

衛研発 第 3049 号
平成 12 年 10 月 27 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名 プログラフ顆粒 0.2mg、同 1mg

一般名 タクロリムス水和物

申請者名 藤沢薬品工業株式会社

申請年月日 平成 11 年 9 月 28 日

薬効分類名 399 (他に分類されない代謝性医薬品)

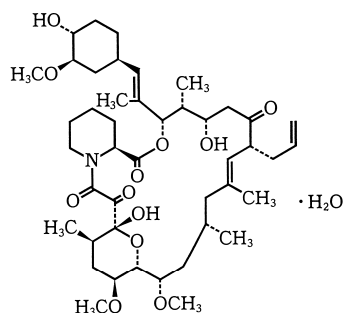
申請区分 剤型追加に係る医薬品 1 - (7)

化学構造式

分子式 $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量 822.05

構造式



化学名

(日本名) (-)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ [22.3.1.0^{4,9}] オクタコサ-18-エン-2,3,10,16-テトラオン 水和物

(英名) (-)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-

4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 10 月 27 日作成

販売名 プログラフ顆粒 0.2mg、同 1mg
一般名 タクロリムス水和物
申請者名 藤沢薬品工業株式会社
申請年月日 平成 11 年 9 月 28 日

審査結果 本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、承認して差し支えないと判断する。

効能・効果 肝移植における拒絶反応の抑制
骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
腎移植における拒絶反応の抑制
< 効能・効果に関連する使用上の注意 >
骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

用法・用量 肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。
以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒

絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が 20ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 顆粒を使用するにあたっては、次の点に留意すること。
 - 1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。(顆粒のカプセルに対する C_{max} 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08 ; 「薬物動態」の項参照)
 - 2) 顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上 0.5mg カプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。
 - 3) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動が見られた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (2) 骨髄移植時では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10~20ng/mL とすること。
- (3) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25%以上上昇した場合には、本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (4) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。

審査報告（１）

平成 12 年 9 月 20 日

1. 申請品目

- [販売名] プログラフ顆粒 0.2mg、同 1mg
- [一般名] タクロリムス水和物
- [申請年月日] 平成 11 年 9 月 28 日
- [申請者] 藤沢薬品工業株式会社
- [剤型・含量] 顆粒剤：1 包 100mg 中タクロリムス水和物として 0.204mg（タクロリムスとして 0.2mg）（プログラフ顆粒 0.2mg）及び 1 包 500mg 中タクロリムス水和物として 1.02mg（タクロリムスとして 1mg）（プログラフ顆粒 1mg）を含む
- [申請時の効能・効果]
- ・肝移植における拒絶反応の抑制
 - ・骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
 - ・腎移植における拒絶反応の抑制
- [申請時の用法・用量]
- 肝移植の場合
通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。
- 骨髄移植の場合
通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。
また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
- 腎移植の場合
通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。
維持量は 1 日量 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。
- [特記事項] カプセル剤の承認：0.5mg 製剤 平成 8 年 4 月 16 日
1mg 製剤、5mg 製剤 平成 5 年 4 月 2 日
- [備考] 本申請は昭和 55 年 5 月 30 日薬発第 698 号、別表 2-(1)、医療用

医薬品(7)に定められた剤型追加にかかわる医薬品(既承認薬品等と有効成分、投与経路、効能・効果、用法・用量が同一であるが、剤型、含量が異なる医薬品)としての申請(以下剤型追加申請)である。剤型追加申請として承認されるには、生物学的同等性が成立することが要求される。本剤の場合は本審査報告で詳述されるように薬物動態パラメータを指標とした生物学的同等性が成立しなかったため、臨床効果を含めて生物学的同等性を審査し、専門に関わる委員と協議することとなった。

2. 提出された資料及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

タクロリムスは、藤沢薬品が開発した新規構造のマクロライド系免疫抑制剤であり、放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物をその起原としている。タクロリムスの作用機序は、細胞内でタクロリムス結合たんぱく質と結合することにより、カルシニューリンの作用を抑制し T 細胞からの分化・増殖因子産生をメッセンジャーRNA への転写レベルで抑制することと考えられている。タクロリムスのカプセル剤は 1993 年 4 月、我が国で「肝移植における拒絶反応の抑制」を効能・効果として世界で初めて承認されて以来、現在、世界 36 カ国で承認され、うち 29 カ国で肝、腎、心移植等における拒絶反応あるいは骨髄移植における移植片対宿主病 (GVHD) の抑制を効能・効果として発売されている。

小児にとってカプセルの服用は困難を伴う場合がある上、服用量自体も少ないことから現行のカプセル剤では用量調整が難しく小児用製剤の開発が強く要望されていた。また、成人においても、血中濃度をモニタリングしながら mg/kg での投与量調整が行われており、現行のカプセル剤の最小量 (0.5mg) 以下の微量調整用製剤の開発が必要となってきた。これらの要望に応えるため、1 包中にタクロリムスとして 1 mg 又は 0.2mg を含有する顆粒剤を開発するに至った。本顆粒剤は欧米では患者が顆粒剤自体になじみが薄いことなどの理由により開発が中止されている。

ロ. 規格及び試験方法に関する資料

本剤の規格は、ほぼ類似した処方承認されたプログラフカプセルの規格を参考とし、実測値及び安定性試験結果に基づき設定されている。なお、プログラフ顆粒は、カプセル剤では として %添加されている が除かれていること及び の の量が多いことの 2 点においてプログラフカプセルと異なっている。

