

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領2013に準拠して作成

抗リウマチ剤

イグラチモド錠25mg「あゆみ」

Iguratumod tablets 25mg [AYUMI]

イグラチモド錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	錠 25mg：1錠中にイグラチモド 25mg を含有
一般名	和名：イグラチモド (JAN) 洋名：Iguratumod (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2022年8月15日 薬価基準収載年月日：2022年12月9日 販売開始年月日：2022年12月9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：あゆみ製薬株式会社
担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 くすり相談室 電話：0120-137-413 F A X：0120-431-374 受付時間：9:00～17:30(土日・祝日・当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.ayumi-pharma.com/medical/

本I Fは2022年12月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領2008が策定された。

I F 記載要領2008では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、P D F 等の電磁的データとして提供すること（e - I F）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e - I F が提供されることとなった。

最新版の e - I F は、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e - I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載に合わせて e - I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【 I F の様式】

①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I F の作成]

- ① I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ①「I F記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要はある。

(2013年4月改訂)

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
7. 溶出性	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある夾雑物	5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
14. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 用法及び用量	6
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30
VII. 薬物動態に関する項目	35
1. 血中濃度の推移・測定法	35
2. 薬物速度論的パラメータ	37
3. 吸収	38
4. 分布	38
5. 代謝	40
6. 排泄	42
7. トランスポーターに関する情報	42
8. 透析等による除去率	42

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	43
1. 警告内容とその理由	43
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	43
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	44
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	44
5. 慎重投与内容とその理由	44
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	45
7. 相互作用	46
8. 副作用	50
9. 高齢者への投与	63
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	64
11. 小児等への投与	65
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	65
13. 過量投与	65
14. 適用上の注意	66
15. その他の注意	67
16. その他	67
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	68
1. 薬理試験	68
2. 毒性試験	70
X. 管理的事項に関する項目	74
1. 規制区分	74
2. 有効期間又は使用期限	74
3. 貯法・保存条件	74
4. 薬剤取扱い上の注意点	74
5. 承認条件等	74
6. 包装	74
7. 容器の材質	74
8. 同一成分・同効薬	74
9. 国際誕生年月日	74
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	74
11. 薬価基準収載年月日	75
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	75
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
14. 再審査期間	75
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	75
16. 各種コード	75
17. 保険給付上の注意	75
X I . 文献	76
1. 引用文献	76
2. その他の参考文献	76
X II . 参考資料	77
1. 主な外国での発売状況	77
2. 海外における臨床支援情報	77
X III . 備考	78
その他の関連資料	78

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イグラチモド (Iguratimod) はエーザイ株式会社及び富山化学工業株式会社 (現：富士フイルム富山化学株式会社) により開発された疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) であり、エーザイ株式会社が 2012 年 6 月 29 日にケアラム錠 25mg として承認を取得した。

イグラチモド錠 25 mg 「あゆみ」はケアラム錠 25mg と原薬、添加物及び製造方法・製造工場がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリック (AG) として、あゆみ製薬株式会社が平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2022 年 8 月 15 日に承認を取得した。同年 12 月 9 日に薬価基準収載され、12 月 9 日に発売開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 国内で創製、開発された新しい化学構造を有する抗リウマチ剤である。
2. 転写因子 NF κ B の活性化を阻害する。(in vitro)
(「VI. -2. - (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. B リンパ球に直接作用し、免疫グロブリン (IgG、IgM) の産生を抑制し、また単球/マクロファージに作用し、TNF α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカインの産生を抑制する。(in vitro)
(「VI. -2. - (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
4. 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、消化性潰瘍、間質性肺炎、感染症が報告されている。
(「VIII. -8. 副作用」の項参照)
5. 本剤は原薬、添加物及び製造方法・製造工場がそれぞれ先発品と同一のオーソライズド・ジェネリック (AG) である。
6. 錠剤表面に製品名を印字し、判別しやすくしている。
7. PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
8. 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に 1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イグラチモド錠 25mg 「あゆみ」

(2) 洋名

Iguratimod tablets 25mg [AYUMI]

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。
(一般名+剤形+含量+「社名」)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イグラチモド (JAN)

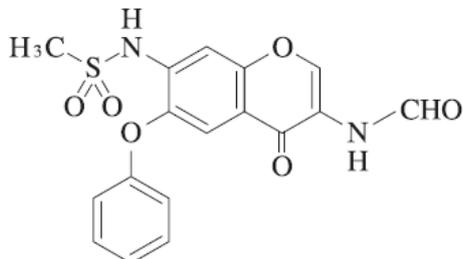
(2) 洋名 (命名法)

Iguratimod (JAN)

(3) ステム (stem)

免疫調整薬：-imod

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₄N₂O₆S

分子量：374.37

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS登録番号

123663-49-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

アセトニトリルに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃、75%RH の条件下で7日間放置したときの質量増加率（n=3）は 2.9%、2.9%、3.0%であることから、イグランチモドは吸湿性があると判断した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：238～242℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

酸性及び中性では有機層、塩基性では水層に分配されやすかった。

25℃における 1-オクタノールと各種 pH 水溶液間の分配係数は、pH6 以下では 131～149、pH7 で 46、pH8 で 3.0、pH9 で 0.68 であった。

(7) その他の主な示性値

光学異性体は存在しない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験及び加速試験で安定である結果を得た。

3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法及び赤外吸収スペクトル測定法により確認する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：錠剤 フィルムコーティング錠

販売名	外形			性状
	表	裏	側面	
イグラチモド錠 25 mg「あゆみ」				白色のフィルムコーティング錠
	直径 約 7.6 mm	厚さ 約 4.1 mm	質量 約 190.6 mg	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

なし（ただし、錠表面に「イグラチモド 25 あゆみ」の印字あり）

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にイグラチモド25mgを含有する。

(2) 添加物

カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) 長期保存試験・加速試験¹⁾

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存試験	暗所、25℃/60%RH	PTP	36ヵ月	性状、確認試験、 溶出性、含量	規格内
加速試験	暗所、40℃/75%RH	PTP	6ヵ月		規格内

2) 無包装状態の安定性試験²⁾

保存条件		保存形態	保存期間	試験項目	結果
温度	暗所、60℃	ガラス瓶(密閉)	3 ヶ月	性状 確認試験 溶出性 含量	変化なし
湿度	25℃/75%RH	シャーレ(開放)	6 ヶ月	性状 溶出性 含量	変化なし
光	光量 2000 lx、 25℃/60%RH	無色ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルムで カバーする)	600 時間*	性状 確認試験 溶出性 含量	変化なし

※D65 ランプを 600 時間 (総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²) 照射

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

イグラチモド錠 25mg「あゆみ」は、ケアラム®錠 25mg と原薬、添加物及び製造方法・製造工場が同一である後発医薬品 (オーソライズド・ジェネリック医薬品: AG) であるため、溶出試験は実施していない。

以下に先発医薬品ケアラム®錠 25 mg の情報を記載した。

日局 溶出試験法 パドル法により試験を行う。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

関節リウマチ

2. 用法及び用量

通常、成人にはイグラチモドとして、1回 25mg を1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回 25mg を1日2回（朝食後、夕食後）に増量する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1日 50mg から開始した場合、1日 25mg の場合と比較して、AST (GOT)、ALT (GPT) 増加の発現率が高かったため、投与開始から4週間は1日 25mg を投与すること。
- 1日 50mg を超えて投与しないこと（「VIII. -13. 過量投与」の項参照）。
- 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。
- 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。

〈解説〉

- 臨床試験において、用量設定試験（1回 25 mg 1日2回で開始し、16週間投与）と漸増法試験（本剤を1回 25mg 1日1回で開始し、5週目から1回 25mg 1日2回に漸増し、16週間投与）における肝機能検査値異常のAST (GOT) 又はALT (GPT) 増加（100IU/L以上）の発現率を比較したところ、1回 25 mg 1日2回から開始した場合、1回 25 mg 1日1回から開始した場合と比較して発現率が高かったことから、投与開始から4週間以上は1日 25mg を投与する「用法・用量」を注意喚起するために記載した。

表 AST (GOT) 又はALT (GPT) 増加の副作用発現率

試験名	投与方法	1日投与量	投与期間	施設基準値以上 100IU/L未滿	100IU/L以上 500IU/L未滿	500IU/L以上
用量設定試験	固定用量	50 mg	16週間	9.5% (6/63例)	15.9% (10/63例)	0% (0/63例)
漸増法試験	漸増法	1~4週：25mg 5週以降：50mg	16週間	13.0% (9/69例)	4.3% (3/69例)	0% (0/69例)

- 臨床試験において、1回 37.5mg 1日2回投与群と1回 25mg 1日2回投与群及びプラセボ投与群の副作用発現状況を比較したところ、1回 37.5mg 1日2回投与群の血液学的検査値、肝機能検査値及び腎機能検査値異常の発現率は、1回 25mg 1日2回投与群に比べて高い傾向が認められた。また、1回 37.5mg 1日2回投与群では重篤な副作用として、1例に肝機能異常、血小板数減少及び播種性血管内凝固が、1例に高度のメレナが認められたことから、臨床推定用量は50mg/日までと考えた。

また、第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサートとの併用試験）と臨床試験（本剤単独投与の全試験）との副作用発現率はほぼ同程度であったことから、本剤とメトトレキサートとの併用時においても、本剤の1日投与量を50mgまでとした。

（「VIII. -13. 過量投与」の項参照）

表 検査分類別の臨床検査値異常の発現率（用量設定試験）

	1回 37.5mg 1日2回投与群 (H群)	1回 25mg 1日2回投与群 (L群)	プラセボ投与群 (C群)	検定
血液学的検査	15.0% (9/60例)	8.1% (5/62例)	6.6% (4/61例)	H vs L : p=0.405 H vs C : p=0.265 L vs C : p=0.958
肝機能検査	38.3% (23/60例)	32.3% (20/62例)	6.6% (4/61例)	H vs L : p=0.724 H vs C : p=0.000 L vs C : p=0.003

	1回 37.5mg 1日2回投与群 (H群)	1回 25mg 1日2回投与群 (L群)	プラセボ投与群 (C群)	検定
腎機能検査	26.7% (16/60例)	21.0% (13/62例)	14.8% (9/61例)	H vs L : p=0.719 H vs C : p=0.241 L vs C : p=0.674
その他	16.7% (10/60例)	6.5% (4/62例)	14.8% (9/61例)	H vs L : p=0.206 H vs C : p=0.946 L vs C : p=0.349

検定：Tukey-Kramer

3. 第Ⅲ相臨床試験（比較試験）において、イグラチモド投与群のアメリカリウマチ学会評価基準（ACR20）による改善率の推移は、投与12週後には50.5%、投与16週後には54.4%となり、その後、改善率が大きく変動することはなかった。
以上より、少なくとも投与開始16週までには効果の有無が確認できると考えられたことから記載した。

表 第Ⅲ相臨床試験（比較試験）におけるACR20改善率の経時的推移

	評価時期						
	4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後	28週後
改善率 ^{注)}	13.6% (14/103例)	41.7% (43/103例)	50.5% (52/103例)	54.4% (56/103例)	57.3% (59/103例)	50.5% (52/103例)	57.3% (59/103例)

注) 改善例数/非劣性評価対象例数

4. 効果が期待できない患者への漫然とした投与継続を避けるため記載した。
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。

3. 臨床成績

イグラチモド錠25mg「あゆみ」は、ケアラム®錠25mgと原薬、添加物及び製造方法・製造工場が同一である後発医薬品（オーソライズド・ジェネリック医薬品：AG）であるため、臨床試験を実施していない。
以下の試験報告は、ケアラム®錠25mgのインタビューフォームから引用した。

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験名	対象	概要
第Ⅰ相 臨床試験	単回経口投与試験	健康成人男子	安全性及び薬物動態学的検討
	反復経口投与試験		
	食事の影響試験		
第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	パイロット試験	RA患者	安全性、有効性に関する予備的検討
	初期第Ⅱ相臨床試験	RA患者	安全性、有効性に関する予備的検討
	用量設定試験	RA患者	臨床推定用量の検討
	漸増法試験	RA患者	漸増法投与による有効性、安全性の検討
	高齢者における薬物動態試験	健康成人男子 高齢者	高齢者における薬物動態学的検証

試験区分	試験名	対象	概要
第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	プラセボ及びサラゾスルファピリジン対照二重盲検比較試験	RA 患者	優越性検証 並びに非劣性検証
	長期投与試験	RA 患者	安全性の評価
	トランスアミナーゼ試験	RA 患者	トランスアミナーゼ (AST 値、ALT 値) に及ぼす影響の検討
	メトトレキサート (MTX) 併用試験	RA 患者	MTX 併用投与時の有効性と安全性の検討
	生物学的同等性試験	健康成人男子	粉碎品と未粉碎品及び処方変更における同等性
	生物学的利用性試験	健康成人男子	溶出試験規格上限及び下限製剤間での生物学的利用性の比較

(2) 臨床効果

1) プラセボ及びサラゾスルファピリジン対照二重盲検比較試験

①プラセボ対照二重盲検比較試験による優越性の検証³⁾

関節リウマチ患者を対象に、イグラチモド (1回 25mg1 日 1回投与から開始し、4週間後に1回 25mg1 日 2回投与に増量し、24週間投与) とプラセボにて実施した二重盲検比較試験における投与 28 週後のアメリカリウマチ学会評価基準 (ACR20) による改善率は、それぞれ 53.8% (71/132 例)、17.2% (11/64 例) であり、イグラチモドの改善率はプラセボと比較して有意に優れていた ($p < 0.001$; Fisher の直接確率法)。

表 アメリカリウマチ学会評価基準 (ACR20) による改善率 (優越性の解析対象集団)

投与群	改善	非改善	計	改善率 (%)		Fisher の直接確率法 (片側)	改善率の差 (%)	
					95%信頼区間			95%信頼区間
イグラチモド群	71	61	132	53.8	44.9-62.5	$p < 0.001$	36.6	24.0-49.2
プラセボ群	11	53	64	17.2	8.9-28.7			

②サラゾスルファピリジン対照二重盲検比較試験による非劣性の検証³⁾

関節リウマチ患者を対象に、イグラチモド (1回 25mg1 日 1回投与から開始し、4週間後に1回 25mg1 日 2回投与に増量し、24週間投与) とサラゾスルファピリジン (1回 500mg1 日 2回、28週間投与) にて実施した二重盲検比較試験における投与 28 週後の ACR20 改善率は、それぞれ 63.1% (65/103 例)、57.7% (60/104 例) であり、両群間に有意な差はみられなかった ($p = 0.257$; Fisher の直接確率法)。

表 アメリカリウマチ学会評価基準 (ACR20) による改善率 (非劣性の解析対象集団)

投与群	改善	非改善	計	改善率 (%)		Fisher の直接確率法 (片側)	改善率の差 (%)	
					95%信頼区間			95%信頼区間
イグラチモド群	65	38	103	63.1	53.0-72.4	$p = 0.257$	5.4	-7.9-18.7
プラセボ群	60	44	104	57.7	47.6-67.3			

2) 長期投与試験⁴⁾

関節リウマチ患者を対象に、イグラチモドを1回 25mg1 日 1回投与から開始し、4週間後に1回 25mg1 日 2回投与に増量し計 52週間投与した。継続の希望があった場合、100週間を限度として継続投与した。投与 52 週後における ACR20 改善率は、41.0% (59/144 例)、副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 61.6% (237/385 例) であった。

3) メトトレキサート (MTX) 併用試験

MTX 投与で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、MTX (6~8mg/週) 併用下で、イグラチモド+MTX 群又はプラセボ+MTX 群にて 28 週間の二重盲検比較試験を実施した。また、二重盲検比較試験に引き続き、全例にイグラチモドを投与する継続投与試験を実施した。イグラチモド+MTX 群は 52 週まで継続投与し、プラセボ+MTX 群は 29 週目からプラセボをイグラチモドに切り替えた。イグラチモドは、1 回 25mg 1 日 1 回投与から開始し、4 週間後に 1 回 25mg 1 日 2 回投与に増量した。治験薬投与開始から投与 52 週まで葉酸 (5mg/週) を併用した。

二重盲検比較試験のイグラチモド+MTX 群、プラセボ+MTX 群における投与 24 週後の ACR20 改善率は、それぞれ 69.5% (114/164 例)、30.7% (27/88 例)、ACR50 改善率は、それぞれ 38.4% (63/164 例)、15.9% (14/88 例) であり、イグラチモド+MTX 群の改善率は、プラセボ+MTX 群と比較して有意に優れていた ($p < 0.001$; Fisher の直接確率法)。また、継続投与試験の 52 週後におけるイグラチモド+MTX 群の ACR20、ACR50 改善率は、それぞれ 71.3% (117/164 例)、49.4% (81/164 例) であった。

表 1 アメリカリウマチ学会評価基準 (ACR20/ACR50) による改善率[24 週]

	イグラチモド+MTX 群 (改善例数)	プラセボ+MTX 群 (改善例数)	イグラチモド+MTX 群のプラセボ+MTX 群との比較*
ACR20 改善率 (%)	69.5 (114/164 例)	30.7 (27/88 例)	$p < 0.001$
ACR50 改善率 (%)	38.4 (63/164 例)	15.9 (14/88 例)	$p < 0.001$

※Fisher の直接確率法

表 2 アメリカリウマチ学会評価基準 (ACR20/ACR50) による改善率[52 週]

	イグラチモド+MTX 群 (改善例数)	プラセボ+MTX 群→ イグラチモド+MTX 群 (改善例数)
ACR20 改善率 (%)	71.3 (117/164 例)	72.1 (49/68)
ACR50 改善率 (%)	49.4 (81/164 例)	45.6 (31/68)

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

「通常、成人にはイグラチモドとして、1 回 25mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間以上経口投与し、それ以降、1 回 25mg を 1 日 2 回 (朝食後、夕食後) に増量する。」

(3) 臨床薬理試験

1) 単回経口投与試験

健康成人男子 24 名 (各投与群 6 名) を対象に、イグラチモド 25、50、100 及び 200mg を食後 30 分後単回経口投与した。副作用として、腹痛 (1 件)、口腔咽喉痛 (1 件)、熱感 (2 件)、発熱 (1 件)、多汗症 (1 件)、異常感 (1 件) が認められた。また、臨床検査値異常は NAG 増加 (2 件)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 (2 件)、血中クレアチニン減少 (1 件) であった。以上の成績から、イグラチモド 200mg/日 (単回投与) までの忍容性が確認された。

2) 反復投与試験

健康成人男子 6 名を対象に、イグラチモド 1 回 100mg 又はプラセボを 1 日 2 回、14 日間反復経口投与した。副作用は、両群ともに認められなかった。また、臨床検査値異常は、イグラチモド群で α_1 グロブリン増加 (2 件)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 (1 件)、プラセボ群で網状赤血球増加 (1 件) が認められた。以上の成績から、イグラチモド 200mg/日 (1 日 2 回) の 14 日間反復経口投与における忍容性が確認された。

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

「通常、成人にはイグラチモドとして、1回 25mg を 1日 1回朝食後に 4週間以上経口投与し、それ以降、1回 25mg を 1日 2回（朝食後、夕食後）に増量する。」

(4) 探索的試験

1) 用量反応探索試験（用量設定試験）

関節リウマチ患者 196 例を対象に、二重盲検法によりイグラチモド 50mg/日（L 群）、75mg/日（H 群）又はプラセボ（C 群）を 1日 2回（朝食及び夕食後）、16 週間経口投与した。用量設定試験の成績から、臨床推奨用量は 50mg/日と考えられたが、50mg/日でも 75mg/日と同程度の頻度で AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能検査値異常が発現したため、これらの発現を抑制する投与方法の検討が必要と考えられた。

目的	関節リウマチ患者を対象とし、イグラチモドの至適投与量を明らかにするため、イグラチモドの有効性、安全性及び有用性をプラセボを対照として、50mg/日、75mg/日投与群の 3 群間で比較検討する。
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検比較試験
対象	関節リウマチ患者 196 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 年齢：20 歳以上、70 歳未満 投与開始時に以下の 5 項目中 3 項目以上の症状を有するもの <ol style="list-style-type: none"> ① 運動痛又は圧痛の認められる関節数：6 個以上 ② 腫脹の認められる関節数：3 個以上 ③ 朝のこわばり持続時間：30 分以上 ④ 握力（左右の平均）：男 160mmHg 以下、女 130mmHg 以下 ⑤ ESR（Westergren 法）：21mm/hr 以上
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 治療開始前に下記の治療を受けている患者 <ol style="list-style-type: none"> ① 治療開始前 3 ヶ月以内に抗リウマチ薬又は免疫抑制薬の継続投与を受けた患者 ② 最近 1 ヶ月以内に副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した患者、及び副腎皮質ホルモン剤使用例で、1 日内服量としてプレドニゾロン換算 5.1mg 以上を投与中の患者 ③ 治験期間中に副腎皮質ホルモン剤の関節内注入を必要とすると思われる患者。又は最近 2 週間以内に関節内注入を受けた患者 心疾患、腎疾患、肝疾患、消化性潰瘍、血液疾患、その他重篤な合併症もしくはその既往歴を有する患者 薬剤アレルギーの既往歴のある患者 妊婦、授乳中の婦人、妊娠している可能性のある患者及び治験期間中に妊娠を希望する婦人。特に本剤が Seg II 試験において胎児の器官形成期障害作用を有する結果を得ていることから、妊娠している可能性のある婦人に投与することは厳禁する。 最近手術を受けたもので手術侵襲の影響が考えられる患者 その他医師が治験対象として不適当と判断した患者
試験方法	関節リウマチ患者 196 例を対象に、二重盲検法によりイグラチモド 50mg/日（L 群）、75mg/日（H 群）又はプラセボ（C 群）を 1日 2回（朝食及び夕食後）、16 週間経口投与した。
主要評価項目	最終全般改善度、概括安全度及び有用度

結果	<p>【最終全般改善度※】</p> <p>最終全般改善度（改善以上）は L 群 60.0%（30/50 例）、H 群 77.8%（35/45 例）、C 群 11.5%（6/52 例）であり、L 群、H 群のいずれも C 群との間に有意差が認められたが（$p < 0.01$；Turkey-Kramer の多重比較）、H 群と L 群の比較では有意差が示されなかった。</p> <p>※治験終了時に投与開始後の全過程を治験薬投与開始時と比較して下記の 7 段階にて評価した。 1：著明改善、2：改善、3：やや改善、4：不変、5：やや悪化、6：悪化、7：著明悪化</p>
----	--

安全性	<p>【副作用及び臨床検査値異常】 副作用は、L群では20.6% (13/63例)、H群では30.3% (20/66例)、C群では31.3% (21/67例)に認められ、3群間に有意差は認められなかった。 主な副作用は、嘔気・嘔吐・胃痛などの消化器症状 (L群：6例、H群：12例、C群：6例)、発疹・そう痒感等の皮膚症状 (L群：4例、H群：7例、C群：9例) 等であった。 臨床検査値異常は、L群では48.4% (30/62例)、H群では50.0% (30/60例)、C群では26.2% (16/61例)に認められ、L群、H群のいずれもC群との間に有意差が認められた。また、血液検査、腎機能検査値異常の発現率は3群間に有意な差は認められなかった。肝機能検査値異常の発現率はL群 32.3% (20/62例)、H群 38.3% (23/60例) であり、いずれもC群 6.6% (4/61例) より有意に高かった。</p>
	<p>【概括安全度】 「安全」であると判定された症例はL群 55.6% (35/63例)、H群 50.0% (33/66例)、及びC群 64.2% (43/67例) で、「ほぼ安全」はそれぞれ18例、11例及び9例であった。一方、「安全性に問題がある」と判定された症例はL群 7例、H群 15例、及びC群 14例であった。また、「安全ではない」と判定された症例はそれぞれ3例、7例及び1例であった。</p>
有用度	<p>【有用度*】 有用度が「有用以上」と判定された割合は、L群 50.0% (29/58例)、H群 60.7% (37/61例)、C群 9.8% (6/61例) であり、3群間に有意差を認めた ($p < 0.001$; χ^2)。また、H群及びL群はいずれもC群と比較して有意差を認めた ($p < 0.001$ (H, L vs C); Tukey-Kramer)。一方、H群とL群においては有意差は認められなかった。 ※治験終了時に最終全般改善及び概括安全度から総合的に判断し、有用度を下記の7段階で判定した。 1：きわめて有用、2：有用、3：やや有用、4：どちらともいえない、5：やや好ましくない、6：好ましくない、7：きわめて好ましくない</p>

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

「通常、成人にはイグラチモドとして、1回 25mg を1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回 25mg を1日2回 (朝食後、夕食後) に増量する。」

2) 漸増法試験

関節リウマチ患者 72 例を対象に、イグラチモド 25mg/日 (25mg 錠を1日1回、朝食後)、4週間経口投与した後、50mg/日 (25mg 錠を1日2回、朝・夕食後) に増量して計16週間投与した。

用量設定試験と漸増法試験の成績から、推奨される用法・用量は25mg を1日1回 (25mg/日) 4週間投与し、その後25mg を1日2回 (50mg/日) に増量する漸増法であると考えられた。

目的	関節リウマチ患者を対象とし、イグラチモドの有効性、安全性及び有用性を漸増法にて検討する。
試験デザイン	非盲検試験
対象	関節リウマチ患者 72 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 年齢：20歳以上、80歳未満 投与開始時に以下の5項目中3項目以上の症状を有するもの <ol style="list-style-type: none"> ① 運動痛又は圧痛の認められる関節数：6個以上 ② 腫脹の認められる関節数：3個以上 ③ 朝のこわばり持続時間：30分以上 ④ 握力 (左右の平均)：男 160mmHg 以下、女 130mmHg 以下 ⑤ ESR (Westergren 法)：21mm/hr 以上
主な除外基準	「V. -3. - (4) -1) 用量反応探索試験 (用量設定試験)」の項参照
試験方法	イグラチモド 25mg/日 (25mg を1日1回、朝食後)、4週間経口投与した後、50mg/日 (25mg を1日2回、朝・夕食後) に増量して計16週間投与した。
主要評価項目	最終全般改善度、概括安全度及び有用度

結果	<p>【最終全般改善度*】 最終全般改善度 (改善以上) は 60.0% (36/60例) であった。 ※治験終了時に投与開始後の全過程を治験薬投与開始時と比較して下記の7段階にて評価した。 1：著明改善、2：改善、3：やや改善、4：不変、5：やや悪化、6：悪化、7：著明悪化</p>
----	--

安全性	<p>【副作用及び臨床検査値異常】 漸増法試験における副作用の発現状況を、本試験の前に実施された用量設定試験の成績（50mg/日投与群）と比較検討した。</p> <p>1. 副作用発現率 副作用発現率は、漸増法試験が 32.4%（22/68 例）、用量設定試験が 20.6%（13/63 例）であった。また、消化器症状及び皮膚症状の発現が漸増法試験で高かった。</p> <p style="text-align: center;">表 漸増法試験及び用量設定試験における副作用発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">試験 項目</th> <th style="text-align: center;">漸増法試験 (25 mg/日→50 mg/日)</th> <th style="text-align: center;">用量設定試験 (50 mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">消化器症状</td> <td style="text-align: center;">20.6% (14/68 例・19 件)</td> <td style="text-align: center;">9.5% (6/63 例・8 件)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">皮膚症状</td> <td style="text-align: center;">10.3% (7/68 例・8 件)</td> <td style="text-align: center;">6.3% (4/63 例・4 件)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">その他</td> <td style="text-align: center;">4.4% (3/68 例・5 件)</td> <td style="text-align: center;">9.5% (6/63 例・7 件)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">計</td> <td style="text-align: center;">32.4% (22/68 例・32 件)</td> <td style="text-align: center;">20.6% (13/63 例・19 件)</td> </tr> </tbody> </table>	試験 項目	漸増法試験 (25 mg/日→50 mg/日)	用量設定試験 (50 mg/日)	消化器症状	20.6% (14/68 例・19 件)	9.5% (6/63 例・8 件)	皮膚症状	10.3% (7/68 例・8 件)	6.3% (4/63 例・4 件)	その他	4.4% (3/68 例・5 件)	9.5% (6/63 例・7 件)	計	32.4% (22/68 例・32 件)	20.6% (13/63 例・19 件)													
	試験 項目	漸増法試験 (25 mg/日→50 mg/日)	用量設定試験 (50 mg/日)																										
	消化器症状	20.6% (14/68 例・19 件)	9.5% (6/63 例・8 件)																										
	皮膚症状	10.3% (7/68 例・8 件)	6.3% (4/63 例・4 件)																										
	その他	4.4% (3/68 例・5 件)	9.5% (6/63 例・7 件)																										
	計	32.4% (22/68 例・32 件)	20.6% (13/63 例・19 件)																										
	<p>2. 臨床検査値異常の発現率 臨床検査値異常の発現率は漸増法試験が 43.1%（28/65 例）、用量設定試験が 48.4%（30/62 例）であった。また、血液検査、肝機能検査、腎機能検査及びその他の検査のいずれにおいても両試験に差はみられなかった。 肝機能検査値異常のうち、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100IU 以上に上昇した症例の発現率は、漸増法試験が 4.6%（3/65 例）、用量設定試験が 16.1%（10/62 例）であり、漸増法試験のほうが有意に低かった（$p=0.031$；Fisher の直接確率法）。</p> <p style="text-align: center;">表 漸増法試験及び用量設定試験における臨床検査値異常の発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">試験 項目</th> <th style="text-align: center;">漸増法試験 (25 mg/日→50 mg/日)</th> <th style="text-align: center;">用量設定試験 (50 mg/日)</th> <th style="text-align: center;">検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">血液検査</td> <td style="text-align: center;">7.7% (5/65 例・7 件)</td> <td style="text-align: center;">8.1% (5/62 例・5 件)</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">肝機能検査</td> <td style="text-align: center;">21.5% (14/65 例・31 件)</td> <td style="text-align: center;">32.3% (20/62 例・40 件)</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">AST (GOT) 又は ALT (GPT) ≥ 100IU</td> <td style="text-align: center;">4.6% (3/65 例・5 件)</td> <td style="text-align: center;">16.1% (10/62 例・17 件)</td> <td style="text-align: center;">$p=0.031$</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">腎機能検査</td> <td style="text-align: center;">21.5% (14/65 例・22 件)</td> <td style="text-align: center;">21.0% (13/62 例・15 件)</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">その他</td> <td style="text-align: center;">6.2% (4/65 例・4 件)</td> <td style="text-align: center;">6.5% (4/62 例・5 件)</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">計</td> <td style="text-align: center;">43.1% (28/65 例・64 件)</td> <td style="text-align: center;">48.4% (30/62 例・65 件)</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">Fisher の直接確率法</p>	試験 項目	漸増法試験 (25 mg/日→50 mg/日)	用量設定試験 (50 mg/日)	検定	血液検査	7.7% (5/65 例・7 件)	8.1% (5/62 例・5 件)	—	肝機能検査	21.5% (14/65 例・31 件)	32.3% (20/62 例・40 件)	—	AST (GOT) 又は ALT (GPT) ≥ 100IU	4.6% (3/65 例・5 件)	16.1% (10/62 例・17 件)	$p=0.031$	腎機能検査	21.5% (14/65 例・22 件)	21.0% (13/62 例・15 件)	—	その他	6.2% (4/65 例・4 件)	6.5% (4/62 例・5 件)	—	計	43.1% (28/65 例・64 件)	48.4% (30/62 例・65 件)	—
	試験 項目	漸増法試験 (25 mg/日→50 mg/日)	用量設定試験 (50 mg/日)	検定																									
	血液検査	7.7% (5/65 例・7 件)	8.1% (5/62 例・5 件)	—																									
	肝機能検査	21.5% (14/65 例・31 件)	32.3% (20/62 例・40 件)	—																									
AST (GOT) 又は ALT (GPT) ≥ 100IU	4.6% (3/65 例・5 件)	16.1% (10/62 例・17 件)	$p=0.031$																										
腎機能検査	21.5% (14/65 例・22 件)	21.0% (13/62 例・15 件)	—																										
その他	6.2% (4/65 例・4 件)	6.5% (4/62 例・5 件)	—																										
計	43.1% (28/65 例・64 件)	48.4% (30/62 例・65 件)	—																										
<p>3. AST (GOT)、ALT (GPT) 増加例 (100IU 以上) の発現状況 全投与期間を通じ、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100IU 以上に増加した症例は、用量設定試験と漸増法試験の両群で発現パターンが異なった。</p>																													
<p>【概括安全度*】 「安全」と判定された症例は 56.5%（39/69 例）であった。</p> <p>※治験期間中の副作用及び臨床検査値異常の有無及びその程度、経過等を考慮し、治験終了時に一般的な安全度と下記の 4 段階で判定した。 1：安全、2：ほぼ安全、3：安全性に問題がある、4：安全ではない</p>																													

