 比較試験における副作用中止率

投与群	投与例数	副作用による中止例数	副作用中止率
T-614	146 例	18 例	12.3%
SASP	156 例	27 例	17.3%

(2.7.3 の表 2.7.3-136 より抜粋, 改変)

MTX 併用試験(24 週)における副作用による中止率は, TM 群で 2.4%, PM 群 1.1%であり, 両群ともに低く忍容性は良好であった(表 2.5.6-6)。

表 2.5.6-6 MTX 併用試験(24 週)における副作用中止率

投与群	投与例数	副作用による中止例数	副作用中止率
T-614+MTX	164 例	4 例	2.4%
プラセボ+MTX	88 例	1 例	1.1%

(2.7.4 の表 2.7.4-8 より抜粋, 改変)

### 3) MTX 効果不十分例への併用投与時の安全性

MTX 効果不十分例に対し, 本剤と MTX 併用時の安全性は本剤単独投与時の安全性と同程度で忍容性が良好であると考えられた。以下にその根拠を示した。

- ① MTX 併用試験(24 週)において, 重篤な有害事象の発現率は, TM 群 3.0%(5/164 例), PM 群 3.4%(3/88 例)であり, 因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は TM 群 1.2%(2/164 例: 胃十二指腸潰瘍及び間質性肺疾患), PM 群 2.3%(2/88 例: 心不全及び卵管癌)と両群で同程度であった(表 2.5.6-7)。卵管癌以外はすべて適切な処置により回復した。
- ② 高度の有害事象の発現率は因果関係にかかわらず両群で同程度であった(表 2.5.6-7)。
- ③ 有害事象の発現率は TM 群で 80.5%(132/164 例), PM 群 75.0%(66/88 例)で有意差はなかった。
- ④ 副作用の発現率は, TM 群 51.8%(85/164 例), PM 群 33.0%(29/88 例)と TM 群が PM 群より

有意に高かった ( $p=0.005$ ) が、その主な原因は、TM 群で SOC の「臨床検査」、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」の発現率が高かったためであった (添付資料 5.3.5.1.3 参照)。TM 群で高かった SOC は比較試験でも同様に高かった。

- ⑤ AST 又は ALT 増加の発現率は、TM 群 10.4% (17/164 例)、PM 群 9.1% (8/88 例) であり、臨床的に重要な 100U 以上の AST 又は ALT 増加の発現率は、TM 群 1.8% (3/164 例)、PM 群 2.3% (2/88 例) と両群で同程度であった。AST 又は ALT 増加が原因で中止した症例はなく忍容性は良好であった。本剤と MTX の併用で AST 又は ALT 増加の発現率が著しく高くなることは少ないと考えられた。
- ⑥ 副作用による中止例は少なく (表 2.5.6-6)、中止例は適切な処置等で軽快又は回復した。
- ⑦ MTX 併用試験の PM 群と比較試験の患者背景は異なるが、プラセボ群の副作用の発現率はそれぞれ 33.0% (29/88 例)、32.4% (22/68 例) と同程度であった。したがって、MTX 併用試験 (24 週) の TM 群の副作用発現率 51.8% (85/164 例) と比較試験の T-614 群の副作用発現率 49.6% (65/131 例) は同程度であると考えられた。

以上より、本剤と MTX の併用時の忍容性は良好であり、本剤単独投与時と同様に慎重な観察及び検査を行い適切な処置を講じることで、本剤を安全に使用することが可能と考える。

表 2.5.6-7 MTX 併用試験 (24 週) における有害事象発現率

項目	有害事象		因果関係が否定できない有害事象 (副作用)	
	T-614+MTX群 (n=164)	プラセボ+MTX群 (n=88)	T-614+MTX群 (n=164)	プラセボ+MTX群 (n=88)
重篤な有害事象	3.0% (5)	3.4% (3)	1.2% (2)	2.3% (2)
高度の有害事象	4.3% (7)	4.5% (4)	3.0% (5)	2.3% (2)
有害事象	80.5% (132)	75.0% (66)	51.8% (85)	33.0% (29)

発現率% (発現例数)

(添付資料 5.3.5.1.3 の表 12-3 から抜粋, 改変)

### 2.5.6.3 リスクと対応

#### (1) AST 又は ALT 増加発現リスクとリスク管理

本剤の申請用法である漸増法で実施された単独投与試験 (漸増法試験, 比較試験, 長期投与試験及びトランスアミナーゼ試験) では、AST 又は ALT 増加が 28 週集計で 21.8% (134/616 例)、52 週集計で 22.7% (140/616 例) 及び 100 週集計で 23.7% (146/616 例) の症例に認められたが、一過性であり、投与の中止 (又は休薬) あるいは継続中に全例が回復した (2.5.5.5.2 AST 又は ALT 増加について 参照)。MTX 併用試験 (24 週) では AST 又は ALT 増加の発現率が TM 群 10.4% (17/164 例)、PM 群 9.1% (8/88 例) と同程度であり、AST 又は ALT 増加が原因で中止した症例はなく、投与の休薬あるいは継続中に全例が回復した (添付資料 5.3.5.1.3 参照)。MTX 併用試験 (52 週) では AST 又は ALT 増加の発現率が TM・TM 群 18.9% (31/164 例) であり、そのうち 1 例が投与中止により軽快、その他のすべての症例は投与の休薬あるいは継続中に回復した (添付資料 5.3.5.1.3.1 参照)。本剤と MTX (6~8 mg/週) 併用によって AST 又は ALT 増加の発現リスクは高くなることは少ないと考えられた。