本剤の規格として、含量、性状、確認試験、類縁物質、含量均一試験、溶出試験及び粒度が設定されている。

プログラフ顆粒 1mg とプログラフカプセル 1mg を用いて、昭和 57 年 5 月 31 日薬審 452 号「承認事項一部変更承認申請に係る生物学的同等性に関する試験の取り扱いについて」

に従い、健常人を対象とした生物学的同等性試験の代わりとして溶出試験を実施し、試験成績が提出された。試験に使用した pH1.2、4.0 及び 6.5 の 3 溶出液において、いずれも顆粒からのタクロリムスの溶出は速やかであった。カプセル剤の溶出性と顆粒剤の溶出性を比較したとき、両剤の溶出性は、上記通知に示された同等性判定基準に適合し、生物学的に同等であると申請者は主張した。

これに対して、審査センターは、本通知は、作用緩和な成分のみを有効成分とする場合あるいは剤型の変更内容が軽微な（例えば賦形剤の変更が 5%以内など）場合には、健常人を対象とした生物学的同等性試験の代わりに溶出試験を実施することで差し支えないとするものであり、本ケースにこの通知を適用し、同等性を判定することは適当でないと判断した。

申請者は長期保存試験における結果をもとに含量低下率を統計的に予測し、予測された含量低下率を基に含量規格の下限値を設定した。審査センターは含量下限値の予測が現実の長期保存試験の結果により支持されるか否について申請者に確認を求めている。

八．安定性に関する資料

プログラフ顆粒 0.2mg 及び 1mg について長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 ヶ月）、加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び苛酷試験（温度（50℃、3 ヶ月）、湿度（25℃、相対湿度 84%、3 ヶ月）、光（白色蛍光灯 1000 ルクス、50 日及びケミカルランプ 24 時間）及び極端な温度変更（-20℃、1 ヶ月、40℃、1 ヶ月、2 サイクル））が実施された。

長期保存試験において、経時的に生成する分解物は、プログラフカプセルと同様の であり、また 36 ヶ月の試験中に含量が僅かに低下した。また加速試験において が僅かに増加し、 %程度の含量の低下と の生成を認めたと が認められたが、他の試験項目に変化はなかった。これらの試験結果及び苛酷試験の結果を併せ本剤は室温で少なくとも 36 ヶ月は安定であると考えられた。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

プログラフ顆粒と同カプセルの生物学的同等性についてヒト及びカニクイザルに関する資料が提出されている。審査センターはこれらの資料を検討した結果、プログラフ顆粒はプログラフカプセルとの生物学的同等性は検証されていないと結論した。以下に詳述する。

生物学的同等性を示すために申請者が提出したヒトでの試験は次の 3 試験である。（ト項参照）

- 1.カプセル剤から顆粒剤へ切り換えた腎移植患者における血中濃度の比較（第 相試験）
- 2.カプセル剤から顆粒剤へ切り換えた肝移植患者における血中濃度の比較（第 相試験）
- 3.海外における健常人を対象とした生物学的同等性試験（参考資料）

腎移植患者を対象とした試験は腎移植後 6 ヶ月以上を経過し、プログラフカプセルを 12 週以上投与され、腎機能など全身機能の安定した患者 9 例を解析対象として実施され、プ

ログラフカプセルからプログラフ顆粒へ切り換えた際の両製剤の体内動態が比較・検討された。両剤を経口投与したときのカプセル剤に対する顆粒剤の薬物速度論パラメータ比を求めると、 C_{max} 比及び AUC_{0-12h} 比はそれぞれ 1.18 ± 0.50 及び 1.08 ± 0.51 であった。申請者は、両剤のどちらかの製剤が高い血中濃度を示す傾向は認められなかったとし、また被験者間でパラメータ比には大きなバラツキが存在するため、そのバラツキに比べれば両剤の薬物動態パラメータには大きな差はないと考えられると主張した。

肝移植患者を対象とした試験は生体部分肝移植後、プログラフカプセル 4 週間以上投与され、肝機能など全身機能が安定している患者 4 例を解析対象として実施され、プログラフカプセルからプログラフ顆粒へ切り換えた際の両製剤の体内動態が比較・検討された。両剤を経口投与したときのカプセル剤に対する顆粒剤の薬物速度論パラメータ比を求めると、 C_{max} 比及び AUC_{0-12h} 比はそれぞれ 1.58 ± 0.93 及び 1.18 ± 0.49 であった。申請者は、腎移植の場合と同様、両剤のどちらかの製剤が高い血中濃度を示す傾向は認められなかったとし、また被験者間でパラメータ比には大きなバラツキが存在するため、そのバラツキに比べれば両剤の薬物動態パラメータには大きな差はないと考えられると主張した。

審査センターは、腎移植及び肝移植患者を対象とした両試験結果において、顆粒剤とカプセル剤で認められた薬物動態の差は個体間あるいは個体内変動を凌ぐものではないと考えられる可能性はあるが、タクロリムスの血中動態の個人差が極めて大きく、これら試験からは両剤の生物学的同等性は検証できていないと判断した。