	<p>【有用度*</p> <p>「きわめて有用」及び「有用」と評価された割合は、55.9% (38/68 例) であった。</p> <p>※治験終了時に最終全般改善及び概括安全度から総合的に判断し、有用度を下記の7段階で判定した。</p> <p>1：きわめて有用、2：有用、3：やや有用、4：どちらともいえない、5：やや好ましくない、6：好ましくない、7：きわめて好ましくない</p>
--	---

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。
「通常、成人にはイグラチモドとして、1回25mgを1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回25mgを1日2回（朝食後、夕食後）に増量する。」

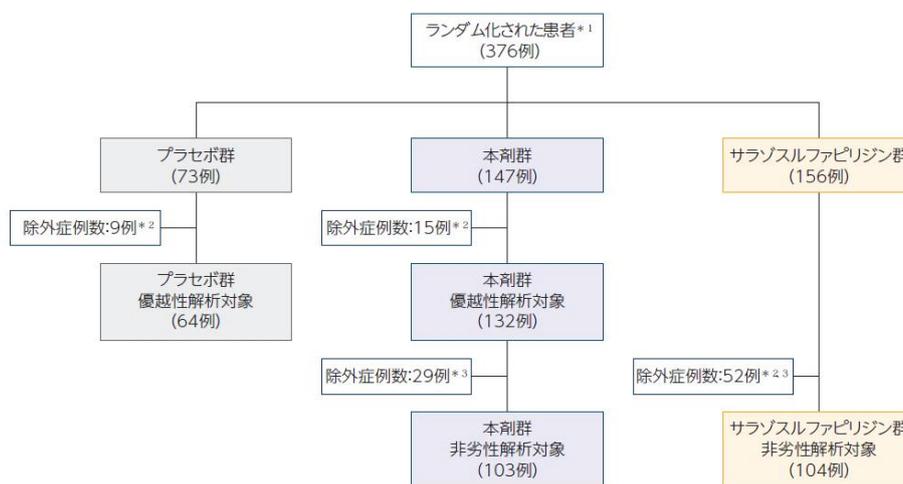
(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験（プラセボ及びサラゾスルファピリジン対照二重盲検比較試験）

関節リウマチ患者を対象に、①プラセボ対照二重盲検比較試験によるプラセボとの優越性の検証、②サラゾスルファピリジン対照二重盲検比較試験によるサラゾスルファピリジンとの非劣性の検証を行った。



*1 疾患活動性期間が6ヵ月以上持続している20歳以上の関節リウマチ患者で、イグラチモドあるいはサラゾスルファピリジンの投与歴がない症例。

*2 来院せず、服薬せず、Good Clinical Practice違反、不適格症例などを除外して解析対象とした。

*3 服薬期間16週未満（症状悪化あるいは効果不十分で早期投与中止例の場合は8週未満）、コンプライアンス70%未満の症例を除外し、非劣性試験の解析対象とした。

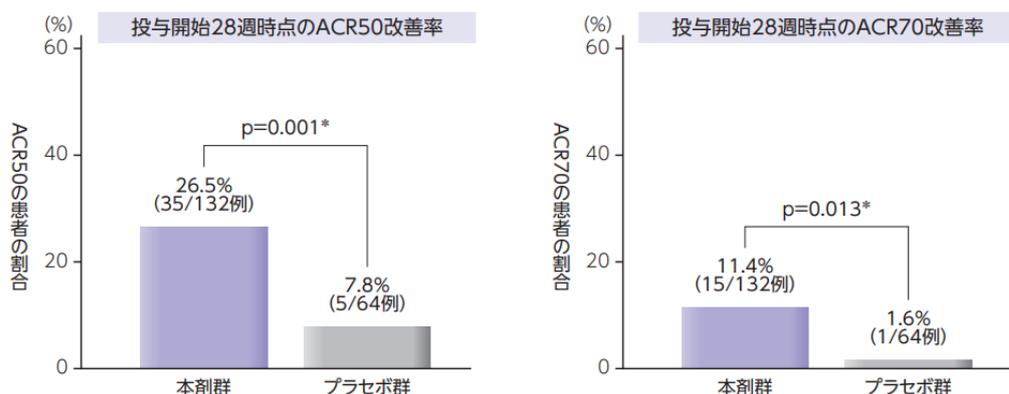
①プラセボ対照二重盲検比較試験によるプラセボとの優越性の検証³⁾

目的	関節リウマチ (RA) 患者を対象に、イグラチモドの改善効果が、プラセボより優れていること（優越性）をアメリカリウマチ学会（ACR）評価基準による改善率を指標に、多施設共同二重盲検並行群間比較試験にて検証する。
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検比較試験
対象	RA 患者 196 例（優越性解析対象）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 年齢：20 歳以上 投与開始時に以下の症状を有するもの <ol style="list-style-type: none"> ① 運動痛又は圧痛の認められる関節数：6 個以上 ② 腫脹の認められる関節数：3 個以上 ③ ESR (Westergren 法)：30mm/hr 以上、又は CRP：1.0mg/dL 以上

主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な関節リウマチで臓器障害（関節の障害を除く）を伴う患者 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 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 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 5. 以前に本剤又はサラズスルファピリジンを投与されたことが確認された患者 6. 治験開始前に下記の治療を受けている患者 <ol style="list-style-type: none"> 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。） 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日内用量としてプレドニゾロン換算5mgを超えて使用されている患者 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 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 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 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
試験方法	RA 患者 196 例を対象に、二重盲検法によりイグラチモド又はプラセボを 28 週間経口投与した。イグラチモドは 25mg/日（25mg 錠を 1 日 1 回、朝食後）、4 週間経口投与した後、50mg/日（25mg 錠を 1 日 2 回、朝・夕食後）に増量する漸増法とした。
主要評価項目	ACR20 改善率
副次評価項目	最終全般改善度、副作用（臨床検査値異常を含む）発現率、及び概括安全率
評価方法	二重盲検法によりイグラチモドのプラセボに対する優越性を Fisher の直接確率法を用いて検定した。

結果	有効性	<p>【ACR 改善率】</p> <p>1. ACR 改善率（28 週時）</p> <p>28 週間投与時の ACR20 改善率は、イグラチモド群 53.8%（71/132 例）、プラセボ群 17.2%（11/64 例）であり、イグラチモド群の ACR20 はプラセボ群に比べ有意に高かった。（$p < 0.001$, Fisher の直接確率法）</p> <table border="1"> <caption>投与開始28週時点のACR20改善率</caption> <thead> <tr> <th>群</th> <th>改善率 (%)</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>53.8%</td> <td>71/132例</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>17.2%</td> <td>11/64例</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : Fisher の直接確率法 解析対象：優越性解析対象集団 LOCF (last observation carried forward) による解析 ACR20 の評価が「欠測」であった症例は「非改善」に含めて集計</p>	群	改善率 (%)	例数	本剤群	53.8%	71/132例	プラセボ群	17.2%	11/64例
		群	改善率 (%)	例数							
本剤群	53.8%	71/132例									
プラセボ群	17.2%	11/64例									

ACR50 改善率は、イグラチモド群 26.5% (35/132 例)、プラセボ群 7.8% (5/64 例)、ACR70 改善率は、イグラチモド群 11.4% (15/132 例)、プラセボ群 1.6% (1/64 例) であった。



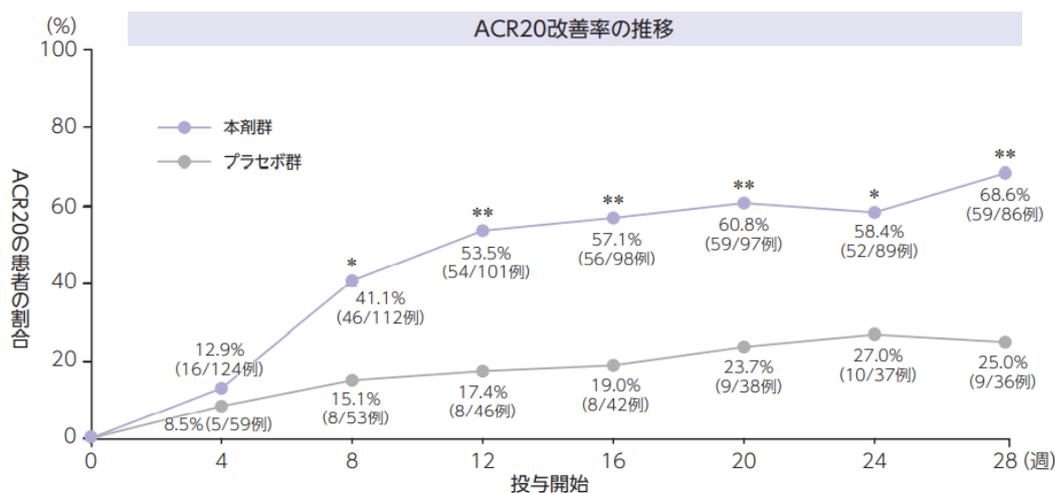
* : Fisher の直接確率法

解析対象 : 優越性解析対象集団

LOCF (last observation carried forward) による解析

2. ACR20 改善率の推移

ACR20 改善率は経時的に上昇し、28 週時点ではイグラチモド群 68.6% (59/86 例)、プラセボ群 25% (9/36 例) を示し、イグラチモド群はプラセボ群に比べ有意な改善が認められた (p<0.001 ; Fisher の直接確率法)。



* : p=0.001 ** : p<0.001 (vs プラセボ群, Fisher の直接確率法)

解析対象 : 優越性解析対象集団

OC (observed cases) で解析

薬剤	項目	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週
イグラチモド	例数 (改善/全体)	16/124	46/112	54/101	56/98	59/97	52/89	59/86
	改善率 (%)	12.9	41.1	53.5	57.1	60.8	58.4	68.6
プラセボ	例数 (改善/全体)	5/59	8/53	8/46	8/42	9/38	10/37	9/36
	改善率 (%)	8.5	15.1	17.4	19.0	23.7	27.0	25.0
	p(Fisher の直接確率法)	0.269	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

【最終全般改善度*】

最終全般改善度 (改善以上) は、イグラチモド群 47.0% (62/132 例)、プラセボ群 9.4% (6/64 例) であり、群間比較の結果、イグラチモド群がプラセボ群に比べ有意に改善した (p<0.001)

		担当医師判定による最終全般改善度										
投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	判定不能	計	最終全般改善率 (%)	検定	
イグラチモド	25	37	28	16	9	5	0	12	132	47.0	p<0.001	
プラセボ	0	6	14	18	6	12	4	4	64	9.4		
最終全般改善率：最終全般改善度における「改善」以上の全体（「判定不能」を含む）に対する割合 検定：U-検定 ※治験終了時に投与開始後の全過程を治験薬投与開始時と比較して下記の7段階にて評価した。 1：著明改善、2：改善、3：やや改善、4：不変、5：やや悪化、6：悪化、7：著明悪化												
【免疫パラメータ】 免疫学的検査（リウマトイド因子、IgG、IgM、IgA）については、いずれの検査項目においても、イグラチモド群がプラセボ群に比べ有意に改善した。												
安全性	【副作用及び臨床検査値異常】 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、イグラチモド群 49.6%（65/131例）、プラセボ群 32.4%（22/68例）であり、イグラチモド群の方が有意に高かった（p=0.024；Fisherの直接確率法）。主なものは、イグラチモド群ではALT（GPT）上昇22例（16.8%）、AST（GOT）上昇19例（14.5%）、 γ -GTP上昇17例（13.0%）、Al-P増加15例（11.5%）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加12例（9.2%）、 β -Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加12例（9.2%）、上腹部痛6例（4.9%）等で、プラセボ群では β -Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加8例（11.8%）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加4例（5.9%）等であった。											
	【概括安全率】 概括安全率はイグラチモド群 48.1%（63/131例）、プラセボ群 69.1%（47/68例）であり、イグラチモド群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p=0.003；U-検定）。											

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

「通常、成人にはイグラチモドとして、1回25mgを1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回25mgを1日2回（朝食後、夕食後）に増量する。」

【参考】アメリカリウマチ学会（ACR）評価基準によるACR20、ACR50、ACR70改善率

関節リウマチの客観的臨床評価方法。ACR（アメリカリウマチ学会：American College of Rheumatology）が提唱したACRコアセット①～⑦のうち、①疼痛関節数及び②腫脹関節数が20%、50%及び70%以上改善し、かつ以下の③～⑦の5項目中少なくとも3項目で20%、50%及び70%以上改善した患者の割合。

ACR コアセット

- | | | |
|----------------------------------|----------------------|-----------------|
| ①疼痛関節数 | ②腫脹関節数 | ③患者による疼痛評価（VAS） |
| ④患者による疾患活動性全般評価（VAS） | ⑤医師による疾患活動性全般評価（VAS） | |
| ⑥患者による身体機能評価（HAQ、AIMS、mHAQ、QWB等） | ⑦CRP又はESR | |

VAS：visual analogue scale

HAQ：health assessment questionnaire

AIMS：arthritis impact measurement scales

mHAQ：modified HAQ

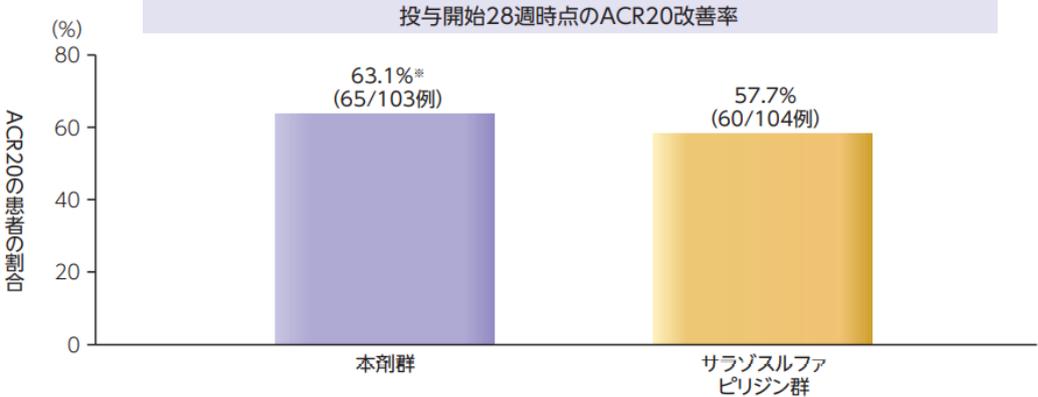
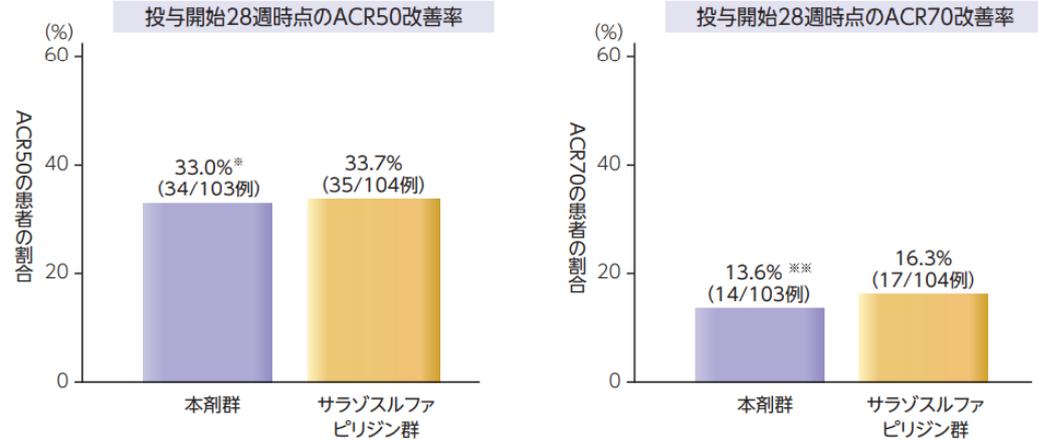
QWB：quality of well-being

Felson DT. et al：Arthritis Rheum 1995；38：727

②サラゾスルファピリジン対照二重盲検比較試験によるサラゾスルファピリジンとの非劣性の検証³⁾

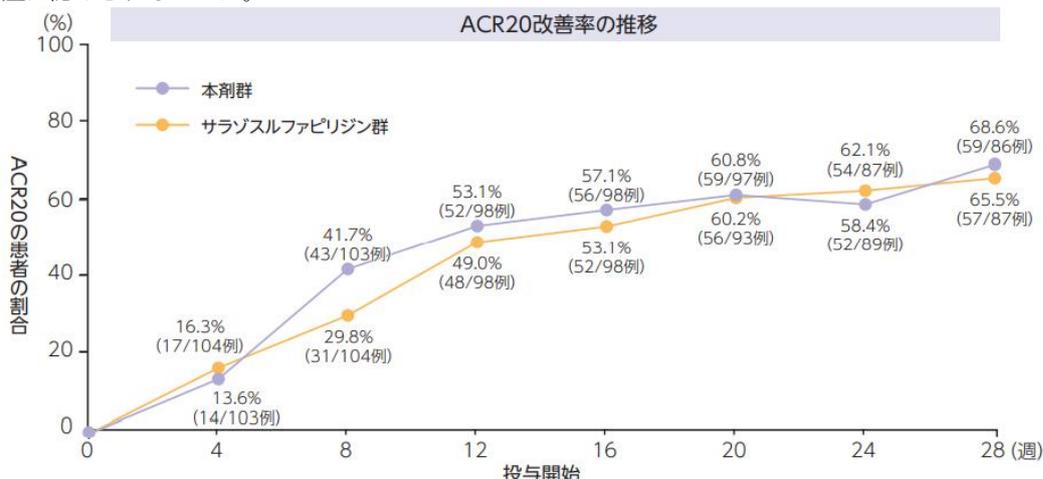
目的	関節リウマチ（RA）患者を対象に、イグラチモドの改善効果が、サラゾスルファピリジンより10%を超えて劣らないこと（非劣性）をアメリカリウマチ学会（ACR）評価基準による改善率を指標に、多施設共同二重盲検並行群間比較試験にて検証する。
試験デザイン	サラゾスルファピリジン対照二重盲検比較試験
対象	RA患者207例（非劣性解析対象）
主な選択基準	

主な除外基準	V. -3. - (5) -1) -①プラセボ対照二重盲検比較試験によるプラセボとの優越性の検証」の項参照
試験方法	RA 患者 207 例を対象に、二重盲検法によりイグラチモド又はサラゾスルファピリジンを 28 週間経口投与した。イグラチモドの投与法は、25mg/日 (25mg 錠を 1 日 1 回、朝食後)、4 週間経口投与した後、50mg/日 (25mg 錠を 1 日 2 回、朝・夕食後) に増量する漸増法とした。サラゾスルファピリジンは、1000 mg/日 (1 日 2 回、朝・夕食後) を投与した。
主要評価項目	ACR20 改善率
副次評価項目	最終全般改善度、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率、及び概括安全率
評価方法	二重盲検法により、両群間差 (δ) の 95%信頼区間の下限が限界値 (10%) 以内を非劣性の指標とした。

結果	有効性	<p>【ACR 改善率】</p> <p>1. ACR 改善率 (28 週時)</p> <p>28 週間投与時の ACR20 改善率は、イグラチモド群 63.1% (65/103 例)、サラゾスルファピリジン群 57.7% (60/104 例) で、両群間の差は 5.4% [信頼区間: -7.9~18.7, p=0.257 (Fisher の直接確率法)] で、イグラチモド群のサラゾスルファピリジン群に対する非劣性が検証された。</p>  <p>$\delta = 5.4\%$ (95%信頼区間: -7.9%~18.7%)</p> <p>※ : p=0.257 (vs. サラゾスルファピリジン群、Fisher の直接確率法)</p> <p>解析対象: 非劣性解析対象集団</p> <p>LOCF (last observation carried forward) による解析</p>
		<p>28 週間投与時の ACR50 改善率は、イグラチモド群 33.0% (34/103 例)、サラゾスルファピリジン群 33.7% (35/104 例) で、ACR70 改善率は、イグラチモド群 13.6% (14/103 例)、サラゾスルファピリジン群 16.3% (17/104 例) であり、それぞれ有意差は認められなかった (p=0.597 及び p=0.773 ; Fisher の直接確率法)。</p>  <p>※ : p=0.597</p> <p>※※ : p=0.773</p> <p>(vs. サラゾスルファピリジン群、Fisher の直接確率法)</p> <p>解析対象: 非劣性解析対象集団</p> <p>LOCF (last observation carried forward) による解析</p>

2. ACR20 改善率の推移

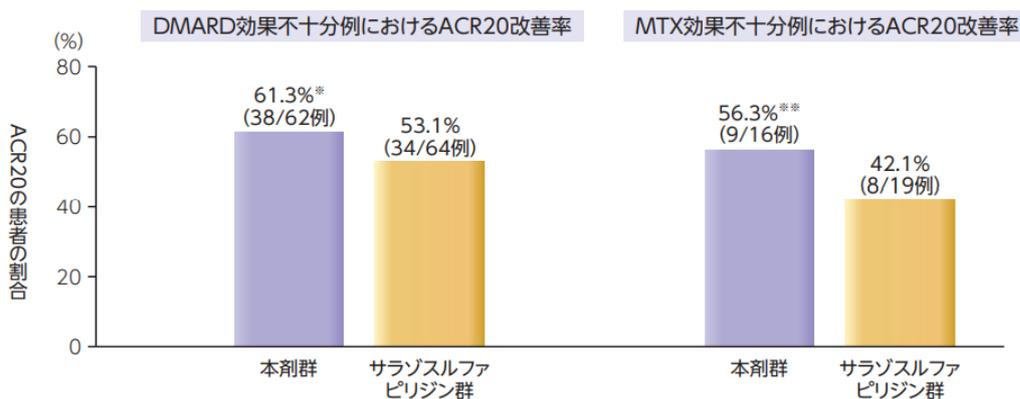
ACR20 改善率は経時的に上昇し、28 週時点ではイグラチモド群 68.6% (59/86 例)、サラゾスルファピリジン群 65.5% (57/87 例) を示し、投与開始から 28 週までの経時的推移に両群間で有意な差は認められなかった。



解析対象：非劣性解析対象集団
OC (observed cases) で解析

3. 抗リウマチ薬 (DMARD) 又は MTX 効果不十分例における ACR20 改善率

試験開始前 6 ヶ月以内に DMARD (1 剤以上) 又は MTX を使用し、効果不十分が 1 回以上あった症例について、28 週後の ACR20 改善率を群間比較したところ、両群間に有意差を認めなかった。



※：p=0.228

※※：p=0.311

(vs サラゾスルファピリジン群, Fisher の直接確率法)

解析対象：非劣性解析対象集団

LOCF (last observation carried forward) による解析

安全性

【副作用及び臨床検査値異常】

副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は、イグラチモド群 49.6% (65/131 例)、サラゾスルファピリジン群 49.0% (72/147 例) であった。イグラチモド群とサラゾスルファピリジン群では、有意な差はみられなかった (p=1.000 ; Fisher の直接確率法)。

主なものは、イグラチモド群では ALT (GPT) 上昇 22 例 (16.8%)、AST (GOT) 上昇 19 例 (14.5%)、 γ -GTP 上昇 17 例 (13.0%)、Al-P 増加 15 例 (11.5%)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 12 例 (9.2%)、 β -N アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加 12 例 (9.2%)、上腹部痛 6 例 (4.9%) 等で、サラゾスルファピリジン群では発疹 17 例 (11.6%)、 β -N アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加 17 例 (11.6%)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 16 例 (10.9%)、ALT (GPT) 上昇 12 例 (8.2%)、AST (GOT) 上昇 12 例 (8.2%)、発熱 11 例 (7.5%) 等であった。

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

「通常、成人にはイグラチモドとして、1 回 25mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間以上経口投与し、それ以降、1 回 25mg を 1 日 2 回 (朝食後、夕食後) に増量する。」

③メトトレキサート併用試験

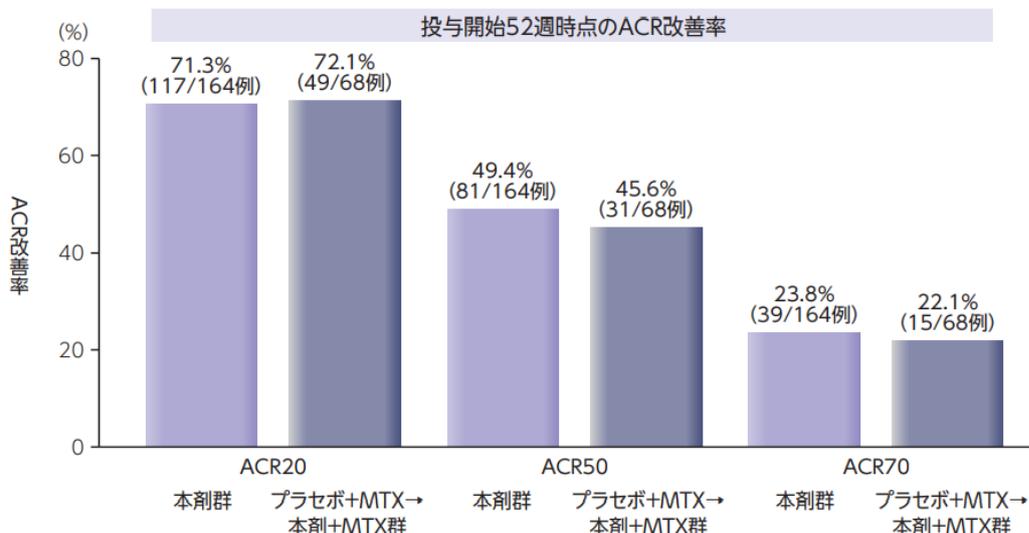
目的	メトトレキサート (MTX) で効果不十分な関節リウマチ (RA) 患者を対象として、28 週間の二重盲検期間により、イグラチモドの 24 週間 MTX 併用投与時の有効性と安全性を検討する。主要評価項目は ACR20 改善率として、イグラチモドのプラセボ群に対する優越性を検証する。 また、二重盲検期間と 29 週目以降の継続投与期間を併せてイグラチモドの長期投与 (52 週間 MTX 併用投与) の安全性と有効性を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検比較試験
対象	MTX で効果不十分な RA 患者 252 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢：20 歳以上、70 歳未満 2. スクリーニング時に RA の診断から罹病期間が 10 年未満の患者 3. 治験薬投与開始 12 週以上前から MTX (6mg/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 (6~8mg/週) で服用している患者 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 か所以上 (評価 68 関節) かつ腫脹関節数が DIP を除いた 4 か所以上 (評価 68 関節から股関節を除く 66 関節) を有する患者 5. スクリーニング時の検査で CRP ≥ 1.0mg/dL 又は ESR ≥ 28mm/hr を示す患者
主な除外基準	有効性評価に対する配慮 (比較試験と異なる主要箇所) <ol style="list-style-type: none"> 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 7.5mg/日を超えて使用している患者 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 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 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 4. 体重が 40kg 未満の患者
試験方法	試験開始の 12 週以上前から 6mg/週以上の MTX を服用しており、かつ、試験開始 8 週間以上前から MTX の投与量が一定 (6~8mg/週) であった関節リウマチ患者 252 例 (FAS) を対象に、MTX6~8mg/週及び葉酸 5mg/週の併用下で、二重盲検法によりイグラチモド又はプラセボを 28 週間経口投与した。主要評価は 24 週時に行った。 又、イグラチモドは、引き続き 52 週まで継続投与した (非盲検試験)。 イグラチモドの投与法は、25mg/日を 1 日 1 回 (朝食後)、4 週間経口投与した後、50mg/日 (1 日 2 回、朝・夕食後) に増量する漸増法とした。
主要評価項目	ACR20 改善率 以下の 3 項目すべてを満たした患者を ACR20 改善例とした。また、ACR20 改善に達した患者の割合を ACR20 改善率とした。 <ol style="list-style-type: none"> ① 投与直前と比べて圧痛関節数が 20%以上改善 ② 投与直前と比べて腫脹関節数が 20%以上改善 ③ 投与直前と比べて 5 項目 (患者による疾患活動性評価、患者による疼痛度評価、医師による疾患活動性評価、HAQ、CRP 又は ESR) のうち 3 項目以上が 20%以上改善