国内試験での発現率の比較から、本剤の肝酵素上昇に関する有害事象の発現頻度は LEF と同程度、重度肝障害発現のリスクは LEF より低いと考えた。また、海外試験での発現率との比較から本剤の肝酵素上昇に関する有害事象の発現頻度は葉酸が併用された場合の MTX と同程

度であると考えた。なお、LEF や MTX でみられた肝不全などの重篤な副作用は現在までのところ報告されていない。

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上昇は重篤化する可能性があることから、肝疾患に対する感度と特異性の高い ALT と肝胆道疾患の重症度、予後判定に重要な血中ビリルビン増加との関係を検討した。長期投与試験 529 例では ALT 増加例(107/529 例)で血中ビリルビン増加を伴っていたのは 4 例であり、高度の血中ビリルビン増加を伴った症例は認められなかった(2.7.4.3 臨床検査値の評価 参照)。MTX 併用試験(24 週)の TM 群では、ALT 増加例(9/164 例)で血中ビリルビン増加(軽度)を伴っていたのは 1 例であり、投与継続中に ALT 増加及び血中ビリルビン増加は消失したことより臨床的に問題はないと考えられた(添付資料 5.3.5.1.3 参照)。MTX 併用試験(52 週)の TM・TM 群(164 例)では 24 週以降に血中ビリルビン増加は認められなかった(添付資料 5.3.5.3.1.4 参照)。

漸増法で投与された症例(616 例:28 週)における ALT 又は血中 AI-P NOS 増加の発現例を対象に、1990 年に国際的に提案された「薬物性肝障害の新しい診断基準」<sup>127)</sup>に基づき病型分類を実施した。その結果、肝細胞型が 29.6%(48/162 例)、胆汁うっ滞型が 62.3%(101/162 例)、混合型が 3.7%(6/162 例)及びその他が 4.3%(7/162 例)であり、6 割以上が胆汁うっ滞型であった(2.7.4 臨床的安全性、表 2.7.4-18 参照)。したがって、本剤の肝機能検査値異常は、一般的に予後が良好といわれている胆汁うっ滞型に属すると考えられた。MTX 併用試験(24 週)の TM 群でも同様に胆汁うっ滞型が 72.7%(8/11 例)であった(2.7.4 臨床的安全性、表 2.7.4-19 参照)。MTX 併用試験(52 週)の TM・TM 群では胆汁うっ滞型が 74.1%(20/27 例)であった(2.7.4 臨床的安全性、表 2.7.4-20 参照)。

投与量別の検討から、投与量が高くなると ALT 増加の発現率が高くなる傾向が窺われたので、血中濃度が高くなると ALT 増加の発現率が若干増加するものと推測した。しかし、肝機能検査値の異常変動は血中濃度が低い症例でも発現しており、血中濃度を測定することにより、肝機能検査値異常が予測できるほど明確なものではないと考えた。現在までに、AST 又は ALT 増加発現を予測する方法を見出すには至っていない。

単独投与試験の背景因子別では、体重 40 kg 以上(21.3%:120/563 例)より 40 kg 未満(31.6%:12/38 例)で AST 又は ALT 増加の発現率が高値を示した。しかし、高齢者、肝機能検査値逸脱例、又は腎機能検査値逸脱例で特に高くなることはなかった(2.7.4 臨床的安全性、併合表 2.7.4.10 参照)。

以上、本剤でみられた AST 又は ALT 増加の発現頻度を鑑み、臨床使用にあたっては肝機能障害の発現には慎重な注意が必要な薬剤であると考えられ、下記のように添付文書(案)に記載し十分に注意を喚起することとした。

#### 【添付文書(案)の記載】

禁忌(次の患者には投与しないこと)

重篤な肝障害のある患者

〔副作用として肝機能障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある〕

用法及び用量に関連する使用上の注意

最初の 4 週間は 1 回 25 mg を 1 日 1 回投与から開始すること(臨床試験において、1 日 50 mg 投与から開始した場合、AST(GOT)、ALT(GPT)増加の発現率が高かったため)。

## 使用上の注意

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

・肝障害又はその既往歴のある患者

[肝障害を更に悪化又は再発させるおそれがある]

・低体重の患者

[臨床試験において、低体重(40 kg 未満)の患者で副作用発現率が高かったため]

## 重要な基本的注意

・本剤投与前には必ず肝機能の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の2ヵ月は2週に1回、以降は1ヵ月に1回など定期的に肝機能検査を行うこと。

なお、肝機能については、臨床試験において、AST(GOT)、ALT(GPT)増加の発現率が高かったことから、異常が認められた場合には、投与継続の可否を検討するとともに、特に目安として100 IU以上に増加した場合は投与を中止すること。

## 重大な副作用

・肝機能障害(0.49%)、黄疸(0.10%) : AST(GOT)、ALT(GPT)の増加等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分にいき、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## (2) 消化性潰瘍発現リスクとリスク管理

本剤単独投与における重大な消化性潰瘍の発現率(100週集計)は0.75%(6/798例)であり、類薬に比較して高値を示した。その要因の1つとしてNSAIDの併用も考えられた。特に、消化性潰瘍の既往のある症例では消化性潰瘍の発現率が高くなると考えられた。したがって、消化性潰瘍を合併している患者は禁忌に、消化性潰瘍の既往のある患者は慎重投与とする。

MTX併用試験(24週)では重大な副作用としての消化性潰瘍の発現率は0.6%(1/164例)であった。原因として併用NSAIDの影響も考えられた。MTX併用試験(52週)(T-614が投与された症例232例)ではTM・TM群(164例)の24週以降に、及びPM・TM群(68例)に重大な副作用としての消化性潰瘍はみられなかった。