また、海外で実施された 30 名の健常者を対象とした生物学的同等性試験は、プログラフ顆粒 1mg 及び同カプセル 1mg を $\quad\quad\quad$ で 5mg 単回経口投与することにより実施された。顆粒剤投与時の C_{max} 及び AUC はカプセル剤投与時のそれらよりそれぞれ約 20%高かった。薬物動態パラメータ比を統計学的処理した結果、同一製剤間では C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-} の対数値の平均の差の 90%信頼区間は、生物学的同等性の規定範囲と一般的に認識されている $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲内であった。一方、顆粒剤とカプセル剤を比較した場合は、顆粒剤の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-} は高値を示し、それらのパラメーター比の 90%信頼区間はそれぞれ 115.2 ~ 131.1、108.2 ~ 127.8 及び 107.4 ~ 126.2 であった。これらの結果から申請者は本試験からは生物学的同等性を検証することは出来なかったと結論した。本試験に関連して、静脈に持続注入された AUC_{0-} の値を基に吸収率 F 値を算出したところ、患者によってはカプセル剤投与時に F 値は高値を示すこともあるものの、平均としては顆粒剤投与時の F 値の方が大きいことが示された。

審査センターは顆粒剤投与時の方が高い F 値を示す理由を尋ねた。これに対して申請者は、その理由は不明であるが、本試験は一晩絶食下の被験者に対してカプセル剤又は顆粒剤を投与した試験であり、十分に制御された条件下の試験であるので、顆粒剤とカプセル剤のわずかな差が見出されたものと考えられると回答したにとどまった。

動物を用いた両剤の生物学的同等性試験はカニクイザル 12 匹を用いて実施された。本試験の検出力は低かったものの、 C_{max} 及び AUC_{0-72h} における両剤の平均値の差は 10%以内

であり有意差を認めなかったため、両剤はほぼ同等性が認められると判断されると申請者は主張した。しかしながら審査センターは、本試験の検出力が 0.15~0.16 と著しく低かったことから、きわめてバラツキが大きく精度の低い試験であり、生物学的同等性は検証できていないと判断した。

全血中タクロリムス濃度と薬物動態パラメータの関係が、国内及び国外試験成績を用いて検討されている。国内腎移植患者にプログラフ顆粒を投与したときの全血中タクロリムス濃度のトラフ値 (C_{12h}) は、 C_{max} あるいは AUC_{0-12h} と良好な相関関係を示すことが、対象症例数は少ないものの示唆された。また健常者にプログラフ顆粒を投与した海外試験では、 C_{12h} 値は C_{max} 及び AUC_{0-} と良好な相関関係を示し、相関係数 r はそれぞれ 0.799 及び 0.971 であった。これらの結果からカプセル剤と同様、顆粒剤を投与した場合においても全血中本薬濃度のトラフ値から C_{max} 及び AUC は推定可能と考えられた。

以上より、審査センターは申請者が両剤の生物学的同等性を立証するために提出した薬物動態試験では、バラツキが大きく同等性を検証できていないか（国内 2 臨床試験及びサルを用いた試験）あるいはむしろカプセル剤より顆粒剤が高い血中濃度を示しており（海外参考試験）薬物動態の観点からは両剤の生物学的同等性を検証できなかったと判断した。ただし、顆粒剤においてもカプセル剤と同様に患者に投与したときのタクロリムス血中トラフ値から薬物動態パラメータが推定可能であること、個々の患者に対する本剤の用量はタクロリムス血中トラフ値を測定し、最終的に決定されることを考慮し、臨床試験における臨床効果を指標にして顆粒剤とカプセル剤とが同等であるか否かを評価すべきであると審査センターは判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（１）提出された資料の概略

1) 腎移植に対する国内臨床試験

（１）第 相腎移植切り換え試験 （へ項参照）

腎移植後6ヵ月以上経過し全身状態の安定した患者を対象に、タクロリムスのカプセル剤を4週間内服後本剤に切り換えて4週間投与し、その有効性及び安全性を検討した（1995年5月～10月）。本剤は、切り換え直前のカプセル剤と同一の用法・用量で投与された。試験に組み入れられた10例中、カプセル剤投与中の拒絶反応のために本剤が投与されなかった1例を除く9例（平均年齢38.2歳（25～51））が解析対象となった。本剤投与中の血中トラフ値は、切り換え直前のカプセル剤投与時と同様のレベルで安定した推移を示し、本剤投与中に拒絶反応は認められず、血清クレアチニンは安定していた。

（２）第 相腎移植切り換え試験

腎移植後6ヵ月以上経過しタクロリムスのカプセル剤を12週間以上服用している全身状態の安定した患者を対象に、カプセル剤から本剤に切り換えて12週間投与し、その有効性

及び安全性を検討した(1997年1月~1998年10月)。本剤は、切り換え直前のカプセル剤と同一の用法・用量で投与された。治験に組み入れられた10例(平均年齢34.2歳(11~56))が解析対象となった。10例中9例は切り換え直前のカプセル剤と同じ用法・用量で本剤は投与され、1例は血中濃度調節のために増量された。カプセル剤から本剤へ切り換えることにより血中濃度が大きく変動した症例は認められなかった。また、本剤へ切り換え後も血清クレアチニンの値は安定していた。また、本剤切り換え後も拒絶反応は認められなかった。

(3) 第 相腎移植プライマリー試験 (へ項参照)

