

衛 研 発 第 2659 号

平成 12 年 7 月 13 日

厚生省医薬安全局長 殿

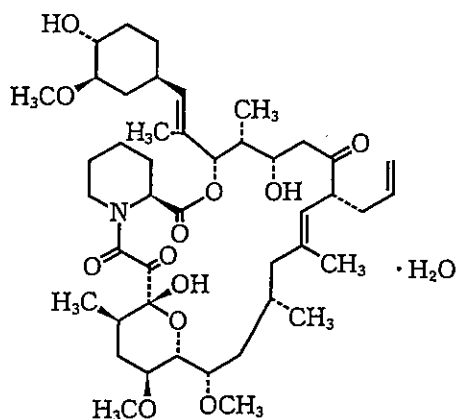
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等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下記のとおり報告する。

記

[販売名] プログラフカプセル 0.5mg、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
[剤型・含量] 1 カプセル中タクロリムス水和物 0.51mg 又は 1.02mg を含有する硬カプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品(4) (新効能医薬品)
[化学構造] 別紙
[審査担当部] 審査第二部
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定日：平成 11 年 3 月 4 日)



化学名：

(日本名) (－)- (1R, 9S, 12S, 13R, 14S, 17R, 18E, 21S, 23S, 24R, 25S, 27R) -17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[(E)-2-[(1R, 3R, 4R)-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) (－)- (1R, 9S, 12S, 13R, 14S, 17R, 18E, 21S, 23S, 24R, 25S, 27R)
-17-allyl-1, 14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R, 3R, 4R)-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

審査結果

平成12年7月10日

[販売名] プログラフカプセル 0.5mg、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]

申請効能・効果である重症筋無力症に対して、個別症例の経過の検討及び参考資料として提出された類薬（シクロスポリン）の海外試験成績との比較等から、本薬の有効性が一部の対象症例においては示されていると判断した。安全性の観点からは、薬理作用に伴う種々の副作用が移植領域の既承認効能において見られており、また、胸腺腫再発への懸念等も完全には否定できないが、本疾患患者が常にクリーゼ、死亡の危険に晒されていることを考えると、安全性の懸念を考慮しても本薬の有用性は損なわれないと判断する。

なお、今回提出された試験成績には、十分な数の被験者の確保が困難であったこと等、試験実施上の制約が伴っていたことから、適切な内容の市販後調査（有効性・安全性の長期的評価を目的とする特別調査を含む。）を実施する必要がある。

以上の医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、次の条件を付帯した上で本品目の追加適応を承認して差し支えないと判断した。

[追加効能・効果] 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）

[用法・用量] 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。

[承認条件] 本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査（有効性・安全性の長期的な評価を目的とする調査を含む）を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた本剤の薬物動態に関する情報を、適切な時期に使用上の注意等に反映するよう努めること。

審査報告 (1)

平成12年3月15日作成

1. 品目の概要

[販売名] プログラフカプセル 0.5 mg、同 1 mg
[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
[剤型・含量] 1カプセル中タクロリムス水和物 0.51 mg または 1.02 mg を含有する硬カプセル剤

[申請時効能・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
○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）

(下線部今回追加)

[申請時用法・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 0.15 mg/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 0.10 mg/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 0.06 mg/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 0.06 mg/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薬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 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/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 20 ng/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 3 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

(下線部今回追加)

[特記事項] 稀少疾病用医薬品

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

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、藤沢薬品工業が 1984 年に発見した新規マクロライド構造を有する放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物であり、T 細胞の活性化を特異的に阻害する強力な免疫抑制剤である。本邦では、本薬のカプセル剤 (1 mg、5 mg) 及び注射剤 (5 mg、10 mg) が「肝移植における拒絶反応の抑制」を効能・効果として 1993 年 4 月 2 日に承認された。その後、骨髄移植及び腎移植における適応が追加承認されるとともに (10 mg 注射剤を除く)、カプセル剤 (0.5 mg) が剤形追加されている。海外では、肝・腎・心移植等を対象に世界 36 カ国で承認されている (1999 年 9 月現在)。なお、海外では重症筋無力症についての開発はなされていない。

藤沢薬品工業は、タクロリムスが重症筋無力症 (MG) の原因とされているアセチルコリン受容体抗体の産生を抑制することで MG の症状を改善することが期待できるとの観点から開発を行い、今回、同社より 0.5 mg 及び 1 mg カプセル剤につい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) の効能・効果の追加に係る製造承認事項一部変更承認申請がなされた。(重症筋無力症の背景については審査報告 (1) のト項を参照。) なお、今回の申請に際しては、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料、安定性に関する資料、及び急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他毒性に関する資料は提出されていない。

ホ.薬理作用に関する資料

タクロリムスの重症筋無力症に対する有効性については、ラット重症筋無力症モデルに対する作用及びマウス抗体産生に対する影響から説明された。

ラット重症筋無力症モデルにおいて、タクロリムス(1 mg/kg/day)を腹腔内投与したラットにおいて横隔膜の自発性微小終板電位 (miniature endplate potential、MEPP) 振幅が改善されたと説明され、併せて、抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体価が抑制された。移植領域での適応申請時に添付された資料において、タクロリムス(3.2~100 mg/kg) 4日間経口投与ではマウス抗体産生に対して3.2 mg/kg以上の用量で抗体産生細胞数を減少させ、そのID₅₀は4.7 mg/kgであり、シクロスポリン(10~100 mg/kg)のID₅₀は35 mg/kgであった。

