

審査報告書

平成 20 年 5 月 9 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]	グラセプターカプセル 0.5mg、 同 1mg、 同 5mg
[一 般 名]	タクロリムス水和物
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 18 年 5 月 29 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 カプセル中タクロリムス水和物 0.51mg、 1.02mg 及び 5.1mg (タクロリムスとして、それぞれ、0.5mg、 1mg 及び 5mg) を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	1-(5) 新剤型医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 5 月 9 日

[販 売 名] グラセプターカプセル 0.5mg、 同 1mg、 同 5mg
[一 般 名] タクロリムス水和物
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 18 年 5 月 29 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の有効性及び安全性について以下のように示されたと判断する。

有効性については、海外第 相新規腎移植試験（12-01 試験）、海外第 相新規肝移植試験（11-01 試験）及び海外第 相新規腎移植試験（158 試験）において、特に本剤の投与初期には血中トラフ濃度が低く推移する可能性があるため、プログラフ[®]製剤と同様に血中トラフ濃度の維持管理及び臨床症状の確認を十分に行う必要があるものの、本剤群とプログラフ[®]カプセル群で有効性に大きな差異は認められなかったことから、本剤の有効性は認められると判断した。また、国内外の第 相腎移植切換え試験（KT01 試験、131 試験及び 12-02 試験）、海外第 相肝移植切換え試験（152 試験）、海外第 相心移植切換え試験（15-02 試験）及び海外第 相小児肝移植切換え試験（160 試験）の成績から、投与中のプログラフ[®]カプセルと同一の 1 日用量で本剤に切り換えることが可能であることが示された。ただし、本剤への切換え後に血中濃度が低下する傾向が認められたことから、プログラフ[®]カプセルから本剤への切換え後には血中濃度モニタリング（以下、TDM：therapeutic drug monitoring）を実施して適宜用量調節を行う必要があることを周知徹底する必要があると考えた。

安全性については、提出された国内外の臨床試験成績からは、プログラフ[®]カプセルと比較し、本剤において特段注意すべき事項は認められず、また、TDM を実施しながら用量調節を行なう限り、安全性においてプログラフ[®]製剤と同程度であり、大きな差異はないものと判断した。

以上の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、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

【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 0.15～0.20mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以

後、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、術後初期にはタクロリムスとして 0.10~0.15mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、骨髄移植）

通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一 1 日用量を 1 日 1 回朝経口投与する。

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。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。

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 9 日

・申請品目

- [販売名] グラセプターカプセル 0.5mg、 同 1mg、 同 5mg
- [一般名] タクロリムス水和物
- [申請者名] アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 5 月 29 日
- [剤型・含量] 1 カプセル中タクロリムス水和物 0.51mg、 1.02mg 及び 5.1mg (タクロリムスとして、それぞれ、0.5mg、 1mg 及び 5mg) を含有するカプセル剤
- [申請時効能・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、XXXXXXXXXX
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
- [申請時用法・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成人には 0.28 ~ 0.30mg/kg、小児には 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして成人には 0.26 ~ 0.30mg/kg、小児には 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は成人には 0.08 ~ 0.12mg/kg、小児には 0.12mg/kg、1 日 1 回朝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成人には 0.04 ~ 0.30mg/kg、小児には 0.12 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、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 0.06 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。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 0.15 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。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 0.10 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。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 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。
- XXXXXXXXXXの場合

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 0.12mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 0.12mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与し、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 0.14 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。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。

[特記事項] なし

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 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

タクロリムス水和物（以下、本薬）は藤沢薬品工業株式会社（現 アステラス製薬株式会社）が発見した放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* が産生する、脱リン酸酵素であるカルシニューリンを阻害することにより T 細胞の活性化を抑制するマクロライド構造を有する免疫抑制剤である。本薬は国内ではプログラフ®として 1993 年 4 月に「肝移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果を取得後、「腎、心、肺及び脾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」、「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）」、「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」及び「ループス腎炎（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）」の適応も取得しており、2008 年 3 月現在、世界 79 カ国で使用されている。