副次評価項目	<p>1. ACR50 改善率 ACR20 改善率と同じ基準でそれぞれ 50%以上改善した場合、ACR50 改善例とした。また、ACR50 改善に達した患者の割合を ACR50 改善率とした。</p> <p>2. ACR70 改善率 ACR20 改善率と同じ基準でそれぞれ 70%以上改善した場合、ACR70 改善例とした。また、ACR70 改善に達した患者の割合を ACR70 改善率とした。</p> <p>3. DAS28-CRP 上半身を中心とした 28 関節の評価及び炎症の指標、患者による全般的健康状態の評価であり、以下の定義により算出した。</p> $\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{\text{(圧痛関節数)}} + 0.28 \times \sqrt{\text{(腫脹関節数)}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} \times 10 + 1) + (0.014 \times \text{患者による全般的健康状態の評価}) + 0.96$ <p>4. HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index ; 機能障害指数) HAQ 生活機能評価のアンケート結果より、HAQ-DI を算出した。</p>
--------	--

結果	有効性	<p>【ACR 改善率】</p> <p>1. ACR 改善率 (24 週時) 24 週間投与时 (二重盲検期) における ACR20 改善率は、イグラチモド+MTX 群で 69.5% (114/164 例)、プラセボ+MTX 群で 30.7% (27/88 例) であり、イグラチモド+MTX 群の ACR20 改善率はプラセボ+MTX 群に比べ有意に高かった (p<0.001 ; Fisher の直接確率法)。 また、ACR50・ACR70 改善率もイグラチモド+MTX 群はプラセボ+MTX 群に比べ有意に高かった。</p> <p style="text-align: center;">投与開始24週時点のACR20改善率</p> <table border="1"> <caption>投与開始24週時点のACR20改善率</caption> <thead> <tr> <th>群</th> <th>改善率 (%)</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>69.5%</td> <td>114/164例</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>30.7%</td> <td>27/88例</td> </tr> </tbody> </table> <p>本剤群：本剤+MTX プラセボ群：プラセボ+MTX * : Fisher の直接確率法 解析対象：FAS LOCF (last observation carried forward) による解析</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">投与開始24週時点のACR50改善率</p> <table border="1"> <caption>投与開始24週時点のACR50改善率</caption> <thead> <tr> <th>群</th> <th>改善率 (%)</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>38.4%</td> <td>63/164例</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>15.9%</td> <td>14/88例</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">投与開始24週時点のACR70改善率</p> <table border="1"> <caption>投与開始24週時点のACR70改善率</caption> <thead> <tr> <th>群</th> <th>改善率 (%)</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>17.1%</td> <td>28/164例</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>5.7%</td> <td>5/88例</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> <p>本剤群：本剤+MTX プラセボ群：プラセボ+MTX * : Fisher の直接確率法 解析対象：FAS LOCF (last observation carried forward) による解析</p>	群	改善率 (%)	例数	本剤群	69.5%	114/164例	プラセボ群	30.7%	27/88例	群	改善率 (%)	例数	本剤群	38.4%	63/164例	プラセボ群	15.9%	14/88例	群	改善率 (%)	例数	本剤群	17.1%	28/164例	プラセボ群	5.7%	5/88例
群	改善率 (%)	例数																											
本剤群	69.5%	114/164例																											
プラセボ群	30.7%	27/88例																											
群	改善率 (%)	例数																											
本剤群	38.4%	63/164例																											
プラセボ群	15.9%	14/88例																											
群	改善率 (%)	例数																											
本剤群	17.1%	28/164例																											
プラセボ群	5.7%	5/88例																											

2. ACR改善率(52週時)

52週間投与時(継続投与期)におけるACR20改善率は、イグラチモド+MTX群で71.3%(117/164例)、プラセボ+MTX→イグラチモド+MTX群で72.1%(49/68例)で同程度であった。また、ACR50・ACR70改善率もイグラチモド+MTX群とプラセボ+MTX群→イグラチモド+MTX群でほぼ同程度であった。



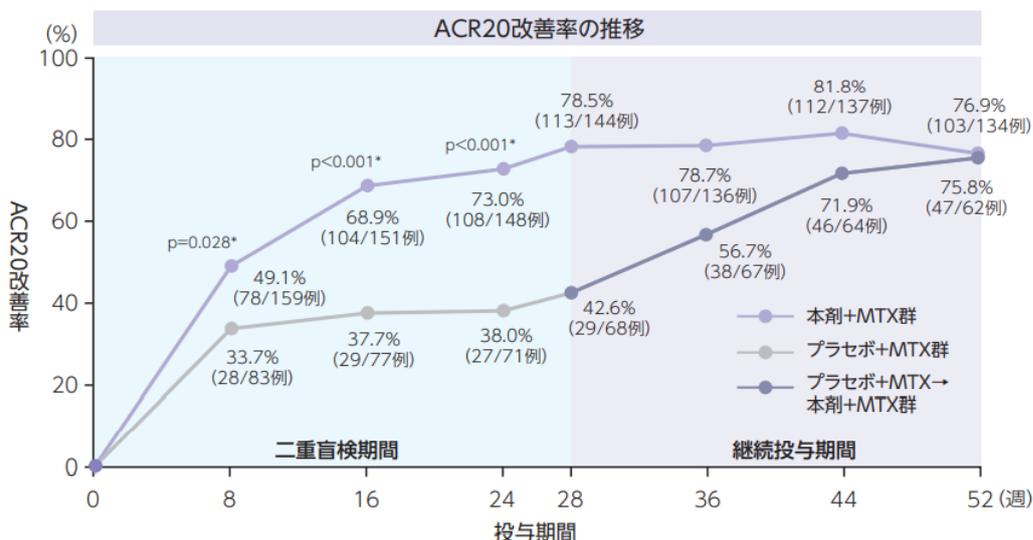
解析対象：FAS

LOCF (last observation carried forward) による解析

3. ACR20改善率の推移

二重盲検期において、イグラチモド+MTX群のACR20改善率はプラセボ+MTX群と比較して有意に高かった。

なお、継続投与期では、イグラチモドへの切替群(プラセボ+MTX→イグラチモド+MTX)においてもイグラチモド+MTX群と同様な改善がみられた。

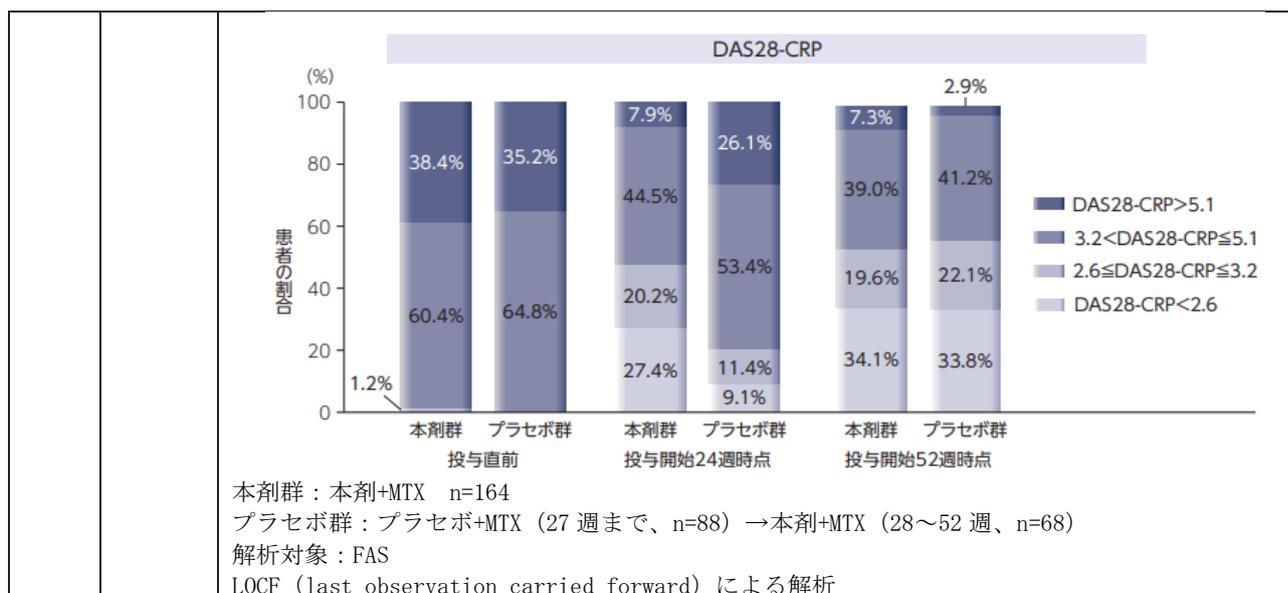


* : $p < 0.05$ (vs. プラセボ+MTX群、Fisherの直接確率法)

群間比較解析対象：FAS

OC (observed cases) で解析

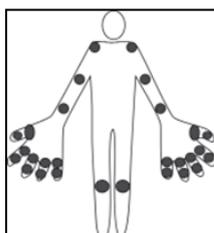
有効性		<p>【ACR 評価項目コアセットの変化量】 二重盲検期におけるイグラチモド+MTX 群での ACR 評価項目コアセット変化量は、プラセボ+MTX 群に比し有意な改善がみられた。 なお、継続投与期では、イグラチモドへの切替群（プラセボ+MTX→イグラチモド+MTX）においても、イグラチモド+MTX 群と同様の有効性が確認された。</p> <p>圧痛関節数 (カ所)</p> <table border="1"> <tr><th>時点</th><th>本剤+MTX群</th><th>プラセボ+MTX群</th><th>プラセボ+MTX→本剤+MTX群</th></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td>-7.4*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td>-4.6*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td>-6.5*</td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td></td><td>-2.9*</td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td></td><td>-7.1*</td></tr> <tr><td>52週時点 (n=68)</td><td></td><td></td><td>-6.3*</td></tr> </table> <p>腫脹関節数 (カ所)</p> <table border="1"> <tr><th>時点</th><th>本剤+MTX群</th><th>プラセボ+MTX群</th><th>プラセボ+MTX→本剤+MTX群</th></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td>-7.4*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td>-8.4*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td>-6.5*</td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td></td><td>-2.9*</td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td></td><td>-7.1*</td></tr> <tr><td>52週時点 (n=68)</td><td></td><td></td><td>-6.3*</td></tr> </table> <p>医師による疾患活動性評価 (mm)</p> <table border="1"> <tr><th>時点</th><th>本剤+MTX群</th><th>プラセボ+MTX群</th><th>プラセボ+MTX→本剤+MTX群</th></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td>-27.1*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td>-10.4*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td>-27.1*</td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td></td><td>-10.4*</td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td></td><td>-29.1*</td></tr> <tr><td>52週時点 (n=68)</td><td></td><td></td><td>-29.9*</td></tr> </table> <p>患者による疼痛度評価 (mm)</p> <table border="1"> <tr><th>時点</th><th>本剤+MTX群</th><th>プラセボ+MTX群</th><th>プラセボ+MTX→本剤+MTX群</th></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td>-22.0*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td>-2.5</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td>-22.0*</td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td></td><td>-24.0*</td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td></td><td>-21.2*</td></tr> <tr><td>52週時点 (n=68)</td><td></td><td></td><td>-21.4*</td></tr> </table> <p>患者による疾患活動性評価 (mm)</p> <table border="1"> <tr><th>時点</th><th>本剤+MTX群</th><th>プラセボ+MTX群</th><th>プラセボ+MTX→本剤+MTX群</th></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td>-22.0*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td>-2.5</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td>-22.0*</td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td></td><td>-24.0*</td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td></td><td>-21.2*</td></tr> <tr><td>52週時点 (n=68)</td><td></td><td></td><td>-21.4*</td></tr> </table> <p>HAQ</p> <table border="1"> <tr><th>時点</th><th>本剤+MTX群</th><th>プラセボ+MTX群</th><th>プラセボ+MTX→本剤+MTX群</th></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td>-0.3544*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td>0.0256</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td>-0.3544*</td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td></td><td>-0.4093*</td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td></td><td>-0.2904*</td></tr> <tr><td>52週時点 (n=68)</td><td></td><td></td><td>-0.2904*</td></tr> </table> <p>ESR (mm/hr)</p> <table border="1"> <tr><th>時点</th><th>本剤+MTX群</th><th>プラセボ+MTX群</th><th>プラセボ+MTX→本剤+MTX群</th></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td>-9.3*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td>2.6</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td>-9.3*</td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td></td><td>-9.4*</td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td></td><td>-9.4*</td></tr> <tr><td>52週時点 (n=68)</td><td></td><td></td><td>-8.8*</td></tr> </table> <p>CRP (mg/dl)</p> <table border="1"> <tr><th>時点</th><th>本剤+MTX群</th><th>プラセボ+MTX群</th><th>プラセボ+MTX→本剤+MTX群</th></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td>-0.528*</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td>0.470</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td>-0.528*</td><td></td></tr> <tr><td>52週時点 (n=88)</td><td></td><td>-0.609*</td><td></td></tr> <tr><td>24週時点 (n=164)</td><td></td><td></td><td>-0.609*</td></tr> <tr><td>52週時点 (n=68)</td><td></td><td></td><td>-0.581</td></tr> </table> <p>解析対象：FAS LOCF (last observation carried forward) による解析</p> <p>平均値±SD #：p<0.001 (変化量における群内の対応あるt検定) *：p=0.001 **：p<0.001 (vs. プラセボ+MTX群、t検定)</p>	時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群	24週時点 (n=164)	-7.4*			52週時点 (n=88)	-4.6*			24週時点 (n=164)		-6.5*		52週時点 (n=88)		-2.9*		24週時点 (n=164)			-7.1*	52週時点 (n=68)			-6.3*	時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群	24週時点 (n=164)	-7.4*			52週時点 (n=88)	-8.4*			24週時点 (n=164)		-6.5*		52週時点 (n=88)		-2.9*		24週時点 (n=164)			-7.1*	52週時点 (n=68)			-6.3*	時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群	24週時点 (n=164)	-27.1*			52週時点 (n=88)	-10.4*			24週時点 (n=164)		-27.1*		52週時点 (n=88)		-10.4*		24週時点 (n=164)			-29.1*	52週時点 (n=68)			-29.9*	時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群	24週時点 (n=164)	-22.0*			52週時点 (n=88)	-2.5			24週時点 (n=164)		-22.0*		52週時点 (n=88)		-24.0*		24週時点 (n=164)			-21.2*	52週時点 (n=68)			-21.4*	時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群	24週時点 (n=164)	-22.0*			52週時点 (n=88)	-2.5			24週時点 (n=164)		-22.0*		52週時点 (n=88)		-24.0*		24週時点 (n=164)			-21.2*	52週時点 (n=68)			-21.4*	時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群	24週時点 (n=164)	-0.3544*			52週時点 (n=88)	0.0256			24週時点 (n=164)		-0.3544*		52週時点 (n=88)		-0.4093*		24週時点 (n=164)			-0.2904*	52週時点 (n=68)			-0.2904*	時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群	24週時点 (n=164)	-9.3*			52週時点 (n=88)	2.6			24週時点 (n=164)		-9.3*		52週時点 (n=88)		-9.4*		24週時点 (n=164)			-9.4*	52週時点 (n=68)			-8.8*	時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群	24週時点 (n=164)	-0.528*			52週時点 (n=88)	0.470			24週時点 (n=164)		-0.528*		52週時点 (n=88)		-0.609*		24週時点 (n=164)			-0.609*	52週時点 (n=68)			-0.581	<p>【DAS28-CRP】 二重盲検期の投与開始 24 週後において、イグラチモド+MTX 群の DAS28-CRP はプラセボ+MTX 群と比較して有意な改善が認められた (p<0.001；測定値における群間の t 検定)。 なお、継続投与期では、イグラチモドへの切替群（プラセボ+MTX→イグラチモド+MTX）においてもイグラチモド+MTX 群と同様な改善がみられた。</p>
	時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群																																																																																																																																																																																																																															
24週時点 (n=164)	-7.4*																																																																																																																																																																																																																																		
52週時点 (n=88)	-4.6*																																																																																																																																																																																																																																		
24週時点 (n=164)		-6.5*																																																																																																																																																																																																																																	
52週時点 (n=88)		-2.9*																																																																																																																																																																																																																																	
24週時点 (n=164)			-7.1*																																																																																																																																																																																																																																
52週時点 (n=68)			-6.3*																																																																																																																																																																																																																																
時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群																																																																																																																																																																																																																																
24週時点 (n=164)	-7.4*																																																																																																																																																																																																																																		
52週時点 (n=88)	-8.4*																																																																																																																																																																																																																																		
24週時点 (n=164)		-6.5*																																																																																																																																																																																																																																	
52週時点 (n=88)		-2.9*																																																																																																																																																																																																																																	
24週時点 (n=164)			-7.1*																																																																																																																																																																																																																																
52週時点 (n=68)			-6.3*																																																																																																																																																																																																																																
時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群																																																																																																																																																																																																																																
24週時点 (n=164)	-27.1*																																																																																																																																																																																																																																		
52週時点 (n=88)	-10.4*																																																																																																																																																																																																																																		
24週時点 (n=164)		-27.1*																																																																																																																																																																																																																																	
52週時点 (n=88)		-10.4*																																																																																																																																																																																																																																	
24週時点 (n=164)			-29.1*																																																																																																																																																																																																																																
52週時点 (n=68)			-29.9*																																																																																																																																																																																																																																
時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群																																																																																																																																																																																																																																
24週時点 (n=164)	-22.0*																																																																																																																																																																																																																																		
52週時点 (n=88)	-2.5																																																																																																																																																																																																																																		
24週時点 (n=164)		-22.0*																																																																																																																																																																																																																																	
52週時点 (n=88)		-24.0*																																																																																																																																																																																																																																	
24週時点 (n=164)			-21.2*																																																																																																																																																																																																																																
52週時点 (n=68)			-21.4*																																																																																																																																																																																																																																
時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群																																																																																																																																																																																																																																
24週時点 (n=164)	-22.0*																																																																																																																																																																																																																																		
52週時点 (n=88)	-2.5																																																																																																																																																																																																																																		
24週時点 (n=164)		-22.0*																																																																																																																																																																																																																																	
52週時点 (n=88)		-24.0*																																																																																																																																																																																																																																	
24週時点 (n=164)			-21.2*																																																																																																																																																																																																																																
52週時点 (n=68)			-21.4*																																																																																																																																																																																																																																
時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群																																																																																																																																																																																																																																
24週時点 (n=164)	-0.3544*																																																																																																																																																																																																																																		
52週時点 (n=88)	0.0256																																																																																																																																																																																																																																		
24週時点 (n=164)		-0.3544*																																																																																																																																																																																																																																	
52週時点 (n=88)		-0.4093*																																																																																																																																																																																																																																	
24週時点 (n=164)			-0.2904*																																																																																																																																																																																																																																
52週時点 (n=68)			-0.2904*																																																																																																																																																																																																																																
時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群																																																																																																																																																																																																																																
24週時点 (n=164)	-9.3*																																																																																																																																																																																																																																		
52週時点 (n=88)	2.6																																																																																																																																																																																																																																		
24週時点 (n=164)		-9.3*																																																																																																																																																																																																																																	
52週時点 (n=88)		-9.4*																																																																																																																																																																																																																																	
24週時点 (n=164)			-9.4*																																																																																																																																																																																																																																
52週時点 (n=68)			-8.8*																																																																																																																																																																																																																																
時点	本剤+MTX群	プラセボ+MTX群	プラセボ+MTX→本剤+MTX群																																																																																																																																																																																																																																
24週時点 (n=164)	-0.528*																																																																																																																																																																																																																																		
52週時点 (n=88)	0.470																																																																																																																																																																																																																																		
24週時点 (n=164)		-0.528*																																																																																																																																																																																																																																	
52週時点 (n=88)		-0.609*																																																																																																																																																																																																																																	
24週時点 (n=164)			-0.609*																																																																																																																																																																																																																																
52週時点 (n=68)			-0.581																																																																																																																																																																																																																																



【参考】DAS28 (Disease Activity Score28)

関節リウマチの疾患活動性を客観的に評価するための指標。肩、肘、手、手指、膝の 28 関節（下図）における圧痛関節数、腫脹関節数、visual analogue scale を用いた患者による全般的健康状態の評価、ESR 又は CRP の測定値を下の計算式にあてはめて算出する。

DAS28 評価関節

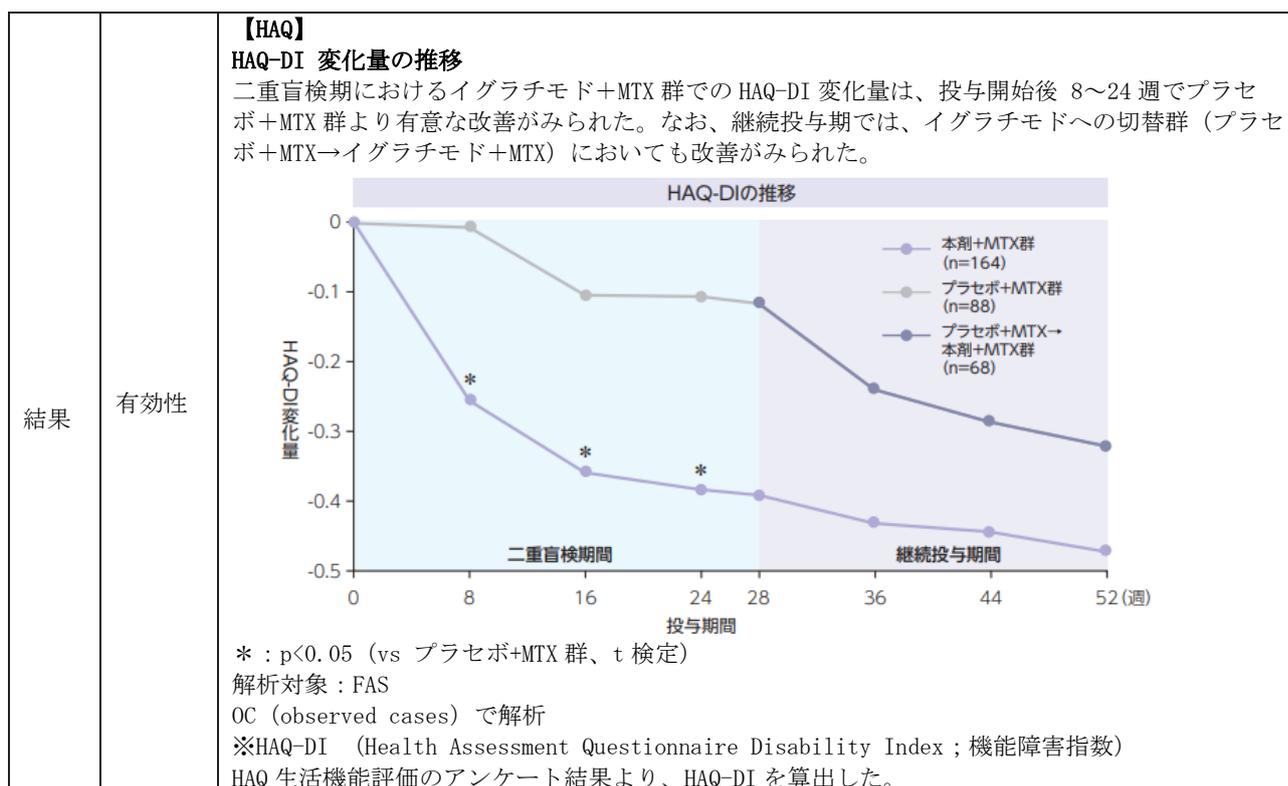


〈DAS28 の計算式〉

$$\text{DAS28-ESR} = 0.56 \times \sqrt{\text{圧痛関節数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.70 \times \ln(\text{赤沈値}) + 0.014 \times (\text{患者全般健康状態の評価})$$

$$\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{\text{圧痛関節数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 \times (\text{患者全般健康状態の評価}) + 0.96$$

van der Heijde DM. et al : Ann Rheum Dis 1990 ; 49 : 916



安全性	<p>【副作用及び臨床検査値異常】</p> <p>24 週後における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、イグラチモド+MTX 群 51.8%（85/164 例）、プラセボ+MTX 群 33.0%（29/88 例）であり、イグラチモド+MTX 群の方が有意に高かった（$p=0.005$；Fisher の直接確率法）。主なものは、イグラチモド+MTX 群では AST（GOT）上昇 15 例（9.1%）、血中鉄減少 15 例（9.1%）、リンパ球減少 12 例（7.3%）、ALT（GPT）上昇 9 例（5.5%）等で、プラセボ+MTX 群ではリンパ球減少 6 例（6.8%）、ALT（GPT）上昇 5 例（5.7%）、血中鉄減少 5 例（5.7%）等であった。</p> <p>52 週後における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、イグラチモド+MTX 群 65.2%（107/164 例）、プラセボ+MTX 群 42.6%（29/68 例）[*]であった。主なものは、イグラチモド+MTX 群では AST（GOT）上昇 24 例（14.6%）が最も多く、次いで ALT（GPT）上昇 22 例（13.4%）、リンパ球減少、血中鉄減少がそれぞれ 18 例（11.0%）、鼻咽頭炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 14 例（8.5%）等であった。</p> <p>プラセボ+MTX 群では、ALT（GPT）上昇、鼻咽頭炎がそれぞれ 5 例（7.4%）[*]で最も多く、次いで AST（GOT）上昇、腹部不快感、口内炎、リンパ球減少、尿中 β_2ミクログロブリン増加がそれぞれ 3 例（4.4%）[*]であった。</p> <p>[*]プラセボ+MTX（0～28 週）からイグラチモド+MTX（29～52 週）に切り替えた期間（29～52 週）を集計。</p>				
	<p>表 副作用・臨床検査値異常</p>				
		24 週		52 週 [*]	
		イグラチモド +MTX 群 (n=164)	プラセボ +MTX 群 (n=88)	イグラチモド +MTX 群 (n=164)	プラセボ+MTX→ イグラチモド +MTX 群 (n=68)
	副作用発現率	85 (51.8)	29 (33.0)	107 (65.2)	29 (42.6)
	感染症及び寄生虫症	20 (12.2)	5 (5.7)	30 (18.3)	7 (10.3)
	良性、悪性及び詳細不明の新生物	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0
	血液及びリンパ系障害	4 (2.4)	0	6 (3.7)	1 (1.5)
	精神障害	0	0	1 (0.6)	0
	神経系障害	3 (1.8)	0	5 (3.0)	1 (1.5)
	眼障害	0	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.5)
	心臓障害	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	0
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	8 (4.9)	3 (3.4)	11 (6.7)	1 (1.5)
	胃腸障害	23 (14.0)	5 (5.7)	32 (19.5)	9 (13.2)
	皮膚及び皮下組織障害	3 (1.8)	3 (3.4)	9 (5.5)	3 (4.4)
	筋骨格系及び結合組織障害	3 (1.8)	0	5 (3.0)	2 (2.9)
	腎及び尿路障害	0	0	1 (0.6)	1 (1.5)
	生殖系及び乳房障害	2 (1.2)	0	3 (1.8)	0
	一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (1.2)	0	6 (3.7)	0
	臨床検査値	57 (34.8)	23 (26.1)	78 (47.6)	16 (23.5)
	(50U/L 以上の AST 又は ALT 増加)	14 (8.5)	6 (6.8)	26 (15.9)	5 (7.4)
	(100U/L 以上の AST 又は ALT 増加)	3 (1.8)	1 (1.1)	8 (4.9)	1 (1.5)
	傷害、中毒及び処置合併症	0	0	1 (0.6)	0
	<p>数値は発現例数、() 内は安全性解析集団に対する発現率</p> <p>[*]：イグラチモド+MTX 群は投与開始以降 52 週までを、プラセボ+MTX →イグラチモド+MTX 群は投与 29 週目以降 52 週までを対象。</p>				

表 中止例数及び理由				
投与薬	イグラチモド+MTX 群		プラセボ+MTX 群※	
投与期間	0～24 週	0～52 週	0～24 週	
例数	164 例	164 例	88 例	
中止例数	17 例	33 例	18 例	
中止理由	合併症悪化・発現	1 例	4 例	2 例
	副作用発現	2 例	6 例	1 例
	臨床検査値異常	2 例	6 例	0 例
	効果不十分	7 例	8 例	11 例
	有害事象を理由とした服薬拒否	2 例	4 例	0 例
	来院（自己都合）	0 例	0 例	1 例
	投与後不適であることが判明	2 例	3 例	3 例
	その他	1 例	2 例	0 例

※：0～52 週の「プラセボ+MTX 群」（29 週目以降、イグラチモド+MTX に切り替え）の中止例数及び中止理由において、29～52 週の中止例数は合計 4 例（4/68 例）であり、中止理由の内訳は「副作用発現」、「臨床検査値異常」、「効果不十分」、「投与後不適であることが判明」が各 1 例であった。

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

「通常、成人にはイグラチモドとして、1 回 25mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間以上経口投与し、それ以降、1 回 25mg を 1 日 2 回（朝食後、夕食後）に増量する。」