本剤単独投与及び併用投与を合わせると重大な副作用としての消化性潰瘍の発現率は0.68%(7/1030例)であった。

添付文書(案)には下記の事項を記載し注意喚起することとした。

## 【添付文書(案)の記載】

禁忌(次の患者には投与しないこと)

消化性潰瘍のある患者

[副作用として消化性潰瘍があらわれることがあるので、消化性潰瘍を更に悪化させるおそれがある]

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

消化性潰瘍の既往歴のある患者

[消化性潰瘍を再発させるおそれがある]

## 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤	胃腸障害の発現率の増加が認められているので、特に消化性潰瘍があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	両剤ともにプロスタグランジン生合成阻害作用を有する。

## 重大な副作用

消化性潰瘍(0.68%) : シクロオキシゲナーゼ阻害作用によると考えられる消化性潰瘍があらわれることがあるので、下血等の消化器症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## (3) 血液障害発現リスクとリスク管理

本剤による赤血球減少、白血球減少及び血小板減少の発現率に関して、申請用法・用量では、因果関係が否定できない有害事象の発現率はいずれも 1%以下であったが、1 日投与量として 75 mg 以上を投与した場合、発現率、程度とも高くなり用量に依存する傾向が認められた。有害事象の発現時期に関しては、白血球減少及び血小板減少は 8 週までに多くが認められ、この時期の検査が重要であると考え。赤血球減少はかなり遅れて発現するものもあり、投与中の定期的な検査が必要であると考え。

骨髄抑制の基準をグレード 3 とした場合、骨髄抑制の発現率は本剤単独投与の申請用法・用量で 0.3%(2/616 例)、MTX 併用試験(52 週)で 0.4%(1/232 例)であった。100 mg/日の投与で汎血球減少症が認められていることから、十分な注意が必要であると考え。ほとんどの白血球減少の発現は投与初期に認められていることから下記のとおり添付文書に記載し、注意喚起をすることとした。また、発熱等のかぜ症状があらわれた場合には、汎血球減少等の兆候として重篤な副作用を想定し、血液検査を行うとともに本剤の投与を中止し、汎血球減少等の場合には G-CSF や副腎皮質ホルモンの投与等、適切な処置を行う必要がある。

## 【添付文書(案)の記載】

## 警告

海外の臨床試験において、1 日 125 mg を投与した症例で致命的な転帰に至った汎血球減少症が認められている。本剤は緊急時に十分な措置が可能な医療施設において、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

## 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

貧血、白血球減少症、血小板減少症を伴う患者、骨髄機能低下患者

〔血液障害を更に悪化させるおそれがある〕

## 重要な基本的注意

本剤投与前には必ず血液、腎機能等の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の 2 ヶ月は 2 週に 1 回、以降は 1 ヶ月に 1 回など定期的に血液、腎機能等の検査を行うこと。異常が認められた場合は、投与継続の可否を検討するとともに、適切な処置を行うこと。なお、赤血球減少、白血球減少、血小板減少等の血液障害が認められた場合は、必要に応じ本剤の投与を中止又は休薬し、適切な処置を行うこと。

**重大な副作用**

汎血球減少症，白血球減少（いずれも 0.10%）：汎血球減少症，白血球減少があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

**(4) 間質性肺炎発現リスクとリスク管理**

症例数が少ないためリスクファクターを特定することはできなかったが，1例は以前より RA による間質性肺障害を合併していた症例で発現が認められたことから，類薬で報告されているのと同様にリスクファクターになる可能性が考えられた。

添付文書(案)に下記事項を記載し注意喚起を行うこととした。

**【添付文書(案)の記載】****重要な基本的注意**

間質性肺炎があらわれることがあるので，本剤投与中は発熱，咳嗽，呼吸困難等の症状に注意し，異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線等や KL-6，CRP 等の臨床検査値を確認し，本剤の投与を中止するとともに，ニューモシテイス肺炎との鑑別診断（ $\beta$ -D グルカンの測定等）を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

**重大な副作用**

間質性肺炎 (0.29%)：間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施し，投与を中止するとともに，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

**(5) 感染症発現リスクとリスク管理**

重大な副作用として敗血症及び膿胸が発現していることから注意が必要と考える。添付文書(案)には下記のように記載し，注意喚起をすることとした。

**【添付文書(案)の記載】****重大な副作用**

感染症 (0.19%)：敗血症，膿胸等の感染症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

**(6) 腎機能障害発現リスクとリスク管理**

比較試験の SASP との比較結果，MTX 併用試験 (24 週) の結果及び腎機能障害の発現頻度，程度を考慮しても重篤な腎障害の発現の可能性は低いと考えられる。ただし，軽微な腎機能障害は本剤投与初期に発現すると考えられるので，投与開始から 2 ヶ月は 2 週おきに検査を実施し，腎機能障害の発現に留意する必要があると考える。添付文書(案)に下記事項を記載し注意喚起することとした。

**【添付文書(案)の記載】**

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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〕

### 重要な基本的注意

本剤投与前には必ず血液、腎機能等の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の2ヵ月は2週に1回、以降は1ヵ月に1回など定期的に血液、腎機能等の検査を行うこと。

異常が認められた場合は、投与継続の可否を検討するとともに、適切な処置を行うこと。

### (7) 慎重投与

肝、消化性潰瘍、血液、腎以外の慎重投与として以下2項も添付文書(案)に記載し、注意を喚起することとした。

#### 1) 授乳婦

哺育中ラットにおける乳汁移行性試験で、本剤の乳汁中への移行が認められたことから設定した(2.6.4.6.4 乳汁中排泄 参照)。添付文書(案)には下記のように記載し、注意喚起をすることとした。

