

## 審査報告書（２）

平成 17 年 4 月 1 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販売名 ]                    プログラフカプセル 0.5mg、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（現 アステラス製薬株式会社）  
[ 申請年月日 ]                平成 14 年 11 月 26 日

### [ 審査結果 ]

本申請については、当初、藤沢薬品工業株式会社よりなされ、平成 15 年 10 月 1 日に富山フジサワ株式会社に承継されたが、平成 17 年 4 月 1 日付で薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成 14 年法律第 96 号）の施行に関連して、富山フジサワ株式会社からアステラス製薬株式会社に再度承継する旨の届が厚生労働大臣宛てに提出されたことから、本申請についての申請者をアステラス製薬株式会社へ変更することとなった。

## 審査報告書

平成 17 年 2 月 3 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[ 販売名 ]	プログラフカプセル 0.5mg、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（現 富山フジサワ株式会社）
[ 申請年月日 ]	平成 14 年 11 月 26 日
[ 剤型・含量 ]	1 カプセル中タクロリムス水和物を 0.51mg 又は 1.02mg 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
[ 特記事項 ]	なし
[ 審査担当部 ]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 17 年 2 月 3 日

- [ 販売名 ]                    プログラフカプセル 0.5mg、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（現 富山フジサワ株式会社）  
[ 申請年月日 ]              平成 14 年 11 月 26 日  
[ 審査結果 ]

提出された資料から関節リウマチに対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内での後期第 Ⅲ 相、第 Ⅲ 相二重盲検比較試験等の成績から示されたと判断する。  
安全性については、本剤投与時の腎機能障害、感染症等の発現について十分な注意が必要であり、長期投与時の安全性等についても市販後に検討が必要であると考えます。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [ 効能・効果 ]                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、肺移植\*、脾移植\*  
                                    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）  
                                    4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）

[ 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

\*：本審査中に別途承認

に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後は、徐々に減量して有効最少量で維持する。

#### 肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/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は、徐々に減量して有効最少量で維持する。

#### 膵移植の場合

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、徐々に減量して有効最少量で維持する。

#### 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。

#### 関節リウマチの場合

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。  
なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

（下線部今回追加）

## 審査報告(1)

平成16年12月13日作成

### 1. 品目の概要

[ 販売名 ]	プログラフカプセル 0.5mg、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 (現 富山フジサワ株式会社)
[ 申請年月日 ]	平成14年11月26日
[ 剤型・含量 ]	1カプセル中タクロリムス水和物を0.51mg又は1.02mg含有する硬カプセル剤
[ 申請時効能・効果 ]	<ol style="list-style-type: none"><li>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</li><li>骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</li><li>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)</li><li><u>関節リウマチ(過去の治療において、他の抗リウマチ剤の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。)</u></li></ol>
[ 申請時用法・用量 ]	<p>腎移植の場合</p> <p>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。</p> <p>肝移植の場合</p> <p>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。</p> <p>心移植の場合</p> <p>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。</p> <p>骨髄移植の場合</p> <p>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。</p>

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。

#### 関節リウマチの場合

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。

なお、高齢者には 1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる。

( 下線部今回追加 )

## 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター( 審査センター )( 平成 16 年 3 月末日まで )、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構( 機構 )( 平成 16 年 4 月 1 日以降 ) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

### 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、1984 年に申請者が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、免疫抑制作用を有しており、脱リン酸化酵素のカルシニューリンを阻害することによって T 細胞の活性化を抑制することが機序と考えられている。1993 年 4 月、本邦で「肝移植における拒絶反応の抑制」が効能・効果として承認されて以来、肝・腎・骨髄・心・肺移植、重症筋無力症及びアトピー性皮膚炎に対する適応が承認されている。海外では、肝・腎・心移植等を対象に米国、英国、フランス、カナダ等 74 ヶ国で承認されている。なお、関節リウマチ ( RA ) に対する適用はカナダでのみ 2004 年 2 月に承認されており、米国では現在臨床試験を実施中である ( 20 年 月現在 )。また、海外では重症筋無力症についての開発は実施されていない。

今般申請者は、本剤がメトトレキサートなど既存の疾患修飾抗リウマチ薬 ( DMARD : disease-modifying antirheumatic drug ) とは異なる作用機序により、免疫抑制作用を示すことから、RA 領域での臨床の有効性が期待できるとして、本邦において 19 年から RA 患者を対象とした臨床試験を実施し、その結果を踏まえて効能・効果の追加に係る製造承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、今回の申請に際しては、「ロ . 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料」、「ハ . 安定性に関する資料」、及び「ニ . 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

### < 提出された資料の概略 >

#### ( 1 ) 動物の関節炎モデルに対する作用

タクロリムスの関節リウマチ ( RA ) に対する有効性については、ラットコラーゲン関節炎及びラットアジュバント関節炎モデルを用いて検討された。

##### 1 ) コラーゲン関節炎モデルラットに対する作用

ラットコラーゲン誘発関節炎において、本薬 ( 1、1.8、3.2 mg/kg ) を初回免疫翌日から 28 日間 1 日 1 回経口投与したとき、足腫脹が抑制され ( ED<sub>50</sub> 値 : 1.6 mg/kg )、血中抗タイプ コラーゲン抗体価も 1.8 mg/kg 以上で抑制された。膝関節病変 ( 炎症細胞浸潤、滑膜細胞増生、関節軟骨破壊及び骨破壊を指標 ) については、本薬 1.8 mg/kg 以上で抑制作用が、3.2 mg/kg では膝関節病変の正常化が認められた。骨・軟骨病変に対しては、後肢 X 線像の変化、大腿骨密度及び大腿骨頭の軟骨中プロテオグリカン量を指標として検討され、本薬 1.8 mg/kg 以上で骨破壊の抑制 ( X 線スコア評価 )、病態の発症に伴う大腿骨密度低下及び軟骨中プロテオグリカン量低下の抑制が認められた。

##### 2 ) アジュバント関節炎モデルラットに対する予防効果

ラットアジュバント関節炎 ( 結核死菌注射 ) において、本薬を予防投与 ( 感作の翌日から 23 日間 1 日 1 回経口投与 ) することで腫脹が抑制された ( ED<sub>50</sub> 値 : 1.5 mg/kg )。なおメトトレキサート ( MTX )、ミゾリピン及びレフルノミドによる腫脹抑制作用の ED<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.055 mg/kg、11 mg/kg 及び 0.83 mg/kg であった。

##### 3 ) アジュバント関節炎モデルラットに対する治療効果

ラットアジュバント関節炎 ( 結核死菌注射 ) において、本薬を治療投与 ( 感作の 15 日目から 10 日間 1 日 1 回経口投与 ) することで腫脹が抑制され ( ED<sub>50</sub> 値 : 3.9 mg/kg )、5.6 mg/kg 群で萎縮した胸腺重量が対照群と比較して有意に回復したが、末梢血白血球数増加に対する有意な抑制作用は認められなかった。一方、MTX ( 0.18 ~ 1.0 mg/kg ) では腫脹は抑制されなかったものの、対照群と比較して萎縮した胸腺重量及び増加した末梢血白血球数は有意に低下し、0.56 mg/kg 以上で末梢血白血球数は正常レベル以下に低下した。ミゾリピン ( MZ ) では腫脹抑制作用 ( ED<sub>50</sub> 値 : 33 mg/kg ) 及び萎縮した胸腺重量は用量依存的な低下が認められ、末梢血白血球数増加は 32mg/kg 投与群でのみほぼ正常レベルに低下した。レフルノミドでは腫脹抑制作用 ( ED<sub>50</sub> 値 : 31 mg/kg )、萎縮した胸腺重量及び増加した末梢血白血球数の有意な低下作用が認められた ( なお、32 mg/kg では末梢血白血球数は正常レベル以下に低下 )。

以上から申請者は、本薬は胸腺萎縮や白血球減少を伴わずに関節炎の治療効果が認められると考えることを説明した。

##### 4 ) アジュバント関節炎モデルラットの炎症性サイトカインレベルに対する予防効果

ラットアジュバント関節炎 ( 結核死菌注射 ) において、感作の翌日から予防的に、本薬 ( 3 mg/kg ) 又

は MTX (0.1 mg/kg) を 17 日間 1 日 1 回経口投与したとき、足腫脹はほぼ完全に抑制され、足組織中のサイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及び IL-6) レベル増加を無処置群と同程度まで低下させた。

### 5) アジュバント関節炎モデルラットの炎症性サイトカインレベルに対する治療効果

ラットアジュバント関節炎 (結核死菌注射) において、感作の 15 日目から治療的に、本薬 (5 mg/kg) 又は MTX (1 mg/kg) を 3 日間又は 6 日間 1 日 1 回経口投与したとき、3 日間投与時で、本薬は足腫脹を抑制し、TNF- $\alpha$ 及び IL-1 $\beta$ レベルを有意に減少させた (抑制率: 59.2 %及び 68.9 %) が、MTX は腫脹及び炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及び IL-6) レベルを抑制しなかった。6 日間投与時で、本薬は足腫脹を抑制し、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及び IL-6 レベルを有意に減少させた (抑制率: 45.8 %、58.5 %及び 58.1 %)。一方、MTX は腫脹、TNF- $\alpha$ 及び IL-6 レベルで作用を示さず、IL-1 $\beta$ レベルを減少させた (抑制率: 43.2 %)。

### (2) *In vitro* 試験 (作用機序)

#### 1) ヒト末梢血単核球における炎症性サイトカイン産生に対する作用 (抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激、炎症性サイトカイン産生と正常細胞の増殖に対する作用の比較)

健康人末梢血より分離した単核球を、T 細胞表面抗原である CD3 及び CD28 に対する抗体で刺激し TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及び IL-6 産生を誘発したところ、本薬はいずれのサイトカインに対しても 1 ng/mL 以上で産生抑制作用を示した。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及び IL-6 産生に対する本薬の抑制作用の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ、0.61、0.52 及び 0.38 ng/mL であり、MZ 及びレフルノミドよりも低用量で抑制作用を示した (TNF- $\alpha$  に対する IC<sub>50</sub> 値: MZ 37  $\mu$ g/mL、レフルノミド 27  $\mu$ g/mL)。なお MTX は 1  $\mu$ g/mL まで抑制作用を示さなかった。

本薬はマウス骨髄細胞 (正常細胞) の増殖を抑制したが (IC<sub>50</sub> 値: 10  $\mu$ g/mL 以上) MTX (8.5 ng/mL) 及びレフルノミド (15  $\mu$ g/mL) と比較して本薬の細胞増殖抑制作用は弱かった。

以上から申請者は、本薬の正常細胞増殖抑制作用に対する IC<sub>50</sub> 値は、サイトカイン抑制作用の IC<sub>50</sub> 値の 10,000 倍以上であったこと、MTX はサイトカイン産生抑制作用を示さず、低濃度から骨髄細胞の増殖を抑制すると考えられること、レフルノミドはサイトカイン産生及び細胞増殖を抑制すると考えられることなどを説明した。

#### 2) ラット骨髄細胞における骨形成に対する作用

骨形成因子とともに、ラットの骨髄細胞を本薬 1 ng/mL 存在下で 20 日間培養したところ、アリザリンレッド S 染色量 (沈着した Ca を染色) を約 4 倍に増加させ、10 ng/mL 以上の濃度において有意に骨様組織の形成を誘導した。一方、本薬と同様にカルシニューリン阻害作用をもつシクロスポリンによる有意な骨形成作用は認められなかった。

#### 3) マウス軟骨前駆細胞の分化に対する作用

マウス軟骨前駆細胞 ATDC5 を本薬 (0.1 ~ 1,000 ng/mL) 存在下で 24 日間培養したところ、本薬は濃度依存的に軟骨細胞への分化を誘導し、10 ng/mL 以上でアルシアンブルー染色度 (軟骨細胞が産生するプロテオグリカンを染色) を有意に増加させた。一方、シクロスポリン及び MTX では 1,000 ng/mL でも分化誘導作用は認められなかった。



## < 審査の概略 >

### ( 1 ) RA の病態と本薬の作用機序について

RA の病態とカルシニューリンとの関係等について考察し、本薬を RA 治療に用いた際の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、活性化された T 細胞と単球やマクロファージ等の抗原提示細胞から産生される TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及び IL-6 等の炎症性サイトカインが、RA の発症に関与すること等が明らかとなっており ( Arend WP & Dayer JM, *Arthritis Rheum*, 38: 151-160, 1995、Maini RN & Taylor PC, *Annu Rev Med*, 51: 207-229, 2000、西本憲弘, *現代医療*, 33: 1179-1185, 2001 )、TNF- $\alpha$ は滑膜細胞に作用し、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及び IL-8 などの炎症性サイトカイン産生を促進すること、TNF- $\alpha$ と IL-1 $\beta$ は、滑膜細胞の増殖、血管内皮細胞における接着分子の発現、マトリックス分解酵素やプロスタグランジン等の炎症性メディエーターの放出、破骨細胞の活性化などを誘導すること、IL-6 は接着分子の発現、破骨細胞の活性化作用を有すると共に自己抗体産生、急性期タンパクの増加等を誘導すること、血管内皮細胞における接着分子の発現は関節局所への炎症性細胞の浸潤増加を招き、マトリックス分解酵素の放出や破骨細胞の活性化は関節骨・軟骨の破壊に繋がることなどから、炎症性サイトカインは関節における炎症や骨・軟骨破壊を引き起こすと考えられていることを説明した。また申請者は、T 細胞の活性化が抗原提示細胞からのサイトカイン産生にも関係していることが報告されており ( Burger D, *Eur Cytokine Netw*, 11: 346-353, 2000 )、T 細胞の活性化を阻害することで、抗原提示細胞からの炎症性サイトカイン産生も抑制する可能性があることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬はカルシニューリンを阻害することで T 細胞の活性化を抑制することが示唆されている ( 既承認時資料 ) ことから、本薬は T 細胞の活性化を阻害し、T 細胞並びに抗原提示細胞からの TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及び IL-6 等の炎症性サイトカイン産生を抑制する結果、それら炎症性サイトカインが誘導する一連の反応を抑え、関節炎を改善すると考えられること、本薬による骨・軟骨分化誘導作用については、カルシニューリン阻害作用をもつシクロスポリンがそのような分化誘導作用を示さないことから、カルシニューリンの阻害を介するものではないと考えていることを説明した。