プログラフ®カプセルの臨床における使用経験から、本薬の特徴として、本薬の血中薬物濃度曲線下面積（以下、AUC : area under the curve）と本薬の血中トラフ濃度（ C_{min} ）は高い相関を示す（*Ther Drug Monit* 21: 2-7, 1999; *Bone Marrow Transplant* 21: 23-28, 1998; *Int J Urol* 2: 151-155, 1995; *Clin Pharmacol Ther* 57: 281-290, 1995）、AUC 及び C_{min} は臓器移植後の拒絶反応発生リスクの大きさを示す重要な因子である（*J Clin Pharmacol* 41: 542-551, 2001; *Transplant Proc* 31: 296-298, 1999; *Transplantation* 62: 920-926, 1996; *Transplant Proc* 27: 1108-1110,

1995; Ann N Y Acad Sci 696: 235-244, 1993)、本薬に起因する腎障害、神経系障害、糖代謝異常、胃腸障害、高血圧及び感染症等の有害事象の発現は AUC 及び C_{\min} に依存する (J Clin Pharmacol 41: 542-551, 2001; Drugs 59: 323-389, 2000; Transplantation 62: 920-926, 1996; Transplant Proc 27: 1108-1110, 1995; Ann N Y Acad Sci 696: 235-244, 1993)、本薬の最高血中濃度 (以下、 C_{\max}) は拒絶反応発現の指標とならない (Transplant Proc 31: 296-298, 1999)、以上 4 点が挙げられる。また、本薬の C_{\max} と副作用発現の程度における相関関係を示唆する臨床的エビデンスは示されていないものの、非臨床試験成績から C_{\max} の低下が本薬に起因する副作用の程度及び発現頻度を低下させる可能性がある。

一方、心移植、肝移植、腎移植等の臓器移植患者は、拒絶反応による移植臓器の廃絶を防ぐため、生涯に亘り免疫抑制剤の投与が不可欠であり、臓器移植患者にとってノンコンプライアンス (服薬不遵守) は拒絶反応発現や死亡等のリスクとなる可能性が示唆されている (Transplant Proc 37: 2044-2047, 2005; Am J Transplant 4: 1509-1513, 2004; Transplantation 77: 769-776, 2004; Ann Surg 227: 289-295, 1998; Transplant Proc 29: 252-254, 1997)。ノンコンプライアンスは海外の移植患者の約 5~50% に認められると報告され (J Am Soc Nephrol 16:1839-1848, 2005; Transplantation 79: 1588-1595, 2005; Advances in Renal Replacement Therapy 4: 46-54, 1997; J Heart Lung Transplant 15: 631-645, 1996; Transplantation 62:186-189, 1996; Transplantation 59: 340-347, 1995; Transplantation 60: 914-920, 1995; Clin Transplantation 8: 550-557, 1994; Transplant Proc XXVI: 2538-2541, 1994; Transplantation 49: 374-377, 1990; Transplant Proc XX: 63-69, 1988)、国内アンケート調査では、「時々忘れる」47%、「よく忘れる」6%であり (今日の移植 12: 429-432, 1999)、別の調査では、10%を超える患者にノンコンプライアンスが認められると報告されている (今日の移植 19: 263-267, 2006)。このように臓器移植患者に認められるノンコンプライアンスは、移植の長期的な成否を考える上で不可避の問題となっている。

以上の点、及び 1 日あたりの服薬回数がコンプライアンスと相関しているとの報告も認められること (J Am Soc Nephrol 16:1839-1848, 2005; Clin Ther 23: 1296-1310, 2001; 臨床医 26: 2079-2082, 2000) を踏まえ、申請者は、臓器移植患者において 1 日 2 回の用法であるプログラフ®カプセルに対し、1 日 1 回投与の新規経口カプセル製剤 (以下、本剤) を開発することを計画した。開発に際し、プログラフ®カプセルと同じ 1 日量の 1 日 1 回投与でプログラフ®カプセル 1 日 2 回投与時と同様の AUC 及び C_{\min} が得られる、AUC 及び C_{\min} にプログラフ®カプセル投与時と同様の高い相関性が認められる、プログラフ®カプセルと比較して同程度以下の C_{\max} を示す、以上の 3 点を満たすことを目標として製剤開発が行われた。