#### 【添付文書(案)の記載】

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

授乳婦(授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。)

[動物試験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている]

#### 2) 低体重の患者

本剤においては、40 kg未満群及び40 kg以上群での有害事象の発現率は、それぞれ94.3%(50/53例)、89.7%(653/728例)で、40 kg未満群で発現率が高い数値を示した。副作用(因果関係が否定できない有害事象)の発現率にも同じ傾向が認められ、40 kg未満群で66.0%(35/53例)と40 kg以上群の57.7%(420/728例)より高い数値を示したため設定した(2.7.4.5.1.3 体重別参照)。添付文書(案)には下記のように記載し、注意喚起をすることとした。

#### 【添付文書(案)の記載】

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

低体重の患者

[臨床試験において、低体重(40 kg未満)の患者で副作用発現率が高かったため]

#### 重要な基本的注意

本剤単独投与の臨床試験では、低体重(40kg未満)の患者で副作用の発現率が高かったことから、低体重の患者に本剤を投与する場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、メトレキサートとの併用試験では、低体重の患者での使用経験はなく、安全性は検討されていない。

### (8) 催奇形性

ラット胚・胎児発生に関する試験において20 mg/kg以上の投与で胎児に催奇形性(心臓・大血管異常)が、4 mg/kg以上で早期胎児死亡率の増加が認められた(無毒性量:2 mg/kg, 2.6.6.6.5ラット胚・胎児発生及び2.6.6.6.6ラット胚・胎児発生の追加 参照)。また、妊娠末期ラットの胎児動脈管に及ぼす影響(2.6.6.8.4.2 参照)を調べた試験で、3 mg/kg以上で胎児に動脈管収縮が認められた(無毒性量:1 mg/kg)ことから設定した。次の患者には投与しないことを添付文書(案)に記載し注意を喚起することとした。

## 【添付文書(案)の記載】

禁忌(次の患者には投与しないこと)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[動物実験(ラット)で、催奇形性、早期胎児死亡率の増加及び胎児の動脈管収縮が認められている]

## (9) 過敏症

本剤の投与により過敏症の発現が認められていることから、本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を禁忌とした。

## 【添付文書(案)の記載】

禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## (10) 高齢者

健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、高齢者(65歳以上)では非高齢者(65歳未満)に比べ未変化体、活性代謝物(M1, M2)のトラフ値が高く推移したが(2.7.2.2.3 高齢者試験 参照)、本剤単独投与の臨床試験においては、有効率及び副作用発現率に差はなかった。しかし、メトトレキサートとの併用試験においては、高齢者では非高齢者に比べ副作用発現率が高かった。高齢者では生理機能(肝機能、腎機能、造血機能、免疫機能等)が低下していることが多く、副作用が発現しやすいと推定されていることから設定することとした。

## 【添付文書(案)の記載】

使用上の注意

健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、高齢者では非高齢者に比べ血漿中濃度がやや高く推移した。本剤単独投与の臨床試験においては、有効性及び副作用発現率に差はみられていないが、メトトレキサートとの併用試験においては、高齢者では非高齢者に比べ副作用発現率が高かった。高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいと推定されるので、患者の状態を観察しながら投与すること。

## 2.5.6.4 総合評価

本剤は RA 患者を対象に行った単独投与試験の結果から、RA の薬物治療の目標として 2.5.1.3.2 に示した求められる薬物療法の要件において、ほぼその目標を達成できた。すなわち、①有効率が高いこと、②効果の発現が早いこと、③有効性が持続すること、④他の DMARD で効果不十分な患者に対して有効率が高いこと、⑤他の DMARD で副作用のため継続投与ができなくなった患者に投与が可能なこと、⑥副作用による投与中止が少ないことが示され、RA 患者の QOL 向上に寄与することが期待される。比較試験で対象となった患者はほとんどが発症 6 ヶ月以上経過した RA であったが投与終了時の RA の活動性は、DAS28 で低疾患活動性の割合がプラセボ 3.1% (2/64 例)に対して本剤で 28.0% (37/132 例)と有意に高かったことから、「Treat to Target」Recommendations の RA 治療目標を達成できる可能性が期待される。

更に、本剤は治療目標の関節の炎症、疼痛の軽減及び免疫異常の是正についてもプラセボと比較して有意差が認められおり、特に、免疫異常の是正については IgM で SASP より有意に優れた抑制作用を示した。本事象は B 細胞に直接作用して Ig 産生の抑制をもたらすという(2.4.2.1 薬理

作用に関する類薬との比較 参照)イグランチモドの薬理学的特徴を裏付けている。

①イグランチモドは第一選択薬である MTX と有効性は同程度であり、安全性も MTX の低用量 (6-8 mg/週)と同程度であると考えられること、②イグランチモドは第二選択薬である生物学的製剤に比較して効果発現は遅いものの有効性は著しく劣ることはなく、重篤な副作用のリスクはイグランチモドで低いと考えられることから第一選択薬としての使用が妥当であると判断した。

MTX 併用試験 (24 週) では、有効率が高く、更に 52 週間投与における有効性の持続性と忍容性が良好であることが確認されたことより、標準治療薬 MTX で効果不十分な患者に対する本剤上乗せ併用の医療上の意義は更に高くなったと考えられる。

現在、MTX 標準治療で効果不十分な場合、他の DMARD 併用又は生物学的製剤の投与が行われている。しかし、「診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン」<sup>58)</sup>では DMARD の併用療法は「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」とされていること、日本リウマチ学会で定めた各生物学的製剤施行ガイドライン適応外、薬剤費負担の問題又は副作用の懸念等から生物学的製剤が投与できない患者もいることから、本剤と MTX 併用時の有効性と安全性のエビデンスは新たな治療法を提供するものとする。