機構は、骨・軟骨分化誘導作用については機序等が明確になっておらず、臨床的な関与も不明であるが、現時点の知見において、本薬の RA に対する薬理学的性質はおおむね明らかになっているものと考え、以上について了承した。

### ( 2 ) 本薬の投与期間及び投与量の設定根拠について

#### 1) 本薬の投与期間について

本薬の予防効果及び治療効果の検討における投与期間の設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は、予防期間とはラットアジュバント関節炎モデル ( 添付資料ホ-2 ) において、足腫脹反応 ( 障害 ) がほぼ最大になる時点までに処置するものと定義し、治療は足腫脹の障害 ( 反応 ) が明確になった時点以降の処置ととらえたこと、ラットアジュバント関節炎モデルにおける対照群ではアジュバント感作後 18 ~ 25 日の間に足腫脹が最大反応を示し、また明確な足腫脹反応はアジュバント感作後 15 日目付近であり、予防的投与はアジュバント投与の翌日から 23 日目 ( 本モデルでの反応がほぼ最大になる時点 ) まで、治療的投与を 15 ~ 24 日目と設定したことを説明した。また申請者は、炎症性サイトカイン

レベルに対する予防的投与の検討（添付資料ホ-3）においても、同様に、アジュバント感作後 15～18 日目に炎症性サイトカインレベルがピークに達していたことから、アジュバント投与翌日から 18 日目までを予防投与の期間として設定したことを説明した。

機構は、以上について了承した。

## 2) 本薬の投与量について

ラットアジュバント関節炎の炎症性サイトカインレベルに対する作用（添付資料ホ-3）の「予防的投与の効果」及び「治療的投与の効果」における本薬及び MTX の投与量設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、関節炎に対する検討（添付資料ホ-2）で、本薬及び MTX の予防投与では、それぞれ 3.2 mg/kg 及び 0.1 mg/kg で関節炎をほぼ完全に抑制したことから、サイトカインレベルに対する予防投与の検討（添付資料ホ-3）では、本薬の投与量を 3 mg/kg、MTX を 0.1 mg/kg と設定したこと、また治療投与では、関節炎に対する検討で本薬の場合 3 mg/kg より 5.6 mg/kg の用量で抑制作用が強かったことから 5 mg/kg と設定したこと、一方、MTX の場合には、1 mg/kg 投与で重篤な胸腺萎縮と白血球減少が認められたため、関節炎の抑制作用は明確ではなかったものの、これ以上の用量を投与することは困難と考え、サイトカインレベルに対する検討でも 1 mg/kg を選択したことを説明した。その上で申請者は、異なった作用を示す用量で本薬と MTX を比較することとなったが、最大効果は薬物そのものの薬理学的力量を示す一指標とみなすことができることから、本試験における両薬の比較は妥当と判断していることを説明した。

機構は、一般的には同程度に作用を示す用量あるいは同用量で比較することが望ましいと考えるが、MTX で胸腺萎縮や白血球減少が認められること等を考慮すると、アジュバント関節炎（足腫脹）に対する最大用量を用いてサイトカインレベルを比較することについては、特に問題ないと考え、以上について了承した。

## (3) 本薬と MTX との比較について

ラットアジュバント関節炎（添付資料ホ-2）において、MTX では予防効果のみ認められ、治療効果は認められなかったが、本薬では両効果が認められていることから、作用機序の差異等も踏まえ、これらの違いについて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は、主として T 細胞の活性化を介した炎症性サイトカインの産生を抑制することにより効力を発揮し、関節炎モデルで継続的に発生する炎症性サイトカインの産生を抑制することにより、それらが引き起こす一連の免疫炎症反応を抑制するため、予防投与及び治療投与により作用が認められたと考えられる。一方、MTX については、その作用機序は必ずしも明らかではないが、葉酸代謝拮抗作用による核酸合成阻害を介して、RA の病態形成に関わる種々細胞の増殖・分化を抑制すること、抗炎症性オートコイドであるアデノシンの細胞外への遊離を促進することにより効果を発現することが示唆されており（鈴木康夫 & 市川陽一, *リウマチ科*, 12: 262-269, 1994, Cronstein BN, *Arthritis Rheum*, 39: 1951-1960, 1996）予防投与においては、病態形成に関与する免疫担当細胞の増殖分化や炎症性細胞の遊走を抑制することで関節炎の発症を抑制するが、治療投与においては、免疫炎症性細胞は炎症局所に集積して既

に種々のメディエーターを放出していることから、MTX の細胞増殖・分化抑制作用及びアデノシンを介した抑制作用の寄与は小さく、治療効果が認められなかったと考えられる。しかしながら、MTX が臨床において高い有効性を示すのは、RA 患者では増悪と寛解を複雑に繰り返し、ある時期に免疫担当細胞などの増殖分化が盛んに行なわれるため、アジュバント関節炎の予防的投与に相当する作用、即ち、免疫担当細胞などの増殖分化を抑制する効果が長期間投与される臨床成績に反映されているためと考えられる。

また申請者は、治療効果において MTX と本薬で違いが認められたことは、MTX 抵抗性の RA に本薬が有効である可能性を示唆するものであり、MZ を対照とした第 Ⅲ 相比較試験（添付資料ト-5: RA01）において、MTX 効果不十分例に対して本薬が有効であったとの臨床成績を支持するものと考えていることを説明した。

機構は、申請者の説明については理解するものの、MTX 抵抗性の RA に対する本薬の有効性については、非臨床薬理試験で検討されておらず、推測の域をでていないものとする。

## へ．吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

本申請では、健康成人を対象とした成績として、高齢者及び非高齢者における体内動態比較（3 mg 単回経口投与（添付資料へ-1: プロトコル番号 FJ-506-001）経口投与後の体内動態の民族間比較（3 mg 単回投与）（添付資料へ-2）及び本薬 2 mg 1 日 2 回経口投与時の体内動態（参考資料へ-1）が、関節リウマチ（RA）患者を対象とした成績として、RA 患者における体内動態（空腹時、0.015 mg/kg 4 時間持続静脈内投与及び 3 mg 経口投与）（参考資料へ-2）、前期第 Ⅲ 相試験・RA 患者での全血中濃度（1.5 mg 及び 3 mg 経口投与）（添付資料へ-3: プロトコル番号 62）、後期 Ⅲ 相試験・高齢 RA 患者での全血中濃度（1.5 mg 及び 3 mg 経口投与（添付資料へ-4: プロトコル番号 64）RA 患者における薬物相互作用（本薬 3 mg 1 日 1 回、メトトレキサート（MTX）15 mg 1 週間間隔 経口投与（空腹時））（参考資料へ-3）及び日本人における母集団薬物動態解析（添付資料へ-5、追加添付資料へ-1、追加添付資料へ-2）が提出された。

### 1) 健康成人での結果

日本人健康成人男子を対象に本剤 3 mg を経口投与し、加齢が本薬の体内動態に及ぼす影響を検討したところ、高齢者及び非高齢者における本薬の体内動態パラメータは、最高全血中濃度到達時間（ $t_{max}$ ）がそれぞれ投与後 1.5 時間及び 1.75 時間であり、非高齢者の最高全血中濃度（ $C_{max}$ ）全血中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-}$ ）及び消失相の半減期（ $t_{1/2}$ ）と高齢者のそれらのパラメータの平均値の比は、それぞれ 1.104, 1.141 及び 1.125 であったことから、高齢者と非高齢者で本薬の薬物動態に大きな差はないと考えられた（添付資料へ-1）。

日本人及び外国人（米国）健康成人男子を対象に、本剤 3 mg を経口投与後の体内動態の民族間差の有無について検討したところ、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-}$  及び  $t_{1/2}$  の平均値における外国人と日本人の比は、それぞれ 0.952, 0.943 及び 1.095 といずれも差は 10%以内で、 $t_{max}$  についても、日本人（1.6 h）と外国人（1.5 h）で有意差は認められなかった。この結果から申請者は、タクロリムスを経口投与したときの全血中濃度に民族間差はないと考えられたことを説明した（添付資料へ-2）。

外国人（英国）健康成人男子に本剤 2 mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、朝投与時に比べ、夜投与時で  $t_{max}$  が遅延し（夜：5 h、朝：1 h）、 $C_{max}$  が 50 %に減少したが、 $AUC_{0-12h}$  は朝投与に比べ 17 %減少したのみであり、申請者は、これらの差について 胃内容排泄速度や小腸の蠕動運動の日内変動、食事の影響、CYP3A 代謝活性の日内変動の影響によるものと考えられるが、バイオアベイラビリティの変化は大きなものではないと考えていることを説明した（参考資料へ-1）。

## 2) RA 患者での結果

外国人（米国）RA 患者に 0.015 mg/kg を 4 時間静脈内投与又は 3 mg を経口投与した結果から、本薬は血中より 2 相性に消失し、 $t_{1/2}$ （平均値）は、静脈内投与時で 35.2 時間、経口投与時で 34.9 時間であり、バイオアベイラビリティ（F）は 25.1 %と算定された。 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-}$  及び  $t_{1/2}$  等 RA 患者で得られた薬物動態パラメータは健康成人での結果とほぼ同様であった（参考資料へ-2）。

前期第 相試験で RA 患者（主に非高齢者）に 1.5 mg 又は 3 mg を初回経口投与した時、 $C_{max}$  はそれぞれ  $9.2 \pm 6.2$  ng/mL 又は  $19.0 \pm 11.4$  ng/mL、 $t_{max}$  はそれぞれ  $6.5 \pm 1.9$  時間又は  $3.3 \pm 1.2$  時間、 $AUC_{0-24h}$  はそれぞれ  $90.3 \pm 38.8$  ng·h/mL 又は  $165.9 \pm 142.6$  ng·h/mL（平均値±標準偏差）であり、投与量の増加に伴い  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は増加したが、いずれの投与量においても被験者間で大きな変動を示した（添付資料へ-3）。

後期第 相試験で高齢 RA 患者に 1.5 mg 又は 3 mg を初回経口投与した時、 $C_{max}$  はそれぞれ  $5.7 \pm 2.6$  ng/mL 又は  $6.9 \pm 3.6$  ng/mL、 $t_{max}$  はそれぞれ  $3.3 \pm 2.2$  時間又は  $5.1 \pm 2.0$  時間、 $AUC_{0-24h}$  は  $42.6 \pm 23.5$  ng·h/mL 又は  $74.4 \pm 35.2$  ng·h/mL（平均値±標準偏差）であり、AUC で用量依存的増加が認められたが、いずれの投与量においても被験者間で大きな変動を示した（添付資料へ-4）。

外国人（米国）RA 患者に、本剤（3 mg）と MTX（15 mg）を併用投与した場合の AUC、 $C_{max}$  等は、本剤単独投与時と同様で薬物動態学的な相互作用はないものと考えられた（参考資料へ-3）。

日本人 RA 患者で母集団薬物動態解析（NONMEM（nonlinear mixed effect modeling）法）を実施したところ、本薬のクリアランスの個体間変動は 48.1 %と推定され、得られた経験的 Bayesian 推定クリアランスと相関性を示す患者背景因子（臨床検査値等）は認められなかった（追加添付資料へ-2）。

### < 審査の概略 >

本剤のヒトにおける薬物動態の線形性について申請者に説明を求めた。

申請者は、米国健康成人男子を対象にした試験結果（既承認時提出資料：プロトコル番号 94-0-011）から本薬の薬物動態における線形性が認められていること、日本人 RA 患者を対象とした母集団薬物動態解析（追加添付資料へ-2）の結果から、本剤 1.5 mg 及び 3 mg 投与時のトラフ濃度を基にクリアランスを推定すると（推定クリアランス：平均値±標準偏差）、個体間差が大きいものの、それぞれ  $21.1 \pm 8.3$  L/h（n=185）及び  $23.6 \pm 7.7$  L/h（n=304）と同様であったことから、本剤の薬物動態は日本人においても線形であると考えていることを説明した。

審査センターは、1 用量（3 mg）のみの薬物動態パラメータの比較（添付資料へ-2）から民族差がないと判断する根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、投与量が 1.5 mg から 3 mg の間では日本人 RA 患者の体内動態は概ね線形であるものと考えられること、日本人及び外国人（米国）健康成人に 3 mg を投与したとき、全血中濃度及び主要な薬

物動態パラメータに良好な一致が認められていることから薬物動態に民族差がないと回答してきたが、線形性評価の根拠となるデータが米国人は健康成人、日本人は RA 患者と対象が異なること、日本人 RA 患者では 1.5 及び 3 mg の 2 用量、米国人健康成人では 3、7 及び 10 mg の 3 用量と検討した用量が異なること、母集団薬物動態解析から非高齢患者では、薬物動態を評価した対象が推定クリアランスの低い患者に偏っていたため、見かけ上非高齢患者のクリアランスが高齢患者に比べて低下し、薬物動態パラメータに差がみられたことなどを考慮すると、民族差は無いと推定できるものの断定するまでには至らないと考えを改め、民族差については「本投与量での日本人と外国人の体内動態パラメータが類似している」との主張に止める旨が説明された。