3) 安全性試験

①長期投与試験⁴⁾

目的	関節リウマチ（RA）患者を対象とし、漸増法によるイグラチモドの長期投与における安全性を評価することを主目的に、副作用（臨床検査値異常を含む）発現率を主要評価項目として多施設共同試験で検討する。
試験デザイン	非盲検試験
対象	RA 患者 385 例（最大解析集団）
主な選択基準	年齢：20 歳以上 （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）
主な除外基準	V. -3. - (4) -1) 用量反応探索試験（用量設定試験）」の項参照
試験方法	RA 患者を対象に、イグラチモド 25mg/日（25mg 錠を 1 日 1 回、朝食後）、4 週間経口投与した後、50mg/日（25mg 錠を 1 日 2 回、朝・夕食後）に増量し、計 52 週間投与した。 継続の希望があった場合、100 週間を限度として継続投与した。
主要評価項目	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率
副次評価項目	ACR 改善率、全般改善度、概括安全率及び有用率

結果	有効性	【ACR 改善率】 52 週間終了時の ACR20 改善率は、41.0% (59/144 例) であった。
		【全般改善度※】 全般改善度(改善以上)は、投与開始から 28 週までは 55.0% (133/242 例)、52 週までは 43.3% (103/238 例)、100 週までは 32.9% (76/231 例) であった。 ※投与開始後の全過程を治験薬投与開始時と比較して下記の 7 段階にて評価した。 1：著明改善、2：改善、3：やや改善、4：不変、5：やや悪化、6：悪化、7：著明悪化

安全性	【副作用及び臨床検査値異常】				
	28、52 及び 100 週時における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、それぞれ 52.6%、61.6%、64.9%であり、主なものは下表のとおりであった。				
	表 28、52 及び 100 週時における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）				
		28 週		52 週	
	副作用発現率 （臨床検査値異常を含む）	52.6% (278/529 例)		61.6% (237/385 例)	
	発現率 3% 以上の副作用	発疹 口内炎 腹部不快感 上腹部痛	4.5% 3.8% 3.0% 3.2%	発疹 口内炎 腹部不快感 悪心 下痢	5.7% 4.2% 3.4% 3.1% 3.1%
	発現率 3% 以上の臨床検査値異常	ALT (GPT) 増加 AST (GOT) 増加 γ-GTP 増加 血中 Al-P 増加 NAG 増加 尿中 β ₂ ミクログロブリン増加 便潜血陽性 肝機能検査異常 血中尿素増加 好酸球増加 血中鉄減少	16.8% 15.1% 14.9% 12.3% 8.3% 6.8% 3.2% 4.4% 3.6% 3.4% 3.4%	ALT (GPT) 増加 AST (GOT) 増加 γ-GTP 増加 血中 Al-P 増加 NAG 増加 尿中 β ₂ ミクログロブリン増加 便潜血陽性 肝機能検査異常 血中鉄減少 血中尿素増加 リンパ球減少 好酸球増加	18.4% 16.9% 16.6% 13.5% 8.6% 6.8% 6.2% 5.2% 4.4% 4.2% 3.9% 3.4%
		100 週			
	副作用発現率 （臨床検査値異常を含む）	64.9% (248/382 例)			
	発現率 3% 以上の副作用	発疹 口内炎 腹部不快感 悪心 下痢 上腹部痛	6.0% 4.5% 3.7% 3.4% 3.1% 3.1%		
発現率 3% 以上の臨床検査値異常	ALT (GPT) 増加 AST (GOT) 増加 γ-GTP 増加 血中 Al-P 増加 NAG 増加 便潜血陽性 尿中 β ₂ ミクログロブリン増加 肝機能検査異常 血中尿素増加 血中鉄減少 好酸球増加 リンパ球減少	19.1% 18.1% 17.0% 13.6% 9.4% 7.3% 7.1% 5.8% 4.7% 4.5% 4.2% 3.9%			
NAG: β-N アセチル-D-グルコサミニダーゼ					

【肝機能検査値異常】

AST (GPT)、ALT (GPT) の推移

28 週及び 52 週における AST (GPT) 及び ALT (GPT) 増加の発現率は、それぞれ 22.3% (118/529 例)、24.9% (96/385 例) であり、投与開始から 52 週までのトランスアミナーゼの上昇の発現率は、投与開始から 28 週までの結果と同様であり、発現率が大幅に増加することはなかった。

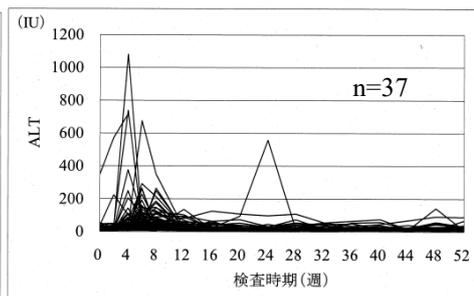
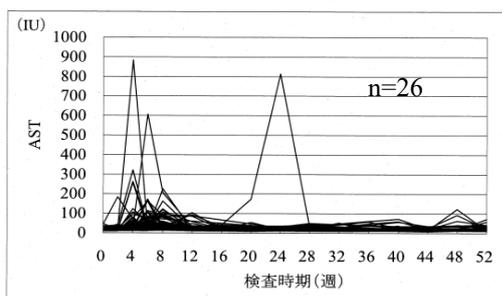
52 週までに 100IU/L 以上の AST (GOT) 又は ALT (GPT) 増加を認めた 38 例中 17 例で投与を中止した。残りの 21 例は、次の検査で正常値に回復又は低下傾向であったことから投与を継続した。なお、症例毎に AST (GOT)、ALT (GPT) の推移をみたところ、異常は投与開始 2 週から 8 週頃に発現し、投与開始 4 週から 8 週に最高値を示す症例が多かった (図 1、図 2)。AST (GOT)、ALT (GPT) の増加は、本剤の投与中止後又は本剤投与中に消失した。

表 トランスアミナーゼ上昇(有害事象)の発現頻度

		28 週 (n=529)		52 週 (n=385)	
トランスアミナーゼ上昇		118 例	(22.3%)	96 例	(24.9%)
AST 上昇	<50IU/L	19 例	(3.6%)	16 例	(4.2%)
	50~100IU/L	41 例	(7.8%)	32 例	(8.3%)
	100IU/L ≤	33 例	(6.2%)	26 例	(6.8%)
	計	93 例	(17.6%)	74 例	(19.2%)
ALT 上昇	<50IU/L	12 例	(2.3%)	13 例	(3.4%)
	50~100IU/L	47 例	(8.9%)	35 例	(9.1%)
	100IU/L ≤	48 例	(9.1%)	37 例	(9.6%)
	計	107 例	(20.2%)	85 例	(22.1%)
AST/ALT 上昇		82 例	(15.5%)	63 例	(16.4%)

		100 週 (n=382)	
トランスアミナーゼ上昇		102 例	(26.7%)
AST 上昇	<50IU/L	17 例	(4.5%)
	50~100IU/L	35 例	(9.2%)
	100IU/L ≤	26 例	(6.8%)
	計	78 例	(20.4%)
ALT 上昇	<50IU/L	15 例	(3.9%)
	50~100IU/L	37 例	(9.7%)
	100IU/L ≤	37 例	(9.7%)
	計	89 例	(23.3%)
AST/ALT 上昇		65 例	(17.0%)

図 1 AST (GOT) の推移 (52 週) (100IU 以上) 図 2 ALT (GPT) の推移 (52 週) (100IU 以上)



【概括安全度】

100 週時点の安全率は 37.7% (144/382 例) (95%信頼区間 : 32.8~42.8%)、ほぼ安全は 75.7% (289/382 例) (95%信頼区間 : 71.0~79.9%) であった。

注 : 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

「通常、成人にはイグラチモドとして、1 回 25mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間以上経口投与し、それ以降、1 回 25mg を 1 日 2 回 (朝食後、夕食後) に増量する。」

②トランスアミナーゼ試験

目的	トランスアミナーゼ (AST (GOT) 値、ALT (GPT) 値) 軽度逸脱患者を含めた関節リウマチ患者を対象とし、イグラチモードがトランスアミナーゼに及ぼす影響について検討する。同時に、トランスアミナーゼ上昇と血漿中薬物濃度との関係を探索的に検討する。
試験デザイン	非盲検試験
対象	AST (GOT) 又は ALT (GPT) が基準値を軽度逸脱 (41IU/L 以上、60IU/L 以下) した患者を含む関節リウマチ患者 18 例
主な登録基準	1. 年齢：20 歳以上 80 歳未満 2. 治験投与開始前 2 週間以内の AST (GOT) 及び ALT (GPT) 値の両方が 60IU/L 以下
主な除外基準	V. -3. - (4) -1) 用量反応探索試験 (用量設定試験)」の項参照
試験方法	AST (GOT) 又は ALT (GPT) が基準値を軽度逸脱 (41IU/L 以上、60IU/L 以下) した患者を含む 18 例を対象に、イグラチモード 25mg/日を 1 日 1 回 (朝食後)、4 週間経口投与した後、50mg/日 (1 日 2 回、朝・夕食後) に増量して計 16 週間投与した。
主要評価項目	AST (GOT) 値、ALT (GPT) 値
副次評価項目	有害事象発現率、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率、概括安全率

結果	安全性	<p>【肝機能検査値異常】</p> <p>1. AST (GOT)、ALT (GPT) の推移</p> <p>AST (GOT) 増加は 5.6% (1/18 例)、ALT (GPT) 増加は 22.2% (4/18 例) に認められた。試験開始時に AST (GOT) の基準値を軽度逸脱していた症例 (AST [GOT] : 55IU/L) は、投与 4 週後から AST (GOT) の低下がみられ、16 週後は 30IU/L となった (図 1)。</p> <p>試験開始時の AST (GOT) が基準値 (40IU/L) 以下の症例では、2 例に基準値を超える増加がみられたが、いずれも一過性であった。試験開始時に ALT (GPT) の基準値を軽度逸脱していた症例 (ALT [GPT] : 60IU/L) は、他の症例に比べ ALT (GPT) が高値で推移したが、投与 16 週後には 40IU/L 以下に減少した (図 2)。</p> <p>その他の症例のうち 1 例で投与 4 週後に ALT (GPT) が 100IU/L を超えたが、その 2 週間後には低下傾向がみられたため投与を継続したところ、さらに 2 週後 (投与 8 週後) に基準値 (40IU/L) 以下に低下した。その他の症例では、ALT (GPT) の大きな変動はみられなかった。</p>
		<p>図 1 AST (GOT) の推移</p> <p>図 2 ALT (GPT) の推移</p> <p>2. 血漿中濃度の推移</p> <p>投与開始時の AST、ALT のいずれかが軽度逸脱であること、又は血漿中濃度トラフ値が高濃度で推移することが、直接的に AST 増加、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。</p>

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

「通常、成人にはイグラチモードとして、1 回 25mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間以上経口投与し、それ以降、1 回 25mg を 1 日 2 回 (朝食後、夕食後) に増量する。」

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

目的	本剤の投与症例全例を対象として、使用実態下における本剤投与開始後 52 週までの安全性及び有効性を検討し、以下の事項を把握する。特に、高齢者又は低体重者での安全性、肝機能障害を発現した症例の予後、NSAID との併用による安全性（特に消化性潰瘍の発現状況）についても把握する。 1. 未知の副作用 2. 使用実態下における副作用の発現状況 3. 安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因 【重点調査項目】 血液障害の発現状況、肝機能障害の発現状況、腎機能障害の発現状況、胃腸障害（消化性潰瘍等）の発現状況、間質性肺炎の発現状況、感染症の発現状況
対象	2012 年 9 月 12 日の販売開始から 2013 年 4 月 14 日までに投与を開始した全症例
収集症例数	登録症例数は 2737 例であり、2690 例の調査票を収集した。安全性解析対象症例 2679 例、有効性解析対象症例は 1622 例であった。なお、本調査は大正富山医薬品株式会社実施した「コルベット®錠 25mg 特定使用成績調査」のデータと合わせて集計解析を実施した。
結果 安全性	【中間集計解析結果（投与開始～24 週後）】 安全性解析対象症例 2679 例中、848 例 1265 件（31.65%）に副作用が認められ、うち重篤な副作用は 86 例 104 件（3.21%）に認められた。 主な副作用： 肝機能異常 107 件（3.99%）、口内炎 50 件（1.87%）、悪心 41 件（1.53%）、発疹 39 件（1.46%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 38 件（1.42%）、上腹部痛及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 各 31 件（1.16%）、腹部不快感 30 件（1.12%） 主な重篤な副作用： 間質性肺疾患 11 件（0.41%）、肺炎 10 件（0.37%）、細菌性肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 各 6 件（0.22%）、貧血及び胃潰瘍 各 4 件（0.15%）
結果 有効性	【中間集計解析結果（投与開始～24 週後）】 EULAR DAS28 改善度による効果判定を行った。24 週 LOCF ^{*1} の DAS28-ESR による有効率 ^{*2} は 55.7%（681/1222 例）、DAS28-CRP による有効率は 57.6%（930/1615 例）であった。

※ 1: Last observation carried forward

※ 2: 有効率は下記のとおり算出した。

評価時点の DAS28	改善度（本剤投与前のDAS28－現在のDAS28）		
	差>1.2	0.6<差≤1.2	差≤0.6
DAS28 ≤ 3.2	有効	やや有効	無効
3.2<DAS28 ≤ 5.1	やや有効	やや有効	無効
DAS28>5.1	やや有効	無効	無効

$$\text{有効率}(\%) = \frac{\text{有効} + \text{やや有効}}{\text{有効} + \text{やや有効} + \text{無効}} \times 100$$

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき上記特定使用成績調査（全例調査）を実施した。

VI. 薬効薬理に関する項目

イグラチモド錠 25mg「あゆみ」は、ケアラム®錠 25mg と原薬、添加物及び製造方法・製造工場が同一である後発医薬品（オーソライズド・ジェネリック医薬品：AG）であるため、本章における記載は、ケアラム®錠 25 mgのインタビューフォームから引用した。

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

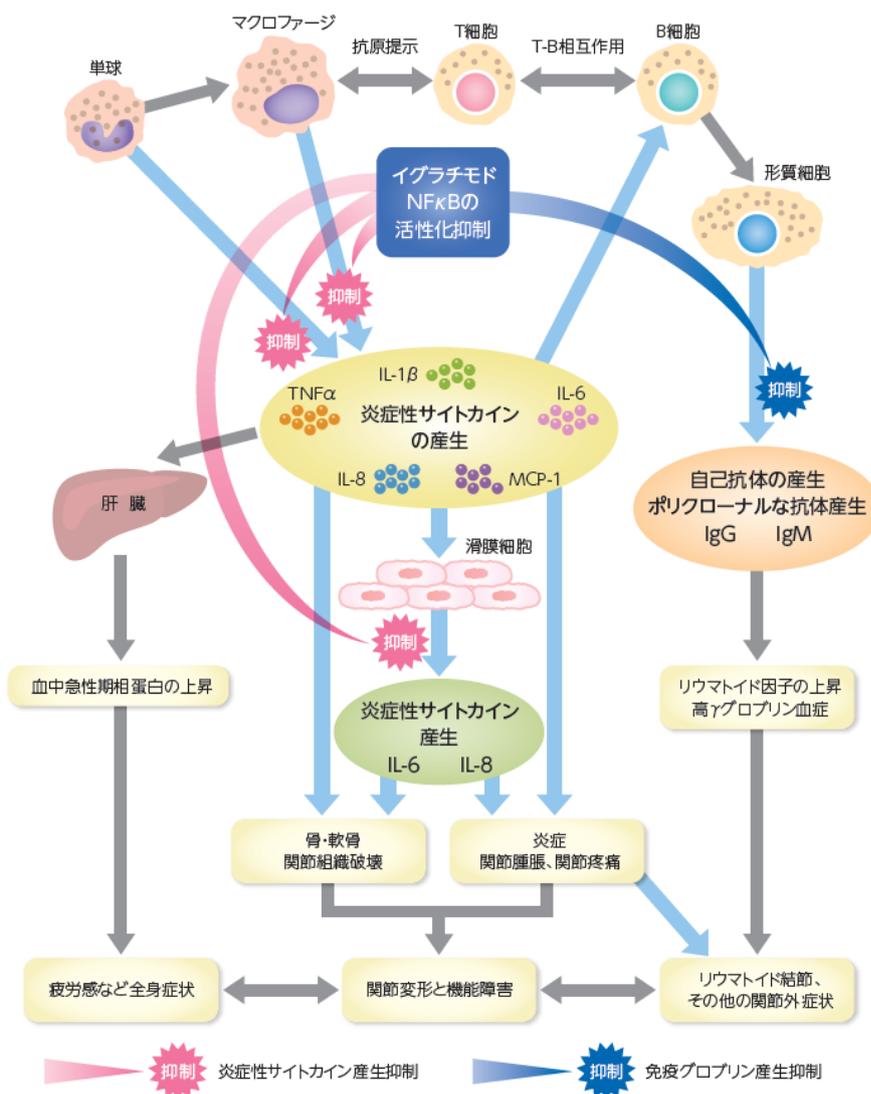
金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、ペニシラミン、ブシラミン、サラゾスルファピリジン、メトトレキサート、ミゾリビン、レフルノミド、タクロリムス水和物、ロベンザリットナトリウム、アクタリット

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イグラチモドは主として、B細胞による免疫グロブリン（IgG、IgM）の産生及び単球/マクロファージや滑膜細胞による炎症性サイトカイン（TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、MCP-1）の産生を抑制することにより、抗リウマチ作用を示す。これらの作用は、免疫グロブリンや炎症性サイトカインの mRNA 発現低下を伴っており、転写因子 Nuclear Factor κ B (NF κ B) の活性化抑制を介した作用であることが示唆されている。このような作用が本薬の免疫抑制的な作用や抗炎症作用の発現につながり、結果として関節リウマチ患者でみられる過剰な免疫応答や炎症・疼痛反応を抑制するものと考えられている。

図 イグラチモドの作用機序の概念図



(2) 薬効を裏付ける試験成績**1. 免疫グロブリン産生抑制作用****①マウス脾臓 B 細胞の免疫グロブリン産生に対する作用 (in vitro) ⁵⁾**

イグラチモドはマウス脾臓 B 細胞において、LPS と IL-4 刺激による IgG1 産生及び LPS 刺激による IgM 産生を $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で有意に減少させた。

②ヒト形質細胞株 ARH-77 細胞の免疫グロブリン産生に対する作用**a) 免疫グロブリン産生に対する作用 (in vitro)**

イグラチモドは、 $0.1 \sim 30 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で、細胞増殖に影響することなく培養液中への IgG の遊離を有意に低下させた。

b) IgG mRNA 発現に対する作用 (in vitro)

イグラチモドは 1 及び $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ で IgG $\gamma 1$ 重鎖の mRNA 量を低下させた。

③ヒト末梢血 B 細胞の免疫グロブリン産生に対する作用 (in vitro) ⁵⁾

イグラチモドはヒト末梢血 B 細胞において、抗 CD3 抗体刺激による IgG 及び IgM 産生を $0.3 \sim 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ で用量依存的に抑制した。IC₅₀ 値は IgG 産生に対して $0.46 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、IgM 産生に対して $0.34 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

④マウスのプラーク形成細胞応答に対する作用

イグラチモドは 10 及び $100\text{mg}/\text{kg}$ で脾細胞数に影響することなく、プラーク形成細胞 (PFC) 数を有意に減少させた。

⑤関節リウマチ患者滑膜組織移植 SCID マウス*の免疫グロブリン産生に対する作用 ⁶⁾

関節リウマチ患者由来の滑膜組織を移植し、血清中にヒト IgG が高濃度に検出される SCID マウスにおいて、イグラチモドは $100\text{mg}/\text{kg}$ でヒト IgG 濃度を有意に低下させた。

※: Severe Combined Immuno Deficiency (重症複合型免疫不全) マウス

2. 炎症性サイトカイン産生抑制作用**①マウス腹腔マクロファージの TNF α 産生に対する作用 (in vitro) ⁷⁾**

イグラチモドは、培養液中の TNF α の遊離を $0.3 \sim 30 \mu\text{g}/\text{mL}$ で用量依存的に低下させ、その 50% 抑制濃度 (IC₅₀) は $2.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

② THP-1 細胞の炎症性サイトカイン産生に対する作用**a) 炎症性サイトカイン産生に対する作用 (in vitro) ⁷⁾**

イグラチモドはヒト単球系細胞由来 THP-1 細胞において、リポポリサッカライド (LPS) 刺激による炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF α 、IL-6、IL-8、MCP-1) 産生を、 $0.3 \sim 30 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で用量依存的に抑制し、その IC₅₀ は $1.4 \sim 17 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。なお、イグラチモドはこれらの添加条件では細胞の生存率に影響はなかった。

b) IL-6 及び IL-8 の mRNA 発現に対する作用 (in vitro)

イグラチモドは 3 及び $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ で LPS 刺激により誘導された IL-6 及び IL-8 の mRNA の上昇を抑制した。陽性対照のデキサメサゾン は $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ でイグラチモド $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ と同程度の抑制を示した。

③関節リウマチ患者滑膜細胞の炎症性サイトカイン産生に対する作用**a) IL-6 及び IL-8 産生に対する作用 (in vitro) ⁷⁾**

イグラチモドは関節リウマチ患者の滑膜細胞において、TNF α 又は IL-1 β 刺激による IL-6、IL-8 産生を $0.3 \sim 30 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で用量依存的に抑制した。

b) IL-8 の mRNA 発現に対する作用 (in vitro)

イグラチモドは関節リウマチ患者の滑膜細胞において、TNF α ($10\text{ng}/\text{mL}$) の添加で上昇する IL-8 mRNA レベルを 3 及び $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ で抑制した。

④遺伝子発現抑制に関わるメカニズム解析**a) 核内転写因子 NF κ B 活性化に対する作用 (in vitro)**

イグラチモドは 3 及び $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ で LPS 及び TNF α 刺激により誘導される核内 NF κ B の DNA 結合量の増加を抑制した。

b) THP-1 細胞の I κ B α (NF κ B 阻害物質) 分解に対する作用 (in vitro)

イグラチモドは、 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ で LPS 及び TNF α 刺激により誘導される I κ B α の分解に影響を与えなかった。

c) NF κ B の核内移行に対する作用 (*in vitro*)

イグラチモド存在下では、NF κ B は細胞質に認められたが核内には集積しなかったことから、イグラチモドは NF κ B の核内移行を阻害したと考えられた。

d) NF κ B 活性化阻害の推定メカニズム

前述の a) ~c) の知見より、イグラチモドは細胞に炎症刺激が入ってからのシグナル伝達において、I κ B の分解以降に作用して、p65 と p50 からなる NF κ B の核内移行を阻害することにより NF κ B の活性化を抑制すると考えられた。

⑤マウスの空気嚢型炎症モデルにおける炎症性サイトカイン産生に対する作用⁷⁾

イグラチモドは空気嚢型炎症マウスにおいて、30 及び 100mg/kg 投与により滲出液中 MCP-1 濃度を有意に低下させた。

⑥マウスの肝障害モデルにおける TNF α 産生に対する作用⁷⁾

イグラチモドは肝障害マウスにおいて、10 及び 30mg/kg 投与により血清中 TNF α 濃度を有意に低下させた。

3. 免疫薬理作用

①リンパ球増殖に対する作用 (*in vitro*)⁵⁾

イグラチモドはヒト末梢血単核球において、30 μ g/mL まで、ポークウィードマイトジェン (PWM) 刺激によるリンパ球増殖反応に対して抑制作用を示さなかった。

②免疫グロブリン産生とリンパ球増殖に対する作用 (*in vitro*)⁵⁾

イグラチモドのヒト末梢血 B 細胞の IgG 産生に対する作用を既存の DMARD と比較したところ、リンパ球増殖反応に対する作用は B 細胞の免疫グロブリン産生抑制作用に比べて弱かった。またイグラチモドはリンパ球増殖抑制のみられない濃度で免疫グロブリン産生抑制作用を示した。

4. 関節炎モデル抑制作用

①マウスの II 型コラーゲン関節炎に対する作用⁸⁾

イグラチモドは 10mg/kg から関節炎スコアの推移を改善し、前肢及び後肢の重量増加に対しては、それぞれ 100 及び 10mg/kg で抑制した。

イグラチモドは、関節炎発症に伴う体重減少を 100mg/kg で、関節外症状である脾臓の肥大及び胸腺の萎縮に対してそれぞれ 10、30mg/kg から改善作用を示した。

急性期相蛋白である血清アミロイド P (SAP) の上昇に対して、イグラチモドは 10mg/kg から抑制作用を示した。

また、血清中の IL-6 及び抗 II 型コラーゲン抗体価 (IgG 型) の上昇を 100mg/kg で抑制した。

② MRL/lpr マウスの自然発症型関節炎に対する作用⁸⁾

イグラチモドは、1mg/kg から関節炎発症に伴う前後肢の重量増加を体重に影響することなく減少させた。また、胸腺の重量には影響を及ぼさなかったが、脾臓及び頸部リンパ節、腋窩リンパ節などのリンパ系器官の過形成に対して 100mg/kg で抑制作用を示した。

イグラチモドは急性期相蛋白である血清アミロイド P (SAP) の上昇に対して、1、10 及び 100mg/kg で抑制作用を示し、血清中の IgG 型リウマトイド因子 (RF) の上昇を 100mg/kg で約 50% に低下させた。血清 IgG2a 及び IgM は高値を示したが、イグラチモドは 100mg/kg でこれらを低下させた。

また、後肢関節にみられた滑膜病変 (滑膜細胞の重層化及び滑膜下軟組織の浮腫)、炎症性細胞浸潤及び線維芽細胞の増殖を有意に改善した。

③ラットのアジュバント関節炎に対する作用

a) 治療投与試験⁸⁾

イグラチモドは 0.3~10mg/kg の 7 日間投与で用量に応じた腫脹抑制作用を示し、ED₄₀ 値は 2.0mg/kg であった。

イグラチモドは、上昇した血清 IgG 及び IgM 濃度 (高ガンマグロブリン血症) をそれぞれ 3 及び 10mg/kg で正常レベルまで低下させた。

後肢 X 線像から骨病変を評価した結果、イグラチモドは 3mg/kg 以上で、有意なスコアの改善を示した。

b) 予防投与試験

イグラチモドは 0.3 及び 3mg/kg で、一次並びに二次腫脹の発現を用量依存的に抑制した。

c) ラットのアジュバント関節炎におけるメトトレキサートとの併用効果

イグラチモドは単独投与で両後肢の経日的な腫脹率を 25~50%抑制した。一方、メトトレキサートの単独投与では、誘発後 11 日目では注射足の腫脹を有意に抑制したが、観察最終日には腫脹抑制はみられなかった。イグラチモドとメトトレキサートの併用群では、観察最終日での注射足及び非注射足の腫脹抑制率はそれぞれ 54%及び 81%であり、併用投与により明らかな腫脹抑制効果の増大がみられた。更に、軟 X 線観察による後肢の骨破壊スコアにおいても有意な併用効果が観察され、非注射足ではそれぞれの単独投与群より有意な抑制効果が認められた。

5. 細胞性免疫関与の炎症モデルに対する抑制作用

①マウスの遅延型足蹠浮腫反応に対する作用⁹⁾

イグラチモドはマウス遅延型足蹠浮腫反応において、1 日 1 回投与では 30mg/kg/日で、1 日 2 回投与では 10mg/kg/日以上で、シクロホスファミド前処置による遅延型足蹠浮腫の増強反応を有意に抑制した。

②ラットの実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルに対する作用¹⁰⁾

イグラチモドは、実験的自己免疫性脳脊髄炎ラットにおいて、発症抑制と麻痺症状の有意な改善作用を示し、10mg/kg では 2/5 例、30mg/kg では 1/5 例が発症したのみであった。また、発症日の遅延も認められた。

6. 代謝物の薬理作用

①ヒト末梢血 B 細胞の免疫グロブリン産生に対する抑制作用 (*in vitro*)¹¹⁾

イグラチモドの活性代謝物 M1 は、10 μ g/mL でヒト末梢血 B 細胞における IgG 及び IgM の産生を各々 51.5%、68.7%抑制した。IC₅₀ 値を用いて比較した M1 の効力は、イグラチモドの 1/10 以下であった。活性代謝物 M2 は、IgG 及び IgM の産生を、1 μ g/mL で各々 56.9%及び 57.6%抑制し、その効力はイグラチモドと同程度であった。

②THP-1 細胞の炎症性サイトカイン産生に対する抑制作用 (*in vitro*)¹¹⁾

イグラチモド及びその活性代謝物 M1、M2 は、IL-1 β 産生に対し、10 μ g/mL で各々 62%、59%、60%抑制し、M1、M2 ともにイグラチモドと同程度の効力が示された。M3、M4 及び M5 は 0.3~10 μ g/mL では抑制作用を示さず、30 μ g/mL で 80%以上の抑制作用を示した。

TNF α 産生に対してはイグラチモドが 10 μ g/mL で 44%の抑制作用を示したのに対し、M1 及び M2 は 30 μ g/mL で抑制作用を示さなかった。

③ラットのアジュバント関節炎に対する作用 (静脈内投与による治療試験)¹¹⁾

イグラチモドの活性代謝物の M1、M2 はともに 3~30mg/kg の静脈内投与で用量に応じた腫脹抑制作用を示した。ED₄₀ 値で効力比較すると、M1 及び M2 の効力はイグラチモドの約 1/6 であった。

7. その他の薬理作用

①破骨細胞分化に対する作用 (*in vitro*)

イグラチモドは 0.3~10 μ mol/L で、NF κ B 活性化受容体リガンド (RANKL) 刺激によるマクロファージ系細胞株の破骨細胞への分化を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 0.74 μ mol/L であった。レフルノミドの活性代謝物 A771726 も 1~30 μ mol/L で有意に抑制し、IC₅₀ 値は 1.3 μ mol/L であった。

②プロスタグランジン (PG) 産生に対する作用

a) マウス線維芽細胞における PGE₂ 産生並びにシクロオキシゲナーゼ (COX)-2 誘導発現に対する作用 (*in vitro*)