以上より、本剤は、「関節リウマチに対して第一選択薬として使用する」DMARD であると位置付けるとともに、MTX 標準治療で効果不十分な場合に上乗せ併用できる薬剤である。

## 2.5.7 参考文献

- 1 [redacted], [redacted]に対する T-614 の作用.富山化学工業株式会社 研究報告書 ([redacted])19 [redacted]
- 2 [redacted], [redacted] [redacted]に及ぼす T-614 の影響 [redacted] [redacted] 報告書 ([redacted])20 [redacted]
- 3 山田 昭夫. 慢性関節リウマチ, 臨床医 2001;27 増刊:931-6.
- 4 Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1990; 322: 1277-89.
- 5 Ivashkiv LB. Cytokine expression and cell activation in inflammatory arthritis. Adv Immunol 1996; 63: 337-76.
- 6 Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 205-11.
- 7 De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. Arthritis Rheum 2002; 46: 2029-33.
- 8 Matsumoto I, Staub A, Benoist C, Mathis D. Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. Science 1999; 286: 1732-5.
- 9 Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ. Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease. Nat Immunol 2001; 2: 746-53.
- 10 Benoist C, Mathis D. A revival of the B cell paradigm for rheumatoid arthritis pathogenesis? Arthritis Res 2000; 2: 90-4.
- 11 宮坂 信之 編著.慢性関節リウマチ治療の現況. 慢性関節リウマチ治療の新たなアプローチ, 先端医学社;東京:1994. p. 10-7.
- 12 柏崎 禎夫, 山中 寿, 松田 祐子. 慢性関節リウマチの今日の治療戦略. リウマチ 1996; 36: 791-802.
- 13 American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guideline for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 713-22.
- 14 山本 純己. 慢性関節リウマチの早期診断と治療. リウマチ 1998; 38: 752-61.
- 15 山口 晃弘. 現状の DMARD 療法の限界. リウマチ科 2000; 23: 522-6.
- 16 Fries JF. Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis:the "sawtooth" strategy. J Rheumatol Suppl 1990; 22: 12-5.
- 17 Dawes PT, Fowler PD. Treatment of early rheumatoid arthritis: a review of current and future concepts and therapy. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: 381-94.
- 18 削除
- 19 削除
- 20 削除
- 21 削除
- 22 石崎 高志. 慢性関節リウマチにおける臨床試用の企画と実施 1. 第 I 相試験. 抗炎症剤の薬効判定 -方法と倫理-. 日本リウマチ協会薬効検定委員会編集. 医学書院;東京:1979. p. 17-23.
- 23 七川 欽次, 菅原 幸子, 東 威, 有富 寛, 五十嵐 三都男, 市川 陽一, ほか. 委員会が基準としている慢性関節リウマチに対する抗炎症・鎮痛剤の臨床試験実施基準方法. リウマチ 1983; 23: 254-67.
- 24 堀内 淑彦, 景山 孝正, 本間 光夫, 水島 裕, 守屋 寛, 赤岡 家雄, ほか. 鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂). 医薬品研究 1985; 16: 544-53.
- 25 井上 哲文, 川合 真一, 東 威, 浅井 富明, 近藤 正一. 日本リウマチ財団薬効検定委員会による抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準. リウマチ 1997; 37: 516-20.
- 26 Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 727-35.
- 27 江島 昭, 緒方 宏泰, 鹿庭 なほ子, 青柳 伸男, 柴崎 利雄, 渡辺 康, ほか. 生物学的同等性の試験方法についての解説. 医薬品研究 1982; 13: 1106-19.