審査センターは、非高齢 RA 患者（添付資料へ-3）と高齢 RA 患者（添付資料へ-4）を比較した場合に、高齢者で  $C_{max}$ 、AUC 等が低下する理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人 RA 患者を対象とした母集団薬物動態解析で得られた非高齢及び高齢患者のトラフ濃度を基に推定したクリアランス（推定クリアランス：平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ  $23.5 \pm 7.7$  L/h（ $n=271$ ）、 $20.5 \pm 7.9$  L/h（ $n=113$ ）であり、明確な差は認められておらず、非高齢 RA 患者では薬物動態を評価した対象が推定クリアランスの低値（20 L/h 未満）を示した患者に偏っていたため、見かけ上非高齢患者のクリアランスが高齢患者に比べて低下したことが原因と考えられることを説明した。

審査センターは、肝あるいは腎障害を合併している患者に対する本剤の安全性について、薬物動態及び臨床上の観点から、申請者に説明を求めた。

申請者は、母集団薬物動態解析対象患者の中には肝障害あるいは腎障害の合併症（C 型肝炎、腎硬化症等）を有する患者が少数ながら含まれており、肝障害の合併症を有する患者における推定クリアランスは、それ以外の症例に対して特に低値或いは高値を示さなかったが、腎障害の合併症を有する患者は 1 例のみで肝障害患者と同様の考察はできないが、母集団薬物動態解析の結果からクリアランスの個体間変動は腎機能に関連する背景因子との間で明確な相関を示さなかったことから、例数は少ないものの今回評価された範囲において、肝あるいは腎機能障害が本薬の体内動態に及ぼす影響はないものと考えていることを説明した（機構注：なお、肝障害患者については、既に添付文書において血中濃度が増加する可能性があるため、「慎重投与」として設定されている）

審査センターは、本剤の経口吸収性に及ぼす食事成分及び食事摂取時間の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、食後に投与した本薬の  $C_{max}$  及び AUC は絶食時投与に比べ低下するが、それらの低下率は高炭水化物食及び高脂肪食で  $C_{max}$  がそれぞれ 65 %、77 %、AUC がそれぞれ 26 %、33 %と食事による影響は認められるが、食事内容による変動は小さいと考えていること、食事摂取時間の影響については、本薬を朝食後 1.5 時間後に投与した場合にも朝食直後と同様の影響が認められるとの報告（外国人での結果：岩崎一秀，*今日の移植* 12: 11-18, 1999）も踏まえると、夕食後 2 時間目投与では少なからず食事の影響を受けており、夕食直後投与に近い体内動態を示すと考えていることを説明した（なお、本剤の臨床試験は「夕食後」投与で実施され、用法・用量において投与時期は「夕食後」と設定されている）。

審査センターは、本剤の RA 患者における治療薬物モニタリング（TDM）の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、本邦 316 例、海外 661 例での血中濃度成績（投与後 12 時間値もしくはトラフ値）及びこれらと有害事象の関係を検討した結果、投与 12 時間後の血中濃度が 10 ng/mL 以上の頻度は 5 %未満、本

剤の副作用が発現しやすいと考えられている 20 ng/mL 以上の頻度は 1%未満と少数であったこと、移植に比べ低い血中濃度を示す RA 患者では副作用または重篤有害事象発現が血中濃度に依存しない場合が多く、血中濃度の測定は副作用の予測の手段として臨床上現実的ではないと考えられること、RA 患者に本剤を投与した際の主要な副作用は、腎機能検査値異常、消化器障害、耐糖能異常であり、これらの事象は直接評価が可能で、臨床検査実施の必要性については、添付文書、「重要な基本的注意」に記載していることなどから、少なくとも非高齢者において TDM (血中濃度測定) は必要ないと考えていることを説明した。また申請者は、高齢者では 1 日 3 mg 投与時に高い血中濃度を示し、副作用が認められた症例も非高齢者に比べ多かったことから、高齢者で 3 mg に増量する場合には TDM を実施し、増量前の 1.5 mg 投与と下で少なくとも 1 回及び投与 12 時間後に再度血中濃度を測定し、増量前の安全性及び血中濃度を確認した上で、増量の可否を判断し、その増量幅を決定することが適切と考えることを説明した。なお申請者は、今回設定した RA 患者における用法・用量は、全身型重症筋無力症患者での用法・用量と同一であるが、全身型重症筋無力症患者では安全性データが極めて少ないため、TDM を実施することと設定しており、RA 患者において同様の TDM を設定する必要はないと判断したことを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、TDM の実施の必要性については、専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

本申請は、国内臨床試験データに基づくものである。ただし、長期投与試験については、国内試験と米国試験の両方のデータを合わせて検討されている。提出された臨床試験の概要は以下のようであった。

### (1) 第 相試験

#### 1) 第 相パイロット試験 (添付資料ト-1: 試験番号 61<19 年 月~19 年 月>)

関節リウマチ (RA) 患者に対する本剤の安全性、有効性及び用法・用量の予備的検討を行うため、RA 患者 (目標症例 30 例、日本人) を対象に、非盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は漸増法により、本剤を週 2 回間欠投与 (1 回量 5 mg→7 mg→9 mg) 又は 1 日 1 回連日投与 (1 回量 3 mg→4 mg→5 mg) と設定され、投与期間は 12~24 週間、いずれも夕食後に経口投与と設定された (投与前観察期間は特に設定されていない)。

総投与症例数 29 例 (間欠投与群: 11 例<うち 2 例中止>、連日投与群: 18 例<うち 3 例中止>) 全例が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率を示した割合は、間欠投与群で 36.4% (4/11 例)、連日投与群で 76.5% (13/17 例) (18 例中 1 例は投与期間が短く判定不能と判断された) で連日投与群での改善率が高かった。

有害事象は、間欠投与群で 18.2% (2/11 例)、連日投与群で 27.8% (5/18 例) で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、間欠投与群で 18.2% (2/11 例)、連日投与群で 16.7% (3/18 例) であり、間欠投与群では、嘔気 1 例、頻脈、不整脈及び動

悸 1 例の計 2 例、連日投与群では、嘔気及び胃不快感 1 例、嘔気及び食欲不振 1 例、胃痛 1 例の計 3 例であった。

臨床検査値異常は、間欠投与群で 72.7 % ( 8/11 例 )、連日投与群で 50.0 % ( 9/18 例 ) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は、間欠投与群で 45.5 % ( 5/11 例 )、連日投与群で 33.3 % ( 6/18 例 ) であり、主な事象は、尿中 NAG 上昇 7 例 ( 間欠投与群 2 例、連日投与群 5 例 )、BUN 上昇 4 例 ( 間欠投与群 1 例、連日投与群 3 例 )、尿酸上昇 4 例 ( 間欠投与群 1 例、連日投与群 3 例 ) 等であった。また連日投与群で、クレアチニン値が投与開始時の値と比較して 0.3 mg/dL 以上上昇した症例は、3 mg/日より増量されなかった 7 例中で 1 例、4 mg/日もしくは 5 mg/日まで増量された 11 例中で 5 例認められた。

以上から申請者は、本剤の用法・用量としては、3 mg/日以下の連日投与が妥当と考えたことを説明した。

## 2 ) 前期第 相試験 ( 添付資料ト-2: 試験番号 62 < 19 年 月 ~ 19 年 月 > )

本剤の臨床推奨用量を予備的に検討するため、RA 患者 ( 目標症例数、1 群 30 例計 60 例、日本人 ) を対象に、無作為化非盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 1.5 mg 又は 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与 ( 副作用、臨床検査値異常が認められた場合には減量可 )、投与期間は 16 週間と設定された ( 投与前観察期間は特に設定されていない )。

総投与と症例数 70 例 ( 1.5 mg 群 34 例、3 mg 群 36 例 ) のうち、組み入れ基準抵触により 2 週間以内に投与を中止した 2 例 ( 各群 1 例 ) を除く 68 例 ( 1.5 mg 群 33 例、3 mg 群 35 例 ) が安全性解析対象であり、さらに 8 週未満に投与を中止した 4 例を除く 64 例 ( 1.5 mg 群 29 例、3 mg 群 35 例 ) が有効性解析対象であった。

主要評価項目である最終全般改善度の中等度改善以上の割合は、1.5 mg 群で 51.7 % ( 15/29 例 )、3 mg 群で 65.7 % ( 23/35 例 ) であり、両群間に有意差 ( U 検定 :  $p=0.026$  ) が認められた。なお、64 例中 27 例が、本剤投与前 6 ヶ月間の前治療において疾患修飾抗リウマチ薬 ( DMARD : disease-modifying antirheumatic drug ) が無効と判定されており、この集団において、最終全般改善度の中等度改善以上の割合は 1.5 mg 群で 20.0 % ( 2/10 例 )、3 mg 群で 58.8 % ( 10/17 例 ) であった。

有害事象について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、1.5 mg 群で 24.2 % ( 8/33 例 )、3 mg 群で 14.3 % ( 5/35 例 ) に認められ、感染症は 3 mg 群でのみ 1 例認められた ( 上気道炎であったが因果関係は否定されている )。死亡例はなく、重篤な有害事象は 3 mg 群で心房細動及び脳塞栓症 1 例 ( 症例番号 52、6 歳女性 ) が認められ、因果関係はいずれも「可能性あり」と判断されている。本症例では投与開始 50 日の心電図検査で一過性の心房細動が認められ、投与開始 54 日に意識消失、右上下肢不全麻痺、発語障害が出現、脳 CT にて左レンズ核に梗塞巣が確認され、脳塞栓症と診断された。発症日に本剤を中止し、治療が行われ、右上肢不全麻痺を含めて約 5 ヶ月後には回復した。

因果関係が否定できなかった有害事象は、1.5 mg 群で 18.2 % ( 6/33 例 )、3 mg 群で 5.7 % ( 2/35 例 ) に認められ、主な事象は、下痢 2 例、胃不快感 1 例等であった。

臨床検査値異常は 1.5 mg 群で 56.7 % ( 17/30 例 )、3 mg 群で 50.0 % ( 18/36 例 ) に認められ、因果関係が否定できなかった事象は、1.5 mg 群で 36.7 % ( 11/30 例 )、3 mg 群で 41.7 % ( 15/36 例 ) であり、主な事象は、血糖上昇 5 例 ( 1.5 mg 群 4 例、3 mg 群 1 例 )、HbA<sub>1c</sub> 上昇 8 例 ( 1.5 mg 群 3 例、3 mg 群 5 例 )、尿中 NAG 上昇 6 例 ( 各群 3 例 )、 $\beta_2$  マイクログロブリン上昇 6 例 ( 1.5 mg 群 1 例、3 mg 群 5 例 )、BUN

上昇 6 例 (1.5 mg 群 1 例、3 mg 群 5 例) 等であった。

また、クレアチニン値が 0.3 mg/dL 以上 (ただし、投与前が 0.5 mg/dL 以下の場合は 0.2 mg/dL 以上) 上昇した症例は、1.5 mg 群で 6.7% (2/30 例)、3 mg 群で 25.0% (9/36 例) と 3 mg 群で高く、いずれも非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drug) 併用例であった。

以上から申請者は、本剤は 1 日 3 mg 以下の投与量で抗リウマチ剤として有効である可能性があり、特に腎機能及び耐糖能に注意しながら慎重に投与することで、有用な抗リウマチ剤となる可能性が示されたと考える旨を説明した。

### 3) 後期第 相用量検索試験 (添付資料ト-3: 試験番号 63<19 年 月~19 年 月>)

本剤の臨床推奨用量を決定する目的で、DMARD で効果不十分な RA 患者 (目標症例数: 各群 60 例計 180 例) を対象に、無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤の 1.5 mg、3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後に経口投与、投与期間は 16 週間と設定された (投与前観察期間は特に設定されていない)。

総投与症例数 212 例 (プラセボ群: 74 例、1.5 mg 群: 68 例、3 mg 群: 70 例) のうち、選択・除外基準違反 20 例を除く 192 例 (プラセボ群: 67 例、1.5 mg 群: 62 例、3 mg 群: 63 例) が安全性解析対象であり、さらに有効性評価未実施 4 例を除く 188 例が FAS (Full Analysis Set) での有効性解析対象であった。なお、さらに併用療法違反、投与期間不足 (28 日未満) 等 9 例を除く 179 例が PPS (Per Protocol Set) での有効性解析対象であった。

主要評価項目である ACR20 改善率 (PPS) は、プラセボ群で 14.1% (9/64 例)、1.5 mg 群で 24.6% (14/57 例)、3 mg 群で 48.3% (28/58 例) であり、プラセボ群と 1.5 mg 群の間で有意差は認められなかったが (Dunnett 多重検定  $p=0.123$ )、プラセボ群と 3 mg 群の間で有意差が認められ (Dunnett 多重検定  $p=0.000$ )、1.5 mg 群と 3 mg 群の間でも有意差が認められた (Fisher 直接検定  $p=0.012$ )。

有害事象について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、プラセボ群で 23.9% (16/67 例)、1.5 mg 群で 27.4% (17/62 例)、3 mg 群で 19.0% (12/63 例) で認められた。また、感染症はプラセボ群で 13.4% (9/67 例)、1.5 mg 群で 4.8% (3/62 例)、3 mg 群で 0% (0/63 例) で認められたが、本剤群での事象は、いずれも因果関係が否定されている。

死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群で 2 例、本剤群で 1 例 (1.5 mg 群) 認められ、本剤群での事象は子宮線維筋腫であったが、子宮全摘出術が施行され、本剤との因果関係は「多分なし」と判定されている。

因果関係が否定できなかった事象は、プラセボ群で 10.4% (7/67 例)、1.5 mg 群で 16.1% (10/62 例)、3 mg 群で 9.5% (6/63 例) であり、主な事象は以下のとおりであった。