なお、本剤は、欧州で 2007 年 4 月に承認され、カナダ、アルゼンチン及びウルグアイで承認されており、米国で 2005 年 12 月に申請されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

< 提出された資料の概略 >

1) 原薬

原薬 (タクロリムス水和物) は、既承認製剤「プログラフ®カプセル」で用いている原薬【原薬等登録原簿 登録番号: 217MF11288】と同じである。

2) 製剤

(1) 製剤設計

本剤は、原薬であるタクロリムス水和物に、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース ■■■：以下、HPMC■■■）、エチルセルロース及び乳糖水和物をカプセルからの■■■を■■■するため■■■し、賦形剤の乳糖水和物、滑沢剤のステアリン酸マグネシウムと混合し、硬ゼラチンカプセルに充填した硬カプセル剤である。

1日1回投与が可能な新規徐放性経口製剤を開発することを目的に、■■■を基材とする■■■製剤と■■■を基材とする■■■製剤について検討がなされた。■■■を基材とする製剤では■■■が■■■の影響を受けたが、■■■を基材とした製剤では■■■の影響を受けにくく、■■■は■■■と■■■の■■■に依存し■■■できることが示されたため、■■■基材とした製剤の開発が進められた。また、原薬は■■■であり、プログラフ®カプセルにおいても、■■■を改善するため■■■が処方されていることから、本剤においても■■■の■■■を目的に配合されている。

本剤は0.5mgカプセル、1mgカプセル及び5mgカプセル製剤が開発されているが、各用量間での溶出性の同等性を維持するため、■■■は同一■■■であり、■■■で■■■が調整されている。

(2) 製造方法

本剤は、まず原薬を■■■に溶解後、エチルセルロース、HPMC■■■及び乳糖水和物と■■■、■■■、■■■、■■■（■■■を■■■する基材を■■■した段階の■■■）とした後、これを乳糖水和物（賦形剤）及びステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）と混合し、硬ゼラチンカプセルに充てんして製造される。

製造工程は、以下のとおりである。

- 第1工程：■■■工程
- 第2工程：■■■工程
- 第3工程：■■■工程（■■■を得る）
- 第4工程：混合工程
- 第5工程：カプセル充てん工程
- 第6工程：■■■工程
- 第7工程：包装・表示・保管工程

■■■の■■■及び■■■は■■■の■■■により影響を受けることから、■■■の■■■及び■■■を制御する目的で、■■■の■■■が重要工程とされている。また、本剤からの原薬の放出は■■■に依存し、■■■が多いほど溶出が速いことから、本剤からの薬物溶出性を管理する目的で、■■■の■■■工程も重要工程とされ、■■■は■■■として管理されている。

その他、第2工程で■■■、第4工程で含量、第5工程で外観、■■■及び■■■

が工程内管理として設定されている。

(3) 規格及び試験方法

含量、性状（カプセルの外観及び内容物の外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー法）、類縁物質（液体クロマトグラフィー法）、製剤均一性（含量均一性）、溶出性、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー法）が設定されている。

(4) 安定性

安定性については、表 1 に示した試験が実施された。

<表 1 安定性試験一覧表>

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25	60%RH	暗所	PVC/PVDC/Al プリスター/乾燥剤/Al 袋	24 ヶ月
加速試験	40	75%RH	暗所	PVC/PVDC/Al プリスター/乾燥剤/Al 袋	6 ヶ月
苛酷試験	温度	-	暗所	PVC/PVDC/Al プリスター/乾燥剤/Al 袋	3 ヶ月
	湿度	%RH	暗所	PVC/PVDC/Al プリスター	3 ヶ月
	光	-	D65 ランプ	PVC/PVDC/Al プリスター	50 日 (総照度として 万 lux・hr、 総近紫外放射エネルギーとして 0.5mg は W・h/m ² 、1mg は W・h/m ² 、 5mg は W・h/m ²)