腎移植患者に対するプライマリー治療として本剤を12週間投与した際の有効性、安全性を検討する試験を行った(1996年10月~1998年9月)。原則として移植2日前より本剤0.15mg/kgを12時間毎に経口投与した。また、術後血流再開後、タクロリムス注射液0.1mg/kgで24時間持続点滴静注を行い、内服可能となった後に速やかに本剤へ切り換えた。タクロリムスの血中トラフ値を移植後10日まで20ng/mL、移植後10~90日15ng/mL、移植後90日以降10ng/mLを目安に本剤の投与量を調節した。血清クレアチニンが25%上昇した場合には本剤の投与量を減量した。他の免疫抑制剤としてステロイド剤のみを併用した。拒絶反応の程度は、拒絶反応なし、軽度(ステロイドパルス療法にて軽快するもの)、中等度(ステロイドパルス療法以外の拒絶反応治療を必要とするもの)、重篤(移植腎の機能が廃絶)の4段階で評価した。治験に組み込まれた23例のうち、解析対象は17例(平均年齢30.1歳(8~50)、生体腎移植15例、死体腎移植2例)であった(解析対象外:本剤未投与2例、治験薬以外の薬剤投与4例(うち1例は治験実施計画書逸脱例))。症例判定委員会判定では、拒絶反応は生体腎移植15例中2例、腎障害は生体腎移植15例中5例、死体腎移植2例中1例に認められた。生体腎移植2例に急性拒絶反応(Banff分類(Kidney Int 44:411, 1993))を認めた(1例Grade Ia、1例Grade で機能廃絶)。担当医判定では、拒絶反応は生体腎移植15例中7例(軽度4例、中等度2例、重篤1例)に認めた。移植12週後の血清クレアチニン値は、生体腎では1.5 mg/dL以下5例、1.6~3.0mg/dL 9例、3.1 mg/dL以上1例、死体腎では1.6~3.0mg/dL 2例であった。

2) 肝移植に対する国内臨床試験

(1) 第 相肝移植切り換え試験 (へ項参照)

生体部分肝移植後、タクロリムスのカプセル剤を4週間以上投与され、移植肝機能等の全身状態が安定している3歳以上の症例を対象にカプセル剤と同一の用法・用量で本剤の切り換えを行い4週間投与した際の有効性及び安全性を検討する試験を行った(1995年8月~1996年2月)。治験の組み入れ症例6例のうち、解析対象は5例(平均年齢8.5歳(4~13))であった(1例は本剤未投与)。切り換え前のカプセル剤と同一の用法・用量で本剤が投与された症例は3例であった。1例が急性拒絶反応を発症し、本剤の投与を中止し、カプセル剤へ切り換え、増量するとともに併用療法が行われた。残りの2例は、肝炎発症、血清クレアチニン上昇等により用量の変更が行われた。1例は本剤投与中に拒絶反応を発症

し投与が中止された。

(2) 第 相肝移植切り換え試験

生体部分肝移植後、タクロリムスのカプセル剤を 12 週間以上投与され、移植肝機能等の全身状態が安定している症例を対象にカプセル剤と同一の用法・用量で本剤の切り換えを行い、12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する試験を行った(1997 年 2 月～1998 年 10 月)。治験に組み入れられた症例 6 例のうち治験実施計画書逸脱のため 1 例除外され、5 例(平均年齢 18.4 歳(3～64))が解析対象となった。5 例中 4 例で本剤の用量が変更された(血中濃度調節のため増量又は減量各 1 例、拒絶反応軽快による減量 1 例、ウイルス感染による減量 1 例)。本剤投与中の血中濃度は、5 例全例において安定した推移を示した。本剤へ切り換え 12 週後又は投与中止時に拒絶反応は発現しなかった。

(3) 第 相肝移植プライマリー試験

生体部分肝移植に対するプライマリー治療として本剤を 12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した試験を行った(1997 年 1 月～1998 年 4 月)。患者の状態に応じ、移植前日又は当日より本剤の経口投与又はタクロリムスの静脈投与(1 回 0.1mg/kg を 24 時間で点滴静注)を行った。静脈投与の場合には経口投与である本剤の切り換えを速やかに行った。経口投与の用法・用量は 1 回 0.15mg/kg を標準として 1 日 2 回経口投与した。投与量は、血中トラフ値を指標に適宜増減した。他の免疫抑制剤はステロイド剤のみとした。拒絶反応の程度は、拒絶反応なし、軽度(ステロイドパルス療法にて軽快するもの)、中等度(ステロイドパルス療法以外の拒絶反応治療を必要とするもの)、重篤(移植肝の機能が廃絶)の 4 段階で評価した。治験の組み入れ 8 例のうち 7 例(平均年齢 2.1 歳(0～6 歳))が解析対象となった(1 例は静注投与中に肝機能障害を来したため本剤未投与)。5 例は本剤で治療開始し、2 例は静注剤で治療開始後、本剤へ切り換えられた。拒絶反応は 7 例中 4 例 5 件(軽度 4 件、中等度 1 件)に認められたが、いずれもステロイドパルス療法、又は本剤の増量にて消失、あるいは軽快した。移植後 12 週あるいは投与中止の時点で 7 例全例が生着しており、その時点での肝機能は、総ビリルビン：正常値上限の 1.25 倍以下 6 例、2.5 倍以上 1 例、AST (GOT)：正常値上限の 1.25 倍以下 3 例、1.25～2.5 倍 3 例、2.5 倍以上 1 例、 γ -GTP：正常値上限の 1.25 倍以下 5 例、2.5 倍以上 2 例であった。