	例数 (発現率)		
	プラセボ群 n=67	1.5mg 群 n=62	3mg 群 n=63
	7 (10.4)	10 (16.1)	6 (9.5)
そう痒(症)	1 (1.5)	3 (4.8)	1 (1.6)
嘔気	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
心窩部痛	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.6)
脱毛(症)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.6)



臨床検査値異常は、プラセボ群で 34.3 % (23/67 例)、1.5 mg 群で 41.9 % (26/62 例)、3 mg 群で 34.9 % (22/63 例)、因果関係が否定できなかった事象は、プラセボ群で 20.9 % (14/67 例)、1.5 mg 群で 29.0 % (18/62 例)、3 mg 群で 25.4 % (16/63 例) で認められ、主な事象は、BUN 上昇 16 例 (プラセボ群 3 例、1.5 mg 群 7 例、3 mg 群 6 例)、尿中 NAG 上昇 12 例 (プラセボ群 2 例、1.5 mg 群 4 例、3 mg 群 6 例)、マグネシウム低下 11 例 (プラセボ群 2 例、1.5 mg 群 4 例、3 mg 群 5 例)、尿酸上昇 9 例 (プラセボ群 1 例、1.5 mg 群 5 例、3 mg 群 3 例)、血糖上昇 5 例 (プラセボ群 2 例、1.5 mg 群 1 例、3 mg 群 2 例) であった。

以上から申請者は、有効性と安全性を総合すると、既存の DMARD の効果が不十分な RA に対する本剤の臨床推奨用量は 3 mg/日と考えられる旨を説明した。

#### 4) 後期第 相高齢者試験 (添付資料ト-4: 試験番号 64 < 19 年 月 ~ 20 年 月 > )

65 歳以上の RA 患者 (目標症例数: 各群 30 例計 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。用法・用量は本剤の 1.5 mg 又は 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与、投与期間は 16 週間と設定された (投与前観察期間は特に設定されていない)。

総投与と症例数 74 例 (1.5 mg 群: 43 例、3 mg 群: 31 例) 中、選択・除外基準違反等 14 例を除く 60 例が安全性解析対象であり、さらに投与期間不足 (28 日未満)、併用薬違反等 8 例を除く 52 例が有効性解析対象であった。

主要評価項目である ACR20 改善率は、1.5 mg 群で 33.3 % (9/27 例)、3 mg 群で 44.0 % (11/25 例) であり、両群間で有意差は認められなかった (Fisher 直接検定  $p=0.570$ )。

有害事象について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、1.5 mg 群で 37.5 % (12/32 例)、3 mg 群で 39.3 % (11/28 例) で認められた。また、感染症は、1.5 mg 群で 12.5 % (4/32 例)、3 mg 群で 3.6 % (1/28 例) で認められた。

死亡例はなく、重篤な有害事象は、1.5 mg 群で網膜剥離、上気道感染、胃がん各 1 例の計 3 例が認められ網膜剥離については本剤との因果関係が否定されているものの、その他 2 例については「多分なし」と判定されている。また、3 mg 群でも頭痛、失見当識、嘔吐及び食欲不振 1 例 (症例番号 227: 7 歳男性)、P 波消失、徐脈、不整脈及び腎機能障害 1 例 (症例番号 222: 8 歳女性) の計 2 例が重篤と判定され、因果関係は「可能性あり」及び「あり」と判定されている。前者 (症例番号 227) は、投与 8 日で頭痛、失見当識、嘔吐、食欲不振が出現、失見当識は当日消失したが、嘔吐、食欲不振は本剤中止後 8 日間、頭痛は 41 日間残存し、脳 CT ならびに MRI は正常範囲内と判定されている。後者 (症例番号 222) は、有害事象が明らかとなった時点での本剤の血中濃度は 24 ng/ml と異常高値を示しており、治験担当医師はこれらの有害事象が本剤によるものと判定して、本剤の投与を中止し、緊急透析を実施している。透析により、P 波消失、徐脈、不整脈は速やかに改善したが、吐き気、食欲不振は 1 週間ほど持続した。なお、いずれの重篤症例も最終的な転帰は消失であった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、1.5 mg 群で 18.8 % (6/32 例)、3 mg 群で 32.1 % (9/28 例) で認められ、主な事象は、動悸 2 例 (1.5 mg 群)、胃潰瘍 2 例 (各群 1 例) 等であった。

因果関係が否定できなかった感染症は、1.5 mg 群で 3.1 % (1/32 例)、3 mg 群で 3.6 % (1/28 例) であり、内訳はカンジダ性食道炎 1 例 (1.5 mg 群) 及びかぜ症候群 1 例 (3 mg 群) であった。

臨床検査値異常の発現率は、1.5 mg 群で 43.8 % ( 14/32 例 )、3 mg 群で 46.4 % ( 13/28 例 )、因果関係が否定できなかった事象は、1.5 mg 群で 25.0 % ( 8/32 例 )、3 mg 群 25.0 % ( 7/28 例 ) で認められ、主な事象は、BUN 上昇 8 例 ( 1.5 mg 群 5 例、3 mg 群 3 例 )、尿中 NAG 上昇 4 例 ( 各群 2 例 ) 等であった。

以上から申請者は、重篤な副作用は 3 mg 群に発現しており、本剤 3 mg/日 を高齢者に投与した場合の安全性については留意する必要があるが、ほとんどの副作用は回復しており、慎重な観察・検査を行うことで対応可能であり、65 歳以上の高齢者における臨床推奨用量は、1.5 ~ 3 mg/日 と考えられることを説明した。

## ( 2 ) 第 相 比 較 試 験 ( 添 付 資 料 ト - 5 : 試 験 番 号 RA01 < 20 年 月 ~ 20 年 月 > )

DMARD で効果不十分な RA 患者 ( 目標症例数各群 90 例計 180 例 ) を対象に、本剤の有効性、安全性を検討するため、ミゾリピン ( MZ ) を対照薬とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群が本剤 3 mg を 1 日 1 回夕食後 ( 及び MZ プラセボ錠を毎食後服用 )、MZ 群が、MZ 50 mg 錠 1 回 1 錠を毎食後服用 ( 及びタクロリムプラセボカプセルを 1 日 1 回夕食後服用 )、投与前観察期間は 4 週間以内、投与期間は 28 週間と設定された。

総投与症例数 204 例 ( 本剤群 103 例、MZ 群 101 例 ) のうち除外基準違反 3 例を除く 201 例 ( 本剤群 102 例、MZ 群 99 例 ) が安全性解析対象であり、観察・検査未実施 1 例を除く 200 例 ( 本剤群 102 例、MZ 群 98 例 ) が FAS における有効性解析対象であった。また、さらに観察項目欠測、投与期間不足、併用薬違反等 40 例を除く 160 例 ( 本剤群 85 例、MZ 群 75 例 ) が PPS における有効性解析対象であった。

主要評価項目の ACR20 改善率は、本剤群で 49.0 % ( 50/102 例 )、MZ 群で 9.2 % ( 9/98 例 ) であり、本剤群での改善率は MZ 群よりも有意に高かった ( 効果不十分であった薬剤 ( メトトレキサート ( MTX )、その他の DMARD ) を層とした CMH ( Cochran-Mantel-Haenszel ) 検定  $p=0.000$  )。

有害事象について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、本剤群で 48.0 % ( 49/102 例 )、MZ 群 34.3 % ( 34/99 例 ) で認められた。また、感染症は本剤群で 17.6 % ( 18/102 例 )、MZ 群で 24.2 % ( 24/99 例 ) で認められた。

死亡例はなく、重篤な有害事象は、尿路感染 ( 症例番号: 109-5 )、フレグモーン < 蜂巣炎、蜂窩織炎 > ( 症例番号 123-4 )、高血圧悪化 ( 症例番号 112-3 )、腱断裂、球後視神経炎各 1 例の計 5 例が認められ、腱断裂及び球後視神経炎の 2 例については因果関係が否定されている。症例 109-5 は、投与開始 22 日に頻尿を認め、尿検査培養の結果 *Pseudomonas aeruginosa* 陽性 ( 多剤耐性 ) と報告され、入院後薬剤処置により回復した症例 ( なお、その後の培養で原因菌は *E.coli* であり *Pseudomonas* はコンタミネーションによるものと判明 )、症例 123-4 は、投与開始 149 日にフレグモーンが認められ、153 日に入院、本剤投与を中止し、薬剤処置により回復した症例であり、いずれも本剤の免疫抑制作用による易感染性に起因するもので因果関係は「可能性あり」と判定されている。また、症例 112-3 は、投与開始 77 日に高血圧悪化 ( 160/98 mmHg )、85 日に本剤投与を中止し、薬剤処置により回復した症例で因果関係は「可能性あり」と判定されている。MZ 群でも 4 例 ( 骨折、血管炎、心膜炎・ST 上昇、発熱・関節痛 ) で重篤な事象が認められ、骨折以外の事象については治験薬との因果関係は否定されていない。なお、骨折は軽快し、それ以外の事象について最終的な転帰は消失であった。

因果関係が否定できなかった有害事象は本剤群 21.6 % ( 22/102 例 )、MZ 群 11.1 % ( 11/99 例 ) であり、

本剤群で高い傾向にあったが、両群間で有意差は認められず（Fisher 直接検定  $p=0.057$ ）、主な事象は以下のとおりであった。

	例数 (%)	
	本剤群 n=102	MZ 群 n=99
	22 (21.6)	11 (11.1)
下痢	3 (2.9)	
胃不快感	2 (2.0)	1 (1.0)
発疹	2 (2.0)	1 (1.0)
かゆみ	2 (2.0)	
胃痛	2 (2.0)	
嘔吐	2 (2.0)	
脱毛（症）	1 (1.0)	2 (2.0)
体重減少	1 (1.0)	1 (1.0)
発熱	1 (1.0)	1 (1.0)
薬疹	1 (1.0)	1 (1.0)
咳	1 (1.0)	

因果関係が否定できなかった感染症は、本剤群で 4.9 %（5/102 例）、MZ 群 4.0 %（4/99 例）であり、主な事象は帯状疱疹 4 例（各群 2 例）であった。

臨床検査値異常は、本剤群で 24.5 %（25/102 例）、MZ 群で 22.2 %（22/99 例）であり、因果関係が否定できなかった事象は、本剤群で 16.7 %（17/102 例）、MZ 群で 9.1 %（9/99 例）であり、主な事象は BUN 上昇 9 例（本剤群 7 例、MZ 群 2 例）、 $\beta_2$ -マイクログロブリン上昇 4 例（各群 2 例）であった。なお、BUN 上昇以外でも、クレアチニン上昇（本剤群 2 例、MZ 群 0 例）、尿酸上昇（本剤群 2 例、MZ 群 0 例）、カリウム上昇（本剤群 2 例、MZ 群 0 例）など腎機能障害に関する事象が本剤で多く認められた。耐糖能検査値異常及び肝機能検査値異常の発現率は両群で同様であった。

なお、因果関係が否定できなかった有害事象、臨床検査値異常及び感染症を併せた発現率は、本剤群で 39.2 %（40/102 例）、MZ 群で 20.2 %（20/99 例）であり、本剤群での発現率は MZ 群に比べ有意に高かった（Fisher 直接検定  $p=0.004$ ）

以上から申請者は、本剤は MTX を含む既存 DMARD で効果が不十分な RA 患者に対して有効であり、副作用については、慎重な観察・検査を行い適切な処置を講じることで、本剤を安全に使用することが可能と考える旨を説明した。

#### （４）第 相高齢者試験（添付資料ト-6: 試験番号 RA02<20 年 月~20 年 月>）

DMARD で効果不十分な 65 歳以上の RA 患者（目標症例数各群 50 例）を対象に、本剤を高年齢者へ投与した際の安全性、有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、初期用量として本剤 1.5 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与し、投与開始 6 週目以降、治験責任医師等が安全性に問題ないと判断し、増量基準（血清クレアチニン値、空腹時血糖値、本剤血中濃度等で規定）を満たした場合 3 mg まで増量可能、投与開始 6 週目前においても有害事象等が認められた場合には適宜減量可能と設定され、投与前観察期間は最長 4 週間以内、投与期間は 28 週間と設定された。なお、本薬血中濃度が 20 ng/mL を超え持続した場合には、腎機能障害、耐糖能障害等の有害事象の発現に注意し、臨床症状に応じて減量又は中止を検討すると設定された。

総投与症例数 57 例のうち除外基準違反を除く 54 例が安全性及び有効性解析対象であった。1.5 mg/日より投与が開始され、増量された症例は 24 例（44.4 %）で、そのうち 18 例（33.3 %）が 3 mg/日まで

増量された（1.5 mg/日で用量が変更されなかった症例は 25 例（46.3 %）、有害事象等の理由による減量例は 5 例（9.3 %）であった）。

有効性について、ACR 20 改善率は 50.0 %（27/54 例）であった。

有害事象は、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には 46.3 %（25/54 例）で認められた。感染症は 18.5 %（10/54 例）で認められた。

死亡例はなく、重篤な有害事象は 血糖上昇及び HbA<sub>1c</sub> 上昇 1 例（症例番号 13）、アレルギー性血管炎、好中球増多及びリンパ球減少 1 例（症例番号 26）、かぜ症候群 1 例、上気道感染、発熱、脱水症及び血圧低下 1 例の計 4 例が認められ、後 2 者については因果関係が否定されている。症例 13 は、本剤投与開始 15 日に血糖上昇、尿糖、尿中 NAG 上昇、29 日に HbA<sub>1c</sub> 上昇が認められ、経過観察により回復しなかったため、44 日に本剤投与中止、57 日に食事療法、151 日に入院、165 日から薬剤処置を実施し回復した症例で因果関係は「多分あり」、症例 26 は、本剤投与開始 26 日にアレルギー性血管炎、28 日に本剤投与中止、29 日に好中球増多、リンパ球減少が認められ、薬剤処置により回復した症例で、因果関係は「あり」と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、18.5 %（10/54 例）で認められ、そう痒感 2 例、紅斑、眼瞼そう痒感、脱毛(症)、ふらつき(感)、耳閉感、うつ病、胃炎、胃膨満、心窩部痛、便秘、高血圧悪化、心房性期外収縮、アレルギー性血管炎、胸部痛が各 1 例であった。