その他自己免疫疾患に対する作用として、全身性エリテマトーデス自然発症マウスに対してタクロリムス(2.5 mg/kg)を週3回腹腔内投与すると生存期間の延長と蛋白尿の出現に対する抑制効果を示し、ラットコラーゲン関節炎に対して0.1~3.2 mg/kg 筋肉内投与により0.32 mg/kg以上の用量で関節炎の発症頻度を抑制し、0.1 mg/kg以上で足浮腫を有意に抑制した。ラット実験的アレルギー性脳脊髄炎に対して週5回、2週間タクロリムス(0.1~3.2 mg/kg)を筋肉内投与すると、1 mg/kg以上で発症頻度を抑制、0.32 mg/kg以上の用量で発症延長効果を示した。ラット実験的自己免疫性ブドウ膜炎に対して、タクロリムス(0.1~10.0 mg/kg)を14日間腹腔内投与すると1.0 mg/kg以上で発症抑制し、シクロスポリン(1.0~20.0 mg/kg)は20.0 mg/kgのみ抑制した。

審査センターでは、各種自己免疫疾患モデルに対する作用と本申請における効能との関係について説明を求めたところ、重症筋無力症が抗AChR抗体産生を発症原因とする自己免疫疾患であること、自己免疫疾患に対する初めての申請であることから、重症筋無力症以外の自己免疫疾患モデルでの成績を参考資料として提示した旨の説明がなされた。

作用機序については、移植領域での適応承認時にタクロリムスの主たる作用機序がサイトカインの産生抑制に基づいたT細胞を中心とした免疫抑制作用であると説明されている。免疫抑制作用に基づいた自己免疫疾患治療における有効性が期待できること、自己免疫疾患での初めての適応であることから、重症筋無力症をはじめとした各種の自己免疫疾患に対する検討がなされ、移植以外にも有効である可能性が示されている。重症筋無力症は、神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体に対して特異的な自己抗体が産生されることにより発症する臓器特異的自己免疫疾患であることから、抗体産生抑制作用を介した重症筋無力症の治療を示唆する試験の一つとして、移植領域での申請に用いたマウス抗体産生作用に対する抑制作用が提示されている。タクロリムスはヘルパーT細胞からのサイトカイン産生の抑制を介して、抗AChR抗体産生を抑制することにより効果を発揮していると申請者は説明している。

審査センターでは、ラット重症筋無力症モデルに対して本薬が予防的に投与されていることから、ヒトの重症筋無力症に対する効能・効果を裏付ける上で本試験結果をどのように考えるか説明を求めたところ、予防的投与であるが抗体産生が抑制されていること、重症筋無力症患者において治療中も継続して産生されている新たな抗体を本薬が抑制することにより、速効性ではないが症状の改善が得られ、重症筋無力症の治療に効果を発揮できる可能性があることが説明された。ラット重症筋無力症モデルに対する作用において、筋電図の測定回数を例数として動物毎に例数が記載され、各個体と対照群との比較がなされていることから、データの解析方法や例数等の考え方の妥当性について説明を求めたところ、原データが存在しないため再解析が不可能であること、追加試験が困難であること、及び試験成績は学術雑誌に既に掲載されていることを理由に問題ないとしている。また、添付文書案の「薬効薬理」の欄にラット重症筋無力症モデルに対する作用を検討した成績を踏まえて、新たに「7. 本剤はラット重症筋無力症モデルにおいて、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終盤電位の振幅を改善する」を追加記載するとしている。審査センターでは、ラット重症筋無力症モデルに対する作用を評価した試験は、有効性を示す資料としては必ずしも十分なものではないと判断していることから、「薬効薬理」の欄へこのような追加記載をすることが適切か検討する必要があると考える。また、マウス抗体産生に対する作用を含め、今回提出された資料は参考資料として位置付けられており、効能・効果を十分に説明するためには今後の新たな薬理学的知見が必要であると審査センターは考える。

また、薬理試験で用いた用量と臨床用量との乖離について説明を求めたところ、動物種による差として本モデルのみから臨床用量を推定することは困難であると説明された。有効性を示す試験の妥当性に疑問が残ることから、本内容についても今後の検討課題と考える。各試験における投与量、投与経路及び投与間隔の根拠について説明を求めたところ、実施されたタクロリムスの有効性を確認することを目的としており、確実な効果を示す条件を設定したとの説明があり、了承した。また、各種自己免疫疾患モデルに対する作用において対照製剤の組成について説明を求めたところ、各試験における組成が提示され、了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の薬物動態は、重症筋無力症患者 19 例を対象とし、1 日 1 回夕食後 1～5 mg を 16 週間反復経口投与した前期第Ⅱ相試験及びその一部 12 症例を対象とした長期投与試験（最長 88 週）で得られた全血中濃度を用いて検討された。3mg を経口投与した場合の投与後 10～22 時間の全血中濃度は 1.3～20 ng/mL の範囲であり、被験者間での全血中濃度の変動は大きかったとされている。また、米国において健康成人 60 例に本薬 5 mg (0.0678 mg/kg) を単回経口投与した時、あるいは国内腎移植患者 9 例に 0.163mg/kg で 1 日 2 回反復経口投