3) 第 相骨髄移植プライマリー試験

血縁者間の同種骨髄移植患者における移植後 100 日までの本剤の急性 GVHD 予防効果及び安全性を検討する試験を行った(1996 年 12 月～1998 年 10 月)。原則として本剤の経口投与を行うが、患者の状態により経口投与が困難な場合にはタクロリムスの静脈内投与(初期量 0.05mg/kg を 24 時間持続、上限 0.10mg/kg/日)を行い、本剤の経口投与に速やかに切り換えた。血中トラフ値及び血清クレアチニン値により本剤の投与量の増減を行った(上限は 0.30mg/kg/日)。ステロイド、メトトレキサートの併用は可とした。急性 GVHD の評価は Thomas の基準(N Eng J Med 292:895, 1975)を用い、慢性 GVHD の評価は Shulman らの基準(Am J Med 69:204, 1980)により行った。治験の組み入れ症例のうち 1 例が静脈

内投与中の有害事象による本剤未投与により除外され、11例が安全性解析対象、9例（平均年齢20.6歳（9～50））が有効性解析対象となった（安全性解析対象のうち2例は有害事象のため移植早期に本剤投与中止）。主要組織適合性抗原は9例中8例が完全一致、1例は1座不一致であった。安全性解析対象11例のうち6例は移植100日以内に本剤の投与を中止（有害事象3例、GVHD1例、原疾患再発疑い1例、taper off 1例）、5例は移植後101日以降も投与を継続した（1例は肝機能障害のため中止、4例はtaper offにて中止）。有効性解析対象9例のうち本剤投与中に急性GVHDを発症したのは6例であった（grade I/3例/3例、発現時期中央値28.5日、範囲13～50日）。急性GVHDを発症した6例中2例はステロイドパルス療法、3例はステロイド剤、1例はシクロスポリンの投与が行われ、本剤は中止1例、増量2例、継続3例であった。移植後95日目に軽度の慢性GVHDを1例に認めた。移植後100日の時点で9例全例が生存し、原疾患の再発は認めなかった。移植後101日以降に投与中止、終了となった5例はその時点で全例生存し原疾患の再発は認められなかった。

（2）審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【顆粒剤の必要性について】

実地医療上におけるタクロリムスの顆粒剤の必要性について審査センターは申請者に尋ねた。

国内の生体部分肝移植において小児患者（16歳未満）の占める割合は79.4%（国内19施設の347例におけるタクロリムスのカプセル剤の市販後調査の中間集計結果）で、また2歳未満は41.8%を占めていた。日本骨髄移植推進財団による1993年1月～1999年9月に実施された非血縁者間同種骨髄移植2237例中16歳未満の症例は26.6%を占めていた（日本骨髄移植推進財団：非血縁者間移植の状況 http://www.jmdp.or.jp/data/toukei/ recip_stat.html）。国内の肝移植に対する切り換え第 相試験 における切り換え直後、あるいは投与量変更直後の本剤の投与量（5例、年齢4～13歳、体重18.6～20kg）は0.8～2.4mg/日であった。小児の移植患者ではカプセル剤の内服が困難な症例も存在し、また現行のカプセル剤は最小用量が0.5mgであるため用量調節が難しい場合も想定される。

一方、成人患者を対象とした国内の移植後6ヵ月以上経過した腎移植に対する切り換え第 相試験 における本剤の切り換え時の投与量（9例、年齢25～51歳、体重48.5～75kg）は1～6mg/日（2mg以下は5例）であった。また、骨髄移植において移植後数週間～数ヵ月より免疫抑制剤を徐々に減量し投与を終了するtaper offが行われている（Bone Marrow Transplant 24:1053, 1999）。国内の骨髄移植に対する本剤の初回投与の第 相試験 では、11例中（16歳以上6例、9～14歳5例）4例（成人3例、小児1例）で、taper offの過程で1回投与量として0.2mg又は0.4mgへの減量が行わ

れた。成人患者においても長期投与が必要な腎、肝移植の維持用量の減量や骨髄移植時の taper off が行われているため、現行のカプセル剤の最小用量以下の微量調整が容易な顆粒剤の必要性があると考えられる。

現時点では、カプセル製剤でタクロリムス 0.5mg 未満の用量調節を行う際にはカプセルを割って患者に投与を行っている。小児患者への投与及び成人患者に対する減量の際には顆粒剤は投与量の微量調節が可能であること及び現行のカプセル剤を割って投与する場合の煩雑さを考慮すると顆粒剤である本剤の必要性は高いと考えられると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

【生物学的同等性及び用法・用量について】

へ項において詳述したように、薬物動態パラメータを指標とする限り本剤の生物学的同等性をカプセル剤との間で検証することは出来なかった。従って、審査センターは申請者に対して臨床試験で確認された有効性及び安全性の観点から両剤の生物学的同等性に関する申請者の考察を求めるとともに、その考察に基づき本剤の用法・用量がカプセル剤と同一で差し支えないとする根拠について説明を求めた。