因果関係が否定できなかった感染症は 5.6 %（3/54 例）で認められ、かぜ症候群 2 例、カンジダ性食道炎 1 例であった。

臨床検査値異常は、46.3 %（25/54 例）で認められ、因果関係が否定できなかった事象は 40.7 %（22/54 例）であり、主な事象は、BUN 上昇 11 例、クレアチニン上昇 8 例、尿中 NAG 上昇 5 例、β<sub>2</sub>-マイクログロブリン上昇 5 例等であった。

以上から申請者は、65 歳以上の高齢者では 本剤 1.5 mg/日から投与を開始し、安全性に留意しながら症状に応じて最大 3 mg/日まで増量することで、MTX を含む DMARD で効果が不十分な RA 患者に対する有効性及び安全性が示されたと考える旨を説明した。

## （5）長期投与試験

### 1）前期第 相試験（継続投与）（添付資料ト-2: 試験番号 62<19 年 月~19 年 月>）

本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、前期第 相試験終了時に経過良好で継続を希望する患者に対して、継続投与する非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤1.5 mg又は3 mgを1日1回夕食後に経口投与、投与期間は前試験の16週間も含めて最長2年間と設定された。

前試験（16週間）を完了した63例中45例（1.5 mg群: 19例、3 mg群: 26例）が継続投与に移行し、全45例が安全性解析対象であり、有効性データ欠測1例を除く44例（1.5 mg群: 19例、3 mg群: 25例）が有効性解析対象であった。なお、初期投与量が継続された症例は41例（1.5 mg群: 17例、3 mg群: 24例）、本試験で減量された症例は4例（各群2例）であった。

最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は、1.5 mg群で63.2 %（12/19例）、3mg群で76.0 %（19/25例）であった。

本試験（16週以降）での有害事象について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、1.5 mg 群で 26.3 %（5/19 例）、3 mg 群で 30.8 %（8/26 例）で、感染症は 1.5 mg 群で 21.1 %（4/19

例) 3 mg 群で 30.8 % ( 8/26 例 ) で認められた。

死亡例はなく、重篤な有害事象は、3 mg 群で帯状疱疹 ( 症例番号 63 )、出血性大腸炎各 1 例の計 2 例が認められ、出血性大腸炎については、因果関係が否定されている。症例 63 は、本剤投与開始 720 日頃に胸痛が発現し、その部位へ発疹が認められ、帯状疱疹と診断された。本剤の投与を中止し、薬剤処置により回復した症例で、因果関係は「可能性あり」と判定されている。

因果関係が否定できなかった事象は、1.5 mg 群で 26.3 % ( 5/19 例 )、3 mg 群で 11.5 % ( 3/26 例 ) であり、主な事象は、QT 延長 ( 再発 )、そう痒感、嘔吐、胃痛 ( 再発 )、胃潰瘍各 1 例等であった。なお、QT 延長の症例 ( 1.5 mg 群: 4 歳女性 ) については、前試験中にも発現しており、正常域に復したため、初回発現時には本剤との因果関係が否定されていたが、本試験中で再発したため、最終的に本剤と QT 延長との因果関係は「可能性あり」と判定されている。感染症で因果関係が否定できなかった事象は重篤と判定された帯状疱疹 1 例のみであった。

臨床検査値異常は 1.5 mg 群で 36.8 % ( 7/19 例 )、3 mg 群で 26.9 % ( 7/26 例 ) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は、1.5 mg 群で 10.5 % ( 2/19 例 )、3 mg 群で 23.1 % ( 6/26 例 ) で認められ、1.5 mg 群では尿中 NAG 上昇及び尿糖が各 1 例、3 mg 群では LDH 上昇、クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿酸上昇が各 2 例等であった。

以上から申請者は、本剤長期投与時においても改善は維持され、安全性についても慎重な観察・検査の実施により本剤を長期投与することが可能であると考えを説明した。なお申請者は、循環器症状の発現、腎機能及び耐糖能の異常値が持続したこと、並びに感染症による中止例が認められたことについては、留意が必要と考える旨を併せて説明した。

## 2) 後期第 II 相用量検索試験後継続試験 ( 添付資料ト-7: 試験番号 67 < 19 年 月 ~ 20 年 月 > )

本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、後期第 II 相試験 ( 添付資料ト-3: 63 ) に参加した RA 患者のうち長期投与が適切と判断された症例を対象に、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、前試験が終了し、標準用量が決定されるまでは、本剤 1.5 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与、治験責任医師等が、効果が不十分で用量を増量しても安全性に問題がないと判断した場合は、3 mg を 1 日 1 回投与に増量可能、投与期間は前試験の 16 週間も含めて最長 88 週間と設定された。

前試験 ( 16 週間 ) を完了した 148 例中 66 例 ( プラセボ群: 17 例、1.5 mg 群: 22 例、3 mg 群: 27 例 ) が本試験に移行し、全 66 例が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である前試験開始時と本試験終了時 ( 中止時 ) で比較した ACR 20 改善率は 51.5 % ( 34/66 例 ) であった。

本試験 ( 16 週以降 ) での有害事象について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、62.1 % ( 41/66 例 ) で、感染症は 51.5 % ( 34/66 例 ) で認められた。

試験期間中の死亡例はなかったが、帯状疱疹 ( 投与終了 12 日後 ) 及び子宮穿孔 ( 投与終了後 29 日後 ) が試験終了後に発現した症例 ( 症例番号 239-2:5 歳女性 ) があり、子宮穿孔による腹膜炎、敗血症が悪化し、投与終了 33 日後に死亡した。本症例について、治験担当医師は死亡との因果関係を「多分なし」と判定しているが、外科執刀医は、本剤との関連性は否定できないと判定している。

死亡以外の重篤な有害事象は、低体温及びクレアチニン上昇 1 例 ( 症例番号 252-3 )、脳梗塞 1 例 ( 症例番号 259-5 )、腱断裂 1 例、尿管結石 1 例、かぜ症候群及び脊椎骨折 1 例、尿管結石及び子宮筋腫 1 例、

腹痛及び下痢 1 例、脳良性腫瘍 1 例（試験終了後発現）の計 8 例が認められ、クレアチニン上昇及び脳梗塞以外の事象については、因果関係が「多分なし」又は「なし」と判定されている。なお、子宮筋腫の症例については、その後の継続試験（添付資料ト-9: RA68）で子宮全摘出術を施行しており転帰は悪化と判定されているが、それ以外の事象については軽快、回復又は消失している。症例 252-3 は本剤投与開始 356 日目に飲酒により路上で寝込み、低体温を発現し処置により回復し、その後投与開始 484 日に BUN 上昇、512 日にクレアチニン上昇が認められ、本剤投与中止により回復した症例で、本剤 1.5 mg 投与時に BUN 上昇、クレアチニン上昇が認められ、このときの血中濃度は約 12-15 ng/mL であった。因果関係は低体温については「多分なし」、クレアチニン上昇については「多分あり」と判定されている。症例 259-5 は、本剤投与開始 202 日（本試験開始 90 日）に脳梗塞が認められ、本剤投与中止、薬剤処置により軽快した症例で、因果関係は「可能性あり」と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、18.2%（12/66 例）で認められ、主な事象は、頭痛 2 例、血圧上昇、高血圧、T 波逆転、脳梗塞、嘔吐、胃不快感、胃潰瘍、子宮内膜症各 1 例等であった。

因果関係が否定できなかった感染症は、12.1%（8/66 例）で認められ、主な事象は、白癬 2 例、結膜炎、ヘルペスウイルス感染症、带状疱疹各 1 例等であった。

臨床検査値異常は、40.9%（27/66 例）で認められ、因果関係が否定できなかった事象は 34.8%（23/66 例）であり、主な事象は、BUN 上昇 5 例、HbA<sub>1c</sub> 上昇 5 例、尿沈渣異常（白血球又は細菌）5 例、マグネシウム低下 5 例、尿酸上昇 4 例、 $\gamma$ -GTP 上昇 3 例、クレアチニン上昇 3 例、血糖上昇 3 例等であった。

以上から申請者は、本剤長期投与時の有効性が確認され、安全性についても、特に問題はなく慎重な観察・検査により担保可能であると考えを説明した。

### 3) 後期第 II 相高齢者試験後継続試験（添付資料ト-8、追加添付資料ト-5: 試験番号 65<19 年 月~ 20 年 月>）

本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、後期第 II 相高齢者試験（添付資料ト-4: 64）に参加した RA 患者のうち、経過が良好で継続投与の必要性が認められた患者を対象に、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、前試験終了時点の用量（1.5 mg 又は 3 mg）を 1 日 1 回夕食後に経口投与し、投与量は原則として変更しないが副作用、臨床検査値異常等が認められた場合には減量可能、投与期間は前試験の 16 週間を含めて最長 104 週間と設定された。

前試験（16 週間）を完了した 48 例中 27 例（1.5 mg 群: 15 例、3 mg 群: 12 例）が本試験に移行し、除外基準違反 2 例を除く 25 例が安全性解析対象であり、承認申請後に実施された GCP 実地調査で不適合となった 1 例を除く 24 例が有効性解析対象であった。

主要評価項目である前試験開始時と本試験終了時（中止時）で比較した ACR 20 改善率は、1.5 mg 群で 42.9%（6/14 例）、3 mg 群で 60.0%（6/10 例）だった。

本試験（16 週以降）での有害事象について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、1.5 mg 群で 57.1%（8/14 例）、3 mg 群で 81.8%（9/11 例）で、感染症については、1.5 mg 群で 21.4%（3/14 例）、3 mg 群で 36.4%（4/11 例）で認められた。

死亡例はなく、重篤な有害事象は 1.5 mg 群で肺炎 1 例（症例番号 105）、3 mg 群で肺炎 1 例、アミロイドーシス 1 例の計 3 例が認められ、3 mg 群での事象については、因果関係が「多分なし」又は「なし」と判定されている。1.5 mg 群での肺炎については因果関係が「可能性あり」と判定されている。なお、

いずれ事象も軽快又は消失している。症例 105 は、本剤投与開始 502 日に肺炎が認められ、本剤の休薬及び薬剤処置により回復した症例で、因果関係は「可能性あり」と判定されている。なお、この症例は本剤投与再開後に上気道感染（因果関係：多分あり）が認められている。

因果関係が否定できなかった有害事象は 1.5 mg 群で 14.3 % (2/14 例)、3 mg 群で 45.5 % (5/11 例) で認められ、主な事象は、下痢 2 例 (3 mg 群)、胃潰瘍 1 例 (1.5 mg 群)、嘔気 1 例 (3 mg 群) 等であった。

因果関係が否定できなかった感染症は、1.5 mg 群でのみ 7.1 % (1/14 例) に上気道感染及び肺炎が認められ、3 mg 群で発現はなかった。

臨床検査値異常は 1.5 mg 群で 42.9 % (6/14 例)、3 mg 群で 54.5 % (6/11 例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は、1.5 mg 群で 28.6 % (4/14 例)、3 mg 群で 36.4 % (4/11 例) であり、主な事象は、BUN 上昇 6 例 (各群 3 例)、クレアチニン上昇 2 例 (3 mg 群) 等であり、腎機能に関連する検査値異常の発現率 (BUN 上昇、クレアチニン上昇、 $\beta$ 2-マイクログロブリン上昇、カリウム上昇等) は、1.5 mg 群に比べて 3 mg 群で高い傾向が認められた。

以上から申請者は、長期投与時にも有効性が維持され、安全性についても慎重な観察・検査により担保可能と考える旨を説明した。

#### 4) 第 III 相二次継続試験 (添付資料ト-9、追加添付資料ト-1: 試験番号 RA68 <20 年 月 ~ 継続中> )

長期投与試験 (添付資料ト-7: 67、添付資料ト-8: 65、添付資料ト-10: RA03、添付資料ト-13: RA04) を完了した患者を対象として、さらに長期の安全性及び疾患活動性に対する効果の持続性を検討するため、非盲検非対照試験が実施されている。用法・用量は、前試験完了時点での用量 (0.5 mg ~ 3 mg) を 1 日 1 回夕食後に経口投与、適宜増減可能と設定された。本試験は、承認時まで継続される予定である。

20 年 月 日の時点で、49 例 (試験番号 65 から 7 例、試験番号 67 から 31 例、試験番号 RA03 から 10 例、試験番号 RA04 から 1 例) が本試験に参加し、そのうち症例報告書未入手、耐糖能異常で除外基準違反 1 例を除く 37 例 (試験番号 65 から 7 例、試験番号 67 から 30 例) が安全性及び疾患活動性 (有効性) 解析対象であった。本試験での投与期間 (平均値  $\pm$  SD) は  $453 \pm 193$  日 (最小 161 日、最大 841 日) であった。なお、本試験は現在も継続中である。

疾患活動性は、ACR 基準のうち客観性が高いと考えられる評価項目 (疼痛関節数、腫脹関節数、赤沈値及び CRP) を指標としており、本試験のいずれの時点においてもこれらの指標は低値を示し改善が維持されていた。

有害事象 (本試験開始後) について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、67.6 % (25/37 例) で認められ、感染症は 54.1 % (20/37 例) で認められた。