- 28 江島 昭, 緒方 宏泰, 鹿庭 なほ子, 青柳 伸男, 柴崎 利雄, 渡辺 康, ほか. 生物学的同等性の試験方法についての解説, 統計解析その 2. 医薬品研究 1982; 13: 1267-71.
- 29 江島 昭, 緒方 宏泰, 鹿庭 なほ子, 青柳 伸男, 柴崎 利雄, 渡辺 康, ほか. 生物学的同等性の試験方法についての解説, 統計解析その 3. 医薬品研究 1984; 15: 123-33.
- 30 御巫 清允, 西岡 久寿樹, 菅原 幸子, 長屋 郁郎, 山本 純己, 塩川 優一, ほか. 慢性関節リウマチに対するサラゾスルファピリジン腸溶錠 (PJ-306) の長期投与試験. 基礎と臨床 1991; 25: 1749-65.
- 31 「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」1985 年 5 月
- 32 「日本リウマチ財団薬効検定委員会による抗リウマチ薬・療法の臨床試験実施基準」1997 年 7 月
- 33 西岡 久寿樹, 東 威, 岩崎 由雄. 慢性関節リウマチに対する Salazosulfapyridine 腸溶錠 (PJ-306) の薬効検定—Lobenzarit disodium (CCA) を対照とした多施設二重盲検比較試験—. リウマチ 1991; 31: 346-67.
- 34 本間 光夫, 安倍 達, 秋月 正史, 佐久間 昭, 塩川 優一, 七川 歆次, ほか. 慢性関節リウマチに対するオーラノフィンの薬効検定 —多施設共同二重盲検群間比較試験—. 医学のあゆみ 1983; 127: 770-87.
- 35 塩川 優一, 堀内 淑彦, 大藤 眞, 本間 光夫, 吉澤 久嘉, 景山 孝正, ほか. 新しい抗リウマチ剤 Lobenzarit Disodium (CCA) の慢性関節リウマチに対する臨床的検討 (第 III 報) —多施設二重盲検法による比較試験—. 医学のあゆみ 1983; 124: 660-83.
- 36 塩川 優一, 小川 暢也, 安倍 千之, 小坂 志朗, 本間 光夫, 秋月 正史, ほか. SA96 の慢性関節リウマチに対する薬効検定 —多施設協同二重盲検群間比較試験—. 医学のあゆみ 1985; 135: 1116-33.
- 37 塩川 優一, 堀内 淑彦, 本間 光夫, 景山 孝正, 岡田 孝男, 東 威, ほか. D-ペニシラミンの慢性関節リウマチに対する多施設二重盲検比較試験法による臨床評価. 医学のあゆみ 1977; 101: 216-35.
- 38 塩川 優一, 七川 歆次, 延永 正, 菅原 幸子, 安倍 達, 廣瀬 俊一, ほか. 新しい抗リウマチ剤 MS-932 の慢性関節リウマチに対する臨床的検討 —プラセボを対照とする二重盲検比較試験—. 臨床医薬 1991; 7 Suppl 2: 113-47.
- 39 塩川 優一, 本間 光夫, 七川 歆次, 宮本 昭正, 廣瀬 俊一, 延永 正, ほか. 慢性関節リウマチに対するミゾリビンの二重盲検試験 ロベンザリット二ナトリウムを対照薬とした長期投与での多施設共同研究. 炎症 1991; 11: 375-96.
- 40 Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 1999; 353: 259-66.
- 41 井上 哲文, 鈴木 修二. サラゾスルファピリジン (スルファサラジン). 医薬ジャーナル 1988; 24: 95-8.
- 42 川合 眞一. 慢性関節リウマチの QOL. 医学のあゆみ 1997; 182: 616-20.
- 43 吉田 正, 秋月 正史. 抗リウマチ薬の臨床評価 (II) —QOL の立場から—. 臨床医薬 1996; 12: 1521-9.
- 44 Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol 1993; 20: 557-560
- 45 河崎陽一, 森山雅弘, 柴田和彦, 五味田裕. 抗リウマチ薬のエスケープ現象の検討. 薬学雑誌 2005; 125 (3): 293-7
- 46 川合 眞一. 慢性関節リウマチの QOL. Prog.Med. 1995; 15: 1681-6.
- 47 園寄 秀吉, 浜 信昭, 川合 眞一. Quality of Life からみた慢性関節リウマチの手術療法. 東京都衛生局平成 3 年度臨床検査報告書 1993; 282-6.
- 48 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis

- patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999; 354: 1932-9.
- 49 Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1586-93.
- 50 柏崎禎夫, 市川陽一, 菅原幸子, 長屋郁郎, 川合眞一, 箱田雅之, ほか. 慢性関節リウマチに対する L-377(メトトレキサートカプセル)の至適投与量検討試験. *炎症* 1996;16: 437-58.
- 51 リウマトレックス情報公開資料
- 52 アラバ情報公開資料
- 53 Emery P, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)* 2000;39(6):655-65.
- 54 Schiff MH. Leflunomide versus methotrexate : a comparison of the European and American experience. *Scand J Rheumatol Suppl* 1999;112:31-5.
- 55 Medical Officer Review Leflunomide NDA 20,905 p 卜-61.
- 56 ファイザー(株). アザルフィジン EN 錠 250mg, アザルフィジン EN 錠 500mg 添付文書. 2009 年 10 月改訂(第 10 版).
- 57 ファイザー(株). リウマトレックスカプセル 2mg 添付文書. 2011 年 2 月改訂(第 13 版).
- 58 三森 経世. 抗リウマチ薬. 越智 隆弘, 山本 一彦, 龍 順之助, 編集. 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. 財団法人日本リウマチ財団; 東京:2004.p84-98.
- 59 塩野義製薬(株). ウインタミン錠 12.5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 細粒(10%) 添付文書. 2011 年 3 月改訂(第 15 版).
- 60 田辺三菱製薬(株). ナイキサン錠 100mg, カプセル 300mg 添付文書. 2007 年 10 月改訂(第 9 版).
- 61 グラクソ・スミスクライン(株). リドーラ錠 3mg 添付文書. 2009 年 12 月改訂(第 8 版).
- 62 大日本住友製薬(株). スパラ錠 100mg 添付文書. 2005 年 10 月改訂(第 10 版).
- 63 富山化学工業(株). セレカル錠 10, 20 添付文書. 2005 年 4 月改訂(第 4 版).
- 64 参天製薬(株). リマチル錠 50mg, 100mg 添付文書. 2009 年 11 月改訂(第 11 版).
- 65 サノフィ・アベンティス(株). アラバ錠 10mg, 20mg, 100mg 添付文書. 2009 年 8 月改訂(第 7 版).
- 66 大正製薬(株). メタルカプターゼ 50mg, 100mg 添付文書. 2009 年 12 月改訂(第 7 版).
- 67 旭化成ファーマ(株). ブレディニン錠 25, 50 添付文書. 2011 年 3 月改訂(第 13 版).
- 68 辻 彰 総編集. 2004 年版薬剤師のための常用医薬品情報集. 廣川書店; 東京: 2004.
- 69 三共(株). ロキソニン錠, ロキソニン細粒 添付文書. 2003 年 3 月改訂(第 10 版).
- 70 日本新薬(株). ハイペン錠 100mg, ハイペン錠 200mg 添付文書. 2003 年 11 月改訂(第 5 版).
- 71 エーザイ(株). インフリーカプセル 100mg, インフリー-S カプセル 200mg 医薬品インタビューフォーム. 2002 年 3 月作成(第 1 版).
- 72 富山化学工業(株). フルカムカプセル 13.5mg, フルカムカプセル 27mg 添付文書. 2001 年 4 月改訂(第 3 版).
- 73 ゼリア新薬工業(株). ペオン錠 80 添付文書. 2003 年 3 月改訂(第 8 版).
- 74 (株)三和化学研究所. レリフェン錠 添付文書. 2001 年 9 月改訂(第 4 版).
- 75 塩野義製薬(株). プレドニン錠 5mg 添付文書. 2003 年 2 月改訂(第 8 版).
- 76 ファイザー(株). メドロール錠(2mg), メドロール錠 添付文書. 2003 年 8 月改訂(第 4 版).
- 77 住友製薬(株). アムロジン錠 2.5, アムロジン錠 5 添付文書. 2003 年 11 月改訂(第 7 版).
- 78 バイエル薬品(株). アダラート, アダラート 5 添付文書. 2002 年 9 月改訂(第 6 版).
- 79 エーザイ(株). グラケーカプセル 15mg インタビューフォーム. 2003 年 2 月改訂(第 3 版).
- 80 大塚製薬(株). ムコスタ錠 100, ムコスタ顆粒 20% 添付文書. 2004 年 4 月改訂(第 6 版).
- 81 協和発酵工業(株). ベノジールカプセル 10, ベノジールカプセル 15 添付文書. 2000 年 9 月改訂(第 2 版).
- 82 Miller LG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Friedman H, Luu MD, Paul SM, et al. Kinetics, brain uptake, and receptor binding characteristics of flurazepam and its metabolites. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94: 386-91.
- 83 三菱ウェルファーマ(株). グッドミン錠 0.25mg 添付文書. 2004 年 4 月改訂(第 7 版).

