

衛研発 第 2381 号  
平成 13 年 4 月 11 日

厚生労働省医薬局長 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 13 年 4 月 10 日

薬効分類名 399 (他に分類されない代謝性医薬品)

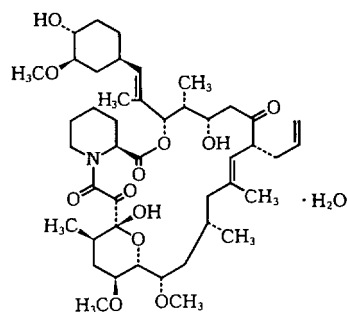
申請区分 新効能医薬品 1-(4)

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<sup>4,9</sup>] 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<sup>4,9</sup>]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

特記事項 医薬品製造承認事項一部変更承認申請

審査担当部 審査第一部

## 審査結果

平成 13 年 4 月 11 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 13 年 4 月 10 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。

#### 1. 提出された資料の概略及び審査の概略

##### (1) 申請の経緯

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 53 カ国で承認され、うち 47 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。カプセル剤は我が国において移植領域以外では初めての効能及び効果として「全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」が 2000 年 9 月に承認されている。また、カプセル剤は現在、心移植 における拒絶反応の抑制の効能追加を承認申請中である。

一方、本剤は成人及び小児に対する投与量調整が容易となる製剤が必要となってきたため、1 包中にタクロリムスとして 1 mg 又は 0.2mg を含有する製剤として 2001 年 1 月に、肝移植、腎移植における拒絶反応の抑制並びに骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制の効能及び効果で承認されている。今般、カプセル剤で先に申請された心移植 における拒絶反応の抑制、及び既承認の全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合) の効能・効果に合わせるため、本申請が提出されたものである。

なお、本申請においては新たに追加された臨床試験等がないこと等から、本申請には「イ. 起原又は開発の経緯及び外国における使用状況等」の資料のみ添付されてい

る。

## (2) 本剤とカプセル剤との生物学的同等性について

本剤とカプセル剤との生物学的同等性については、既に本剤において承認された「肝移植、腎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」の審査の際に添付された資料が提出されている。米国で実施した健常人における生物学的同等性試験は、本剤 1mg 及びカプセル剤 1mg を

5mg 単回経口投与することにより実施されている。その結果、本剤投与時の  $C_{max}$  及び AUC はカプセル剤投与時の値より、それぞれ約 20% 高くなり、本剤のカプセル剤に対する生物学的同等性を検証することはできなかった。一方、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。国内腎移植患者に本剤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ている。また健常者に本剤を投与した海外試験では、 $C_{12h}$  値は  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  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、本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ている。

以上より、審査センターは薬物動態の観点からは本剤のカプセル剤に対する生物学的同等性を検証されていないものの、本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と判断した。

## (3) 本剤の有効性及び安全性について

本剤については本申請効能に係る臨床試験は国内、海外ともに行われていない。先に申請されたカプセル剤についての審査において、審査センターは心移植

における拒絶反応の抑制について国内での症例は少ないが、海外における成績からカプセル剤の用法・用量の推測が可能であり、安全性については、海外における使用実績及び既承認効能による市販後調査などから推測可能であると判断している。一方、本剤についてはカプセル剤に対する生物学的同等性は検証されなかったものの、本薬血中トラフ値から  $C_{max}$  及び AUC が推定可能であり、個々の患者に対する本剤の用量は本薬血中トラフ値を測定し、最終的に決定されることから、本剤の有効性及び安全性はカプセル剤と同等と見なすことができると判断した。また、全身型重症筋無力症についても、血中濃度測定による投与量調整を奨励していることから、本剤もカプセル剤と同様の用法・用量で、同様の有効性及び安全性が示唆されると判断した。なお、本剤はカプセル剤に対して生物学的同等性は検証されていないことから、既に添付文書の警告欄、用法・用量に関連する使用上の注意に本剤を使用するにあたっての留意事項等を記載しており、申請者は市販後に医療従事者に対して必要な注意喚起を行う予定であると説明しており、審査センターもこれらの注意喚起が

妥当であると判断した。

## 2. 総合評価

審査センターは以上のような検討を行った結果、

① 本剤と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が、添付文書等で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を行い、本剤とカプセル剤を同一の用法・用量で投与し、血中濃度測定結果に基づく用量調整を行った場合には両剤の安全性及び有効性は同等と判断できること

② 本剤にカプセル剤と同じ効能を認めることにより、カプセル剤の最小用量（0.5mg）以下での用量調整が可能となること

から、申請の用法・用量、効能及び効果にて本剤を承認して差し支えないと判断した。

なお、追加効能については症例数が少ないことから、再審査期間は10年が妥当と判断した。

### 効能・効果（下線部追加）

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植

2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

3. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

(1) 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。

(2) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。

### 用法・用量

#### 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。

#### 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。

### 心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応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0.075~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

### 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。

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。

### 全身型重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

<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。
  
- (4) 全身型重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (5) 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。
- (6) 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。