死亡例はなく、重篤な有害事象は、女性乳房悪性腫瘍 1 例、体重減少 1 例、網膜静脈血栓症 1 例の計 3 例が認められており、体重減少、網膜静脈血栓症の 2 例については因果関係が否定されたが、女性化乳房悪性腫瘍については、切除術が施行され、因果関係については不明と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は 27.0 % (10/37 例) で認められ、主な事象は、頭痛、心室性期外収縮、グレーブス病各 1 例などであった。

因果関係が否定できなかった感染症は、18.9 % (7/37 例) で認められ、主な事象は白癬、かぜ症候群各 2 例、口唇炎、腎盂腎炎各 1 例などであった。

臨床検査値異常は 27.0 % ( 10/37 例 ) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は、16.2 % ( 6/37 例 ) であり、主な事象は、赤血球減少、血色素減少及びヘマトクリット値減少の 1 例、白血球減少 2 例等であった。

以上から申請者は、中間報告ではあるものの、本剤長期投与時の安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されることが追認されたと考える旨を説明した。

#### 5) 第 III 相比較試験後継続試験 ( 添付資料ト-10、追加添付資料ト-2: 試験番号 RA03 < 20 年 月 ~ 継続中 > )

第 III 相比較試験 ( 添付資料ト-5: RA01 ) に参加した RA 患者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、前試験と同様本剤 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与、投与期間は、前試験の 28 週間も含めて最長 104 週間と設定された。

20 年 月 日の時点で 115 例が本試験に参加し、症例報告書未入手を除く 97 例が安全性及び有効性の解析対象であった。本試験での投与期間 ( 平均値  $\pm$  SD ) は  $210.7 \pm 83.2$  日 ( 最小 28 日、最大 400 日 ) であった。なお、本試験は現在も継続中である。

有効性について、第 相比較試験 ( 添付資料ト-5: RA01 ) 開始時と本試験最終時点で比較した ACR20 改善率は 69.1 % ( 67/97 例 ) であった。

有害事象について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、60.8 % ( 59/97 例 ) で認められ、感染症は 38.1 % ( 37/97 例 ) で認められた。

死亡例はなく、重篤な有害事象は、急性腎不全、腎盂腎炎、クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿酸上昇、 $\beta_2$ -マイクログロブリン上昇及び尿蛋白 1 例 ( 症例番号 010、4 歳女性 )、穿孔性十二指腸潰瘍 1 例 ( 症例番号 042、6 歳女性 )、脳梗塞 1 例 ( 症例番号 062、3 歳女性 )、脳良性腫瘍 ( 髄膜腫 ) 1 例 ( 症例番号 106、6 歳女性 ) の計 4 例が認められ、脳良性腫瘍 ( 髄膜腫 ) は因果関係が否定され、それ以外の事象は、「可能性あり」と判定されている。症例 010 については、第 III 相比較試験 ( 試験番号 RA01 ) では MZ 群の症例で、本試験で本剤 3 mg が投与され、投与開始 389 日目に腎盂腎炎を発症、390 日に本剤が中止されたが、391 日に急性腎不全となった。392 日から 397 日まで入院し腎盂腎炎に対し抗菌薬が投与され、腎機能は 417 日 ( 投与中止後 27 日 ) までに正常化し、有害事象も消失と判定された。症例番号 042 は、本試験開始 107 日目に腹痛が出現し穿孔性十二指腸潰瘍と診断され、本剤投与中止後縫合手術が実施され、125 日目に回復退院した。症例番号 062 は、本試験開始 144 日に右片麻痺、嘔吐、頭痛が出現し、脳梗塞と診断され、本剤の投与を中止し、50 日間入院加療後 194 日で軽快退院となった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、22.7 % ( 22/97 例 ) で認められ、主な事象は、胃痛、下痢各 3 例、高血圧、胃炎、頻尿、脱毛症各 2 例等であった。

因果関係が否定できなかった感染症は、6.2 % ( 6/97 例 ) で認められ、主な事象は、副鼻腔炎、気管支炎各 1 例等であった。

臨床検査値異常は 28.9 % ( 28/97 例 ) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は、22.7 % ( 22/97 例 ) であり、主な事象は、クレアチニン上昇 12 例、BUN 上昇 5 例、尿中 NAG 上昇 5 例、Al-p 上昇 4 例、HbA<sub>1c</sub> 上昇 4 例等であった。

以上から申請者は、本剤は、腎機能などに十分注意する必要があるが、RA 患者に対する本剤長期使用時の有用性が示されたと考える旨を説明した。



## 6) 第 III 相高齢者試験後継続試験 (添付資料ト-13: 試験番号 RA04 < 20 年 月 ~ 継続中 > )

第 III 相高齢者対象試験 (添付資料ト-6: RA02) を完了した RA 患者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、前試験での用量を 1 日 1 回夕食後に経口投与、投与期間は、前試験の 28 週間も含めて最長 104 週間と設定された。

20 年 月 日の時点で 39 例が本試験に参加し、除外基準抵触 (心疾患の既往) 1 例を除く 38 例が安全性及び有効性解析対象であった。前試験開始時からの投与期間 (平均値  $\pm$  SD) は  $402.6 \pm 69.5$  日 (最小 242 日、最大 589 日) であった。なお、本試験は現在も継続中である。

有効性は、第 III 相高齢者対象試験 (添付資料ト-6: RA02) 開始時と本試験最終時点で比較した ACR20 改善率が 78.9 % (30/38 例) であった。

有害事象について、感染症については別集計されており、感染症を除いた場合には、63.2 % (24/38 例) で認められ、感染症は 23.7 % (9/38 例) で認められた。

死亡例はなく、重篤な有害事象は、心筋梗塞 (症例番号 32、7 歳女性)、胃ポリープ、骨折、脊柱管狭窄症、肺がん各 1 例の計 5 例が認められたが、心筋梗塞以外の事象については因果関係が否定されている。症例 32 は、本試験開始 250 日目 (第 III 相高齢者試験開始後 439 日) に急性心筋梗塞を発症し、本剤の投与を中止、翌日の冠動脈造影で左回旋枝に 100 % 閉塞、左前下行枝に 90 % の狭窄が認められ、左回旋枝に対し経皮的冠動脈形成術が実施され、本剤中止 38 日後に軽快した症例で、因果関係は「多分あり」と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、21.1 % (8/38 例) で認められ、主な事象は、嘔吐、腹痛、下痢、口渇、胸痛各 1 例等であった。

因果関係が否定できなかった感染症は、10.5 % (4/38 例) で認められ、主な事象は、口唇疱疹 2 例等であった。

臨床検査値異常は 52.6 % (20/38 例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は 47.4 % (18/38 例) であり、主な事象は、クレアチニン上昇 9 例、BUN 上昇 6 例、尿中 NAG 上昇 4 例等であった。

以上から申請者は、本剤は臨床検査値、特に腎機能に関する注意が必要であると考えられるものの、本剤 1.5 mg/日より投与を開始し、慎重な観察・検査を行い安全性に留意しながら症状に応じて最大 3 mg/日まで増量することで、高齢者 RA 患者に対する本剤長期使用時の有用性が示されたと考える旨を説明した。

また、米国で実施されている長期投与試験 (添付資料ト-12: 試験番号 051) の成績についても提出され、投与期間の長期化による有害事象の発現増加は認められず、神経症状がやや多い他は、国内で得られた長期安全性成績と同様であると考えられる旨が説明された。

### < 審査の概略 >

#### (1) 本剤と MTX 等他の抗リウマチ剤の臨床的位置づけ、使い分け等について

第 III 相比較試験での対照薬は、現在国内外で RA 治療の中心となっている MTX ではなく、MZ であったことから、MTX を選択しなかった理由等について申請者に説明を求めた。

申請者は、MZ は本剤の予定効能と同様、既存の DMARD の少なくとも 1 剤において効果不十分と判断された RA に対して承認されており、第 III 相試験時で市販後 8 年が経過しており、有効性及び安全性

が確立していると考えられたこと、一方、MTX については、当時、国内で臨床的な効果・安全性を示すまとまったデータがなく、臨床試験における例数設計が困難であったこと、試験当時 MTX は RA に対する国内承認から 1 年を経過しておらず、市販後使用成績調査の結果も入手できず、間質性肺炎などの重篤副作用についても十分な情報がなかったことなどから、MTX ではなく MZ を対照薬として選択することが適切と考えた旨を説明した。

審査センターは、MTX と本剤の有効性及び安全性について、既存の結果から考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験で MTX 以外の DMARD 効果不十分例での本剤の ACR20 改善率と、海外臨床試験成績 (Strand V et al, *Arch Intern Med*, 159: 2542-2550, 1999、Emery P et al, *Rheumatology*, 39: 655-665, 2000) における MTX による ACR20 改善率との比較、及び国内臨床試験での MTX による最終全般改善度 (柏崎貞夫他, *炎症*, 16: 437-458, 1996、MTX 新医薬品情報公開資料 <http://www.nihs.go.jp/mhlw/koukai/1999/990312/980928.pdf>) と本剤による最終全般改善度との比較を行い、患者背景、用量等に国内外で多少違いは認められるものの、有効性の検討においては本剤に有利な点はなく有効性の点で大きな差はないと考えられること、安全性については、MTX では肝機能障害、皮膚症状、消化器症状等の有害事象が、本剤では腎機能障害、耐糖能異常、消化器症状、皮膚症状等の有害事象が多く認められ、注意すべき副作用の種類に相違が認められると考える旨を説明した。また申請者は、MTX と本剤を併用することについて、米国 MTX 併用試験 (参考資料ト-3: 試験番号 064) と米国第 相比較試験 (参考資料ト-2: 試験番号 049 タクロリムス単独投与試験) の結果を比較し、有効性については、本剤と MTX を併用することで単独投与時よりも高い改善が期待できること、安全性については、MTX 併用投与試験でのみ認められた有害事象は背部痛のみであり、下痢の発現頻度が MTX 併用時で高かった (MTX 併用投与時 22.5 %、単独投与時 13.7 %) が、10 % 以上差がある有害事象はなく、発現症状、頻度ともに大きく異ならないと考えられたことを説明した。なお申請者は、米国で RA 患者を対象とした MTX 単独治療と MTX + 本剤併用治療を比較する二重盲検群間比較試験 (試験番号 103) を現在実施中であり、ACR 改善だけでなく関節破壊の進展防止効果も検討されており、近く結果がまとまる予定であることを説明した。

審査センターは、MTX 以外に本剤との併用が想定される薬剤について、併用された場合の本剤の有効性及び安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、NSAID については、国内臨床試験において 96.2 % (457/475 例) と高頻度で併用されており、今回申請に用いた有効性及び安全性の成績は、NSAID 併用下での結果と考えられること、前期第 II 相試験 (添付資料ト-2: 62) の結果から、NSAID 併用時で腎機能障害のリスクが高くなることが示唆されたことを説明した。次に申請者は、ステロイドについては、国内臨床試験で 79.2 % (376/475 例) で併用されており、本剤の主な副作用に耐糖能異常があること、RA 患者ではステロイドが投与されている可能性が高いこと、ステロイド併用ありの層で耐糖能異常 (高血糖) の頻度が高い傾向を示したことから、本剤の投与に際して、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察する必要があると考えることを説明した。また申請者は、MTX を除く他の DMARD との併用について、作用機序が異なる薬剤の併用では、理論的には相乗効果が期待されるものの、臨床成績はなく、安全性の面では、それぞれの副作用発現に十分注意する必要があると考えること、特に、多くの DMARD は、重要な副作用として腎障害が挙げられており、これら DMARD と本剤の併用で腎機能障害のリスクが増大する可能性

は否定できず、頻回に腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し早期に発見し、減量・休薬等の適切な処置をとる必要があると考える旨を説明した。

以上について機構は、現在、多種類の DMARD がある中で、本剤の位置づけは必ずしも明確になっていないと考えるが、提出された臨床試験からは、本剤は他の DMARD 無効例に対してのみ使用されるべき位置づけであり、本剤の使用を開始する前に、他の DMARD による治療を十分に考慮する必要がある。また本剤を使用する医師は、本剤のメリットのみでなくデメリットについても熟知すること、患者の背景、症状、RA 活動性等に基づき、本剤のリスク・ベネフィットを十分に勘案すること、本剤使用前に、患者に対して、予測される副作用を十分に説明することが、本剤での治療を開始する前の必須条件であり、そのための情報が十分に臨床現場に提供される必要があると考える。

また機構は、他の DMARD と本剤が併用される可能性はあるものの、その併用についての具体的なデータは日本人で存在せず有効性及び安全性は確立していないことから、慎重に対応すべきであり、安易な併用は避けるべきであるとする。MTX との併用について申請者は、上乘せ効果があると説明しているが、国内と海外では MTX の使用量に差があり、海外試験結果を単純に国内へ外挿することは適切ではないと考える。この点については現在実施中の海外試験（試験番号 103）の結果を確認した上でさらに検討したい。

さらに機構は、本剤の関節破壊防止効果についても、本邦 RA 患者において明確化する必要があると考えており、市販後臨床試験の中で検討すべきと考えるが、その詳細については、103 試験の結果及び専門協議での検討を踏まえてさらに検討することとしたい。