これに対し、申請者は以下 1) ~ 3) の回答を行った。

1) 国内切り換え試験での有効性及び安全性について

国内の切り換え試験において同一の用法・用量でのカプセル剤から顆粒剤へ切り換え後（第相（4週間）、第相（12週間））の有効性及び安全性（有害事象）は、腎移植に対する試験（第相試験）：9例、血清クレアチニンの推移は両剤で安定しており、拒絶反応は認められず、カプセル剤1例で心電図異常発現、臨床検査値異常はカプセル剤で1例4件（赤血球減少、色素量減少、血清クレアチニン上昇、尿素窒素上昇、各1件）、顆粒剤で1例1件（尿蛋白）、第相試験）：10例、血中トラフ値及び血清クレアチニン値は両剤で安定しており、また拒絶反応は認められず、顆粒剤で1例にMg低下、カプセル剤で3例4件の感染症を認めた（感冒、インフルエンザ様症状、带状疱疹、上気道炎、各1件）、肝移植に対する試験（第相試験）：5例、顆粒剤の5例中1例に中等度の拒絶反応を認めた。カプセル剤2例5件に有害事象（不眠症、いらいら感、振戦、高血圧、脱毛、各1件）、臨床検査値異常はカプセル剤2例4件（尿酸上昇、尿素窒素上昇、Mg低下、アミラーゼ上昇、各1件）及び顆粒剤3例19件（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇、 γ -GTP上昇、各3件、尿酸上昇2件、LDH上昇、血清クレアチニン上昇、尿素窒素上昇、Mg上昇、K上昇、各1件）、感染症は顆粒剤3例（CMV肝炎、肝炎、上気道炎、各1例）、第相試験）：5例、顆粒剤5例の血中トラフ値の推移は安定していた、カプセル剤1例で軽度の拒絶反応を認めしたが、顆粒剤では認めず、有害事象はカプセル剤3例3件（下痢1件、アトピー性皮膚炎2件）及び顆粒剤1例1件（腹痛）、臨床検査値異常はカプセル剤2例2件（トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、各1件）、顆粒剤3例5件（血小板減少、K上昇、コレステロ

ール上昇、各 1 件、白血球減少 2 件) 感染症は顆粒剤 2 例 2 件(嘔吐下痢症、上気道炎、各 1 件)であった。国内の腎臓、肝臓移植を対象とした同一の用法・用量でのカプセル剤から顆粒剤への切り換え試験では、顆粒剤へ切り換え後もタクロリムスの血中トラフ値を一定に維持することが可能で、有効性、安全性はほぼ同様の成績であった。

2)国内プライマリー試験でのタクロリムスのカプセル剤と顆粒剤の有効性及び安全性について

タクロリムスの静注用製剤とカプセル剤、あるいは顆粒剤を同一の用法・用量で腎臓、肝臓及び骨髄移植の初回治療に用いた国内臨床試験においてカプセル剤と顆粒剤の有効性及び安全性の比較を行った。その結果下記に示すように、腎移植、生体肝移植、骨髄移植を対象とした国内臨床試験では、タクロリムスの顆粒剤とカプセル剤を同一の用法・用量で投与した際の有効性及び安全性はほぼ同様であると考えられた。

腎移植(ステロイドを併用)

・カプセル剤(公表論文:移植 29:614, 1994)

解析対象:70 例(平均年齢 36.9 歳(17~58) 試験期間 12 週間) うち有効性解析対象 69 例

有効性:カプセル剤/ステロイド剤/他の免疫抑制剤との併用が行われた症例:16 例(主に拒絶反応のため) 拒絶反応(委員会判定):25 例、生着率:生体腎移植 39/39 例、死体腎移植 26/30 例、3 ヶ月時点での生存例 66/69 例(死因は感染症 2 例、動脈瘤破裂 1 例) 腎障害(移植後 3 ヶ月間の血清クレアチニン値 25%以上の上昇):19 例、カプセル剤の投与中止例:14 例(拒絶反応 3 例、副作用 8 例、死亡 3 例)

安全性:因果関係を否定できない随伴症状:70 例中 51 例 109 件(主なもの高血糖 22 例、腎障害 19 例、胸痛等の心症状 13 例、腹部膨満・腸管運動障害 10 例) 臨床検査値異常変動:70 例中 33 例(主なもの血清 K 上昇 18 例、尿酸上昇 13 例) 感染症:70 例中 16 例

・顆粒剤

解析対象:17 例(平均年齢 30.1 歳(8~50) 試験期間 12 週間)

有効性:顆粒剤/ステロイド剤/他の免疫抑制剤との併用が行われた症例:3 例(治験実施計画書からの逸脱 1 例、拒絶反応 2 例) 拒絶反応(委員会判定):2 例、生着率:生体腎移植 14/15 例、死体腎移植 2/2 例、3 ヶ月あるいは投与中止時点で 17 例全例生存、腎障害:6 例、顆粒剤の投与中止例:4 例(副作用 2 例、拒絶反応 1 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例) 移植後 3 ヶ月あるいは投与中止時点で全例生存

安全性:因果関係が否定できない事象:17 例中 9 例 15 件(主なもの腎障害 6 件、心電図異常 3 件、胸痛・熱感・ほてり各 2 件) 全有害事象 17 例中 11 例 27 件、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動 17 例中 14 例 62 件(主なもの血清クレアチニン上昇 7 例、尿素窒素上昇 7 例、尿糖陽性 6 例、血清 K 上昇 5 例) 全臨床検査値異常変動 17

例中 17 例 98 件、感染症 4 例

生体肝移植（ステロイドを併用）

- ・カプセル剤（公表論文：今日の移植 5:103, 1992）

解析対象：15 例（年齢中央値 3 歳（8 ヶ月～15 歳）試験期間 12 週間、うち 8 例は術後数日間シクロスポリン静注、その後タクロリムスの静注剤へ変更）

有効性：拒絶反応は認めず、全例生着、カプセル剤の中止 2 例（感染症のため）移植後 3 ヶ月時点での生存例 13/15 例

安全性：因果関係が否定できない随伴症状：15 例中 5 例 11 件（主なもの振戦 4 例）臨床検査値異常変動 15 例中 5 例 9 件（主なもの尿素窒素上昇 4 例、血清 K 上昇 3 例）感染症 8 例