与した時の平均全血中濃度をもとに、0.05 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与時の全血中濃度シミュレーションを行い、投与開始後 8 日目以後のほぼ定常状態における全血中濃度シミュレーションカーブと重症筋無力症患者における 0.05 mg/kg に補正した全血中濃度の比較を行った。その結果、重症筋無力症患者の全血中濃度は、健康成人及び腎移植患者における全血中濃度推移からかけ離れたものではないとされている。

本薬の薬物動態に関しては、今回の承認申請に際し実施された上記薬物動態に関する検討の他に、既承認効能・効果「肝移植における拒絶反応の抑制」、「腎移植における拒絶反応の抑制」及び「骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」承認時に提出された資料の要約が記載されている。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

用法・用量に関する使用上の注意「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 ヶ月は 1 ヶ月に 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。」に関して、重症筋無力症患者への申請用法・用量における投与 12 時間後の血中濃度測定の臨床的意義及び副作用発現を防ぐための血中濃度の目標値の提示について回答を求めた。その際、高値 (20 ng/mL) を示した症例についてその測定時点の患者背景データの詳細及び副作用との関係について説明し、また、個々の症例における検討も踏まえて説明するよう求めた。申請者から、本薬投与 36 週後に 20 ng/mL の血中濃度が測定された症例について、試験期間中に測定された全血中濃度及び各種臨床検査値の推移が提出され、本測定値の前後で服薬状況等は変更されていないこと、投与期間を通じて各種臨床検査値に異常値が認められているが、血中濃度が高値を示したことによる有害事象の発現は認められず、また、移植領域では高投与量使用時に変動が認められる血中クレアチニン値、血糖値、血清マグネシウム値の異常も認められていないことから、血中濃度の高値と副作用との関係はみられないと考えるとの説明がなされ、本症例について資料概要に追加記載がなされた。本薬の既承認効能である移植領域においては、これまで得られた臨床情報を基に、安全性上の観点から血中濃度のトラフ値の目標値が設定されているが、重症筋無力症患者においては、臨床試験の 19 例での検討からは血中濃度と副作用との関連性を見いだすことはできず、使用上の注意に具体的に目標値を設定するための根拠となる成績を得ることができなかった。しかし、移植領域において現在まで得られている情報のうち、用法・用量に関連する使用上の注意に記載されている「腎障害の発症を予防する観点から血中濃度をできるだけ 20 ng/mL 以下に維持する」については、重症筋無力症においても現段階で有用な情報として役立てるべきと考えたとの回答が提出され、本事項が重症筋無力症及び移植領域共通の注意事項であることが明確になるよう用法・用量に関連する使用上の注意が整備された。また、現段階における情報提供として、臨床試験で得られた症例の血中濃度データについて、添付文書の薬物動態の項に「成人全身型重症筋無力症患者 13 例にタクロリムス 3mg を経口投与したときの投与 10~15 時間後の血中濃度は 1.3~12 ng/mL であった。」を追加記載し、さらに、市販後に血中濃度と副作用との関係についての情報が得られた時点で血中濃度の目標値に関する見直しを行うとの回答が提

出された。また、臨床試験は1日1回夕食後の用法・用量で実施し、半数以上で薬物濃度測定に関してはプロトコール不遵守となった点を踏まえ、実臨床におけるおよそ12時間後の血中濃度測定の意義及び実施可能性についても説明を求めた。申請者から、患者のライフスタイルに応じた服用時間の選択が可能となるよう申請用法・用量は1日1回食後投与に設定したが、臨床現場の実状を考慮すると、1日1回食後投与とするよりも1日1回夕食後とした方が適切であり、本薬の薬物動態からみて血中濃度測定の臨床的意義は十分あると考えるとの回答が提出された。

審査センターでは、以上の回答については了承し、市販後に重症筋無力症患者における薬物動態と副作用との関係について検討を行い、臨床現場に直接的に還元できる情報が得られた時点で適宜使用上の注意等に反映する旨の指導事項を付すことが必要であると考えられる。

また、審査センターでは、本薬の血中濃度には大きな個体差があり、既承認効能の承認審査において「本薬の血中濃度は患者により大きな変動がみられることを踏まえ、血中濃度の変動要因を解明するための基礎的検討及び市販後調査による情報収集に努めること」との指導事項が出されている点を踏まえ、本薬血中濃度の変動要因解明のためにどのような検討を行ったのか、また、得られた結果について説明するよう求めた。申請者より、本薬の血中濃度の変動要因に関する検討として、海外での肝及び腎移植患者における臨床試験データを用いて実施された検討結果の要約が示された。肝移植患者における本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子としては、AST (GOT)、ALT (GPT) 及びビリルビンがあげられ、腎移植患者では移植後3ヵ月までの間、投与量をトラフ濃度及び体重で除した相対クリアランスがヘマトクリット及びアルブミンと負の相関を示すことが報告されている。いずれの集団においても、移植に伴う肝及び腎機能低下を反映すると思われる臨床検査値が有意な因子となっており、両解析で共通する因子はなかったと回答された。また、今回の適応対象である重症筋無力症患者では、上記臨床検査値はほぼ正常域に留まり、相対クリアランスとこれら臨床検査値との間に明確な相関を認めなかったとの回答が提出された。