## （２）高齢者における用法・用量について

高齢者に対する本剤の用法・用量を、1.5 mg 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3 mg まで増量できると設定しているが、増量の目安（時期、症状等）について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、後期第 Ⅲ 相試験（添付資料ト-3: 63、添付資料ト-4: 64）での非高齢者試験と高齢者試験との成績を比較すると、副作用発現率は高齢者 3 mg 群で高かったことを踏まえ、第 Ⅲ 相高齢者試験（添付資料ト-6: RA02）での用法・用量は、初期投与量として本剤 1.5 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与し、投与開始 6 週目以降、治験責任医師等が安全性に問題ないと判断し、3 つの基準（腎機能：血清クレアチニンが測定機関の基準値未満、かつ投与開始時の値と比較して 0.3 mg/dL 以上の上昇が持続していない、耐糖能：空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満（食後血糖ならば 200mg/dL 未満）かつ HbA1c が 5.9 % 未満、本剤血中濃度：投与 12 時間後で 20 ng/mL 未満）を満たした場合、3 mg まで増量可能と考えていることを説明した。また申請者は、このような用法・用量で行った第 Ⅲ 相高齢者試験において、副作用発現率は非増量例と増量例で変わりはなく、また副作用による中止例も非増量例で 5 例（16.7 %）、増量例では 1 例（4.2 %：カンジダ食道炎を 122 日後に発現した 1 例）のみと、増量例で低く、さらに重篤な有害事象 4 例はいずれも非増量例であったことを説明した。

以上から申請者は、増量基準を用いることで、より安全に使用できると判断しているが、臨床検査値異常は非高齢者よりも高齢者で高く、特に腎機能検査値異常が多く認められたことから、高齢者への投与に際しては臨床検査値、特に腎機能に関する注意が必要と考えていることを説明した。

また審査センターは、このような用法・用量で、3 mg まで増量できず、1.5 mg で維持することで十分

な有効性を得られないまま症状を悪化させるおそれはないが、申請者に見解を求めた。

申請者は、第 相高齢者試験での ACR20 は全体（54 例）で 50.0 %であったのに対し、非増量例（30 例）では 53.3 %、増量例（24 例）では 45.8 %と、非増量例での有効性は増量例に比べて劣らないこと、また、最終全般改善度が悪化と判定された症例は、非増量例では 4 週までに、増量例でも 8 週で中止されており、症状が悪化しながらも 12 週以降も 1.5 mg のままで投与が継続された症例はなく、1.5 mg を開始用量とし、必要に応じて 3 mg まで増量することで、満足しうる有効性が得られると考える旨を説明した。

審査センターは、添付文書に高齢者への投与における適切な増量の目安を記載するよう申請者に検討を求めた。

申請者は、添付文書、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項へ、「関節リウマチでは、高齢者には、投与開始 4 週後まで 1 日 1.5 mg 投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1 日 3 mg に増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、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。」を追記すると回答した。

以上について機構は、本剤を高齢者に投与する場合には低用量から開始するとの主張については理解するものの、適切な注意喚起等を行う必要があり、申請者が提示した案では、投与 12 時間後に血中濃度を測定するとなっているが、外来患者に対しては実行可能性が低いと考えられ、具体的な注意喚起の記載については、専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

### （3）安全性について

#### 1）腎機能障害について

本剤による腎機能障害に関して、1）発現機序、2）NSAID 以外の DMARD の併用でもリスクが増大する可能性、3）腎機能障害患者への投与制限の必要性の 3 点について、申請者に説明を求めた。

申請者は、1）について、ラットを用いた検討で、本薬による腎機能障害は、主に腎細動脈に対する本剤の収縮作用に基づくものと推察されていること、2）について、米国 MTX 併用試験（参考資料ト-3: 試験番号 064）と米国第 相比較試験（参考資料ト-2: 試験番号 049 タクロリムス単独投与試験）の結果を比較したところ、MTX との併用投与において腎機能障害のリスクは増大しないと考えていること、しかしながら、ペニシラミンを除く DMARD では、重要な副作用として腎障害が挙げられていることから、これら DMARD と本剤の併用で腎機能障害のリスクが増大する可能性は否定できないと考えていること、3）について、添付文書において、腎機能障害患者を「慎重投与」として設定し、「重要な基本的注意」にも頻回に臨床検査を実施することなどを記載しており、患者の状態を十分に観察することで安全性を担保することは可能であり、本剤は他の DMARD で効果不十分な患者に対して投与されることも勘案すると、腎機能障害を有する RA 患者においては、ベネフィットがリスクを上回るものと考えており、腎機能障害のある RA 患者を禁忌として設定する必要はないと考える旨を説明した。

機構は、国内試験では全て、腎機能障害患者は除外（例えば後期第 相試験では、クレアチニン 1.0 mg/dl 以上の症例を除外）としており、このような基準を用いても、なおも腎機能障害の副作用、例えば第 III 相比較試験（添付資料ト-5: RA01）では、本剤群における BUN 上昇が 8.8 %にも上っていること、除外基準における血清クレアチニン値が、施設基準上限の 1.5 倍と、国内試験よりも緩やかだった米国長期試験（添付資料ト-12: 051）においては、観察期間中のいずれかの時期にクレアチニンが 30 %

以上上昇した症例は、872 例中 351 例（40 %）と非常に高率で認められたことから、本剤による腎障害のリスクは軽視できず、本剤による腎機能障害発現のリスクについては、十分な注意喚起が必要であり、腎機能障害を有する RA 患者への投与の妥当性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

## 2) 感染症について

免疫抑制剤である本剤の長期投与により、感染症の発現が懸念され、RA で併用される DMARD、ステロイド等にも免疫抑制作用があること、さらに RA 自体も免疫異常を伴うことから、本剤投与時の感染症発現について、申請者の見解を求めた。

申請者は、国内試験成績から、本剤の感染症発現リスクは、プラセボ又は対照薬（MZ）と同様であり、長期投与試験においても感染症増加の傾向は認められていないこと、海外でも国内と同様の結果であったことを説明した上で、市販後には様々な患者に投与されることも想定し、移植領域とは異なり RA 領域では、本剤投与時の感染症発現にはより注意を払うべきであると考え、添付文書、「慎重投与」の項に、「感染症のある患者（感染症が悪化する可能性がある）」を追記すると説明した。

機構は、国内では、子宮穿孔による腹膜炎、敗血症が悪化して死亡した症例が報告されていること、因果関係が否定できなかった重篤な有害事象として、肺炎、尿路感染、フレグモーン＜蜂巣炎、蜂窩織炎＞、帯状疱疹が認められており、海外臨床試験においても肺炎、敗血症等が認められていることから、本剤投与時の感染症発現については十分に注意すべきであると考え、また、最近承認された抗 TNF 療法と本剤を併用した際の安全性についても確立されておらず、感染症のリスクを増大させるおそれがあり、市販後に慎重に検討する必要があると考える。

## 3) 悪性腫瘍について

本剤による悪性腫瘍発現の可能性について、これまでのデータを整理し、本剤のリスクと注意喚起の方法について、申請者の見解を求めた。

申請者は、国内臨床試験（継続中を含む）533 例において、胃がん 1 例（因果関係：多分なし）、肺がん 2 例（因果関係：1 例はない、もう 1 例は可能性あり）、大腸がん 1 例（因果関係：不明）、胃噴門部がん 1 例（因果関係：不明）、乳がん 1 例（因果関係：可能性あり）の計 6 例が認められているが、本剤との関連性については明確になっていないものが多く、移植領域で認められるリンパ腫については報告されていないこと、非臨床試験成績から、本剤はプロモータ作用を有しているが、その閾値（AUC）は 250 ~ 500 ng・h/mL と考えられ、RA 患者での AUC（3 mg/日で 165.9 ng・h/mL）よりも高く、悪性腫瘍発現のリスクは低いと考える旨を説明した。その上で申請者は、移植領域では本剤の血中濃度はより高くなり、腫瘍に関するさらなる注意喚起が必要と判断し、2003 年 11 月、添付文書の「重大な副作用」の項に、「過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。」を追記した旨を説明した。

機構は、本剤を RA に使用する場合には、長期にわたって使用されると考えられ、投与対象も比較的高齢者が多くなると考えられることから、RA での本剤の使用について悪性腫瘍発現のリスクは低いとは言えず、十分な注意喚起が必要であり、市販後調査の中で詳細に検討する必要があると考える。

#### 4) 耐糖能障害について

前期第 II 相試験では、糖尿病を除外基準としたにもかかわらず、耐糖能異常が高率に発現し、HbA<sub>1c</sub> の前値が高い症例で HbA<sub>1c</sub> が更に上昇する傾向が認められた理由について、本剤による耐糖能異常が発現するメカニズムとともに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は、膵β細胞からのインスリン分泌障害により耐糖能障害を起こすと考えられており、HbA<sub>1c</sub> が更に上昇する理由については明らかではないが、インスリン分泌低下によるものと推察していることを説明した。

審査センターは、本剤による耐糖能異常に対する対策の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、既に添付文書、「重要な基本的注意」の項で頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察し、投与初期には膵機能障害の発現に十分注意する旨を記載しており、異常が認められた場合には投与を中止することで対応可能と考えることを説明した。

機構は、本剤を RA に使用する場合には、移植領域での使用よりも長期にわたって使用されると考えられ、投与対象も比較的高齢者が多くなると考えられることから、本剤投与時の耐糖能障害については、十分注意する必要があり、市販後調査の中で詳細に検討する必要があると考える。

#### 5) QT 延長について

第 II 相パイロット試験（試験番号 61）では、本剤 1.5 mg/日を 1 年以上投与した 4 歳女性症例において、副作用として QT 延長が認められ、投与中止後に消失したことから、本剤と QT 延長との因果関係について、申請者の見解を求めた。

申請者は、当該症例については、投与開始 337 日に 494 msec を示し、投与中に回復したが、変動幅が大きいこと並びに持続していたことから、因果関係は担当医師により「可能性あり」と判定されていること、併用薬は NSAID のみであり、投与期間中に血清 K 又は血清 Ca の電解質異常も認められなかったこと、本症例は専門医による心電図検討会で評価され、正常域を越えた QTc 値は異常と判定されたが、「安全性上問題となる心電図異常とは認められない」との見解が示されたことを説明し、申請者としては、正常範囲上限値前後で値が推移する中で認められた逸脱値であり、臨床的に意味のある事象とは考えがたく、因果関係を「多分なし」と判断したことを説明した。その上で申請者は、米国での第 II 相試験で本剤 0.03 mg/kg を投与した 5 分後の血中濃度は 136 ng/mL であったが、この場合に QTc 延長傾向は認められず、非臨床試験の結果も踏まえると QTc 延長の血中濃度閾値は約 100 ng/mL と考えられることを説明した。

また申請者は、移植領域における QTc 延長例は、臨床試験（海外 10 試験）で 0.1%（3/2678 例）、市販後に 7 例（使用患者数：推定 10 万人以上）で報告されているが、重症筋無力症、アトピー性皮膚炎での本剤使用例では、QTc 延長は報告されていないこと、RA においては海外臨床試験 1525 例中で報告されておらず、本邦での上記 1 例のみであることを説明した。なお海外で認められた torsades de Pointes（TdP）の症例について詳細に説明するよう求めたところ、申請者は、当該症例は 3 歳女性で SLE の既往歴を有し、末期の腎不全患者であり、2 度目の腎移植時に本剤が投与され、術後 12 時間目に TdP が認められた症例であったこと、本剤投与中止後回復し、腎機能も正常で術後 8 日目には退院したこと、因果関係については併用薬も多数投与されているものの、関連性は否定できず「可能性あり」と判断し

ていることを説明した。

以上から申請者は、高血中濃度下では QTc 延長の可能性は否定できないものの、RA など非移植領域での投与量は移植領域より少量に設定されており、上記の症例について臨床的に問題とする必要はないものとする旨を説明した。

機構は、RA の場合には、NSAID や DMARD との併用、高齢者への投与といった要素による腎障害あるいは腎障害による本剤の血中濃度上昇等、移植領域とはリスクが異なっている可能性もあり、RA 患者に本剤を使用した場合の QT 延長のリスクについては、市販後に検討する必要があると考える。

#### (4) 長期投与時の安全性

本剤長期投与時に、循環器、腎機能障害、耐糖能異常の持続、感染症による中止例が認められたことを踏まえ、長期投与時の安全性について、既承認の移植領域とは医療環境が異なることも踏まえてさらに注意喚起等が必要ないかについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、副作用は本剤投与開始後 3 ヶ月以内に多く発現し、国内外で差異はなく、長期投与を継続することで発現頻度が増加する傾向は認められなかったことを説明した。その上で、循環器症状、耐糖能異常並びに感染症については、既存の添付文書における注意喚起（「重要な基本的注意」の項等での記載）により安全性を担保することは可能と考えたこと、一方、腎機能障害については、RA 患者で NSAID 併用例が多く、国内試験でも腎機能検査値異常の頻度が高かったことなどから、今回の申請にあたって、腎機能障害患者を「慎重投与」として記載するなどの改訂を行ったことを説明した。

機構は、以上について了承するものの、本剤長期投与時の安全性については、市販後に詳細に検討する必要があると考える。

### 3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、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は支障ないものと判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

提出された資料（添付資料へ-1、ト-1～ト-10）に対して GCP 実地調査が行われ、一部逸脱等が認められ、また、  
病院に対する特別査察の結果、平成 年 月～平成 年 月に開催された治験審査委員会で審議され了承された全ての臨床試験を GCP 不適合として取り扱うこととなり、本申請に関しては、後期第 相高齢者試験後継続投与試験が該当し、当該施設で実施された 1 症例（症例番号 207）については、解析対象から除外するという条件の下に GCP 適合と判断された。なお機構は、当該 1 症例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

### 4. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の関節リウマチに対する有効性は示されていると判断する。安全性につい

ては、本剤投与時の腎機能障害、感染症等の発現について十分な注意が必要であり、長期投与時の安全性等についても市販後に検討が必要であると考え。市販後の対策等については、専門協議での検討を踏まえてさらに検討することとしたい。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、関節リウマチに対する適用を承認して差し支えないと考える。