- ・顆粒剤

解析対象：7 例（平均年齢 2.1（0～6 歳）試験期間 12 週間）

有効性：拒絶反応 4 例、拒絶反応に対してステロイドパルス療法 4 例、その他の免疫抑制剤との併用 1 例を行った。観察期間中央値が移植後 84 日の時点（17～89 日）で全例生着を認めた。顆粒剤投与中止 2 例（有害事象のため 1 例、転院のため 1 例）

安全性：因果関係が否定できない事象 7 例中 4 例 4 件（白質脳症、下痢、食欲不振、嘔吐、各 1 件）全有害事象 5 例 5 件、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動 7 例中 5 例 15 件（主なもの血清 P 低下 4 例、Mg 低下 3 例）全臨床検査値異常変動 6 例 50 件、感染症 3 例

骨髄移植（移植初期にステロイド、メトトレキサートを併用）

- ・カプセル剤（シクロスポリンとの第 相
比較試験のタクロリムス群（公表論文：今日の移植 11:649, 1998））

解析対象：67 例（平均年齢 30.4 歳（3～52 歳）試験期間：移植後 100 日）67 例中 10 例は静注剤のみ、17 例は静注剤からカプセル剤へ移行、有効性評価対象は 66 例（投与開始後、除外基準違反のため 1 例を有効性評価より除外）

有効性：急性 GVHD66 例中 31 例（grade I / / 20 例/5 例/2 例/4 例）慢性 GVHD66 例中 2 例、66 例中 65 例が造血回復（白血球数 1,000/ μ L 以上、好中球数 500/ μ L 以上、血小板数 5×10^4 以上）

タクロリムスの投与中止例：27 例（有害事象 17 例、感染症 1 例、GVHD1 例、原疾患再発 1 例、血中濃度維持困難 1 例、その他 6 例）

安全性：因果関係が否定できない有害事象 67 例中 21 例 37 件（主なもの血圧上昇 11 例、しびれ 3 例、HUS（溶血性尿毒症候群）/血栓性血小板減少性紫斑病 3 例）因果関係が否定できない臨床検査値異常 67 例中 46 例 157 件（主なもの血清クレアチニン上昇 28 例、尿素窒素上昇 28 例、血清 K 上昇 22 例、血糖上昇 14 例、Mg 低下 10 例）感染症 33 例

・顆粒剤

解析対象：11例（平均年齢20.6歳（9～50歳）試験期間：移植後100日）うち5例はタクロリムスの静注剤から顆粒剤へ移行、有効性解析9例（有害事象のため早期に顆粒剤中止2例）

有効性：急性GVHD9例中6例（grade I/ 3例/3例）、慢性GVHD9例中1例、9例全例が造血回復

顆粒剤の投与中止・終了：6例（3例有害事象、GVHD1例、原疾患悪化1例、taper off1例）移植後100日以降の9例の経過は5例 taper offにより顆粒剤終了、その他4例は原疾患再発による死亡、肝機能異常、HUSにて死亡及びGVHD悪化により顆粒剤の投与を中止した。

安全性：因果関係が否定できない事象；移植後100日以内11例中2例3件（振戦、間質性肺炎、HUS）移植後101日以降5例中1例1件、全有害事象：移植後100日以内11例中6例14件、移植後101日以降5例中1例4件、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動：移植後100日以内11例中9例35件（主なものMg低下5例、血清クレアチニン上昇4例、尿素窒素上昇4例）移植後101日以降4例中1例1件、全臨床検査値異常変動：移植後100日以内11例中11例75件、移植後101日以降4例中2例2件、移植後100日以内の感染症11例中7例

3) 顆粒剤とカプセル剤の用法・用量、効能・効果を同一とする根拠についての申請者の見解

海外での健常人を対象としたカプセル剤と顆粒剤のクロスオーバー試験

結果より、顆粒剤のカプセル剤に対する C_{max} 及びAUCの比が1より高く、両剤の生物学的同等性は検証できなかった。この試験結果より、両剤の薬物動態パラメータを同一にするには、顆粒剤の用量をカプセル剤より減量することも一つの方策として考えられたが、以下の理由により臨床的に顆粒剤とカプセル剤の用法・用量を同一とすることが妥当であると申請者は判断した。

腎移植に対する第 相切り換え試験 において、顆粒剤がカプセル剤より高い血中濃度を示す一定の傾向は認められず、また個体間、個体内で血中濃度のバラツキが大きいため、用量を1～2割減量する意義は小さく、また、本剤の効能から考えて減量により十分な血中濃度が得られない場合、拒絶反応やGVHDが発症する危険性が高まると考えられたこと、

同一の用法・用量で行った臨床試験において顆粒剤とカプセル剤の有効性及び安全性はほぼ同様と考えられたこと、

タクロリムスを実際に投与する際には、血中トラフ濃度のモニタリングにより投与量を調節するため、顆粒剤を投与時に血中濃度が高くなる症例を認めても頻回の血中濃度測定による速やかな投与量の調整により重篤な副作用の発現を予防することが可能と考えられたこと。