審査センターでは、重症筋無力症及び移植領域に共通して、安全性上の観点から本薬の血中濃度測定の意義を申請者は認めており、市販後に重症筋無力症患者における血中濃度の情報を集積し、母集団薬物動態解析法のような手法を用いることにより、血中濃度の変動要因に関する検討は可能ではないかと考える。

さらに、申請時の資料概要には薬物相互作用に関する情報がほとんど記載されていなかったことから、特に使用上の注意(案)に記載されている重要な薬物相互作用に関しては、最近の知見も踏まえ整理して概要に記載するよう求め、本薬の薬物動態の特徴からみて、臨床上特に注意を要するCYP3A4及びP-糖タンパクとの相互作用に関するヒトを用いて検討された臨床薬物相互作用試験の結果について追加記載がなされた。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 疾患の背景及び本薬が重症筋無力症に対し有用であると考えられる作用機序

重症筋無力症 (MG) は、骨格筋の神経筋接合部のシナプス後膜に存在するアセチルコリン受容体 (AChR) に対する自己抗体により、運動神経末端から放出されるアセチルコリンの AChR への結合を妨げ、運動機能障害を生じる疾患である。臨床的には、眼瞼下垂、複視、嚥下障害、発声障害、全身の易疲労性、呼吸障害等の症状を呈する。現在考えられている病的な AChR 抗体産生の機序は、MG に胸腺腫を伴うことが多いことから、胸腺に発現する myoid cell から持続的に AChR の抗原が呈示され、AChR の様々なペプチド部分を認識するヘルパーT細胞がB細胞に抗体産生刺激伝達を行っていると考えられている。MG は大きく、眼瞼下垂と複視の眼症状だけにとどまる場合と、球麻痺や易疲労性を呈する全身型に分類され、全身型の場合、治療は原則的に胸腺摘出術とステロイド大量療法の併用療法であり、大部分の MG 患者はステロイドを減量、中止しても再発せず、ほぼ寛解に至る。本邦には約 10,000 人の MG 患者がいると推定されているが、上記の治療にも関わらず、20~30% の患者は何らかの MG 症状に悩まされ QOL が満足できる状況でないことが、1995 年の厚生省特定疾患調査研究「免疫性神経疾患」の調査で報告されている。さらにステロイド治療に抵抗性で、普段の仕事・家事を行うのが困難で、かつしばしばクリーゼを生じ生命に危険がおよび入院が必要な難治性 MG 患者 (MG の ADL score 2 以上) は、本邦には約 1,000 人いると推定されている。

これらの患者に対しては、クリーゼが生じたときの人工呼吸を含めた保存療法以外に、血漿交換療法ないし免疫吸着療法により AChR 抗体を除去し、一時的に症状を軽減させるが、リバウンドがあることが知られている。本疾患が基本的に AChR を認識する T 細胞に依存する疾患であることから、ステロイド以外に種々の免疫抑制剤が適用外使用されることがあるが、いまだ確立されたものはない。

タクロリムスはヘルパーT細胞の機能を抑制する免疫抑制剤であり、この作用により難治性 MG における AChR を認識する T 細胞機能を抑制し、MG 症状の改善をもたらすことが期待されることから、今般の臨床試験が行われた。今回実施された試験では、難治性 MG に対し、比較対照群をおかずタクロリムス 3 mg~5 mg の範囲で 19 例 16 週間投与した前期第 II 相試験と、引き続き投与されている 12 例を対象にした長期試験の 2 試験の成績が提出された。

(2) 臨床試験の成績

前期第 II 相試験は、胸腺摘出術及びステロイド剤による治療では効果が不十分、あるいは副作用等によりステロイド剤による治療が困難で、日常生活に支障がある全身型 MG 患者を対象として 1997 年 5 月から実施された。タクロリムスは 1 日 1 回 3 mg を夕食後に投与され、効果不十分で、かつ安全性に問題がないことが確認された場合、治験担当医師の判断で 1 回 0.5 mg または 1 mg を目安として 5 mg まで増量して良いこととされた。観察期間