- 84 アベンティス ファーマ(株). アモバン錠 7.5, アモバン錠 10 添付文書. 2004年5月改訂(第5版).
- 85 三共(株). メバロチン錠 5, メバロチン錠 10, メバロチン細粒 0.5%, メバロチン細粒 1% 添付文書. 2003年10月改訂(第8版).
- 86 ノバルティス ファーマ(株). ローコール錠 10mg, ローコール錠 20mg, ローコール錠 30mg 添付文書. 2003年6月改訂(第2版).
- 87 萬有製薬(株). リポバス錠 5, リポバス錠 10, リポバス錠 20 添付文書. 2004年2月改訂(第12版).
- 88 [REDACTED]. T-614 薬物相互作用の検討 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 富山化学工業株式会社総合研究所 研究報告書 [REDACTED] [REDACTED] 19 [REDACTED]
- 89 Diana FJ, Veronich K, Kapoor AL. Binding of nonsteroidal anti-inflammatory agents and their effect on binding of racemic warfarin and its enantiomers to human serum albumin. *J Pharm Sci* 1989; 78: 195-9.
- 90 (株)三和化学研究所. ナロスチン錠 添付文書. 2003年4月改訂(第3版).
- 91 「薬物相互作用の検討方法について」[平成13年(2001年)6月4日医薬審発第813号]
- 92 高杉 潔, 今井 淳子. 高齢の慢性関節リウマチ患者における Nabumetone の薬物動態と臨床効果—成人の慢性関節リウマチ患者を対照とした対比試験—. *炎症* 1988; 8: 359-65.
- 93 Trnavska Z, Trnavsky K. Plasma protein binding and interaction studies with piroxicam. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1984; 327: 81-5.
- 94 佐野 廣, 瀬川 美秀, 古田 盛, 吉野 康, 神代 敏郎, 江角 凱夫, ほか. 新規抗炎症剤ザルトプロフェンの薬物相互作用および薬物代謝酵素系への影響. *薬理と治療* 1995; 23: 1477-85.
- 95 Mignot I, Presle N, Lapicque F, Monot C, Dropsy R, Netter P. Albumin binding sites for etodolac enantiomers. *Chirality* 1996; 8: 271-80.
- 96 エーザイ(株). セルベックスカプセル 50mg, セルベックス細粒 10% 添付文書. 2003年2月改訂(第5版).
- 97 エーザイ(株). インフリーカプセル 100mg, インフリーSカプセル 200mg 添付文書. 2003年2月改訂(第7版).
- 98 池内 宏, 小川 正, 森下 亘通, 高比良 英雄, 大野 俊郎, 金沢 保, ほか. E-0710 の臨床第I相試験. *臨床と研究* 1989; 66: 2360-70.
- 99 Montero MT, Pouplana R, Valls O, Garcia S. On the binding of cinmetacin and indomethacin to human serum albumin. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38: 925-7.
- 100 三島 万年, 安部 信也, 小林 精一, 杠 輝明, 大和 千靱, 木下 健策, ほか. インドメタシンファルネシルの体内動態に関する研究(第1報)ラット単回投与後の吸収, 分布, 代謝, 排泄. 薬物動態 1989; 4: 419-33.
- 101 東和薬品(株). クリナックス錠 添付文書. 2001年5月改訂(第3版).
- 102 Li KL, Thakur AK, Kapoor AL. Structural requirements for binding of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to human serum albumin. *J Pharm Sci* 1988; 77: 251-4.
- 103 中島 光好, 金丸 光隆, 植松 俊彦, 高山 文夫, 亀井 一男. 新規アンジオテンシンII受容体拮抗薬 MK-954 の第1相臨床試験—単回経口投与—. *臨床薬理* 1995; 26: 671-84.
- 104 Christ DD. Human plasma protein binding of the angiotensin II receptor antagonist losartan potassium (DuP 753/MK 954) and its pharmacologically active metabolite EXP3174. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 515-20.
- 105 エーザイ(株). グラケーカプセル 15mg 添付文書. 2002年11月改訂(第4版).
- 106 Otto J, Lesko LJ. Protein binding of nifedipine. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38: 399-400.
- 107 ノバルティス ファーマ(株). ボルタレン SRカプセル 添付文書. 2002年8月改訂(第5版).
- 108 Chan KK, Vyas KH, Brandt KD. In vitro protein binding of diclofenac sodium in plasma and synovial fluid. *J Pharm Sci* 1987; 76: 105-8.
- 109 Rocci ML Jr, D'Ambrosio R, Johnson NF, Jusko WJ. Prednisolone binding to albumin and transcortin in the presence of cortisol. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 289-92.
- 110 中外製薬(株). アモバン錠 7.5, アモバン錠 10 医薬品インタビューフォーム. 1998年9月改訂(第2版).
- 111 Tse FL, Nickerson DF, Yardley WS. Binding of fluvastatin to blood cells and plasma proteins. *J Pharm Sci* 1993; 82: 942-7.
- 112 中外製薬(株). アルファロールカプセル 3 $\mu$ g 添付文書. 2001年10月改訂(第3版).