イグラチモドは、ブラジキニン刺激により培養液に遊離する PGE₂ 産生に対し、0.1、1 及び 10 μ g/mL で抑制作用を示したが、その効力はインドメタシンの 1/10 以下であった。また、刺激後 30 分に観察される COX-2 mRNA の誘導は、イグラチモド (30 μ g/mL) の添加により減少した。COX-1 及び β -アクチンの mRNA 量はイグラチモド及びインドメタシンの添加で変化しなかった。

なお、COX-1 及び COX-2 の酵素標品を用いた酵素活性に対する影響を調べた結果、イグラチモドはインドメタシンと異なり、COX-2 選択的な阻害作用を示した。

b) ラットの炎症性滲出液並びに胃粘膜組織中 PGE₂ 量に対する作用

イグラチモドは炎症性滲出液中の PGE₂ 量を 1mg/kg 投与から減少させたが、胃粘膜中の PGE₂ 量に対しては 100mg/kg でも明らかな低下を示さなかった。インドメタシンは滲出液と胃粘膜の両 PGE₂ 量を 1mg/kg から同程度に減少させた。

(3) 薬理作用発現濃度と臨床血漿濃度の関係について

イグラチモドは、単球/マクロファージや関節リウマチ患者由来滑膜細胞の炎症性サイトカイン産生と、マウス及びヒト B 細胞の免疫グロブリン産生を *in vitro* で抑制したことから、抗リウマチ作用の主な作用機序は、炎症性サイトカインと免疫グロブリン産生の抑制であると推定される。

血清を添加した培養条件において、これらの薬理作用は $0.3\sim 3\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で認められており (表)、その作用発現濃度はヒトの血漿到達濃度 ($1\sim 2\mu\text{g}/\text{mL}$) にほぼ一致した。従って、イグラチモドはサイトカイン産生の抑制と免疫グロブリン産生の抑制作用を介して、患者でみられる過剰な免疫反応や炎症反応を鎮静化するものと考えられた。

一方、免疫抑制作用に関連して、ヒト末梢血リンパ球の増殖反応に対する影響を検討した結果、イグラチモドは $30\mu\text{g}/\text{mL}$ まで影響しなかった。

即ち、イグラチモドはリンパ球増殖抑制のみられない濃度で炎症性サイトカインの抑制並びに B 細胞の免疫グロブリン産生の抑制作用を示し、この点が本剤の特徴と推定される。^{5) 7) 12)}

(4) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

イグラチモド錠 25mg「あゆみ」は、ケアラム®錠 25mg と原薬、添加物及び製造方法・製造工場が同一である後発医薬品（オーソライズド・ジェネリック医薬品：AG）であるため、薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。本章における記載はケアラム®錠 25mg のインタビューフォームから引用した。

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. -1. - (3) -1) 単回経口投与」の項参照。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与 [Ⅲ相臨床試験（高齢者における薬物動態試験）]¹²⁾

非高齢者（20～25 歳）及び高齢者（65～77 歳）の健康成人男子各 7 名に、イグラチモド 25mg を単回経口投与（食後）したときのイグラチモドの最高血漿中濃度（ C_{max} ）は各々 1.17、1.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は 3.9、4.1 時間、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 17.7、10.4 時間であった。

投与 72 時間後までの血漿中濃度推移を図に示す。

図 イグラチモドの血漿中濃度推移（健康成人男子、単回経口投与）

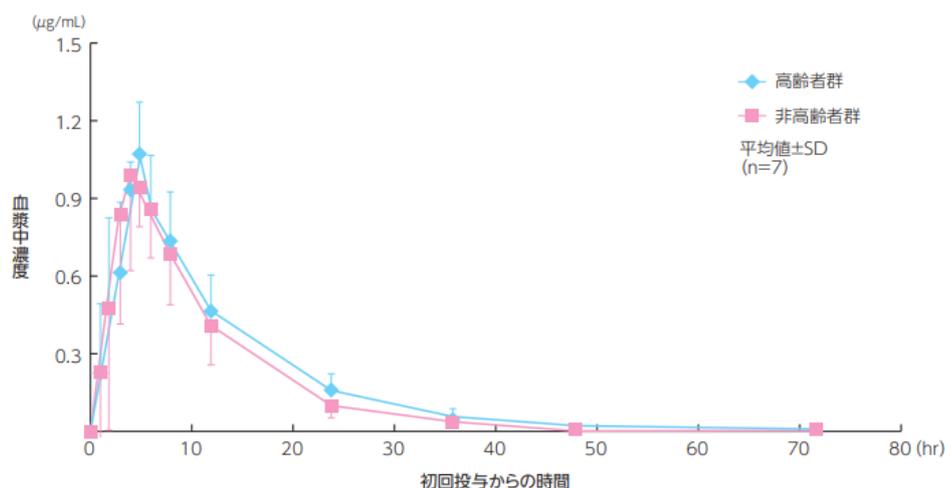


表 イグラチモド及び活性代謝物 M1、M2 の薬物動態パラメータ（健康成人男子、単回経口投与）

化合物	被験者	例数	薬物動態パラメータ			
			C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
イグラチモド	非高齢者	7	1.17 ± 0.18	3.9 ± 1.2	11.3 ± 2.4	17.7 ± 4.2
	高齢者	7	1.12 ± 0.13	4.1 ± 1.2	13.2 ± 3.0	10.4 ± 3.2
活性代謝物	M1	非高齢者	0.0786 ± 0.0291	14.3 ± 9.8	4.06 ± 1.19	24.9 ± 6.7
		高齢者	0.0710 ± 0.169	14.4 ± 7.0	4.26 ± 0.88	25.0 ± 5.2
	M2	非高齢者	0.461 ± 0.077	18.0 ± 10.4	30.7 ± 11.6	32.8 ± 10.7
		高齢者	0.442 ± 0.127	22.3 ± 4.5	32.1 ± 14.3	33.4 ± 8.0

平均値 ± SD

AUC 及び $t_{1/2}$ は投与後 72 時間までの血漿中濃度より算出。

（定量範囲） イグラチモド：0.002～4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 M1：0.002～2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 M2：0.002～4 $\mu\text{g}/\text{mL}$

2) 反復経口投与〔第Ⅲ相臨床試験（高齢者における薬物動態試験）〕¹²⁾

非高齢者（20～25歳）及び高齢者（65～77歳）の健康成人男子各7名に、イグラチモド1回25mgを1日2回、14日間反復経口投与（食後）したとき、イグラチモドの血漿中濃度は4日目以降（図）に、活性代謝物M1、M2の血漿中濃度は10日目以降に定常状態に達した。これらの血漿中濃度は、高齢者では非高齢者に比べ、やや高値を示した（表）。

図 イグラチモドの血漿中濃度推移（健康成人男子、反復経口投与）

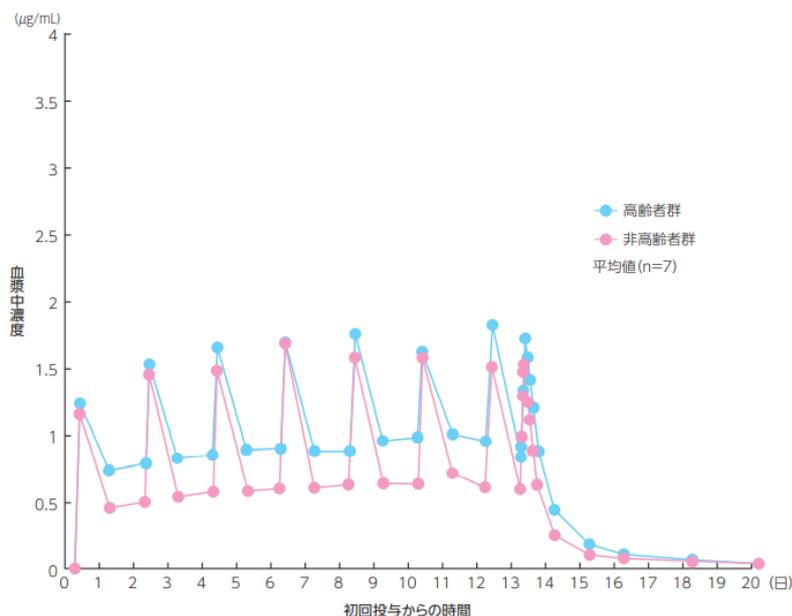


表 イグラチモド及び活性代謝物 M1、M2 の薬物動態パラメータ（健康成人男子、反復経口投与）

化合物	被験者	例数	薬物動態パラメータ					
			C_{min}^{*1} (µg/mL)	C_{max}^{*2} (µg/mL)	t_{max} (hr)	AUC _(0→12) (µg・hr/mL)	$t_{1/2}^{*3}$ (hr)	
イグラチモド	非高齢者	7	0.590±0.187	1.60±0.34	3.3±1.0	12.2±2.8	73.3±15.6	
	高齢者	7	0.906±0.318	1.72±0.46	3.9±0.7	14.3±3.8	61.8±17.9	
活性代謝物	M1	非高齢者	7	0.489±0.153	0.537±0.185	3.3±1.5	5.58±1.76	43.5±13.1
		高齢者	7	0.634±0.180	0.637±0.181	0.6±1.5	6.52±1.82	43.4±10.6
	M2	非高齢者	7	2.81±1.08	2.97±1.10	3.3±1.5	33.0±12.5	52.8±11.5
		高齢者	7	3.39±1.49	3.43±1.50	0.6±1.5	37.6±16.8	55.2±12.2

平均値±SD

*1 C_{min} ：最終投与直前のトラフ値

*2 C_{max} ：最終投与後の最高血漿中濃度

*3 最終投与後 168 時間までの血漿中濃度より算出した。

（定量範囲）イグラチモド：0.002～4 µg/mL、M1：0.002～2 µg/mL、M2：0.002～4 µg/mL

3) 関節リウマチ患者における検討〔第Ⅲ相臨床試験（トランスアミナーゼ試験）〕

AST (GOT) 又は ALT (GPT) が基準値を軽度逸脱 (41IU/L 以上、60IU/L 以下) した患者 2 例を含む、関節リウマチ患者 18 例を対象に、イグラチモド 1 回 25mg を 1 日 1 回（朝食後）4 週間経口投与した後、1 回 25mg を 1 日 2 回（朝・夕食後）に増量して計 16 週間投与した。

イグラチモド及びその活性代謝物 (M1、M2) の血漿中濃度のトラフ値は 1 日 2 回投与へ変更した 6 週目以降、安定した推移を示した。

血漿中薬物濃度トラフ値と AST (GOT) 又は ALT (GPT) 増加を直接的に示唆するような知見は得られなかった。

4) 高齢者における検討

「Ⅶ. -1. - (3) -1) 単回経口投与」、「Ⅶ. -1. - (3) -2) 反復経口投与」の高齢者群を参照。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

健康成人男子 6 名にイグラチモド 100mg を食後 30 分及び空腹時に単回経口投与したとき、イグラチモド並びに活性代謝物 M1 及び M2 は類似した血漿中濃度推移を示し (図)、食事による影響はないと考えられた。

図 イグラチモド及び活性代謝物 M1、M2 の血漿中濃度推移 (健康成人男子、単回経口投与)

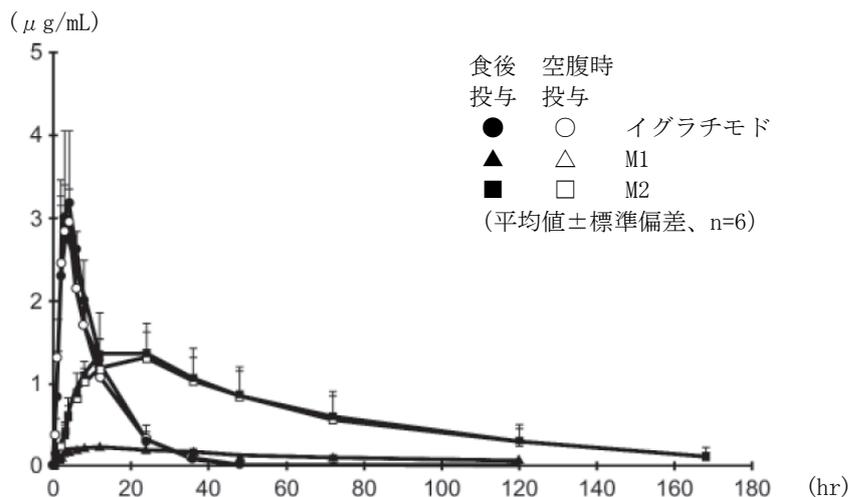


表 イグラチモド及び活性代謝物 M1、M2 の薬物動態パラメータ (健康成人男子、単回経口投与)

化合物	投与条件	例数	薬物動態パラメータ				
			C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	
イグラチモド	食後投与	6	3.42 ± 0.75	4.5 ± 2.2	36.1 ± 8.4	5.29 ± 0.48	
	空腹時投与	6	3.03 ± 0.48	3.7 ± 0.8	33.8 ± 5.6	6.10 ± 1.22	
活性代謝物	M1	食後投与	6	0.21 ± 0.05	12.3 ± 6.3	15.5 ± 8.4	47.2 ± 28.5
		空腹時投与	6	0.22 ± 0.08	14.0 ± 8.3	14.0 ± 5.7	39.5 ± 15.6
	M2	食後投与	6	1.44 ± 0.26	17.3 ± 7.4	106 ± 44	37.0 ± 15.5
		空腹時投与	6	1.33 ± 0.27	20.0 ± 6.2	99.2 ± 38.7	36.6 ± 12.7

平均値 \pm SD

AUC 及び $t_{1/2}$ は投与後 168 時間までの血漿中濃度より算出。

(定量範囲) イグラチモド : $0.02 \sim 30 \mu\text{g/mL}$ 、M1 : $0.03 \sim 30 \mu\text{g/mL}$ 、M2 : $0.03 \sim 30 \mu\text{g/mL}$

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

イグラチモドの血漿中濃度は 2-コンパートメントモデルに当てはめることができる。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考〉

ラットに 10mg/kg を絶食下に経口投与したときのバイオアベイラビリティは 95.0%であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

健康成人男子 30 名にイグラチモド 25mg、50mg、100mg、200mg を食後に、100mg を空腹時に単回経口投与したときのイグラチモドの血漿中クリアランス (CL/f) は、各々 37.5±4.6mL/分、45.8±13.3mL/分、48.1±9.8mL/分、37.4±10.3mL/分、50.5±8.6mL/分であった。

また、腎クリアランス (CLR) は、25mg 食後投与では算出できなかったが、以下各々 0.0308±0.0237mL/分、0.0425±0.0081mL/分、0.0431±0.0148mL/分、0.0458±0.0123mL/分であり、投与量による変化はみられなかった。

(6) 分布容積

健康成人男子 30 名にイグラチモド 25mg、50mg、100mg、200mg を食後に、100mg を空腹時に単回経口投与したときのイグラチモドの分布容積 (V_z/f) は、各々 20.4±2.3L、22.4±6.0L、22.0±5.2L、22.0±6.9L、26.1±4.0L であった。

(7) 血漿蛋白結合率

In vitro 試験におけるイグラチモドのヒト血清蛋白結合率は 93.0~93.2%であった (測定方法:遠心限界ろ過法、薬物濃度:0.3~30 μg/mL)。¹³⁾

3. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

ラット消化管ループを用いた *in situ* 試験において、イグラチモドは小腸全域から吸収された。注入後 0.5 時間における吸収率は胃で 13.58%、十二指腸で 74.94%、空腸で 90.87%、回腸で 79.25%、直腸で 55.36%であった。また、注入後 2 及び 4 時間における吸収率は十二指腸、空腸、回腸で 90%以上であった。

また、ラットを用いた腸肝循環の検討において、胆汁中放射能量の約 56%が再吸収されたこと、ラットの胆汁には抱合代謝物が多いことから、胆汁中に排泄されたイグラチモド抱合代謝物の多くは腸内細菌より脱抱合されて腸肝循環するものと考えられた。

4. 分布**(1) 血液—脳関門通過性**

該当資料なし

〈参考〉「VII. -4. - (5) その他の組織への移行性」の項参照。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠 12 日目のラットに ¹⁴C-イグラチモド (10mg/kg) を単回経口投与したとき、胎盤の放射能濃度は血液よりもやや低く、胎児の放射能濃度は血液よりも低いことから、胎児移行性は低いものと考えられた。また、投与後 24 時間では、胎児に放射能は認められず、母体のほとんどの組織で放射能濃度が低下したことから、母体・胎児ともに残留性はないものと考えられた。

妊娠 18~19 日目のラットに ¹⁴C-イグラチモド (10mg/kg) を単回経口投与したとき、母体及び胎児の組織

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

哺育中ラットに¹⁴C-イグラチモド(10mg/kg)を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与4時間後に最高濃度8.89 μ g eq./gに達し、母体の血液中放射能濃度9.65 μ g eq./gと同程度であった。以後、乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度とほぼ並行して推移した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

〈参考〉「VII. -4. - (5) その他の組織への移行性」の項参照。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

雄性ラットに¹⁴C-イグラチモド(10mg/kg)を単回経口投与したときの組織内放射能濃度は、投与後4時間では血漿が最も高く、次いで肝臓、血液、副腎、腎臓、膀胱の順であり、脳、脊髄及び眼球の放射能濃度はいずれも血漿中放射能濃度の9%以下であった。投与後24時間では血漿中放射能濃度は最高濃度の1.9%に低下し、直腸以外の組織内放射能濃度は腎臓、肝臓及び血液が血漿中放射能濃度の105、90及び78%であり、他の組織では35%以下であった。

表 ¹⁴C-イグラチモド単回経口投与時(10mg/kg)の組織内放射能濃度(ラット)

組織	放射能濃度 (μ g eq. of イグラチモド/g or mL)				
	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
血液	6.57 \pm 2.52	8.61 \pm 2.86	13.61 \pm 2.86	9.39 \pm 0.61	0.31 \pm 0.11
血漿	9.54 \pm 3.42	12.55 \pm 4.44	20.97 \pm 4.44	13.49 \pm 1.09	0.40 \pm 0.14
脳	0.65 \pm 0.28	1.15 \pm 0.31	1.30 \pm 0.25	1.26 \pm 0.22	0.01 \pm 0.00
眼球	0.81 \pm 0.25	1.22 \pm 0.49	1.75 \pm 0.31	1.47 \pm 0.25	0.06 \pm 0.01
顎下腺	2.74 \pm 0.96	3.40 \pm 0.96	5.52 \pm 1.06	4.07 \pm 0.49	0.06 \pm 0.02
リンパ腺	2.51 \pm 0.62	3.23 \pm 1.28	5.67 \pm 1.50	3.50 \pm 0.15	0.08 \pm 0.01
胸腺	1.41 \pm 0.45	1.96 \pm 0.59	2.90 \pm 0.31	2.20 \pm 0.26	0.05 \pm 0.03
肺	3.82 \pm 1.38	4.70 \pm 1.22	7.81 \pm 1.69	5.62 \pm 0.27	0.13 \pm 0.03
心臓	3.23 \pm 1.16	4.36 \pm 1.30	5.80 \pm 1.41	4.99 \pm 0.32	0.08 \pm 0.03
肝臓	10.49 \pm 2.90	13.03 \pm 2.67	18.77 \pm 2.56	15.42 \pm 0.80	0.36 \pm 0.16
副腎	5.52 \pm 1.95	7.94 \pm 2.79	12.58 \pm 1.40	10.68 \pm 0.16	0.10 \pm 0.02
腎臓	8.18 \pm 2.01	8.79 \pm 1.84	11.56 \pm 1.37	10.59 \pm 0.51	0.42 \pm 0.15
脾臓	2.13 \pm 0.78	2.84 \pm 0.91	4.30 \pm 0.58	3.15 \pm 0.46	0.07 \pm 0.02
膵臓	2.94 \pm 0.93	3.80 \pm 0.84	5.45 \pm 0.94	4.20 \pm 0.30	0.08 \pm 0.03
脊髄	0.78 \pm 0.30	1.27 \pm 0.39	1.64 \pm 0.34	1.12 \pm 0.26	0.01 \pm 0.01
皮膚	2.48 \pm 0.76	3.45 \pm 1.17	5.01 \pm 0.77	3.69 \pm 0.21	0.10 \pm 0.04
脂肪	2.23 \pm 0.83	2.98 \pm 1.18	4.62 \pm 0.59	3.18 \pm 0.06	0.05 \pm 0.02
前立腺	2.95 \pm 2.46	2.59 \pm 1.19	4.27 \pm 1.12	2.59 \pm 0.28	0.05 \pm 0.02
膀胱	7.80 \pm 7.50	10.44 \pm 10.56	11.12 \pm 5.31	5.13 \pm 0.14	0.14 \pm 0.03
精巣	1.93 \pm 0.58	2.55 \pm 0.67	4.14 \pm 0.37	2.97 \pm 0.18	0.10 \pm 0.06
筋肉	1.05 \pm 0.39	1.42 \pm 0.49	2.03 \pm 0.48	1.56 \pm 0.30	0.03 \pm 0.01
骨	1.34 \pm 0.47	1.88 \pm 0.59	2.79 \pm 0.47	2.05 \pm 0.08	0.06 \pm 0.01
骨髄	2.53 \pm 1.04	2.99 \pm 0.81	4.18 \pm 0.72	3.94 \pm 0.24	0.07 \pm 0.03
胃	10.15 \pm 0.62	8.08 \pm 0.78	9.01 \pm 0.57	4.18 \pm 0.38	0.08 \pm 0.03
空腸	3.52 \pm 0.71	3.27 \pm 0.61	7.94 \pm 2.87	4.77 \pm 1.58	0.09 \pm 0.04
直腸	2.41 \pm 0.56	3.23 \pm 1.28	4.36 \pm 0.66	4.11 \pm 1.58	1.10 \pm 0.67

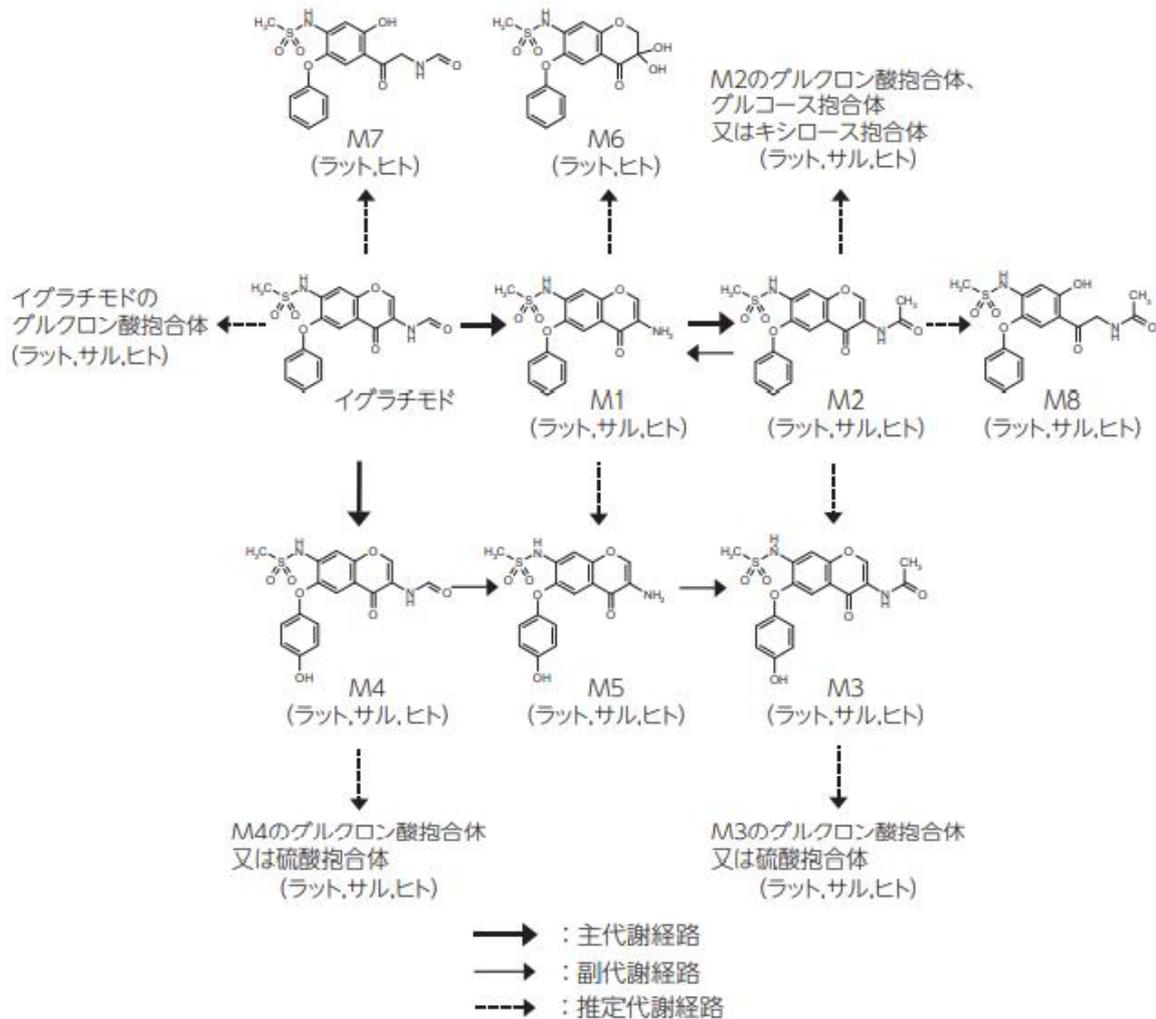
平均値 \pm SD(n=3)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イグラチモドの主代謝物は、ホルミルアミノ基の脱ホルミル体である M1 と、M1 のアミノ基がアセチル化された M2 である。M1 から M2 への代謝反応には肝臓の *N*-アセチルトランスフェラーゼが関与している。イグラチモドを健康成人男子に反復投与したとき、血漿中から M1、M2、M3 (M2 の 6 位フェノキシ基水酸化体)、M4 (イグラチモドの 6 位フェノキシ基水酸化体)、M5 (M1 の 6 位フェノキシ基水酸化体) が検出され、これらのうち M1、M2 は活性代謝物であった。

図 イグラチモドの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) を用いた *in vitro* 試験系において、イグラチモドは CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 を介して M4 に、CYP2B6、2C19、2D6 及び 3A4 を介して M5 に代謝された。なお、NADPH 生成系の有無に関わらず全分子種において M1 が生成し、CYP2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 においては NADPH 生成存在下で M1 の生成は増加した。CYP2E1 では M1 以外の代謝物の生成系は認められなかった。以上より、イグラチモドの代謝には複数の CYP 分子種の関与が示唆された。

イグラチモドをラットに 7 日間反復経口投与し、肝 CYP 誘導作用について検討した結果、イグラチモドの 30mg/kg 以上で総 P-450 含量に、100mg/kg で CYP2C6 及び 2E1 の活性に有意な上昇がみられたが、10mg/kg では総 P-450 含量及び CYP 活性に有意な上昇はみられなかった。

イグラチモド及びその代謝物 (M1、M2、M3、M4 及び M5) は $100 \mu\text{mol/L}$ まで、CYP1A2、2B6、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の代謝活性に対して影響を及ぼさなかった。CYP2C9 の代謝活性に対しては $10 \mu\text{mol/L}$ まで阻害作用を示さなかったが、 $100 \mu\text{mol/L}$ の濃度では阻害傾向がみられ、特にイグラチモド及び M2 では約 50% まで低下させた。

in vitro 試験成績から、用法・用量で予想されるイグラチモド及び M2 の血漿中濃度と CYP2C9 の代謝活性に影響を及ぼす濃度との関係について検討した。

「薬物相互作用の検討方法について (平成 13 年 6 月 4 日医薬審発第 813 号)」を参考に、陰性予測を避け、生理学的モデルに基づき、消化管吸収を考慮に入れた肝臓中非結合型薬物濃度を推定し、*in vitro* 試験で得られた 50% 阻害濃度 (IC_{50}) と比較した。

下式からイグラチモドの肝臓中の最大非結合型薬物濃度 ($C_{uHi,max(app)}$) は $0.302 \mu\text{g/mL}$ ($0.806 \mu\text{mol/L}$) と推定される。

$$C_{uHi,max(app)} = \left[C_{max} \cdot R_B + \frac{k_a \cdot D \cdot F_a}{Q_h} \right] \cdot \frac{f_p}{R_B}$$

C_{max} : $1.72 \mu\text{g/mL}$ (高齢者試験 25mg 反復経口投与における高齢者の最高血漿中濃度)

R_B : 0.60、血液/血漿中濃度比 (*in vitro* 血球移行性試験におけるヘマトクリット値及び $3 \mu\text{g/mL}$ 添加時のヒト全血中血球移行率より算出)

k_a : 0.1min^{-1} 、吸収速度定数 (陰性予測を避けるため、最大値を使用)

D : 25mg、高齢者試験における 1 回投与量

F_a : 1、消化管吸収率

Q_h : 1610mL/min 、ヒト肝血流速度

f_p : 0.07、血漿中非結合型分率 (ヒト血漿蛋白結合率より算出)

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験より、CYP2C9 に対するイグラチモドの IC_{50} 値は約 $100 \mu\text{mol/L}$ であり、ミクロソーム蛋白との結合率が血漿蛋白結合率に等しいと仮定した場合、非結合型分率で補正した 50% 阻害濃度 ($IC_{50,u}$) は、 $7 \mu\text{mol/L}$ ($=100 \mu\text{mol/L}$ (IC_{50}) $\times 0.07$ (f_p)) と推定される。 $IC_{50,u}$ ($7 \mu\text{mol/L}$) は、 $C_{uHi,max(app)}$ ($0.806 \mu\text{mol/L}$) の約 8.7 倍に相当する。