## 審査報告(2)

平成 17 年 1 月 27 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

### ト．臨床試験の試験成績に関する資料

#### (1) 腎障害等のリスクと本剤の TDM の必要性について

本剤と腎機能障害との関係を検討するため、Cockcroft らの式を用いて臨床試験での全症例を対象として腎障害の程度を再度整理し、本剤による腎障害や有害事象発現のリスクについて検討すること、本剤の血中濃度と有害事象発現等との関係について検討することを申請者に求め、TDM 実施の必要性について再度申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、Cockcroft らの式から算出したクレアチンクリアランス値は、非高齢者よりも高齢者で低い傾向にあったが、投与前のクレアチンクリアランス値と本剤投与によるクレアチンクリアランス値の変動との間に関係は認められなかったことを説明し、クレアチンクリアランス値が 30%以上減少した患者の割合は 25.8%(122/473 例: 国内臨床試験において投与前後でクレアチンを測定した全 474 例中体重不明の 1 例を除く)で、クレアチンが 0.3 mg/dL 以上上昇した症例(クレアチンが 0.5 mg/dL 以下の場合は 0.2 mg/dL 以上上昇した症例)の割合(30.6%: 145/474 例)と類似していることから、クレアチンの上昇を指標として腎機能の評価することに問題はないと考える旨を説明した。

また申請者は、本薬の血中濃度と副作用発現(重篤な副作用の有無、クレアチン上昇の有無、高血糖の有無等)との関係について検討したところ、血中濃度がやや高い症例(5 ng/mL 以上)でクレアチン上昇が多かった等の結果があるものの、血中濃度分布と副作用発現との間で明らかな関係は認められず、平均血中濃度を説明変数とした logistic 回帰分析でも、明確に結論付けることは困難であると考えられる旨を説明した。

その上で申請者は、関節リウマチ患者での本剤の用法・用量で、血中濃度が 10 ng/mL を超える症例は少なく(2.5% < 8/326 例 >)、血中濃度が低い場合にも副作用が認められていることから、血中濃度を指標として副作用等を予測することは臨床上で実際的ではなく、副作用所見の観察を重視することが重要であると考え、既に添付文書で本剤投与時に頻回の臨床検査を実施する旨、及び高齢者では増量時に血中濃度を測定する旨を記載しているが、腎障害・肝障害患者における情報は十分に得られておらず、これら患者においても同様のリスクがあると考えられるので、添付文書、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、以下を新たに記載して注意喚起すると説明した。

[用法・用量に関連する使用上の注意]の項へ以下を追記

- (7) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

機構は、本剤を投与された関節リウマチ患者における血中濃度は、多くが 10 ng/mL 未満であり、移植領域等での経験から副作用が発現しやすくなると考えられる 20 ng/mL を超える場合は多くない(国

内臨床試験では血中濃度を測定した 326 例中 1 例)との申請者の考えについては理解し、本剤を関節リウマチに使用する場合において定常的に TDM を実施する必要性は低いと考える。また本剤は、既存の DMARD が無効な RA 患者に対する第 2 選択薬として使用されるものであり、現時点では腎機能障害等を合併している患者を慎重投与とすることで問題はないと判断するが、当該 RA 患者へ本剤を投与する際には、定期的に TDM を実施し、頻回に臨床検査を実施し、副作用を早期に発見し適切に対応することが重要であると考え。また、本剤の効能・効果として既に承認されており、免疫系疾患である全身型重症筋無力症における市販後調査では、腎機能障害を合併している患者でクレアチニン増加、好中球数増加等の副作用発現率が高いという結果(合併あり: 63.6%(14/22 例) 合併なし: 32.3%(73/226 例))が得られており、腎機能障害を合併している RA 患者へ本剤を投与する場合においても、十分な注意が必要であり、市販後調査において慎重に検討する必要があると考える。

機構は、今回実施された logistic 回帰分析では、有害事象、副作用、クレアチニン上昇、上部消化器症状におけるオッズ比はわずかではあるが 1 を超えており、95%信頼区間の下限値も 1 を超えていることから、血中濃度が上昇した場合には、クレアチニン上昇等をはじめとする副作用のリスクが上昇する可能性については否定できないと考えており、添付文書「薬物動態」の項で、「国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した 326 例中、本剤投与 8~16 時間後の平均血中濃度が 10 ng/mL 以上を示した患者は 8 例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。」との記載を追記するよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

さらに機構は、本剤の投与により腎不全等をはじめとした重篤な副作用が発現するおそれがあり、本剤についての十分な知識と経験を有し、関節リウマチ治療に精通している医師が使用する旨、本剤の投与が長期にわたることを患者に十分説明し、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止し、直ちに医師に連絡して指示を仰ぐよう注意を与える旨などを添付文書「警告」の項に追記するよう求め、添付文書が改訂された。

なお、高齢者における採血時間を投与後 12 時間後と設定していることについて申請者は、臨床試験においては投与後 12±4 時間に測定すると規定し、81.4%の症例でこの時間帯に測定可能であったこと、本剤を夕食後に投与することで、翌日午前中の外来診療時に採血すれば、およそこの時間帯になると考えられ実行可能性は高いと考えていることなどを説明し、機構は了承した。

## (2) 効能・効果での記載と本剤の関節破壊の進展防止効果について

本剤については、既存治療で効果不十分な場合に使用されるべき薬剤であり、添付文書「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を以下のように記載するよう申請者に求めた。

[ 効能・効果 ]

関節リウマチ ( 既存治療で効果不十分な場合に限る )

[ 効能・効果に関連する使用上の注意 ]

(3) 関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

申請者は、了承した。

また機構は、本剤による関節破壊進展防止効果の有無について明確化する必要があり、申請者に市販後臨床試験を実施するよう求めた。

申請者は、MTX 効果不十分な患者を対象に、対照群を設定した上で本剤を 1 年間投与し、Modified Sharp Score を指標とした関節破壊の進展防止効果を主要評価項目とする市販後臨床試験を本邦で実施すると回答した。

機構は、以上について了承した。

### (3) 本剤の臨床的位置づけ、他剤との併用等について

海外で実施中であった 103 試験について、本剤と MTX 併用時の安全性は本剤単独投与時と大きく異ならないと申請者は主張しているが、重篤な有害事象の発現率、下痢、クレアチニン上昇等の発現率は併用群で多いと考えられることから、本試験結果を踏まえ本剤と MTX を併用することについて、再度詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験は MTX を基礎治療として、6 ヶ月間プラセボ又は本剤を二重盲検下で上乘せし、その後 6 ヶ月間は全例が非盲検下で MTX と本剤を投与する（総投与期間は 12 ヶ月間）という計画になっていたことから、6 ヶ月での評価に基づき比較すると、有害事象発現率は、MTX + プラセボ群で 71.6%（48/67 例）、MTX+本剤群で 86.4%（127/147 例）と有意に本剤併用群で高く、重篤な有害事象は MTX+本剤群でのみ認められ、内訳は、大腸炎、腸間膜線維症及び消化管障害 1 例、肺炎 1 例、乳がん 1 例、胃炎、食道潰瘍、嚥下困難及び脱水症 1 例、胸痛 1 例、膿症 1 例、心筋梗塞、心停止及び脳症 1 例、深在性血栓性静脈炎 1 例の計 8 例であり、腸間膜線維症、大腸炎、肺炎及び乳がんの 4 件については因果関係が否定できないと判定されていること、また、その他の主な事象は以下のとおりであり、下痢、腹痛及びクレアチニン上昇については、有意に本剤併用群で高く、インフルエンザ症候群や事故による外傷等については、本剤併用群で高かったものの有意差は認められなかったことを説明した。

身体器官 COSTART 用語	MTX+プラセボ (n=67)	MTX + 本剤 (n=147)
全器官		
全ての有害事象*	48 (71.6%)	127 (86.4%)
一般全身症状		
インフルエンザ症候群	10 (14.9%)	32 (21.8%)
事故による外傷	1 (1.5%)	16 (10.9%)
腹痛	4 (6.0%)	13 (8.8%)
無力症	4 (6.0%)	5 (3.4%)
消化管系*		
下痢*	0	27 (18.4%)
悪心	7 (10.4%)	12 (8.2%)
消化不良	7 (10.4%)	11 (7.5%)
神経系		
頭痛	2 (3.0%)	14 (9.5%)
振戦	2 (3.0%)	8 (5.4%)
皮膚及び付属器		
皮疹	4 (6.0%)	6 (4.1%)
代謝及び栄養障害*		
クレアチニン上昇*	0	12 (8.2%)
筋骨格系		
痙攣	3 (4.5%)	9 (6.1%)

\*<0.05

一方、有効性について、6ヶ月時点でのACR20改善率は、MTX+プラセボ群で28.4%(19/67例)、MTX+本剤群で40.8%(60/147例)であり、本剤併用群で高かったものの有意差は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、103試験の本剤とMTXの併用群で認められた有害事象及び重篤な事象の発現率は、厳密な比較ではないものの米国で実施された第Ⅲ相比較試験(試験番号049)での本剤単独投与群での有害事象及び重篤な事象の発現率と大きな差はなく、本剤とMTXとの併用で必ずしも大幅にリスクが増大するとは考えていないことを説明した。

機構は、以上について、同一試験(103試験)内の群間比較で本剤とMTXの併用により、MTX単独投与群に比べ有害事象の増加が認められ、重篤な事象は本剤とMTXの併用群でのみ認められているとの結果については、慎重に対応すべきであると考えます。103試験の Protokolでは、本剤単独投与群と本剤とMTXを併用した群での比較はできないため、本剤単独投与時にMTXを上乗せすることのリスク・ベネフィットについては評価できないが、他の本剤単独投与群での試験結果(049試験)と比較して、大きな差はなかったとの申請者の説明については適切ではなく、本邦における本剤とMTXを併用した際の有効性及び安全性については確立しておらず、安易に併用すべきではないと考えます。したがって機構は、添付文書、使用上の注意で以下を追記するよう申請者に求めた。

[10. その他の注意]の項へ以下を追記

- (2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNF $\alpha$ 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

申請者は、了承した。

#### (4) 継続試験での安全性について

国内での臨床試験のうち、第Ⅲ相比較試験後継続試験(試験番号RA03)及び第Ⅲ相高齢者試験後継続試験(試験番号RA04)については試験が継続されていたが終了し、第Ⅲ相二次継続試験(試験番号RA68)については試験が継続されており、その後の最新の解析結果を提示し、説明するよう求めた。

申請者は、平成16年 月 日時点で集計した結果を提示し、新たな重篤な有害事象は、気管支肺炎1例、胃潰瘍1例、憩室炎1例、大腸がん1例、消化管悪性腫瘍1例、心筋梗塞1例、腸炎1例、肺炎、胃腸炎及び細菌感染1例、ショック(状態)、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少、腎機能障害、吐血、下血、AST(GOT)上昇、ALP(GPT)上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、BUN上昇、クレアチニン上昇、帯状疱疹及び静脈血栓1例の計9例で認められたこと、静脈血栓以外の事象について因果関係は可能性ありと判定されており、消化管悪性腫瘍の1例(RA04:症例番号18)については、試験終了後に悪性腫瘍による全身状態の悪化で死亡しているが、本剤との因果関係については不明と判定されていること、それ以外の事象については、軽快又は消失していること、その他の副作用・臨床検査値異常としては、HbA<sub>1c</sub>上昇7例、高血圧6例、クレアチニン上昇6例、尿中NAG上昇5例、胃潰瘍4例、腹痛4例等が新たに報告されていること、また一方でACR20改善率等に変化はなく有効性が維持されていることなどを説明し、長期投与時の安全性及び有効性において、特に問題はないと考える旨を

説明した。なお、この集計以降、平成 16 年 月 日までに報告された重篤な有害事象は、カルチノイド及び卵巣嚢腫 1 例、脊髄炎 1 例、中耳炎 1 例、肺がん及び肺炎 1 例の計 4 例が報告されており、いずれも因果関係は多分あり又は可能性ありと判定されているが、脊髄炎以外の事象については軽快又は回復している。脊髄炎の症例（RA68: 症例番号 211-3）については、髄液、血清中より回虫の抗体が検出されており、有機野菜に付着した回虫迷入による脊髄炎と考えられており、副作用検討委員会は本剤との因果関係は多分なしと判定している。

機構は、本剤の長期投与時の安全性については、引き続き市販後調査の中で検討する必要がある、腎機能障害、耐糖能異常、感染症、悪性腫瘍等との関連をはじめ、間質性肺炎等の発現状況にも十分に注意しながら、検討を進めていく必要があると考える。

#### （５）市販後調査について

本剤の安全性については、市販後調査の中でさらに検討すべきであり、3000 例以上を対象とした使用成績調査の他、長期投与時の安全性、悪性腫瘍の発現等についても調査するための長期特別調査等の実施を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、3000 例を対象とした使用成績調査を実施し、1 症例あたり 6 ヶ月間観察して、本剤と腎機能障害、耐糖能異常、感染症、膵機能障害、リンパ腫、心機能障害、精神神経系障害等との関連、併用薬との相互作用等について検討すること、また、200 例を対象とした長期特別調査を実施し、1 症例について 2 年間観察し、さらに 1 年間追跡調査を実施して長期投与時の安全性、悪性腫瘍の発現等について検討すると説明した。

機構は、以上について了承するが、これら調査を速やかに実施することが必要であると考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の RA に対する適応追加を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年とすることが適当と判断する。

#### [ 効能・効果 ]

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、肺移植\*、膵移植\*
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）
4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）

#### [ 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

\*：本審査中に別途承認

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。

#### 肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回 0.05～0.15mg/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。

#### 膵移植の場合

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。

#### 関節リウマチの場合

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。

なお、高齢者には 1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる。

(下線部今回追加)