- 113 Jochemsen R, Nandi KL, Corless D, Wesselman JG, Breimer DD. Pharmacokinetics of brotizolam in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(Suppl 2): 299S-307S.
- 114 萬有製薬(株). リポバス錠 5, リポバス錠 10, リポバス錠 20 医薬品インタビューフォーム. 2004 年 3 月改訂(第 6 版).
- 115 <http://www.fda.gov/cder/livertox/default.htm>
- 116 Medical Officer Review Leflunomide NDA 20,905 p61.
- 117 増沢 國泰, 阿部 泰夫. 8 解熱/鎮痛/鎮痙剤. 毒性試験講座 15 医薬品. 福田 英臣, 秋元 健, 坂口 孝 編集. 地人書館;東京:1990. p.99-124.
- 118 山本 尚三. 脂肪酸シクロオキシゲナーゼのアイソザイム. 総説プロスタグランジン No.2. 現代編集委員会編集. 現代医療社;東京:1994. p.223-238.
- 119 Laudanno OM, Cesolari JA, Esnarriaga J, Rista L, Piombo G, Maglione C, Aramberry L, Sambrano J, Godoy A, Rocaspana A. Gastrointestinal Damage Induced by Celecoxib and Rofecoxib in Rats. *Digestive Diseases and Sciences* 2001; 46: 779-784.
- 120 Sigthorsson G, Simpson RJ, Walley M, Anthony A, Foster R, Hotz-Behoftsitz C, Palizban A, Pombo J, Watts J, Morham SG, Bjarnason I. COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 1913-1923.
- 121 U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.Celebrex (celecoxib). NDA No.: 20-998, Pharmacology and Toxicology Review p.9-88.
- 122 Galli G, panzetta G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *Journal Nephrology* 2002; 15: 480-488.
- 123 Kawakami A, Tsuboi M, Urayama S, Matsuoka N, Yamasaki S, Hida A, et al. Inhibitory effect of a new anti-rheumatic drug T-614 on costimulatory molecule expression, cytokine production, and antigen presentation by synovial cells. *J Lab Clin Med.* 1999; 133: 566-74.
- 124 石井 芳樹. EGF 受容体や PDGF 受容体を標的とした肺線維症治療. *医学のあゆみ* 2004; 208: 401-6.
- 125 特発性間質性肺炎の細胞分子病態に基づく疾病の病態に応じた治療法の開発研究. 平成 10 年度研究報告書 厚生省特定疾患調査研究重点研究事業 1999. p33-36.
- 126 中村 晃, 臼井 一裕, 貫和 敏博. 第 14 章 病態とアポトーシス 呼吸器. *臨床免疫* 2002; 38 (Suppl.20): 319-24.
- 127 Dr.C.Benichon, Dr.C.Danan. Standardization of definitions and criteria of causality assessment of adverse drug reactions. Drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 317-22.
- 128 ファイザー(株). アザルフィジン EN 錠 医薬品インタビューフォーム. 2009 年 11 月(改訂第 6 版).
- 129 Sjöquist B, Ahnfelt N-O, Andersson S, d'Argy R, Hatsuoka M, Ljungstedt-Påhlman I. Tissue distribution and excretion of SASP in the rat after a single intravenous or oral administration. *薬物動態* 1991;6:439-56.
- 130 アステラス製薬(株). セレコックス錠 100mg, セレコックス錠 200mg 添付文書. 2011 年 4 月(改訂第 6 版).
- 131 参天製薬(株). リマチル錠 医薬品インタビューフォーム. 2011 年 2 月(改訂第 6 版).
- 132 旭化成ファーマ(株). プレディニン錠 医薬品インタビューフォーム. 2011 年 4 月(改訂第 6 版).
- 133 ダイト(株). グレリーズ錠 医薬品インタビューフォーム. 2010 年 3 月(改訂第 7 版).
- 134 ファイザー(株). リウマトレックスカプセル 医薬品インタビューフォーム. 2011 年 3 月(改訂第 13 版).
- 135 アステラス製薬(株) プログラフカプセル 添付文書. 2007 年 1 月改訂(第 18 版).
- 136 興和(株).リバロ錠 1 mg/ 2 mg 添付文書. 2007 年 9 月改訂(第 8 版).
- 137 アストラゼネカ(株). クレストール錠 2.5 mg/ 5 mg 添付文書. 2007 年 10 月改訂(第 5 版).
- 138 Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.

- 139 Lu LJ, Bao CD, Dai M, Teng JL, Fan W, Du F, et al. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Treatment of Active Rheumatoid Arthritis With T-614 Compared With Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 979-87.