同様に、M2 の C_{max} 及び f_p は、それぞれ $3.43 \mu\text{g/mL}$ ($8.83 \mu\text{mol/L}$ 、高齢者試験の高齢者) 及び 0.10 (ヒト血漿蛋白結合率より算出) であることから、肝臓中の最大非結合型薬物濃度、すなわち血液中非結合型薬物濃度 ($f_p \cdot C_{max}$) は、 $0.343 \mu\text{g/mL}$ ($0.883 \mu\text{mol/L}$) と算出される。M2 のミクロソーム蛋白結合率を前述のイグラチモドと同様に血漿蛋白結合率に等しいと仮定した場合、CYP2C9 に対する M2 の IC_{50} 値が約 $100 \mu\text{mol/L}$ であることから、 $IC_{50,u}$ は $10 \mu\text{mol/L}$ と推定される。 $IC_{50,u}$ は、 $C_{uHi,max(app)}$ ($0.883 \mu\text{mol/L}$) の約 11 倍に相当する。

以上より、消失経路が CYP2C9 代謝のみである医薬品をイグラチモドと併用した場合、下式 (K_i に代えて $IC_{50,u}$ を使用) より、併用薬の AUC は最大で約 1.20 倍に上昇すると見積もられる。

$$\frac{AUC_{(+イグラチモド)}}{AUC_{(alone)}} = 1 + \frac{I_{イグラチモド}}{K_i, イグラチモド} + \frac{I_{M2}}{K_i, M2} = 1 + 0.806/7 + 0.883/10 = 1.203$$

「薬物相互作用の検討方法について」には「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_{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。」とされている。したがって、CYP2C9 で代謝される薬剤は、イグラチモドとの併用により薬物動態学的相互作用の発現の可能性が少ないものと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

M1、M2 は本剤の活性代謝物である。¹¹⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII. -1. - (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

6. 排泄**(1) 排泄部位及び経路**

糞中及び尿中

〈参考〉

ラットに ¹⁴C-イグラチモド (10mg/kg) を単回投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中の投与放射能の排泄率は、それぞれ 24.12%、69.65%であった。また、呼気中に 0.16%が排泄された。

(2) 排泄率

非高齢 (20~25 歳) 及び高齢 (65~77 歳) の健康成人男子を対象に、本剤を反復経口投与 (1 回 25mg、1 日 2 回 14 日間) したときの定常状態における 24 時間の尿中排泄率は約 20%で、主に M3、M4 が排泄され、未変化体、活性代謝物である M1、M2 は 1%未満であった。¹²⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

イグラチモド錠 25mg「あゆみ」は、ケアラム®錠 25mg と原薬、添加物及び製造方法・製造工場が同一である後発医薬品（オーソライズド・ジェネリック医薬品：AG）であるため、本章における記載は、ケアラム®錠 25 mg のインタビューフォームから引用した。

1. 警告内容とその理由

海外の臨床試験において、1日 125mg 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。

〈解説〉

海外の臨床試験において、1日 125mg^{注)} 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ため、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必要があると考え、警告にて注意喚起することとした。

〔VIII. -5. 慎重投与内容とその理由〕、〔VIII. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕、〔VIII. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状〕、〔VIII. -13. 過量投与〕の項参照)

注) 承認された用法・用量は、「通常、成人にはイグラチモドとして、1回 25mg を1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回 25mg を1日2回（朝食後、夕食後）に増量する。」である。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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。〔VIII. -10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
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
5. ワルファリンを投与中の患者
〔VIII. -7. 相互作用〕の項参照)

〈解説〉

1. ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で 20mg/kg 以上の投与で胎児に催奇形性（心臓・大血管異常）が、4mg/kg 以上で早期胎児死亡率の増加が認められた。また、妊娠末期ラットの胎児動脈管に及ぼす影響を調べた試験で、3 mg/kg で胎児に動脈管収縮が認められた（無毒性量：1 mg/kg）。本剤の投与にあたっては、妊娠の有無、又は妊娠の可能性の有無を確認し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へは投与しないこと。

〔VIII. -10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕、〔VIII. -15. その他の注意〕の項参照)

〔IX. -2. - (3) 生殖発生毒性試験〕の項参照)

2. 臨床試験（本剤単独投与の全試験）において、AST (GOT)、ALT (GPT) 増加の副作用発現率がそれぞれ 16.5% (132/798 例)、18.5% (148/798 例) と高かったため、重篤な肝障害のある患者は禁忌とした。本剤の投与にあたっては、肝障害の有無を確認し、重篤な肝障害のある患者へは投与しないこと。

〔VIII. -5. 慎重投与内容とその理由〕、〔VIII. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕、〔VIII. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状〕の項参照)

3. 臨床試験（本剤単独投与の全試験及びメトトレキサートとの併用試験）において、重大な消化性潰瘍が 0.68% (7/1030 例) に認められたことから、消化性潰瘍の既往のある患者では消化性潰瘍の発現率が高くなると考えられたため、消化性潰瘍の既往のある患者は禁忌とし、合併している患者は更に悪化させるおそれがあるため禁忌とした。

本剤の投与にあたっては、消化性潰瘍の有無を確認し、消化性潰瘍のある患者へは投与しないこと。

〔VIII. -5. 慎重投与内容とその理由〕、〔VIII. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状〕の項参照)

4. 臨床試験において、本剤の投与により過敏症の発現が認められたことから、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。

本剤の投与にあたっては、本剤に対する過敏症の既往の有無を確認し、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者へは投与しないこと。

5. 製造販売後において、本剤とワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血又は血液凝固能検査値の異常変動（PT-INR 増加）が報告され、そのうち死亡に至った症例が認められたことから、ワルファリンを投与中の患者を禁忌とした。

本剤の投与にあたっては、他の医療機関や他の診療科における処方を含め、ワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンを投与中の患者へは投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. -2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- 1) 授乳婦〔「Ⅷ. -10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 2) 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。〕
- 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〔「Ⅷ. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照〕
- 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。〕

〈解説〉

1) 哺育中ラットにおける乳汁移行性試験で、乳汁中へのイグラチモドの移行が認められたことから設定した。母乳中へ移行するおそれがあるため、授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けるようにすること。

（「Ⅷ. -10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（「Ⅶ. -4. - (3) 乳汁への移行性」の項参照）

2) 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設定した。

肝障害又はその既往歴のある患者に投与する場合は、肝障害を更に悪化又は再発させるおそれがあるため、慎重に投与すること。

本剤の投与にあたっては、投与前に必ず肝機能の検査を実施し、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、定期的に検査を行うこと。また、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。

（「Ⅷ. -2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3) 臨床試験において、消化性潰瘍が認められたことから設定した。

消化性潰瘍の既往歴のある患者では、消化性潰瘍の発現率が高くなると考えられたため、慎重に投与することとした。また、下血等の消化器症状があらわ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。

（「Ⅷ. -2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

4) 臨床試験（本剤単独投与の全試験）において、低体重（40kg 未満）の患者は 40kg 以上の患者に比べて副作用発現率が高かったことから設定した。

低体重（40kg 未満）の患者に投与する場合は、慎重に投与すること。また、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、第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサートとの併用試験）では、低体重（40kg 未満）の患者での使用経験はなく、安全性は検討されていない。

（「Ⅷ. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

5) 臨床試験において、汎血球減少症、重篤な白血球減少をはじめとする血液障害が認められたことから設定した。

貧血、白血球減少症、血小板減少症を伴う患者や骨髄機能低下患者に投与する場合は、血液障害を更に悪化

させるおそれがあるため、慎重に投与すること。

本剤の投与にあたっては、投与前に必ず血液学的検査を実施し、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、定期的に検査を行うこと。また、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。

（「Ⅷ. -1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ. -13. 過量投与」の項参照）

6) 第Ⅱ相臨床試験（漸増法試験）及び第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）において、本剤投与前の腎機能検査値（クレアチニン又はBUN）が基準値範囲を逸脱した患者は基準値範囲内の患者に比べて、高度の副作用^{注1)}、重要な副作用^{注2)}、及び本剤投与中止に至った副作用の発現率が高かったことから設定した。

本剤はプロスタグランジン産生抑制作用を有することから、腎障害のある患者に投与する場合は、副作用の発現が増加するおそれがあるため、慎重に投与すること。

本剤の投与にあたっては、投与前に必ず腎機能検査を実施し、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、定期的に検査を行うこと。また、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。

（「Ⅷ. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

注1) 本剤の投与を中止し、更に何らかの処置をせざるを得ない程度の副作用

注2) 非重篤な副作用のうち、症状の程度が高度と判定された副作用、グレード2以上（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第80号「副作用の重篤度分類基準」）の臨床検査値異常変動及び本剤投与中止に至った副作用

表 本剤投与前の腎機能検査値別の副作用発現率（漸増法試験、長期投与試験）

副作用	投与前の腎機能検査値	漸増法試験	長期投与試験*	合計
高度の副作用	基準値範囲内	4.4% (2/45例)	4.1% (18/440例)	4.1% (20/485例)
	基準値範囲逸脱	— (0/23例)	11.5% (10/87例)	9.1% (10/110例)
重要な副作用	基準値範囲内	22.2% (10/45例)	19.3% (85/440例)	19.6% (95/485例)
	基準値範囲逸脱	34.8% (8/23例)	37.9% (33/87例)	37.3% (41/110例)
本剤投与中止に至った副作用	基準値範囲内	15.6% (7/45例)	12.7% (56/440例)	13.0% (63/485例)
	基準値範囲逸脱	30.4% (7/23例)	27.6% (24/87例)	28.2% (31/110例)

*第Ⅲ相臨床試験（比較試験）の本剤投与群を含む

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

1) 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（「4. 副作用」の項参照）。

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100IU以上に増加した場合は投与を中止すること。

2) 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。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業し、適切な処置を行うこと。

3) 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、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-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。

4) 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) 8mg/週を超える用量のメトトレキサートとの併用時や、メトトレキサート以外の抗リウマチ剤との併用時の有効性及び安全性は確立していないため、これらの場合には特に注意すること。

〈解説〉

1) 重篤な肝障害のある患者には「禁忌」、肝障害又はその既往歴のある患者には「慎重投与」である。本剤の投与により、肝機能検査値異常が比較的早期に認められていることから、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の実施を設定した。

AST (GOT)、ALT (GPT) が 100IU/L(目安) 以上に増加した場合は、重篤化する可能性が否定できないため、中止基準を設定し注意喚起することとした。

なお、臨床試験で認められた肝機能検査値異常のパターンは胆汁うっ滞型 6 割以上を占めたことから、AST (GOT)、ALT (GPT) のみでなく A1-P、γ-GTP 等の検査値にも注意すること。

(「Ⅷ. -2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. -5. 慎重投与内容とその理由」、「Ⅷ. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

表 検査スケジュール

検査項目	投与前	投与中		
		1ヵ月目	2ヵ月目	3ヵ月目～
肝機能検査	必ず実施	2週に1回など定期的実施		1ヵ月に1回など定期的実施

〈参考〉

第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）において、AST (GOT) 又は ALT (GPT) 増加は投与 8 週までに多く認められた。また、第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサートとの併用試験）において、多く認められた時期は投与 8 週から 12 週までの間であり、投与 12 週以降も発現が認められた。

表 AST (GOT) 又は ALT (GPT) 増加の発現時期（長期投与試験、メトトレキサートとの併用試験）

		AST (GOT) 又は ALT (GPT) 増加の発現例数			
		長期投与試験 (投与52週)		メトトレキサートとの併用試験 (投与52週)	
対象例数		385 例		164 例	
発現時期	－ 4 週以内	29 例	(36.3%)	2 例	(7.4%)
	4 週超－ 8 週以内	39 例	(48.8%)	3 例	(11.1%)
	8 週超－12 週以内	3 例	(3.8%)	7 例	(25.9%)
	12 週超－16 週以内	2 例	(2.5%)	1 例	(3.7%)
	16 週超－20 週以内	1 例	(1.3%)	1 例	(3.7%)
	20 週超－24 週以内	0 例		2 例	(7.4%)
	24 週超－28 週以内	2 例	(2.5%)	0 例	
	28 週超－32 週以内	0 例		4 例	(14.8%)
	32 週超－36 週以内	1 例	(1.3%)	1 例	(3.7%)
	36 週超－40 週以内	0 例		1 例	(3.7%)
	40 週超－44 週以内	0 例		1 例	(3.7%)
	44 週超－48 週以内	1 例	(1.3%)	2 例	(7.4%)
48 週超－52 週以内	2 例	(2.5%)	2 例	(7.4%)	
合計		80例 (100%)		27例 (100%)	

2) 貧血、白血球減少症、血小板減少症を伴う患者、骨髓機能低下患者、腎障害のある患者には「慎重投与」である。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。本剤の投与により、血液障害、腎機能検査値異常が比較的早期に認められていることから、投与開始後最初の2ヵ月は2週に1回、その後は1ヵ月に1回など定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には投与継続の可否を検討すること。

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中止又は休薬し、適切な処置を行うことを設定した。

(「Ⅷ. -1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. -5. 慎重投与内容とその理由」、「Ⅷ. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ. -13. 過量投与」の項参照)

表 検査スケジュール

検査項目	投与前	投与中		
		1ヵ月目	2ヵ月目	3ヵ月目～
血液学的検査 腎機能検査	必ず実施	2週に1回など定期的実施		1ヵ月に1回など 定期的実施

3) 臨床試験において、間質性肺炎が認められていることから設定した。

本剤の投与にあたっては、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（β-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。

（「Ⅷ. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

4) 臨床試験（本剤単独投与の全試験）において、低体重（40kg 未満）の患者の副作用発現率は 66.0%（35 / 53 例）であり、40kg 以上の患者の 57.7%（420 / 728 例）より高かったことから設定した。

低体重（40kg 未満）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。

また、第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサートとの併用試験）では、体重 40kg 未満の患者での使用経験はないため、その旨を記載した。

（「Ⅷ. -5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）

5) 8mg / 週を超える用量のメトトレキサートとの併用時や、メトトレキサート以外の抗リウマチ剤との併用時の有効性及び安全性は確立していないため設定した。

8mg / 週を超える用量のメトトレキサートやメトトレキサート以外の抗リウマチ剤と併用する場合は、有効性及び安全性が確立していないため、特に注意すること。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン (ワーファリン等)	本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強され、重篤な出血をきたした症例が報告されている。 患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。	機序不明

〈解説〉

製造販売後において、本剤とワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血又は血液凝固能検査値の異常変動（PT-INR 増加）が報告され、そのうち死亡に至った症例が認められたことから併用禁忌とした。ワルファリンの治療を必要とする患者には、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。

〈参考〉動物におけるデータ

ラットを用いてワルファリンの抗血液凝固作用に及ぼす影響を検討した試験において、イグラチモド（0.3～300mg / kg）とワルファリン（0.3mg / kg）を 5 日間反復経口投与し、最終投与の 4 時間後に血液凝固能を測定したところ、イグラチモドは 10mg / kg 以上の投与でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を延長させ、ワルファリンの抗血液凝固作用を増強した。

表 ワルファリンの抗血液凝固作用に及ぼす影響

試験 No.	被験物質	用量 (mg/kg)	例数	プロトロンビン時間 (sec)	活性化部分トロンボプラスチン時間 (sec)
1	コントロール群 (0.5%カルボキシメチルセルロース懸濁液)	—	4	20.7±1.1	27.8±1.9
	イグラチモド群	0.3	5	21.7±0.4	29.5±0.6
		1	4	20.4±1.1	28.3±1.8
		3	5	23.3±2.2	32.3±3.2
		10	5	22.4±0.6	30.6±1.0
		30	5	24.5±1.5*	32.5±1.8
フルコナゾール群	10	5	33.1±5.0*	43.3±5.9*	
2	コントロール群 (0.5%カルボキシメチルセルロース懸濁液)	—	5	19.2±1.3	25.7±1.4
	イグラチモド群	10	5	22.0±1.9	31.2±2.3*
		30	5	22.2±2.0	32.2±2.4*
		100	5	34.1±5.5*	46.0±5.8*
		300	5	68.7±27.7	65.1±12.1*
		フルコナゾール群	10	5	27.8±3.1*

動物種：Wistar/ST 雄性ラット、8週齢

平均値±SD

検定：* p<0.05、Student's t-test 又は Aspin-Welch test (対：コントロール群)、片側検定

2) 併用注意とその理由

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（Ⅷ. -8. 副作用」の項参照）。	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。
シメチジン	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増加するおそれがある。異常が認められた場合には本剤を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。	本剤の代謝が抑制される。
フェノバルビタール	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される。

〈解説〉

■非ステロイド性消炎鎮痛剤

長期投与試験の投与 28 週、52 週及び 100 週における因果関係が否定できない胃腸障害の発現率は、NSAID 併用なし群より NSAID 併用あり群で胃腸障害発現率が高値を示したため設定した。

NSAID と併用する場合は、胃腸障害の発現に注意し、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。

表 NSAID 併用有無別の胃腸障害の副作用発現率（長期投与試験）

投与期間	全症例	NSAID 併用なし ^{注1)}	NSAID 併用あり ^{注2)}
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)

注 1) 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）を併用しなかった症例

注 2) 本剤投与開始から終了又は中止時まで同一の NSAID（経皮外用剤を除く）を併用した症例

■シメチジン

ラットを用いたシメチジンとの併用試験において、シメチジンによる代謝酵素活性の阻害により、本剤の血漿中濃度は単独投与時に比べ高く推移したことから設定した。

臨床試験において、シメチジンとの相互作用が認められた症例はないが、本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増加するおそれがあるので、異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬するなど、適切な処置を行うこと。

なお、本剤は加水分解酵素、CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 などの複数のCYP450分子種及びN-アセチルトランスフェラーゼにより活性代謝物、非活性代謝物に代謝されると考えられる。

■フェノバルビタール

ラットを用いたフェノバルビタールとの併用試験において、フェノバルビタールによる代謝酵素活性の誘導により、本剤の血漿中濃度は単独投与時に比べ低く推移したことから設定した。

臨床試験において、フェノバルビタールと相互作用が認められた症例はないが、併用する場合は、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがあるので、注意すること。

〈参考〉動物におけるデータ

ラットにシメチジン（150mg/kg）を単回腹腔内投与し、直後にイグラチモド（10mg/kg）を単回経口投与した時のイグラチモドの血漿中濃度を測定した。その結果、シメチジン前投与群のイグラチモドの血漿中濃度は、イグラチモドの単回投与群に比べて高く推移し、シメチジンによる代謝酵素活性の阻害による影響がみられた。また、ラットにフェノバルビタール（80mg/kg）を3日間反復腹腔内投与して、24時間後にイグラチモド（10mg/kg）を単回経口投与した時のイグラチモドの血漿中濃度を測定した。フェノバルビタール前投与群のイグラチモドの血漿中濃度はイグラチモド単回投与群に比べて低く推移し、フェノバルビタールによる代謝酵素活性の誘導による影響がみられた。

図 シメチジン又はフェノバルビタールを前投与したラットにおける血漿中イグラチモド濃度推移

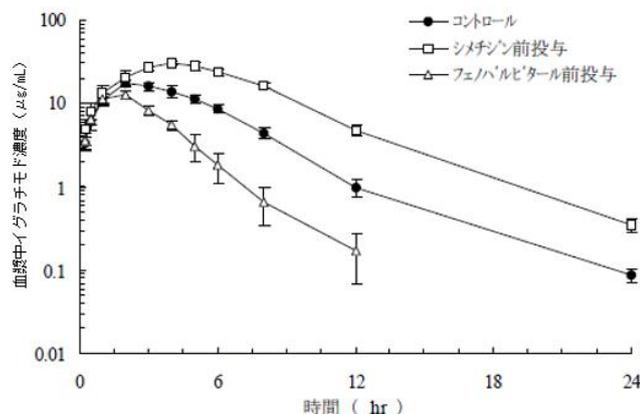


表 シメチジン又はフェノバルビタールを前投与したラットにおけるイグラチモドの薬物動態パラメータ

群	t_{max} (hr)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (μ g \cdot hr/mL)	Cl_{total}/F (mL/hr/kg)
単独投与群	2.00 \pm 0.00	17.4 \pm 1.7	2.77 \pm 0.08	105 \pm 12	96.2 \pm 10.9
シメチジン前投与群	4.00 \pm 0.00**	30.4 \pm 1.1**	2.93 \pm 0.10*	246 \pm 24**	40.9 \pm 4.1**
フェノバルビタール前投与群	1.80 \pm 0.45	13.2 \pm 1.5**	1.72 \pm 0.41**	47.3 \pm 5.3**	214 \pm 24**

(平均値 \pm SD、n=5)

動物種：Wistar/ST 雄性ラット、8 週齢

検定：* p<0.05、**p<0.01、Student's t-test 又は Aspin-Welch test (対：単独投与群)、両側検定
単独投与群：イグラチモド（10mg/kg）単独経口投与

シメチジン前投与群：シメチジン（150mg/kg）腹腔内投与直後にイグラチモド（10mg/kg）経口投与

フェノバルビタール前投与群：フェノバルビタールナトリウム（80mg/kg）1日1回3日間反復腹腔内投与後24時間にイグラチモド（10mg/kg）経口投与

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤単独投与時：

承認時まで実施された本剤単独投与の臨床試験では、副作用（臨床検査値の変動を含む）は798例中462例（57.89%）に認められた。

主なものは、ALT（GPT）増加148例（18.55%）、AST（GOT）増加132例（16.54%）、 γ -GTP増加86例（15.72%、547例中）、Al-P増加119例（14.91%）、NAG増加72例（9.02%）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加59例（7.39%）、総胆汁酸増加22例（5.71%、385例中）、腹痛44例（5.51%）、発疹41例（5.14%）等であった。

メトトレキサート（6～8mg/週）との併用試験：

承認時まで実施された本剤とメトトレキサート（6～8mg/週）併用投与の臨床試験では、副作用（臨床検査値の変動を含む）は232例中136例（58.62%）に認められた（投与52週後）。

主なものは、AST（GOT）増加27例（11.64%）、ALT（GPT）増加27例（11.64%）、リンパ球減少21例（9.05%）、鼻咽頭炎19例（8.19%）、血中鉄減少19例（8.19%）、 γ -GTP増加16例（6.90%）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加13例（5.60%）等であった。

なお、本試験での本剤・メトトレキサート併用群及びメトトレキサート単剤群の副作用（臨床検査値の変動を含む）は、それぞれ164例中85例（51.83%）及び88例中29例（32.95%）に認められた（投与24週後）

2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- (1) **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。
- (2) **汎血球減少症**（0.10%）、**無顆粒球症**（頻度不明）、**白血球減少**（0.10%）：汎血球減少症、無顆粒球症、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。
- (3) **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。
- (4) **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**（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。

〈解説〉

臨床試験（本剤単独投与の全試験及びメトトレキサートとの併用試験）において、重大な副作用として、消化性潰瘍が0.68%（7/1030例）、AST（GOT）、ALT（GPT）増加等を伴う肝機能障害が0.49%（5/1030例）、間質性肺炎が0.29%（3/1030例）、感染症が0.19%（2/1030例）、黄疸が0.10%（1/1030例）、汎血球減少症が0.10%（1/1030例）、白血球減少が0.10%（1/1030例）に認められた。

(1) 肝機能障害、黄疸

臨床試験（本剤単独投与の全試験及びメトトレキサートとの併用試験）において、重大な副作用としてAST（GOT）、ALT（GPT）の増加等を伴う肝機能障害が0.49%（5/1030例）、このうち黄疸が0.10%（1/1030例）に認められた。黄疸が認められた1例は、本剤投与42日目にAST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P及び γ -GTP増加が認められ、55日目に黄疸が認められた。

肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。特に目安としてAST（GOT）、ALT（GPT）が、100IU/L以上に増加した場合は、重篤化するおそれがあるため、投与を中止すること。なお、臨床試験で認められた肝機能検査値異常のパターンは胆汁うっ滞型が6割以上を占めたことから、

AST (GOT)、ALT (GPT) のみでなく Al-P、 γ -GTP 等の検査値にも注意すること。

（「Ⅷ. -2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. -5. 慎重投与内容とその理由」、「Ⅷ. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

（参考）

臨床試験（本剤単独投与の全試験）において、臨床検査値異常として AST (GOT) 増加が 16.54% (132 / 798 例)、ALT (GPT) 増加が 18.55% (148 / 798 例) に認められ、第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサートとの併用試験）では、AST (GOT) 増加が 11.64% (27 / 232 例)、ALT (GPT) 増加が 11.64% (27 / 232 例) に認められた。メトトレキサートとの併用により、AST (GOT) 増加や ALT (GPT) 増加の発現率が高くなる傾向は認められなかった。なお、第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサートとの併用試験）では 70 歳以上の高齢者や 40kg 未満の低体重の患者の使用経験はない。

臨床試験（本剤単独投与の全試験）のうち、承認された用法及び用量で投与された症例（616 例）において、患者背景別に AST (GOT) 又は ALT (GPT) 増加の発現率を検討したところ、AST (GOT) 又は ALT (GPT) 増加の発現率は、女性の患者、低体重（40kg 未満）の患者、罹病期間の長い患者、合併症を有する患者で高い傾向が認められた。

表 患者背景別の AST (GOT) 又は ALT (GPT) 増加の発現率

患者背景		AST (GOT) 又は ALT (GPT) 増加の発現率	
性別	男性	14.4%	(16 / 111例)
	女性	25.7%	(130 / 505例)
体重	40kg以上	23.4%	(132 / 563例)
	40kg未満	31.6%	(12 / 38例)
罹病期間	2年未満	20.0%	(14 / 70例)
	2年以上、5年未満	18.6%	(24 / 129例)
	5年以上、10年未満	24.8%	(41 / 165例)
	10年以上	26.6%	(67 / 252例)
合併症	無	18.9%	(43 / 228例)
	有	26.5%	(103 / 388例)

(2) 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少

臨床試験（本剤単独投与の全試験及びメトトレキサートとの併用試験）において、重大な副作用として汎血球減少症が 0.10% (1 / 1030 例)、白血球減少が 0.10% (1 / 1030 例) に認められた。

なお、臨床試験（本剤単独投与の全試験）において認められた赤血球数減少、白血球数減少、血小板数減少の血液障害の発現リスクは用量に依存して増大する傾向がみられた。

表 投与量別の血液障害の副作用発現率（本剤単独投与の全試験）

本剤の投与量	対象例数	副作用発現率		
		赤血球数減少	白血球数減少	血小板数減少
100mg/日以上 (パイロット試験)	19例	21.1% (4/19例)	5.3% (1/19例)	5.3% (1/19例)
75mg/日 (用量設定試験、固定法)	66例	1.5% (1/66例)	6.1% (4/66例)	4.5% (3/66例)
50mg/日 (用量設定試験、固定法)	63例	— (0/63例)	— (0/63例)	— (0/63例)
25mg/日 → 50mg/日 (漸増法)	616例	1.3% (8/616例)	0.5% (3/616例)	0.3% (2/616例)
その他 ^{注)}	34例	— (0/34例)	— (0/34例)	— (0/34例)
計（投与52週後）	798例	1.6% (13/798例)	1.0% (8/798例)	0.8% (6/798例)

注) 第Ⅱ相臨床試験（初期第Ⅱ相臨床試験）は、「用法・用量」が多様であるため「その他」として集計。また、製造販売後において、本剤との関連が否定できない重篤な「無顆粒球症」の報告が集積された。汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。

（「Ⅷ. -1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. -5. 慎重投与内容とその理由」、「Ⅷ. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ. -13. 過量投与」の項参照）

（3）消化性潰瘍

臨床試験（本剤単独投与の全試験及びメトトレキサートとの併用試験）において、重大な副作用として消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍）が 0.68%（7/1030 例）に認められた。

消化性潰瘍は本剤のシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害作用に起因すると考えられている。なお、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）でみられる消化管障害は、COX-1 の阻害によるプロスタグランジン産生抑制に起因するとされているが、COX-2 選択的阻害薬によっても同様に消化管障害が発生することが報告されている。

消化性潰瘍があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、下血等の消化器症状があらわ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。

（「Ⅷ. -2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. -5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）

（4）間質性肺炎

臨床試験（本剤単独投与の全試験及びメトトレキサートとの併用試験）において、重大な副作用として間質性肺炎が 0.29%（3/1030 例）に認められた。

なお、非臨床試験（毒性試験）において、イグラチモドと間質性肺炎との関連を示唆する薬理学的な知見は得られていない。

間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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 線検査等や 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、ニューモシテリス肺炎との鑑別診断（ β -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。

（「Ⅷ. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

（5）感染症

臨床試験（本剤単独投与の全試験及びメトトレキサートとの併用試験）において、重大な副作用として感染症（敗血症、膿胸）が 0.19%（2/1030 例）に認められた。

3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10～20%未満	1～10%未満	0.5～1%未満	0.5%未満
肝臓	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、A1-P 増加、 γ -GTP 増加	総胆汁酸増加	血中ビリルビン増加	尿中ウロビリノーゲン増加
血液		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	貧血	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
消化器		腹痛、口内炎、便潜血陽性、悪心、腹部不快感、下痢、消化性潰瘍	胃炎、消化不良、嘔吐、食欲減退、口唇炎	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
腎臓		NAG 増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中尿素増加、血中 β_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	腎盂腎炎、頻尿
過敏症 ^{注)}		発疹、痒痒症	湿疹、蕁麻疹	紅斑、光線過敏性反応
代謝異常		血中铁減少、BNP 増加	血中コリンエステラーゼ減少、総蛋白減少	尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、総鉄結合能減少、不飽和鉄結合能増加
精神神経系			めまい	頭痛、不眠症、傾眠、異常感
その他		血圧上昇、鼻咽頭炎、KL-6 増加	発熱、脱毛、味覚異常、上気道の炎症、浮腫	帯状疱疹、倦怠感、耳鳴、咳嗽、月経障害、カンジダ症、気管支炎、爪囲炎、咽頭炎、皮膚乾燥、動悸、口腔咽頭痛、背部痛、筋痙縮、悪寒、膀胱炎、真菌症