は、海外のシクロスポリンの試験から、16週間とされた。

本試験では19例が組み入れられ、平均罹病期間は14.5年(2.8年~31.5年)であり、全症例とも胸腺摘出術を受けており、ステロイドを継続服用中か、あるいは副作用のためにステロイドが使用できない症例(1例)であった。19例の中、3例の中止脱落(症状悪化中止例2例、患者の判断による中止例1例)を除く16例が投与完了した。この19例の集計では、各種筋力の実測値6項目のうち4項目(頸筋力、上肢筋力、下肢筋力、握力)が改善し、頸筋力は投与12週後に、上肢筋力は12、16週後に、下肢筋力は2、4、8、12、16週後に、握力において2、12、16週後に有意に改善した(以上、多重性の調整は行っていない)。眼瞼下垂は4週後に悪化した。各種筋力のスコアの総計である合計MGスコアは8週間より改善がみられ、最終16週における中央値では「9」から「5」へ4ポイント改善した。16週時点で3ポイント以上改善した症例の割合は7例で、悪化は1例であった。またADLスコアでも改善した症例が8例あった。ステロイドを併用された18例中3例でステロイドの減量が可能であった。中止脱落例は、13日でMG症状悪化のため1例、90日でクリーゼのために1例、91日目に患者の判断で1例の計3例であった。

本薬との因果関係を否定できない随伴症状は4件認められ、発汗亢進、腹部膨満感、下痢、月経不順が各1例であった。90日目にクリーゼで中止となった症例は過去にもクリーゼを繰り返していた例で、易感染性となった可能性はあるが、本薬投与との直接の因果関係はないと判断された。臨床検査値変動は、リンパ球減少4例、好中球増多3例、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、GPT上昇、 γ -GTP上昇、HbA1C上昇、コレステロール上昇が各1例であった。いずれも本薬の投与が継続可能であった。血清クレアチニン値及び空腹時血糖上昇はみられなかった。

長期投与試験は、前期第Ⅱ相試験を完了した16例のうち、投与継続を希望した12例を対象に行われた。長期投与に移行しなかった4例は、てんかんの悪化1例、明らかな効果なし2例、転居1例であった。本薬の投与量は前期第Ⅱ相試験と同様、1日1回3mgで、評価期間は前期第Ⅱ相試験とあわせて最長2年(2000年5月終了)であるが、1999年2~4月の時点で全例6ヵ月が経過し中間解析がなされた。有効性については、投与前に比し上肢筋力、下肢筋力、頸筋力、握力、眼輪筋力、舌運動障害が継続的に改善した。合計MGスコアが継続投与開始前に比して最終観察時で改善した症例が5例、不変3例、悪化4例であったが、最初に本薬が投与開始された前期第Ⅱ相試験開始時からみると、改善8例、不変1例、悪化3例であった。ステロイドは長期投与試験中に2例において減量された。

安全性では本薬との関連が否定できない随伴症状は、頭痛、眼痛、結膜出血各1件が1例に認められ、この症例では一時休薬された。臨床検査値異常は γ -GTP上昇の1例で、継続投与可能であった。因果関係ありと判断された感染症は認められなかったが、因果関係なしとされたかぜ症候群のうち1例が念のため入院し、重篤と判断された。

(3) 有効性に関する評価

審査センターは前期第Ⅱ相試験と長期投与試験がいずれも対照群をおかない試験であったため、これらの試験でみられたMGスコアの改善、ADLの改善が、MGに伴う自然変動の一時期に過ぎないか、あるいは本薬による有意なMG症状の改善か、検討を行った。

これら19症例が、長い罹病期間の、たまたま悪化した時期に試験に組み入れられていた可能性がないか、申請者に過去5年間にさかのぼってADLを調査するよう指示した。ADLは極めて客観的にMGのコントロールの状態を評価可能であるため、カルテを過去にさかのぼって判断できると考えた。その結果、大部分の例は、5年間、勤務・家事が困難をきたすADL score 2以上であり、ステロイド治療に抵抗性であった。

本試験は対照群を置かない試験であったため、全体としてMG scoreが改善していることが、プラセボ効果を上回るものと考えられるか検討した。本薬と同様に種々の移植に適應症を有するシクロスポリンを難治性重症筋無力症に用いた報告で (Tindall et al. Ann NY Acad Sci 681:539, 1993)、シクロスポリン20例とプラセボ19例の比較対照試験がなされ、この報告では投与1ヵ月後にプラセボ群、シクロスポリン群とも約10%MG scoreが改善しているが、6ヵ月後にはプラセボには全く効果がなくなり投与前のベースラインに戻るのに対し、シクロスポリン群では約30%のMG scoreの改善がみられている。この改善率はタクロリムス長期投与での6ヵ月後のMG scoreの改善率とほぼ等しいことから、間接的にはあるが、本薬投与時のMG症状の改善は、プラセボ効果を上回っていると推測されるとの回答が申請者から提出されている。なお、MGスコアについては明確な定義がなく、試験毎の定義に差があるため、本申請における臨床試験で用いられたMGスコアの定義について説明を求めた。申請者は、本申請で用いたMGスコアはTindallら(1993、既出)によるMGスコアを改訂したものであること、主な変更点は、複視に関する項目がスコアに含まれないこと、定量的な測定値をスコア化する際の基準が変更されていることであるとの回答を行った。これに伴い、本申請による試験結果をTindallらの結果と直接比較することの妥当性に関して問うたところ、本申請で用いられた基準をTindallらの基準に読み替えて検討を行った場合にも結論に違いがないことを回答において申請者が示したことから、審査センターでは回答を了承した。