審査センターは、申請者の回答を了承し、両剤間で、薬物動態パラメータを指標とした生物学的同等性は検証されていないものの、本剤においては、トラフ値をモニタリングし投与量を調節して投与する限り、臨床的な有効性安全性の観点からカプセル剤と生物学的に同等であると見なして差し支えないと判断した。ただし、顆粒剤はカプセル剤と薬物動態学的な見地からは生物学的同等性が検証されていないため、同一用量間での両製剤間における切り換え、あるいは両製剤の併用時にタクロリムスの血中濃度の低下、あるいは上昇を来し、拒絶反応や有害事象の発症が懸念される。従って使用上の注意において顆粒剤とカプセル剤は生物学的同等性（薬物動態学）は検証されておらず、両製剤の切り換え時、あるいは併用時の十分な注意喚起を行う必要があると審査センターは判断した。

【使用上の注意に関する記載について】

カプセル剤と顆粒剤である本剤の生物学的同等性（薬物動態学）は認められていないため、カプセル剤から本剤に切り換えて投与する場合等、想定される投与方法における本剤の使用上の留意点について審査センターは申請者に尋ねた。

顆粒剤の使用が想定される対象患者として カプセル剤の内服が困難なため既存のカプセル剤を割って投与されている乳幼児症例及び 既存のカプセル剤の最小用量（0.5mg）以下での用量調整が必要な場合（腎移植等の継続的な維持用量の継続的減量及び骨髄移植の治療後期の taper off）で、カプセル剤から顆粒剤、あるいはその逆、あるいは併用への切り換えが考えられる。 、 いずれの場合も用量の調節は、血中濃度測定（トラフ値）により行われるが、特にカプセル剤と顆粒剤の併用、あるいは切り換え時には血中濃度測定による注意が必要と考えられる。このため、顆粒剤の適応となる症例及びカプセル剤と顆粒剤の切り換え等に対して注意喚起を行う目的で、本剤の使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意に“(1) 顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない（顆粒のカプセルに対する C_{max} 及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08; 「薬物動態」の項参照）。2) 顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上 0.5mg カプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。3) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動が見られた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。” の記載を行うと申請者は回答した。

審査センターは、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意への追加の記載について申請者の回答を了承したが、カプセル剤と顆粒剤の切り換え、あるいは併用に際しての注意喚起をより強調する必要があると判断し、カプセル剤と顆粒剤の生物学的同等性（薬物動態学）が認められていないことを警告の欄に記載する必要性について申請者に尋ねた。

その結果、“顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認す

ること。「薬物動態」の項参照)を警告として記載すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(臨床検査値の欠測などの試験計画からの逸脱等)があったが、審査センターとしてはその報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、ある医療機関において、治験契約が締結されていない施設において治験が行われていた症例が2例あり、当該症例についてGCP不適合とされ、申請資料から削除されることとなった。また、試験計画からの逸脱している症例があったがGCP不適合とはせず、審査センターとしては承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の点より申請の用法・用量、効能・効果にて本剤を承認して差し支えないと判断した。

本剤とカプセル剤を同一の用法・用量で投与し、血中濃度測定を行い、注意深く用量調節を行った場合には両剤の安全性及び有効性は同等であると判断できること、顆粒剤が導入されることにより既存のカプセル剤の内服が困難な乳幼児患者や既承認のカプセル剤の最小用量(0.5mg)以下での用量調整が必要な場合に本剤は有用であると判断されること。

本剤と既承認のカプセル剤の生物学的同等性(薬物動態学)が認められていない点について、添付文書等にカプセル剤と本剤の切り換え及び併用時の投与に関する十分な注意喚起が行われたと判断されること。

審査報告(2)

平成 12 年 10 月 27 日

販売名	プログラフ顆粒 0.2mg、同 1mg
一般名	タクロリムス水和物
申請年月日	平成 11 年 9 月 28 日
申請者	藤沢薬品工業株式会社

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 本剤の有用性について

既承認の FK506 のカプセル剤の内服が困難な乳幼児患者やカプセル剤の最小用量(0.5mg 以下)での用量調節が困難な場合に、顆粒剤である本剤の有用性は認められるとの一致した見解が専門委員より出された。

2) 本剤の有効性及び安全性について

海外での健常人を対象とした生物学的同等性試験では、本剤と既承認のカプセル剤の薬物動態学的同等性は認められていない。国内の腎及び肝移植を対象としたカプセル剤から本剤への切り替え試験及び腎、肝、骨髄移植に対する初回治療の試験成績より、カプセル剤と同一の用法・用量において血中濃度測定を行い、注意深く用量調節を行った場合の本剤の有効性、及び安全性は認められるとの一致した見解が専門委員より出された。

3) カプセル剤と本剤の切り替え及び併用時の投与に関する注意喚起について

本剤とカプセル剤は薬物動態学的に同等でないため、使用上の注意の警告及び用法・用量に関する使用上の注意におけるカプセル剤と本剤の切り替え及び併用時の投与に関する注意喚起の内容は妥当であるとの意見が専門委員より出された。本剤とカプセル剤の切り替え、併用及び小児への投与(本剤は小児患者に投与される機会が多いことが予想されるため)に関する注意喚起を使用上の注意だけでなく、市販後に医療従事者に行う必要性について、審査センターは申請者に尋ねた。

申請者は、市販後に医療従事者に対して本剤とカプセル剤の切り替え時の血中濃度測定等の注意喚起を行う予定であると回答し、さらに注意喚起の方法の概要が提出された。審査センターは、これらの注意喚起が妥当であると判断した。

2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、審査報告(1)の「申請時の用法・用量」を変更することなく、本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は同一

投与経路の剤型追加であることから、医薬品第一特別部会に報告されることが適当であると判断する。