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること

〈解説〉

臨床試験（本剤単独投与の全試験及びメトトレキサートとの併用試験）で認められた副作用（臨床検査値異常を含む）に基づき記載した。

副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況については、「Ⅷ. -8. - (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照すること。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	本剤単 投与時	メトレキサ ートとの併 用試験(投与 52週後)	合計
安全性評価対象例数	798	232	1030
副作用発現例数	462	136	598
副作用発現件数	1438	374	1812
副作用発現頻度(%)	57.9	58.6	58.1
副作用の種類	発現件数 (%)		
感染症及び寄生虫症			
気管支炎	1 (0.1)	2 (0.9)	3 (0.3)
膀胱炎	1 (0.1)	2 (0.9)	3 (0.3)
胃腸炎		2 (0.9)	2 (0.2)
帯状疱疹	2 (0.3)	3 (1.3)	5 (0.5)
膿痂疹		1 (0.4)	1 (0.1)
ヘルペス性角膜炎	1 (0.1)		1 (0.1)
鼻咽頭炎	4 (0.5)	19 (8.2)	23 (2.2)
食道カンジダ症	1 (0.1)		1 (0.1)
爪真菌症		1 (0.4)	1 (0.1)
口腔カンジダ症		1 (0.4)	1 (0.1)
骨髄炎		1 (0.4)	1 (0.1)
爪囲炎		3 (1.3)	3 (0.3)
咽頭炎		3 (1.3)	3 (0.3)
肺炎		1 (0.4)	1 (0.1)
腎盂腎炎		1 (0.4)	1 (0.1)
急性腎盂腎炎		1 (0.4)	1 (0.1)
膿胸	1 (0.1)		1 (0.1)
鼻炎		1 (0.4)	1 (0.1)
敗血症	1 (0.1)		1 (0.1)
足部白癬		1 (0.4)	1 (0.1)
扁桃炎		1 (0.4)	1 (0.1)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.1)		1 (0.1)
全身性真菌症		1 (0.4)	1 (0.1)
非定型マイコバクテ リア感染	1 (0.1)		1 (0.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			
子宮平滑筋腫		1 (0.4)	1 (0.1)
血液及びリンパ系障害			
貧血	4 (0.5)	5 (2.2)	9 (0.9)
播種性血管内凝固	1 (0.1)		1 (0.1)
鉄欠乏性貧血		1 (0.4)	1 (0.1)
汎血球減少症	1 (0.1)		1 (0.1)
出血性素因		1 (0.4)	1 (0.1)

	本剤単 投与時	メトレキサ ートとの併 用試験(投与 52週後)	合計
副作用の種類	発現件数 (%)		
内分泌障害			
慢性甲状腺炎	1 (0.1)		1 (0.1)
代謝及び栄養障害			
食欲減退	8 (1.0)		8 (0.8)
精神障害			
不眠症	2 (0.3)		2 (0.2)
神経症		1 (0.4)	1 (0.1)
抜毛癖	2 (0.3)		2 (0.2)
抑うつ症状	1 (0.1)		1 (0.1)
神経系障害			
認知症		1 (0.4)	1 (0.1)
浮動性めまい	7 (0.9)	1 (0.4)	8 (0.8)
体位性めまい	1 (0.1)		1 (0.1)
味覚異常	7 (0.9)		7 (0.7)
頭痛	3 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
嗅覚錯誤		1 (0.4)	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)	2 (0.9)	3 (0.3)
失神		1 (0.4)	1 (0.1)
緊張性頭痛	1 (0.1)		1 (0.1)
眼障害			
眼精疲労	1 (0.1)		1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.1)		1 (0.1)
網膜出血	1 (0.1)		1 (0.1)
霧視		1 (0.4)	1 (0.1)
結膜充血	1 (0.1)		1 (0.1)
眼瞼そう痒症		1 (0.4)	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)		1 (0.1)
耳及び迷路障害			
難聴	1 (0.1)		1 (0.1)
耳鳴	3 (0.4)		3 (0.3)
心臓障害			
動悸	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.2)
血管障害			
潮紅	1 (0.1)		1 (0.1)
高血圧	5 (0.6)		5 (0.5)
深部静脈血栓症	1 (0.1)		1 (0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	本剤単独 投与時	メトレキサ ートとの併 用試験(投与 52 週後)	合計
副作用の種類	発現件数 (%)		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
咳嗽	1 (0.1)	2 (0.9)	3 (0.3)
鼻出血	1 (0.1)		1 (0.1)
間質性肺疾患	3 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.4)
鼻漏		1 (0.4)	1 (0.1)
上気道の炎症	2 (0.3)	8 (3.4)	10 (1.0)
口腔咽頭痛	2 (0.3)		2 (0.2)
胃腸障害			
腹部不快感	20 (2.5)	8 (3.4)	28 (2.7)
腹部膨満	4 (0.5)	1 (0.4)	5 (0.5)
腹痛	11 (1.4)		11 (1.1)
下腹部痛	2 (0.3)		2 (0.2)
上腹部痛	31 (3.9)	5 (2.2)	36 (3.5)
アフタ性口内炎	2 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.3)
腹水	1 (0.1)		1 (0.1)
口唇炎	4 (0.5)	2 (0.9)	6 (0.6)
結腸ポリープ		1 (0.4)	1 (0.1)
便秘	3 (0.4)	2 (0.9)	5 (0.5)
下痢	19 (2.4)	3 (1.3)	22 (2.1)
口内乾燥	1 (0.1)		1 (0.1)
十二指腸潰瘍	2 (0.3)		2 (0.2)
消化不良	7 (0.9)	2 (0.9)	9 (0.9)
変色便	1 (0.1)		1 (0.1)
排便回数増加	1 (0.1)		1 (0.1)
胃出血	1 (0.1)		1 (0.1)
胃潰瘍	11 (1.4)	3 (1.3)	14 (1.4)
胃炎	4 (0.5)	4 (1.7)	8 (0.8)
びらん性胃炎	1 (0.1)		1 (0.1)
出血性胃炎		1 (0.4)	1 (0.1)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.2)
胃腸障害	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.2)
歯肉炎		1 (0.4)	1 (0.1)
舌炎	2 (0.3)		2 (0.2)
吐血		1 (0.4)	1 (0.1)
痔核		1 (0.4)	1 (0.1)
口唇浮腫	1 (0.1)		1 (0.1)
メレナ	1 (0.1)		1 (0.1)
悪心	27 (3.4)	1 (0.4)	28 (2.7)
食道炎	1 (0.1)		1 (0.1)

	本剤単独 投与時	メトレキサ ートとの併 用試験(投与 52 週後)	合計
副作用の種類	発現件数 (%)		
歯周炎		2 (0.9)	2 (0.2)
逆流性食道炎	1 (0.1)		1 (0.1)
口内炎	27 (3.4)	11 (4.7)	38 (3.7)
舌障害	1 (0.1)		1 (0.1)
舌血腫		1 (0.4)	1 (0.1)
嘔吐	7 (0.9)		7 (0.7)
頬粘膜のあれ	2 (0.3)		2 (0.2)
胃十二指腸炎		1 (0.4)	1 (0.1)
口唇のひび割れ		1 (0.4)	1 (0.1)
口唇水疱		1 (0.4)	1 (0.1)
心窩部不快感	3 (0.4)		3 (0.3)
口腔粘膜びらん	1 (0.1)		1 (0.1)
肝胆道系障害			
肝機能異常	5 (0.6)		5 (0.5)
黄疸	1 (0.1)		1 (0.1)
肝障害	1 (0.1)		1 (0.1)
皮膚及び皮下組織障害			
脱毛症	6 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.7)
皮膚炎	1 (0.1)		1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)		1 (0.1)
皮膚乾燥	2 (0.3)		2 (0.2)
湿疹	6 (0.8)	3 (1.3)	9 (0.9)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)		1 (0.1)
紅斑	4 (0.5)		4 (0.4)
皮下出血		1 (0.4)	1 (0.1)
過角化	1 (0.1)		1 (0.1)
爪の障害		1 (0.4)	1 (0.1)
丘疹		1 (0.4)	1 (0.1)
光線過敏性反応	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.2)
痒疹	1 (0.1)		1 (0.1)
そう痒症	12 (1.5)	1 (0.4)	13 (1.3)
発疹	35 (4.4)	4 (1.7)	39 (3.8)
全身性皮疹	1 (0.1)		1 (0.1)
そう痒性皮疹	2 (0.3)		2 (0.2)
皮膚潰瘍	1 (0.1)		1 (0.1)
蕁麻疹	7 (0.9)		7 (0.7)
中毒性皮疹	1 (0.1)		1 (0.1)
顔面感覚鈍麻		1 (0.4)	1 (0.1)

	本剤単独 投与時	メトレキサ ートとの併 用試験(投与 52 週後)	合計
副作用の種類	発現件数 (%)		
筋骨格系及び結合組織障害			
背部痛	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.2)
側腹部痛		1 (0.4)	1 (0.1)
関節腫脹	1 (0.1)		1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)	2 (0.9)	3 (0.3)
筋肉痛	1 (0.1)		1 (0.1)
滑液嚢腫		1 (0.4)	1 (0.1)
腱炎		1 (0.4)	1 (0.1)
筋骨格系胸痛		1 (0.4)	1 (0.1)
腎及び尿路障害			
排尿困難	1 (0.1)		1 (0.1)
頻尿	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.2)
腎機能障害	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.2)
生殖系及び乳房障害			
バルトリン嚢腫		1 (0.4)	1 (0.1)
機能性子宮出血		1 (0.4)	1 (0.1)
月経障害		1 (0.4)	1 (0.1)
不規則月経	1 (0.1)	1 (0.4)	2 (0.2)
陰部そう痒症	1 (0.1)		1 (0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態			
無力症	1 (0.1)		1 (0.1)
悪寒	2 (0.3)		2 (0.2)
嚢胞		1 (0.4)	1 (0.1)
疲労	1 (0.1)		1 (0.1)
異常感	2 (0.3)		2 (0.2)
熱感	1 (0.1)		1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)		1 (0.1)
倦怠感	3 (0.4)	2 (0.9)	5 (0.5)
浮腫	2 (0.3)		2 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.3)	3 (1.3)	5 (0.5)
発熱	7 (0.9)	1 (0.4)	8 (0.8)
口渇	1 (0.1)		1 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症			
皮下血腫		1 (0.4)	1 (0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	本剤単 投与時	メトレキサートと の併用試験 (投与 52 週後)	合計
臨床検査値異常の種類	発現件数 (%)		
心血管系検査（酵素検査を除く）			
血圧上昇	6 (0.8)	3 (1.3)	9 (0.9)
酵素検査 NEC			
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	72 (9.0)	6 (2.6)	78 (7.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	119 (14.9)	5 (2.2)	124 (12.0)
消化管検査			
便潜血陽性	33 (4.1)	2 (0.9)	35 (3.4)
血液学的検査（血液型検査を含む）			
好塩基球数増加	5 (0.6)		5 (0.5)
白血球百分率数異常	1 (0.1)		1 (0.1)
好酸球数増加	22 (2.8)		22 (2.1)
ヘマトクリット減少	20 (2.5)	5 (2.2)	25 (2.4)
ヘモグロビン減少	24 (3.0)	6 (2.6)	30 (2.9)
リンパ球数減少	23 (2.9)	21 (9.1)	44 (4.3)
リンパ球数増加	1 (0.1)		1 (0.1)
単球数減少	3 (0.4)		3 (0.3)
単球数増加	5 (0.6)		5 (0.5)
好中球数減少	3 (0.4)		3 (0.3)
好中球数増加	2 (0.3)		2 (0.2)
血小板数減少	6 (0.8)		6 (0.6)
赤血球数減少	13 (1.6)	7 (3.0)	20 (1.9)
白血球数減少	8 (1.0)	7 (3.0)	15 (1.5)
白血球数増加	12 (1.5)	3 (1.3)	15 (1.5)
血小板数増加	4 (0.5)		4 (0.4)
リンパ球形態異常	2 (0.3)		2 (0.2)
肝胆道系検査			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	148 (18.5)	27 (11.6)	175 (17.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	132 (16.5)	27 (11.6)	159 (15.4)
抱合ビリルビン増加	6 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.7)
血中ビリルビン増加	8 (1.0)	1 (0.4)	9 (0.9)
血中コリンエステラーゼ減少*	4/547 (0.7)	1 (0.4)	5/779 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加*	86/547 (15.7)	16 (6.9)	102/779 (13.1)
総胆汁酸増加*	22/385 (5.7)		22/385 (5.7)
尿中ウロビリノーゲン増加	4 (0.5)		4 (0.4)
免疫学的及びアレルギー検査			
細胞マーカー増加		3 (1.3)	3/232 (1.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	本剤単独 投与時	メトレキサートと の併用試験 (投与 52 週後)	合計
臨床検査値異常の種類	発現件数 (%)		
脂質検査			
血中コレステロール増加	1 (0.1)		1 (0.1)
血中トリグリセリド減少*	1/53 (1.9)		1/53 (1.9)
血中トリグリセリド増加*	1/53 (1.9)		1/53 (1.9)
高比重リポ蛋白減少*	1/53 (1.9)		1/53 (1.9)
脂質増加*	1/53 (1.9)		1/53 (1.9)
代謝、栄養学的及び血液ガス検査			
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加		6 (2.6)	6/232 (2.6)
蛋白及び化学的検査 NEC			
α_1 グロブリン減少	1 (0.1)		1 (0.1)
α_1 グロブリン増加	1 (0.1)		1 (0.1)
α_2 グロブリン減少	1 (0.1)		1 (0.1)
β_2 ミクログロブリン増加	18 (2.3)	9 (3.9)	27 (2.6)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	59 (7.4)	13 (5.6)	72 (7.0)
血中アルブミン減少	3 (0.4)		3 (0.3)
血中アルブミン増加	1 (0.1)		1 (0.1)
総蛋白減少	7 (0.9)		7 (0.7)
総蛋白増加	1 (0.1)		1 (0.1)
β グロブリン異常	1 (0.1)		1 (0.1)
腎尿路系検査及び尿検査			
血中クレアチニン増加	3 (0.4)	3 (1.3)	6 (0.6)
血中尿素増加	38 (4.8)	11 (4.7)	49 (4.8)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.3)
尿中赤血球陽性	16 (2.0)	1 (0.4)	17 (1.7)
尿円柱	11 (1.4)		11 (1.1)
尿中白血球陽性	15 (1.9)	1 (0.4)	16 (1.6)
尿沈渣陽性	11 (1.4)		11 (1.1)
尿中蛋白陽性	16 (2.0)	2 (0.9)	18 (1.7)
水分、電解質及び無機質検査			
血中铁減少	24 (3.0)	19 (8.2)	43 (4.2)
血中カリウム増加*	1/53 (1.9)		1/53 (1.9)
総鉄結合能減少	3 (0.4)		3 (0.3)
不飽和鉄結合能増加	2 (0.3)		2 (0.2)

* 発現件数/ 対象例数 (%)

MedDRA/J (ver. 13.1)

本剤単独投与時：第Ⅱ相臨床試験（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）、第Ⅲ相臨床試験（比較試験、長期投与試験、トランスアミナーゼ試験）を集計。
（承認された用法及び用量以外で投与された症例を含む）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（参考）第Ⅲ相臨床試験（メトトレキサートとの併用試験）における副作用発現頻度

	投与 24 週後		投与 52 週後		計
	本剤+MTX 併用群 (0~24 週)	MTX 単剤群 ^{注1} (0~24 週)	本剤+MTX 併用群 (0~52 週)	MTX 単剤群⇒ 本剤+MTX 併用群 ^{注2} (29~52 週)	
安全性評価対象例数	164	88	164	68	232
副作用発現例数	85	29	107	29	136
副作用発現件数	190	57	317	57	374
副作用発現頻度 (%)	51.8	33	65.2	42.6	58.6
副作用の種類	発現件数 (%)				
感染症及び寄生虫症					
気管支炎	1 (0.6)		2 (1.2)		2 (0.9)
膀胱炎			1 (0.6)	1 (1.5)	2 (0.9)
胃腸炎	1 (0.6)		2 (1.2)		2 (0.9)
ウイルス性胃腸炎		1 (1.1)			
帯状疱疹	2 (1.2)	1 (1.1)	3 (1.8)		3 (1.3)
膿痂疹				1 (1.5)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	8 (4.9)	4 (4.5)	14 (8.5)	5 (7.4)	19 (8.2)
爪真菌症			1 (0.6)		1 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
骨髄炎			1 (0.6)		1 (0.4)
爪囲炎	2 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	1 (1.5)	3 (1.3)
咽頭炎	2 (1.2)		3 (1.8)		3 (1.3)
肺炎	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
急性腎盂腎炎			1 (0.6)		1 (0.4)
鼻炎	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
足部白癬			1 (0.6)		1 (0.4)
扁桃炎	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
全身性真菌症			1 (0.6)		1 (0.4)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）					
卵管癌		1 (1.1)			
子宮平滑筋腫			1 (0.6)		1 (0.4)
血液及びリンパ系障害					
貧血	3 (1.8)		5 (3.0)		5 (2.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
出血性素因				1 (1.5)	1 (0.4)
精神障害					
神経症			1 (0.6)		1 (0.4)
神経系障害					
認知症	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
浮動性めまい			1 (0.6)		1 (0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	投与 24 週後		投与 52 週後		
	本剤+MTX 併用群 (0~24 週)	MTX 単剤群 ^{注1} (0~24 週)	本剤+MTX 併用群 (0~52 週)	MTX 単剤群→ 本剤+MTX 併用群 ^{注2} (29~52 週)	計
副作用の種類	発現件数 (%)				
頭痛	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
嗅覚錯誤			1 (0.6)		1 (0.4)
傾眠	1 (0.6)		1 (0.6)	1 (1.5)	2 (0.9)
失神	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
眼障害					
角膜炎		1 (1.1)			
霧視				1 (1.5)	1 (0.4)
眼瞼そう痒症			1 (0.6)		1 (0.4)
心臓障害					
心不全		1 (1.1)			
動悸	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
咳嗽	2 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)		2 (0.9)
間質性肺疾患	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
鼻閉		1 (1.1)			
鼻漏	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
上気道の炎症	4 (2.4)	1 (1.1)	7 (4.3)	1 (1.5)	8 (3.4)
胃腸障害					
腹部不快感	4 (2.4)		5 (3.0)	3 (4.4)	8 (3.4)
腹部膨満			1 (0.6)		1 (0.4)
上腹部痛	2 (1.2)		4 (2.4)	1 (1.5)	5 (2.2)
アフタ性口内炎	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
口唇炎	2 (1.2)		2 (1.2)		2 (0.9)
結腸ポリープ			1 (0.6)		1 (0.4)
便秘	2 (1.2)		2 (1.2)		2 (0.9)
下痢	3 (1.8)	2 (2.3)	3 (1.8)		3 (1.3)
消化不良	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.5)	2 (0.9)
胃潰瘍	1 (0.6)		3 (1.8)		3 (1.3)
胃炎	3 (1.8)		3 (1.8)	1 (1.5)	4 (1.7)
出血性胃炎			1 (0.6)		1 (0.4)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)		1 (0.4)
胃腸障害			1 (0.6)		1 (0.4)
歯肉炎		1 (1.1)	1 (0.6)		1 (0.4)
吐血			1 (0.6)		1 (0.4)
痔核	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
悪心			1 (0.6)		1 (0.4)
歯周炎	1 (0.6)		2 (1.2)		2 (0.9)
口内炎	8 (4.9)	1 (1.1)	8 (4.9)	3 (4.4)	11 (4.7)
舌血腫	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	投与 24 週後		投与 52 週後		
	本剤+MTX 併用群 (0~24 週)	MTX 単剤群 ^{注1} (0~24 週)	本剤+MTX 併用群 (0~52 週)	MTX 単剤群→ 本剤+MTX 併用群 ^{注2} (29~52 週)	計
副作用の種類	発現件数 (%)				
胃十二指腸炎	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
口唇のひび割れ	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
口唇水疱			1 (0.6)		1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害					
脱毛症		1 (1.1)	1 (0.6)		1 (0.4)
皮膚炎		1 (1.1)			
湿疹	1 (0.6)		2 (1.2)	1 (1.5)	3 (1.3)
皮下出血	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
爪の障害			1 (0.6)		1 (0.4)
丘疹			1 (0.6)		1 (0.4)
光線過敏性反応				1 (1.5)	1 (0.4)
そう痒症			1 (0.6)		1 (0.4)
発疹		1 (1.1)	3 (1.8)	1 (1.5)	4 (1.7)
顔面感覚鈍麻	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害					
背部痛	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
側腹部痛			1 (0.6)		1 (0.4)
筋痙縮	1 (0.6)		1 (0.6)	1 (1.5)	2 (0.9)
滑液囊腫			1 (0.6)		1 (0.4)
腱炎	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
筋骨格系胸痛				1 (1.5)	1 (0.4)
腎及び尿路障害					
頻尿				1 (1.5)	1 (0.4)
腎機能障害			1 (0.6)		1 (0.4)
生殖系及び乳房障害					
バルトリン囊腫			1 (0.6)		1 (0.4)
機能性子宮出血			1 (0.6)		1 (0.4)
月経障害	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
不規則月経	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態					
囊胞			1 (0.6)		1 (0.4)
倦怠感	1 (0.6)		2 (1.2)		2 (0.9)
末梢性浮腫			3 (1.8)		3 (1.3)
発熱	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
傷害、中毒及び処置合併症					
皮下血腫			1 (0.6)		1 (0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	投与 24 週後		投与 52 週後		
	本剤+MTX 併用群 (0~24 週)	MTX 単剤群 ^{※1} (0~24 週)	本剤+MTX 併用群 (0~52 週)	MTX 単剤群→ 本剤+MTX 併用群 ^{※2} (29~52 週)	計
臨床検査値の異常の種類	発現件数 (%)				
心血管系検査（酵素検査を除く）					
血圧上昇	1 (0.6)		1 (0.6)	2 (2.9)	3 (1.3)
酵素検査 NEC					
β-N アセチルD グルコサミニダーゼ増加	3 (1.8)	1 (1.1)	5 (3.0)	1 (1.5)	6 (2.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.8)	1 (1.1)	5 (3.0)		5 (2.2)
消化管検査					
便潜血陽性	1 (0.6)		2 (1.2)		2 (0.9)
血液学的検査（血液型検査を含む）					
ヘマトクリット減少	3 (1.8)		5 (3.0)		5 (2.2)
ヘモグロビン減少	3 (1.8)		6 (3.7)		6 (2.6)
リンパ球数減少	12 (7.3)	6 (6.8)	18 (11.0)	3 (4.4)	21 (9.1)
好中球数増加		1 (1.1)			
血小板数減少		1 (1.1)			
赤血球数減少	5 (3.0)		7 (4.3)		7 (3.0)
白血球数減少	3 (1.8)		5 (3.0)	2 (2.9)	7 (3.0)
白血球数増加	3 (1.8)	2 (2.3)	3 (1.8)		3 (1.3)
肝胆道系検査					
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.5)	5 (5.7)	22 (13.4)	5 (7.4)	27 (11.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (9.1)	4 (4.5)	24 (14.6)	3 (4.4)	27 (11.6)
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
血中コリンエステラーゼ減少	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.4)	2 (2.3)	14 (8.5)	2 (2.9)	16 (6.9)
免疫学的及びアレルギー検査					
細胞マーカー増加	1 (0.6)	1 (1.1)	2 (1.2)	1 (1.5)	3 (1.3)
代謝、栄養学的及び血液ガス検査					
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	3 (1.8)	2 (2.3)	5 (3.0)	1 (1.5)	6 (2.6)
蛋白及び化学的検査 NEC					
β ₂ ミクログロブリン増加	5 (3.0)	2 (2.3)	7 (4.3)	2 (2.9)	9 (3.9)
尿中 β ₂ ミクログロブリン増加	8 (4.9)		10 (6.1)	3 (4.4)	13 (5.6)

	投与 24 週後		投与 52 週後		計
	本剤+MTX 併用群 (0~24 週)	MTX 単剤群 ^{注1} (0~24 週)	本剤+MTX 併用群 (0~52 週)	MTX 単剤群⇒ 本剤+MTX 併用群 ^{注2} (29~52 週)	
臨床検査値の異常の種類	発現件数 (%)				
腎尿路系検査及び尿検査					
血中クレアチニン増加	2 (1.2)		2 (1.2)	1 (1.5)	3 (1.3)
血中尿素増加	5 (3.0)		9 (5.5)	2 (2.9)	11 (4.7)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.6)		1 (0.6)		1 (0.4)
尿中赤血球陽性			1 (0.6)		1 (0.4)
尿中白血球陽性		1 (1.1)	1 (0.6)		1 (0.4)
尿中蛋白陽性	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.5)	2 (0.9)
水分、電解質及び無機質検査					
血中鉄減少	15 (9.1)	5 (5.7)	18 (11.0)	1 (1.5)	19 (8.2)

MedDRA/J (ver. 13.1)

MTX：メトトレキサート

注1：メトトレキサートにプラセボを併用した。

注2：メトトレキサート単剤群について、投与 29 週目以降、プラセボを本剤に切り替えた。

本剤の用法・用量は投与 29~32 週は 1 回 25mg1 日 1 回、投与 33~52 週は 1 回 25mg1 日 2 回とした。

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

「Ⅷ. -8. - (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）

4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用（抜粋）

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10~20%未満	1~10%未満	0.5~1%未満	0.5%未満
過敏症 ^{注)}		発疹、痒疹	湿疹、蕁麻疹	紅斑、光線過敏症反応

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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。

〈解説〉

健康成人男子を対象とした臨床薬理試験（高齢者における薬物動態試験）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 及び M2）の血漿中濃度のトラフ値がやや高く推移した一方、臨床試験（本剤単独投与の全試験）においては、有効性及び副作用発現率に差はなかった。しかし、第Ⅲ相試験（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つ

たこと、及び高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、造血機能及び免疫機能等）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した。

高齢者への投与にあたっては、患者の状態を観察しながら投与すること。

表 本剤 25mg 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

	被験者	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0→12} (μg・hr/mL)	t _{1/2} ^{注)} (hr)
未変化体	非高齢者	0.590±0.187	1.60±0.34	3.3±1.0	12.2±2.8	73.3±15.6
	高齢者	0.906±0.318	1.72±0.46	3.9±0.7	14.3±3.8	61.8±17.9
M1	非高齢者	0.489±0.153	0.537±0.185	3.3±1.5	5.58±1.76	43.5±13.1
	高齢者	0.634±0.180	0.637±0.181	0.6±1.5	6.52±1.82	43.4±10.6
M2	非高齢者	2.81±1.08	2.97±1.10	3.3±1.5	33.0±12.5	52.8±11.5
	高齢者	3.39±1.49	3.43±1.50	0.6±1.5	37.6±16.8	55.2±12.2

注) 最終投与後 168 時間までの血漿中濃度より算出。(平均値±SD、n=7)

表 年齢別の副作用発現率（本剤単独投与の全試験、メトトレキサートとの併用試験）

	単独投与試験 (投与 100 週後)	メトトレキサートとの併用試験 (投与 52 週後)
対象例数	798 例	232 例
65 歳未満	57.3% (352/614 例)	54.3% (101/186 例)
65 歳以上	59.8% (110/184 例)	76.1% (35/46 例)

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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。
〔ラット胚・胎児発生に関する試験で、催奇形性（心臓・大血管異常）、早期胎児死亡率の増加が、また、妊娠末期ラットの胎児動脈管に及ぼす影響を調べた試験で、胎児に動脈管収縮が認められている。〕
- 2) 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。〕

〈解説〉

1) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、20mg/kg 以上の投与で胎児に催奇形性（心臓・大血管異常）が、4mg/kg 以上の投与で早期胎児死亡率の増加が認められた。また、妊娠末期ラットの胎児動脈管に及ぼす影響を検討した試験において、3mg/kg 以上の投与で胎児に動脈管収縮が認められたことから設定した。

（「Ⅷ. -2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

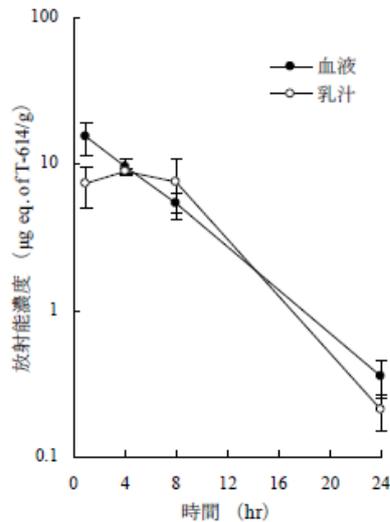
（「Ⅸ. -2. - (3) 生殖発生毒性試験」の項参照）

2) 哺育中ラットを用いた乳汁移行性試験において、本剤の乳汁中への移行が認められたことから設定した。

（「Ⅷ. -5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）

（「Ⅶ. -4. - (3) 乳汁への移行性」の項参照）

図 分娩後 14 日目の哺育中ラットにおける乳汁及び血液中濃度推移
 ^{14}C -イグラチモド (10mg/kg) 単回経口投与時



(平均値±SD、n=4)

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

〈解説〉

小児を対象とした臨床検討は行われていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 1) 臨床試験において、1日75mg投与群では1日50mg投与群に比べて臨床検査値異常の発現率が高かった。
- 2) 国内及び海外の臨床試験において、1日100mg以上の用量で汎血球減少症がそれぞれ1例発現し、海外の症例については死亡している。

〈解説〉

本剤を過量投与したときは、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。

健康成人男子を対象とした臨床薬理試験（高齢者における薬物動態試験）において、本剤を反復経口投与（1回25mg1日2回、14日間）したところ、未変化体、代謝物（M1及びM2）の半減期（ $t_{1/2}$ ）は43～73時間であったが、最終投与の24時間後に、高齢者（65歳以上）、非高齢者（65歳未満）ともに未変化体の血漿中濃度は C_{max} の約1/4に低下した。