また本邦における難治性MGの自然経過は十分把握されていないため、海外文献をもとに難治性MGの治療経過を考察した。Palaceらによると(Neurology 50:1778, 1998)、胸腺摘出後も日常生活に支障をきたし、プレドニソロン平均40mg服用しているMG患者にアザチオプリンの上乘せ効果を調べた試験では、19例のステロイドのみ服用の患者のうち3例が3年間の間に死亡していることを報告した。従って、今回の試験でも対象になったMG患者は同様に難治性の状態であり、いずれの症例も2年以上にわたり病悩期間があったことから、自然に改善傾向に向かう可能性は極めて少ないと判断した。

本薬がヘルパーT細胞機能抑制を介してAChR抗体産生を抑制することが、基本的なMG症状改善のメカニズムであることから、審査センターは、改善例におけるMGスコアの減少

の程度が抗体価の低下と相関しているかについて検討した。長期投与試験に組み入れられた12症例のうち、28週時点で評価されている7症例において、合計MGスコア変化ポイント数と抗AChR抗体価の変化率には高い相関性（ $r=0.837$ 、Spearmanの順位相関係数）が示された。一方、前期第Ⅱ相試験では投与開始前と最終時の抗AChR抗体変化率と合計MGスコア変化ポイント数に相関は認められなかった。この点について、申請者はAChR抗体には様々なタイプがあること、現在までに開発されたAChR抗体の測定法には限界があること等の理由から抗体価をもってMGの症状推移を追跡するのは限界があると説明している。審査センターでは、現時点までに得られた抗体価の測定に係る成績を見る限りにおいては、本薬のAChR抗体を介した作用発現機序が臨床上直接的には証明されていないと判断している。しかし、長期投与例で本薬によりMG症状が改善した例では、AChR抗体価の減少を伴っていたことから、かかる作用機序により本薬がMGに対して薬効を示している可能性はあると考えられる。

（4）安全性に関する検討

審査センターは、本試験において痙攣発作の増悪が1例あったこと、本薬が痙攣をはじめとした中枢神経系の副作用が出現することについて説明を求めた。申請者は回答において、本薬の神経系の副作用として、移植患者において痙攣、振戦、ニューロパシー等が報告されていること、ラットでは1 mg/kg/日28日間経口投与（血中トラフ濃度20~30 ng/ml）では脳に移行しないが、ボラス静脈内注入（0.32 mg/kg、投与5分後の血中濃度85 ng/ml）では大脳内にタクロリムスが検出されたこと、従って健康人で脳血管関門が正常であれば、本薬服用により脳実質に本薬が移行することはないが、移植治療対象になる患者にしばしばともなう高血圧、放射線照射等により血液脳関門に障害があれば、脳実質に移行する可能性があることを述べた。また本薬はタクロリムス結合蛋白（FKBP）と結合し、タクロリムス-FKBP結合蛋白複合体となり、これが脱リン酸化酵素であるカルシニューリンの活性を阻害してIL-2産生を抑制し、T細胞の活性化を抑制するが、このFKBP及びカルシニューリンはリンパ球だけでなく中枢神経系組織において豊富に存在し、特に線条体、海馬及び大脳皮質に多く存在していることが知られており、中枢神経におけるこれらの蛋白の機能はよく解明されていないものの、タクロリムスがこれらの正常な機能を障害する可能性があることを述べ、審査センターはこれらの回答を了承した。

難治性MG症例には、胸腺腫の組織像あるいは臨床的な所見が浸潤性胸腺腫であることがしばしば存在するため、審査センターでは、胸腺腫が完全に除去され、かつ胸腺腫の再発が認められない場合本剤の適応が可能かどうか申請者に尋ねた。申請者は、一般に免疫抑制剤では腫瘍の発生が起きやすいとされていることから、本試験の除外基準の一つとして浸潤性胸腺腫を設定したことを述べた。しかし実際に浸潤性胸腺腫のある患者で、一定期間に腫瘍の再発が認められず試験に組み込まれた症例が2例あり（4年10ヵ月と7年10ヵ

月)、これらの症例は本剤投与によるリスクよりもベネフィットの方が上回ると担当医が判断したこと、また前者は前期第Ⅱ相試験、後者は長期投与でMG症状が改善し、かつ安全性についても問題がなかったことを確認していると回答した。これに対し審査センターは、一般的には腫瘍の再発が懸念される場合に免疫抑制剤は使用すべきでないが、難治性MGが常にクリーゼ、死亡の危険に晒されていることを考えると、本剤使用によりMG症状の改善が得られた場合はクリーゼのリスクを軽減させ、生命予後を改善しようと判断し、申請者の回答を了承した。

本薬の副作用に悪性リンパ腫はじめ、リンパ増殖性疾患が知られていることから、MG患者に対し長期投与することの安全性について尋ねた。申請者は、欧米で行われた4つのピボタルな肝・腎移植試験で、本薬投与による悪性リンパ腫またはリンパ腫様症状の発生頻度は0.7%、癌の発生頻度は0.6%、腫瘍（新生物）の発生頻度は1.2%となっており、これらの頻度はシクロスポリンと同様であったこと、またこれらの腫瘍の発生にはE-B virusが関与しており、E-B virusの初期感染時に免疫抑制剤を使用した場合にとりわけ腫瘍が発生しやすいこと、E-B virusは乳幼児期に多く初感染し、日本人では3歳までに70~80%、25歳までにほぼ100%が感染するとされるが、今回の治療対象となる難治性MG患者は成人に限定され低年齢は除外されること、従って難治性MGに使用された際には、リンパ腫はじめ悪性腫瘍の発生率は、移植患者におけるより低いと予想されると回答した。審査センターはこれらの回答を了承した。