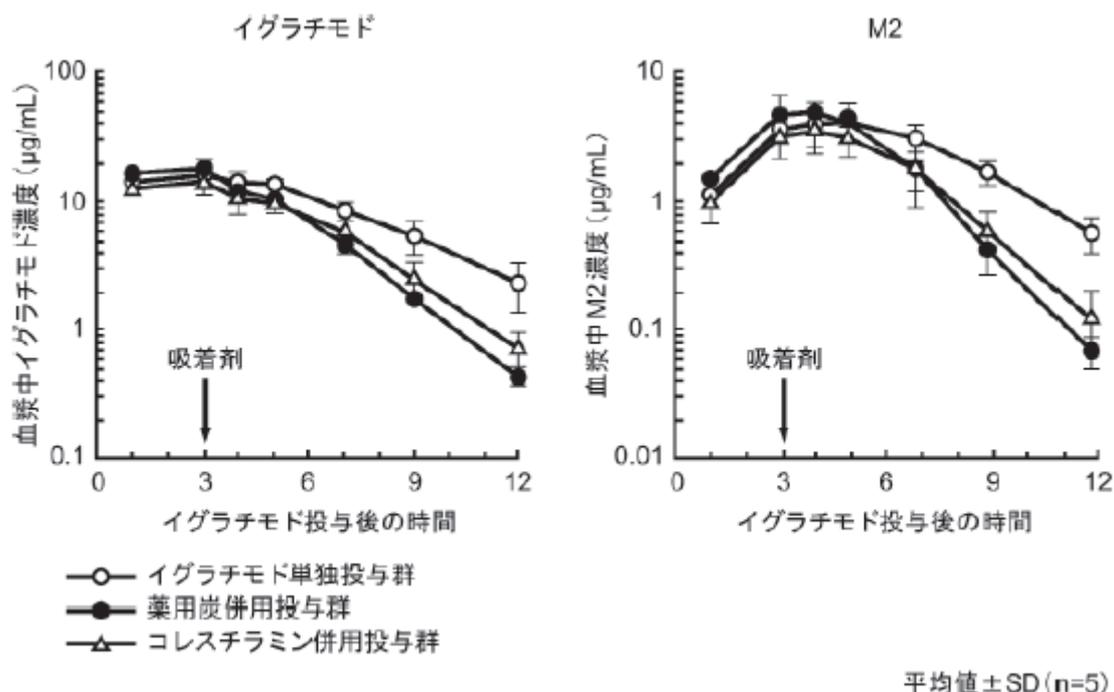
したがって、本剤は投与を中止することにより、未変化体の血漿中濃度は翌日には1/4に低下し、代謝物（M1及びM2）も3日後には半減すると考えられる。

〈参考〉動物におけるデータ

本剤の臨床使用において、過量投与や禁忌としている患者に投与された場合の対応策を探索する目的で、ラットを用いて血漿中薬物動態に及ぼす吸着剤併用投与の影響について検討した。

イグラチモド（10mg/kg）を単回経口投与した3時間後に吸着剤（薬用炭またはコレスチラミン）を経口投与した群は、イグラチモド単独投与群と比べて、イグラチモド及び代謝物（M2）の半減期（ $t_{1/2}$ ）の短縮及びAUCが低下する傾向が認められた。

本剤の臨床使用において、薬用炭及びコレステラミンを服用することにより、未変態及び M2 の体内からの消失を速めることが可能でであると考えられた。



1) 第Ⅱ相臨床試験（用量設定試験）において、1日 75 mg投与群では1日 50 mg投与群と比較して血液学的検査値、肝機能検査値及び腎機能検査値異常の発現率が高く、また、1日 75 mg投与群では重篤な副作用として、1例に肝機能異常、血小板数減少及び播種性血管内凝固が、1例に高度のメレナが認められた。全試験を通してみても、用量依存的に副作用発現率は増加しており、1日 75mg 以上で副作用のため中止に至った症例割合の増加が報告されている。

（「VIII. -4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照）

2) 国内及び海外の臨床試験において、1日 100mg^{註)} 以上を投与した症例で汎血球減少症がそれぞれ 1 例認められた。

（「VIII. -1. 警告内容とその理由」、「VIII. -5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII. -6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

注) 承認された用法・用量は、「通常、成人にはイグラチモドとして、1 回 25mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間以上経口投与し、それ以降、1 回 25mg を 1 日 2 回（朝食後、夕食後）に増量する。」である。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

〈解説〉

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから設定した。

（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」による記載）

15. その他の注意

- 1) *In vitro* 試験においてシクロオキシゲナーゼ-2 の阻害作用が認められている。また、マウスの培養線維芽細胞及びラットの炎症性滲出液においてプロスタグランジン E₂ の産生抑制が認められている。
- 2) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められている。
- 3) マウスを用いたがん原性試験において2年間経口投与したところ、70mg/kg 以上で悪性リンパ腫の発生率の増加及び雄の700mg/kg で腎細胞腺腫が認められている。しかし、ラットではがん原性は認められず、また本剤及びその代謝物に遺伝毒性は認められていない。
- 4) 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、3.75mg/kg 以上で光毒性が認められている。

〈解説〉

- 1) シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害及びプロスタグランジン (PG) 産生に対する作用を検討した非臨床試験の結果に基づき記載した。
 - ・COX 阻害作用を検討した *in vitro* 試験において、COX-1 活性に対してイグラチモドは 300 μg/mL の濃度まで阻害作用を示さなかったが、COX-2 活性に対しては 1~100 μg/mL で濃度の応じた阻害作用を示した。イグラチモドの COX-2 阻害作用の IC₅₀ 値は 7.9 μg/mL であり、インドメタシンの約 1/60 であった。
 - ・マウス培養線維芽細胞の PG 産生に対する作用を検討した *in vitro* 試験において、ブラジキニン刺激による PGE₂ 産生に対し、イグラチモドは 0.1, 1 及び 10 μg/mL で抑制作用を示した。その効力はインドメタシンの 1/10 以下であった。
 - ・ラット炎症性滲出液を用いて PG 産生に対する作用を検討した試験において、イグラチモドは炎症性滲出液中の PGE₂ 量を 1mg/kg 投与から減少させた。
 (「VIII. -2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. -5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII. -8. - (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
 (「VI. -2. (-2) -7) -②プロスタグランジン (PG) 産生に対する作用」の項参照)
- 2) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (投与量: 1, 3, 10 及び 30mg/kg) において、黄体数及び着床数の減少及び生存胎児数の減少が 10mg/kg 以上で認められたことから設定した。
 (「VIII. -2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. -5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII. -10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
 (「IX. -2. - (3) 生殖発生毒性試験」の項参照)
- 3) マウスを用いたがん原性試験 (投与量: 70, 200 及び 700mg/kg, 2年間投与) において、70mg/kg 以上の投与で悪性リンパ腫の発生率の増加及び雄の 700mg/kg で腎細胞腺腫が認められた。一方でラットを用いたがん原性試験 (投与量: 2.5, 8 及び 25mg/kg, 2年間投与) において、がん原性は認められなかったこと、また、本剤及びその代謝物に遺伝毒性は認められなかったことから設定した。
 また、本剤及びその代謝物に遺伝毒性は認められなかった。
 (「IX. -2. - (4) その他の特殊毒性」の項参照)
- 4) モルモットを用いた光毒性試験 (投与量: 1.5, 3.75, 7.5, 15 及び 30mg/kg) において、3.75mg/kg 以上で光毒性 (皮膚の紅斑) が認められ、臨床試験において、光線過敏症が 1 例認められていることから設定した。
 (「IX. -2. - (4) その他の特殊毒性」の項参照)

16. その他

該当しない

* 「使用上の注意」は改訂されることがありますので、最新添付文書も併せてご覧ください。

IX. 非臨床試験に関する項目

イグラチモ錠 25mg「あゆみ」は、ケアラム®錠 25mg と原薬、添加物及び製造方法・製造工場が同一である後発医薬品（オーソライズド・ジェネリック医薬品：AG）であるため、薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。本章における記載はケアラム®錠 25mg のインタビューフォームから引用した。

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

イグラチモの副次的薬理試験の成績を表に示す。

評価対象となる薬理作用	系統/ 動物種	投与方法	投与量* (mg/kg)	特記すべき所見	
中枢神経作用	自発運動に対する作用	ICR マウス	経口	0、100、300、1000	回転籠法により観察した自発運動に影響なし。
	抗痙攣作用	ICR マウス	経口	0、100、300、1000	電気ショック及びブストリキニーネ（1.5mg/kg）投与による痙攣に影響なし。
	痙攣協力作用	ICR マウス	経口	0、100、300、1000	ペンチレンテトラゾール（50mg/kg）誘発痙攣に対し協力作用なし、エノキサシン（200mg/kg）との併用により痙攣の誘発なし。
	睡眠増強作用	ICR マウス	経口	0、100、300、1000	ペントバルビタール（50mg/kg）投与による睡眠時間に影響なし。
	鎮痛作用	ICR マウス	経口	0、100、300、1000	0.7%酢酸投与によるライジング数を 100mg/kg 以上で軽度減少。
	正常体温に対する作用	Wistar/ST ラット	経口	0、100、300、1000	正常体温（直腸温）に影響なし。

*特にことわりがない限り単回投与

(3) 安全性薬理試験

イグラチモ及び活性代謝物 M1、M2 の安全性薬理試験の成績を表 1、2 に示す。

表 1 イグラチモの安全性薬理試験成績

評価対象となる組織	系統/ 動物種	投与方法	投与量* (mg/kg) 又は添加濃度	特記すべき所見
中枢神経系	ICR マウス	経口	0、30、100、300	一般症状及び行動に影響なし（Irwin 多次元観察法の変法）。
心血管系	Hartley モルモット	<i>in vitro</i>	0、1、3、10 μ g/mL	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）に影響なし。
	ビーグル犬	経口	0、30、100、300	血圧、心拍数及び心電図パラメータ（PR、QRS、QT、QTc）に影響なし。
呼吸系	ビーグル犬	経口	0、30、100、300	呼吸数及び血液ガス（酸素飽和度、酸素分圧、炭酸ガス分圧、重炭酸イオン濃度、余剰塩基、pH）に影響なし。
腎/泌尿器系	SD ラット	経口	0、30、100、300	尿量及び尿電解質排泄に対し、100mg/kg 以上で尿 pH 上昇、尿中総 K ⁺ 排泄増加、Na ⁺ /K ⁺ 比低下。300mg/kg で尿中総 Na ⁺ 排泄増加。
自律神経系	Hartley モルモット	<i>in vitro</i>	0、1、3、10 μ g/mL	摘出回腸の自律神経系作動薬（アセチルコリン、ヒスタミン、バリウム、セロトニン）による収縮に影響なし。
胃腸管系	ICR マウス	経口	0、30、100、300	腸管輸送能に影響なし。
	SD ラット	経口	0、30、100、300	胃粘膜に対し、300mg/kg で障害を誘発。
	SD ラット	十二指腸内	0、10、30、100、300	胃液分泌に対し、300mg/kg で胃液量及び酸産出量減少、酸度低下。
生殖器	SD ラット	<i>in vitro</i>	0、0.1、0.3、1、3、10 μ g/mL	摘出非妊娠子宮の自動運動を、0.3 μ g/mL 以上で抑制。

区. 非臨床試験に関する項目

評価対象となる組織	系統/ 動物種	投与方法	投与量* (mg/kg) 又は添加濃度	特記すべき所見
血液	SD ラット	経口	0、30、100、300	コラーゲンによる血小板凝集に影響なし。
肝臓	HepG2 肝癌細胞ヒト	<i>in vitro</i>	0、100 μ g/mL	48 時間培養で LDH の遊離増加なし
	肝細胞ヒト	<i>in vitro</i>	0、3、30 μ mol/L	ドナー3 例の凍結肝細胞を用いた 14 日間の長期培養において、30 μ mol/L まで XTT 法によるバイアビリティに影響なし。 AST (GOT)、ALT (GPT) 及び LDH の遊離増加なし。 AST (GOT) 及び ALT (GPT) の総活性の増加なし。
	肝細胞ヒト	<i>in vitro</i>	0、3、30 μ mol/L	ドナー3 例の凍結肝細胞を用いた 14 日間の長期培養において、ドナー1 例の細胞で 3 及び 30 μ mol/L で AST (GOT) mRNA 発現量が培養 7 日目に一過性に上昇。ALT (GPT) mRNA 発現量に影響なし。
	肝細胞ヒト	<i>in vitro</i>	0、30 μ mol/L	AST (GOT) mRNA の発現量の上昇がみられた 1 例の凍結肝細胞を用いた 14 日間の培養において、10 日目に AST (GOT) の総活性が一過性に上昇。ALT (GPT) 活性には影響なし。
	BALB/c マウス	経口	0、100mg/kg×2 回	TNF α (3.3 μ g/kg) 静脈内投与との併用投与後 8 時間に採血を行った結果、AST (GOT)、ALT (GPT) 及び ALP の増加なし。
	SD ラット	経口	0、300mg/kg/day 6 週	投与開始後 1、3 日、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週及び 6 週後に肝機能検査を実施した結果、AST (GOT) 及び ALT (GPT) の増加はみられず、ALP は減少。 1 及び 4 週後の肝臓の組織学的検査でも異常なし。
	日本白色種 ウサギ	経口	0、20mg/kg/day 10 週	投与開始後 1~10 週後の肝機能検査値 [AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 γ -GTP 及び総ビリルビン] の変動に影響なし。また、終了時における肝臓の肉眼的観察及び肝臓重量に異常なし。

*特にことわりがない限り単回投与

表 2 活性代謝物 M1、M2 の安全性薬理試験成績

評価対象となる組織	系統/ 動物種	投与方法	代謝物	投与量* (mg/kg) 又は添加濃度	特記すべき所見
心血管系	Hartley モルモット	<i>in vitro</i>	M1	0、0.3、1、3 μ g/mL	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) に影響なし。
			M2	0、1、3、10 μ g/mL	
	ビーグル犬	静脈内	M2	0、3、10、30	血圧、心拍数及び心電図パラメータ (PR、QRS、QT、QTc) に影響なし。
呼吸系	ビーグル犬	静脈内	M2	0、3、10、30	呼吸数及び血液ガス (酸素飽和度、酸素分圧、炭酸ガス分圧、重炭酸イオン濃度、余剰塩基、pH) に影響なし。
肝臓	HepG2 肝癌細胞ヒト	<i>in vitro</i>	M1	0、100 μ g/mL	48 時間培養で LDH の遊離増加なし。
			M2	0、100 μ g/mL	
	肝細胞ヒト	<i>in vitro</i>	M1	0、10 μ mol/L	ドナー3 例の凍結肝細胞を用いた 14 日間の長期培養において、XTT 法によるバイアビリティに影響なし、AST (GOT)、ALT (GPT) 及び LDH の遊離増加なし。
			M2	0、30 μ mol/L	
	肝細胞ヒト	<i>in vitro</i>	M1	0、10 μ mol/L	ドナー3 例の凍結肝細胞を用いた 14 日間の長期培養：3、7、10 及び 14 日目の AST (GOT) 及び ALT (GPT) の mRNA 発現量に影響なし。
			M2	0、30 μ mol/L	ドナー3 例の凍結肝細胞を用いた 14 日間の長期培養：ドナーの 1 例の細胞で AST (GOT) mRNA 発現量が培養 7 日目に一過性に上昇。ALT (GPT) mRNA 発現量には影響なし。

*特にことわりがない限り単回投与

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

イグランチモド及び代謝物の単回投与毒性試験の成績を表 1、2 に示す。

表 1 イグランチモドの単回投与毒性試験成績

動物種	投与方法	概略の致死量* (mg/kg)		特記すべき所見
		雄	雌	
SD ラット	経口	>5,000	5,000	死亡例に体重減少、小腸の腸重積。
	静脈内	139		死亡例に強直性痙攣、消化管粘膜の暗赤色化又は血液様内容物。
	皮下	>4,000、<5,000		2,000mg/kg以上で体重増加抑制又は減少、腎障害(腎盂炎、腎盂腎炎)。 5,000mg/kgで消化管障害(潰瘍)。
ビーグル犬	経口	>2,000		2,000mg/kgで嘔吐、体重減少、摂餌量減少。
カニクイザル	経口	>2,000		2,000mg/kgで嘔吐、黄疸、体重減少、摂餌量減少。

*概略の致死量：被験物質を大量、単回投与した時の毒性徴候と動物の死亡発現から求められるおおよその最小致死量

表 2 代謝物の単回投与毒性試験成績

動物種	投与方法	代謝物	概略の致死量* (mg/kg)	
			雄	雌
SD ラット	静脈内	M1	>250、≤ 300	>200、≤ 250
		M2	200	
		M3	>100	
		M4	>100	
		M5	>100	

*概略の致死量：被験物質を大量、単回投与した時の毒性徴候と動物の死亡発現から求められるおおよその最小致死量

(2) 反復投与毒性試験

イグランチモド及び活性代謝物 M2 の反復投与毒性試験の成績を表 1、2 に示す。

表 1 イグランチモドの反復投与毒性試験成績

動物種	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見
SD ラット (雄、雌)	3ヵ月	経口	0、10、30、100、300、1000	10	30mg/kg 以上で体重増加抑制、消化管障害に関連する血液学的及び血液化学的検査値の変動。 100mg/kg 以上で便潜血、胃又は小腸のびらん、腎臓尿路上皮の過形成。 300mg/kg 以上で腎障害(腎乳頭壊死)又は消化管障害(胃及び小腸潰瘍)によると思われる死亡例、総ビリルビンの増加傾向。 1ヵ月の休薬による回復性試験では、いずれの変化も回復又は回復傾向を示した。
SD ラット (雄、雌)	6ヵ月	経口	0、1、3、10、30、100	3	10mg/kg 以上で胃又は小腸のびらん、消化管障害及び腎障害に関連する血液学的及び血液化学的検査値の変動。 30mg/kg以上で便潜血。 100mg/kg で体重増加抑制、腎盂炎、総ビリルビンの増加傾向。1 例を切迫屠殺(腎盂炎及び膀胱炎による一般状態悪化のため)。 2ヵ月の休薬による回復性試験では、いずれの変化も回復又は回復傾向を示した。

動物種	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見
カニクイザル (雄、雌)	3ヵ月	経口	0、5、25、125	5	25mg/kg 以上で嘔吐、軟便、下痢、貧血並びに総ビリルビン、BUN 及びクレアチニンの増加。125mg/kg で体重減少、食欲低下、便潜血、黄疸、直腸にごく軽度の変化（陰窩の拡張、陰窩内に細胞残渣の存在）。1ヵ月の休薬による回復性試験では、いずれの変化も回復又は回復傾向を示した。
カニクイザル (雄、雌)	12ヵ月	経口	0、2、10、50	2	10mg/kg 以上で貧血、総ビリルビン、BUN 及びクレアチニンの増加。50mg/kg で嘔吐、軟便、下痢、体重減少、食欲低下、便潜血。2ヵ月の休薬による回復性試験では、いずれの変化も回復した。

表 2 活性代謝物 M2 の反復投与毒性試験成績

動物種	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見
SD ラット (雄、雌)	1ヵ月	静脈内	0、1、3、10、 30	10	30mg/kg で体重増加抑制、尿量増加傾向、腎乳頭部尿路上皮の過形成、腎盂粘膜下組織及び膀胱粘膜下組織の細胞浸潤。1ヵ月の休薬による回復性試験では、いずれの変化も回復した。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験¹⁴⁾

イグラチモドの 1、3、10 及び 30mg/kg を雄 SD ラットに交配前 9 週間及び交配期間を含む剖検前日まで、雌 SD ラットには交配前 15 日から妊娠 7 日まで経口投与した。

雄の 30mg/kg で体重増加抑制及び摂水量の減少がみられたが、交尾能に影響はみられなかった。雌では 10mg/kg 以上で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、30mg/kg で着床率の減少、早期胎児死亡率の増加、生存胎児体重の減少及び骨化遅延がみられた。以上から、親動物の一般毒性学的無毒性量は雄 10mg/kg、雌 30mg/kg であり、生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は雄 30mg/kg、雌 3mg/kg、次世代の発生に関する無毒性量は 3mg/kg であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験¹⁴⁾

①イグラチモドの 4、20 及び 100mg/kg を妊娠 SD ラットの胎児の器官形成期に経口投与した。20mg/kg 以上で母動物に体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少が、100mg/kg で妊娠期間の延長及び哺育行動不良がみられた。胎児については、4mg/kg 以上で早期胎児死亡率の増加及び骨化遅延が、20mg/kg 以上で生存胎児体重の減少、骨格変異及び内臓異常（心臓・大血管異常）の増加がみられ、催奇形性が認められた。出生児については、4mg/kg 以上で体重増加抑制及び骨化遅延（4 日齢児）が、100mg/kg で生存出生児数及び生存率の減少並びに行動異常がみられた。出生児の生殖能力検査では、20mg/kg 以上で黄体数の減少が、100mg/kg で交尾動物数及び生存胎児数の減少がみられた。以上から、母動物の一般毒性学的無毒性量は 4mg/kg、母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 20mg/kg、次世代の発生に関する無毒性量は 4mg/kg 未満であった。また、追加試験としてイグラチモドの 1、2、4mg/kg 妊娠 SD ラットの胎児の器官形成期に経口投与した。胎児及び出生児についてはいずれの投与量においても影響はみられなかったことより、次世代の発生に関する無毒性量は 2mg/kg であった。

②イグラチモドの 1、3 及び 10mg/kg を妊娠 NZW ウサギの胎児の器官形成期に経口投与した。3mg/kg 以上で母動物に体重増加抑制又は体重減少が、10mg/kg で摂餌量及び摂水量の軽度減少並びに流産数の増加傾向がみられた。胎児については、10mg/kg で早期及び後期胎児死亡率の増加、生存胎児体重の減少傾向並びに骨化遅延がみられた。以上から、母動物の一般毒性学的無毒性量 1mg/kg、母動物の生殖に及ぼす影響及び次世代の発生に関する無毒性量は 3mg/kg であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験¹⁴⁾

イグラチモドの 2、14 及び 100mg/kg を妊娠 SD ラットの周産期及び授乳期に経口投与した。2mg/kg 以上で母動物に妊娠期間の延長が、14mg/kg 以上で分娩途中の死亡が、100mg/kg で摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられた。出生児については、100mg/kg で生存出生児数及び生存率の減少、体重増加抑制及び骨化遅延（4 日齢児）がみられた。以上から、母動物の一般毒性学的無毒性量は 2mg/kg、母動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 2mg/kg 未満、次世代の発生に関する無毒性量は 14mg/kg であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験を実施した。いずれの試験結果も陰性であり、イグラチモドに遺伝毒性はみられなかった。

また、代謝物（M1、M2、M3、M4 及び M5）について細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験を実施した結果、いずれの試験も陰性であり、代謝物に遺伝毒性はみられなかった。

2) がん原性試験

①マウス混餌投与がん原性試験

B6C3F₁ マウスにイグラチモドの 70、200 及び 700mg/kg を 2 年間混餌投与し、がん原性を検討した。悪性リンパ腫が雌雄ともに 70mg/kg 以上で増加した。悪性リンパ腫による死亡はイグラチモド投与群及び対照群ともに投与 79 週以降に高率に認められ、多くは対照群と同様に follicular center cell 型のリンパ腫であった。また、悪性リンパ腫発生例の脾臓から、同系統の無処置高齢マウスで見られるものと同型の内在性 ecotropic、N-tropic マウス白血病ウイルスが検出されたことから、マウスがん原性試験でみられた悪性リンパ腫は、マウス白血病ウイルスに起因した高齢期の B6C3F₁ マウスに好発する腫瘍と考えられ、マウスに特有の現象と考えられた。また、700mg/kg の雄の生存例に腎細胞腺腫がみられた。腎細胞腺腫の発生はイグラチモドのプロスタグランジン産生抑制作用に基づく腎障害による、持続的な組織の障害と再生に起因するものと考えられた。

②ラット混餌投与がん原性試験

イグラチモドの 2.5、8 及び 25mg/kg を F344 ラットに 2 年間混餌投与し、がん原性を検討した。がん原性は認められなかった。

3) 抗原性試験

試験管内直接抗グロブリン試験、ラット及びサル 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験で得られた血清の抗体価測定並びにモルモット能動的全身性アナフィラキシー（ASA）試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験を実施した。いずれの試験結果も陰性であり、イグラチモドに抗原性はみられなかった。

また、代謝物 M2 の試験管内直接抗グロブリン試験は陰性であった。

4) 依存性試験

ラット身体依存性試験では、イグラチモドに身体依存性形成能はみられず、中枢神経抑制型（バルビタール型）及びオピオイド型（モルヒネ型）薬物に対する交差依存性もみられなかった。

5) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）との併用によるラット反復経口投与毒性試験

雌 SD ラットにイグラチモド（3、30、100mg/kg）と NSAID のナプロキセン（10mg/kg）、ロキソプロフェン（4mg/kg）又はインドメタシン（2mg/kg）を 2 週間併用経口投与し、NSAID 併用による毒性の増強作用を検討した。NSAID との併用により、イグラチモドの 30mg/kg 以上で消化管障害に起因すると考えられる変化（貧血等）の増強傾向がみられた。2 週間の休薬後には 100mg/kg とロキソプロフェンの併用で軽度の脾臓重量体重比の増加が残存したのみで、その他の変化は全て回復した。

6) 胎児動脈管に及ぼす影響¹⁵⁾

妊娠 SD ラットの妊娠 21 日にイグラチモドの 0.3、1、3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与し、投与 6 時間後の胎児動脈管に対する作用について検討した。3mg/kg 以上で動脈管内径及び内径比（動脈管内径/主肺動脈内径）が陰性対照群と比較して減少し、胎児動脈管に対する収縮作用が認められた。

7) 光毒性試験

イグラチモドの 1.5、3.75、7.5、15 及び 30mg/kg を Hartley 雌モルモットに単回経口投与し、投与後 1 時間から背部皮膚に UVA を約 3 時間 (約 10J/cm²) 照射して光毒性を検討した。イグラチモドの 3.75mg/kg 以上で光毒性がみられた。

また、代謝物 M2 の 1.5 及び 7.5mg/kg を Hartley 雌モルモットに単回静脈内投与し、光毒性を検討した。代謝物 M2 の 1.5mg/kg 以上で光毒性がみられた。

8) 光アレルギー性試験

イグラチモドの 1.5、15 及び 30mg/kg を Hartley 雌モルモットに 1 日おきに 5 回経口投与し、投与後 1 時間から背部皮膚に UVA を約 3 時間 (約 10J/cm²) 照射して感作した。いずれの投与量でも光アレルギー性はみられなかった。

また、代謝物 M2 のモルモット静脈内投与光アレルギー性試験では、光アレルギー性はみられなかった。

9) 消化管及び腎臓に及ぼす影響 (ウサギ反復経口投与毒性試験)

消化管及び腎臓に対する障害作用を検討するため、NZW ウサギにイグラチモドの 10 及び 30mg/kg を 3 週間反復経口投与した。10mg/kg でクレアチニンの増加がみられた。さらに、30mg/kg で体重、摂餌量及び摂水量の減少、胃潰瘍並びに BUN 及びクレアチニンの増加がみられ、ウサギ反復経口投与試験においてもラット及びサルと同様に消化管及び腎臓に対する影響が認められた。

10) メトトレキサート (MTX) との併用によるラット反復経口投与毒性試験

雌 SD ラットにイグラチモドの 10 及び 30mg/kg と MTX の 7.5 及び 25mg/kg/週を 1 ヶ月間併用経口投与し、MTX 併用による毒性の増強作用を検討した。イグラチモドの 10mg/kg と MTX の 7.5mg/kg/週の併用群では、併用による影響はみられなかった。MTX の 7.5mg/kg/週以上で単独群及び併用群のいずれにも、MTX の骨髄抑制作用に起因すると考えられる網赤血球数の増加、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少又は平均赤血球容積の増加がみられた。イグラチモドの 10mg/kg と MTX の 25mg/kg/週の併用群、並びにイグラチモドの 30mg/kg と MTX の 7.5mg/kg/週の併用群では骨髄有核細胞数の減少が、イグラチモドの 30mg/kg と MTX の 25mg/kg/週の併用群では骨髄有核細胞数の減少及び骨髄の造血低下がみられた。しかし、これら骨髄有核細胞数の減少や骨髄の造血低下は軽度な変化であり、末梢血の検査では MTX 単独群と比較して貧血の増強はみられず、イグラチモドとの併用により MTX の骨髄毒性が著しく増強することはなかった。併用による新規な毒性の発現はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100錠（PTP）

7. 容器の材質

ポリプロピレン、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ケアラム[®]錠 25mg

同 効 薬：ブシラミン、ペニシラミン、サラゾスルファピリジン、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、メトトレキサート、タクロリムス水和物、レフルノミド 等

9. 国際誕生年月日

2012年6月29日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2022年8月15日

承認番号：30400AMX00393000

11. 薬価基準収載年月日

2022年12月9日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
イグラチモド錠 25 mg 「あゆみ」	129297801	3999031F1051	622929701

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) あゆみ製薬（株）社内資料：安定性試験
- 2) あゆみ製薬（株）社内資料：無包装状態の安定性試験
- 3) Hara, M. et al. : Mod. Rheumatol., 17, 1 (2007) [AYM220704]
- 4) Hara, M. et al. : Mod. Rheumatol., 17, 10 (2007) [AYM220705]
- 5) 山本哲也ら：薬理と治療, 35, 561 (2007) [AYM220709]
- 6) Tanaka, K. et al. : Rheumatology, 42, 1365 (2003) [AYM220710]
- 7) 山本真理ら：薬理と治療, 35, 551 (2007) [AYM220711]
- 8) 浦田紀子ら：薬理と治療, 35, 571 (2007) [AYM220706]
- 9) あゆみ製薬（株）社内資料：マウス遅延型足蹠浮腫反応に対する抑制効果
- 10) Aikawa, Y. et al. : J. Neuroimmunol., 89, 35 (1998) [AYM220708]
- 11) あゆみ製薬（株）社内資料：薬理作用
- 12) あゆみ製薬（株）社内資料：高齢者の薬物動態
- 13) あゆみ製薬（株）社内資料：蛋白結合
- 14) あゆみ製薬（株）社内資料：生殖発生毒性試験
- 15) あゆみ製薬（株）社内資料：ラット胎児動脈管に及ぼす影響

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



2022年12月
(B-22AYM)