(5) 用法・用量について（へ項（吸収、分布、代謝、排泄に関する資料）も参照）

審査センターでは本薬の服用によりMG症状がコントロールされた場合、ステロイドが併用されていることから、どちらから減量するのが望ましいと考えられるか申請者に尋ねた。これに対し、本薬が適応になるMG患者はステロイドを長期にわたり服用していると考えられ、白内障、骨粗鬆症等のステロイドによる副作用に悩まされている患者が多いと予想され、これらの患者についてはステロイドの減量が優先になされるであろうこと、しかし実際には現場の判断に委ねられると申請者は回答した。審査センターは回答を了承した。また、本薬が併用薬なしで有効性を示すことは治験では証明されていない点をどのように情報提供するのか申請者に尋ねたところ、「用法・用量に関連する使用上の注意」に(3)として「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」と記載するとの回答がなされた。しかし、改定された「用法・用量に関連する使用上の注意」の(1)、(2)、(4)は互いに関連する注意事項であるので、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載順等をより適切に整備する必要があると審査センターでは考えている。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

本薬の薬効を評価する上で特に重大な基準からの逸脱等はないと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

前期第Ⅱ相試験に組み入れられていた除外基準抵触例1例が現在実施中の長期投与試験にも組み入れられていることから、被験者にかかる事実を説明し同意を再度取得することとの条件を付した上で、GCP 評価会議では適合と判断された。審査センターは提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について検討を行った結果、以下の点に鑑みて、用法・用量に関して「食後」から「夕食後」に変更し使用上の注意や薬効薬理の記載に関する添付文書の整備を行った上で、本追加適応を承認して差し支えないと判断する。

- ①難治性重症筋無力症患者は本邦で約1,000人と少ないが、これらの患者はたえずクリーゼ・生命の危険にさらされている。既存の治療は対症療法のみで、長期にこれらの患者の症状を改善させる治療法が確立されていないこと。
- ②提出された臨床試験成績はわずかに前期第Ⅱ相試験の19例、長期投与試験の12例であり、また必ずしも全ての症例において改善が見られたわけでないが、文献から考察した自然経過を考慮に入れると改善を示した症例があると判断されること。
- ③本薬の重篤な既知の副作用であるリンパ腫・悪性腫瘍、中枢神経障害の発現率は移植におけるそれらの発現率よりおそらく低いであろうと考えられること。

ただし、審査センターでは以下の3点を目的とする適切な市販後調査が必要であると考ええる。

- ①本臨床試験が対照群を置かずに行われ、本邦における難治性MG患者の現在までの治療成績に対し優れていることが直接証明されていないことから、本邦における難治性MG患者の長期フォローアップを行い、ADL、QOLの改善、及び生命予後の改善に寄与することを示すデータを蓄積すること。また、あわせて長期投与時の安全性に係るデータも収集すること。
- ②重症筋無力症患者における薬物動態と副作用の関係の検討、及び本薬の血中濃度の変動要因を解明するための基礎的検討並びに情報収集を行うこと。

- ③リスク・ベネフィットの観点から臨床・病理組織的に浸潤性胸腺腫を有していたMG患者へ本剤が投与される際の安全性を確認（残存腫瘍、新たな腫瘍の再発への懸念）すること。

審査報告(2)

平成 12 年 7 月 12 日作成

専門協議以降、主として次の点について検討され、必要な対応がなされた。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の IL-2 産生抑制から、NK cell の活性が抑制され、悪性腫瘍の発生を抑制する生体防御機能の潜在的な低下が起こるのではないかという点について、in vitro 試験では本薬は NK 活性を抑制しないこと、マウス (80 週間、最大 3mg/kg/日)、ラット (104 週間、最大 5mg/kg/日) の投与でがん原性が見られなかったが、免疫抑制剤としての作用機序から懸念を完全に否定はできないため、使用上の注意に係る記載を設けていると回答された。審査センターは回答を了承した。

また本薬の作用の特異性 (Th1 細胞及び Th2 細胞) について、本剤は両細胞の機能を抑制し、Th1/Th2 のバランスに悪影響を与えることはない (軟膏剤の申請時提出資料) 旨が説明され、審査センターはこれを了承した。

また、添付文書における引用文献の記載の仕方が修正された。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の全血中濃度の評価における投与量補正の考え方等に関して、専門委員の意見を踏まえ、資料概要の記載が適切に修正された。

ト. 臨床試験に関する資料

専門員の意見も参考の上、以下の対応がなされた。

1. プラセボ対照二重盲検比較試験を実施しなかったことについて

本薬の臨床評価に関して、既存治療 (ステロイド投与等) にプラセボ又は本剤を上乗せする形の二重盲検比較試験を実施しなかったことについて申請者に再度回答を求めた。申請者はプラセボ対照試験の実施が困難であるとした理由として次のものを挙げた。

- (1) 今回の試験対象患者は難治性の MG 患者であり、ステロイド等の既存療法で効果が不十分な患者で、19 例中 11 例で過去に他の免疫抑制剤がオフラベル投与された患者であったことから、プラセボ群の設置には倫理的に難しい面があると判断したこと。
- (2) こうした重症患者にとって筋力測定を定期的に課すことは相当の負担であり、特にプ

- ラセボ群を設置した試験では、患者の試験参加同意が得られ難くなると判断したこと。
- (3) 今回、比較的多数の症例を有する施設（当初 3-5 例/施設を予想）を選定して試験を実施したにもかかわらず、1 施設あたり平均 1-2 例程度の登録しかできなかったことは、本領域における症例収集の困難さを示していると考えられること。実際の症例集積率のデータもこれを裏付けていること。
- (4) 安全性に関しては、移植領域においてデータが蓄積されており、これをある程度参考にすることが可能であると判断したこと。
- 審査センターは、試験の実現可能性等に関するこうした困難さは確かにあると考える。

2. 有効性評価に関して

本薬の試験を開始するにあたっては、海外の比較試験（シクロスポリン群 20 例、プラセボ群 19 例）の結果と本邦の試験結果を MG スコア等を介して参照・比較し本薬投与群の有効性評価を行うことを当初からの目的としていた旨が既に回答されているが、国内と海外の試験間の MG スコアの比較可能性、試験期間の違い等について説明を求めた。申請者は、改善率の数値等を直接比較することには無理があるが、本邦の試験成績（推移、程度）が海外試験のプラセボ群と実薬群のどちらの成績に近いものであるかの考察は可能であると判断したと回答している。また、本試験でのプラセボ効果発現の可能性に関しては、否定はできないこと、しかし個別症例の経過をみると、推測されるプラセボ効果を上回る改善を示した症例があることが回答された。この回答に対して「プラセボ効果を上回る」とする申請者の判断根拠が不明確であるとする指摘がなされたため、申請者は回答の一部を修正し、申請者の判断の根拠を追加（免疫抑制剤、血漿交換療法等の処置なく良好な経過を示したこと、一時的ではあるが治験前 5 年間にない ADL スコア改善を示したこと）した。

また、本邦での試験における筋力測定（握力）の妥当性についても回答を求めた。

審査センターは、本邦で実施された試験の成績の解釈やその限界には十分な注意が必要だが、申請適応について申請者が今回のような方法及び基準で薬効評価を行ったことには、1. に記した困難さも併せ考慮すると、やむを得ない面もあると判断する。しかしながら、3. に記すように、市販後調査において可能な限り広範囲で客観的な評価を実施することにより、今回の試験成績を補完する必要があると考える。

3. 市販後調査について

審査センターは、審査報告(1)の 4. に記した目的のため適切な市販後調査を行うよう指導した。申請者は、可能な限り全例を対象にした使用成績調査及び患者のヒストリカルデータ（投与開始前 2 年間の ADL 等）を含めた特別調査（予定症例数 100 例）を実施すると回答している。提出された調査の計画骨子には、難治性 MG 患者の長期フォローアップ（ADL、

QOLの改善、生命予後の改善、安全性の確認)、薬物動態の検討、胸腺腫に注目したリスクベネフィットの検討が盛り込まれており、審査センターは調査計画の大筋を了承した。薬物動態と副作用の関係等については、審査報告(1)へ項に記したとおり、適宜使用上の注意等に反映させていくべきであると考えた。

審査センターは、2.に記した必要性にも鑑み、適切な内容の市販後調査の実施を今回の効能追加の承認条件とすべきと判断する。

○添付文書

- 1) 審査センターでは、「用法・用量に関連する使用上の注意」において本薬を単独で使用したことがない旨の記載について整備するように指摘したところ、申請者からはこの点に関して「用法・用量に関連する使用上の注意」から削除し「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載するとの回答があり、これを了承した。
- 2) 審査センターでは、専門委員の意見を参考にして、本薬の重症筋無力症に対する効能に関しては本邦のみならず世界的にも対照群を設定して有効性を検証した臨床試験成績は存在しない点を添付文書の適切な箇所に記載するよう求めた。申請者からは、添付文書の臨床成績欄に、「なお、本邦及び海外において、本剤の難治性重症筋無力症に対する有効性を検証した無作為化臨床試験は行われていない。」と追加記載する回答がなされ、これを了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目の追加効能を次の条件を付した上で承認して差し支えないものと判断した。本件は医薬品第一特別部会において審議されることが適当であり、また、申請された効能・効果について本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年とすることが適当と判断する。

[承認条件]

本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査（有効性・安全性の長期的な評価を目的とする調査を含む）を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた本剤の薬物動態に関する情報を、適切な時期に使用上の注意等に反映するよう努めること。

○その他の参考事項

本薬の重症筋無力症に対する適応について、早期承認の要望書が日本神経免疫学会から提出されている（平成12年6月1日付）。