PVC：ポリ塩化ビニル、PVDC：ポリ塩化ビニリデン、Al：アルミニウム

長期保存試験の結果、類縁物質総量の増加（0.5mg カプセル、1mg カプセル及び 5mg カプセルについて、それぞれ試験開始時に比べ最大 %、%及び %）が認められたものの、その他の試験項目では変化は認められなかった。

加速試験の結果、類縁物質総量の増加（0.5mg カプセル、1mg カプセル及び 5mg カプセルについて、それぞれ試験開始時に比べ最大 %、%及び %）が認められたものの、その他の試験項目では変化は認められなかった。

温度に対する苛酷試験の結果、類縁物質総量の増加（0.5mg カプセル、1mg カプセル及び 5mg カプセルについて、それぞれ試験開始時に比べ最大 %、%及び %）が認められた。

湿度及び光に対する苛酷試験の結果、安定であった。

以上より、本剤をプリスターシートに入れ、乾燥剤とともにアルミニウム袋に包装し、室温で保存するとき、有効期間は 2 年とされた。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続中である。

(5) 動物由来の原材料について

乳糖水和物

BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう採取したオランダ、ベルギー、ドイツ及びルクセンブルクのウシの乳が乳糖水和物の原材料である。

ゼラチン

BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう採取したウシの骨（使用禁止部位を除く）がゼラチンの原材料であり、ゼラチンはカプセル【原薬等登録原簿 登録番号：■■■■■、原薬等登録原簿 登録番号：■■■■■】の原料となる。

3) 標準品

既承認製剤「プログラフ」で用いているタクロリムス標準品【原薬等登録原簿 登録番号：217MF11288】と同じである。

< 機構における審査の概略 >

機構は、カプセル 3 規格間の薬物溶出性の同等性に関し（「4. 臨床に関する資料 1) 生物薬剤学試験成績の概要 < 提出された資料の概略 > (1) *in vitro* 溶出性の検討」の項参照）同等性の判断基準の設定経緯及び溶出率比較時点の設定経緯について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

薬物溶出性の同等性は、平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審発第 64 号「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」（以下、含量違いガイドライン）に従って実施したが、本剤の含量間溶出同等性をより多面的に検討する目的で、「含量違いガイドライン」とは別に、回転速度、溶出試験液のイオン強度及び pH の影響などについても製剤開発の一環として検討した。溶出同等性の判定基準には、平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」における徐放性製剤の判定基準値と同じ「 t_2 値が 50 以上」を採用した。ただし、同ガイドラインによると、 t_2 値を比較するための溶出率比較時点は、規定された試験時間における平均溶出率の約 85%となる適当な時点（本品の場合 ■■■ 時間）から時間を 4 等分した点（本品の場合、■■■、■■■、■■■ 及び ■■■ 時間）となるべきであるが、その場合、■■■ 時点目から ■■■ 時点目の溶出率がすべて ■■■%以上となり、溶出初期から後期までのプロファイルの同等性を正確に評価できないと考えた。そこで、規定された試験時間における溶出率をおおよそ 5 分割する 5 点を溶出性比較時点として選択した。以上より、本品の 3 含量間の溶出同等性は「含量違いガイドライン」に従って試験を実施し、含量間で同等と判定される結果を得ていることに加え、回転速度、イオン強度及び pH の影響などの追加試験の結果からも、溶出の同等性をより正しく評価できていると考える。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

本申請では、非臨床に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請に際し実施された臨床試験には、0.5mg カプセル、1mg カプセル及び 5mg カプセルが用いられた。なお、ヒトを対象とした試験での本薬の全血中濃度は、LC/MS/MS 法により測定された。

(1) *in vitro* 溶出性の検討 (試験番号 RAR040454 : 5.3.1.3-1)

0.5mgカプセル、1mgカプセル及び5mgカプセルの溶出挙動が比較され、その溶出プロファイルは同等であった。

(2) 国内第 相単回投与試験 (3mg) (試験番号 FJ-506E-0001 : 5.3.1.1-6 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康成人男子 (目標症例数20例) を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態を検討し、外国人健康成人男子の薬物動態 (「(5) 海外第 相単回投与試験 (3mg)」の項参照) と比較する目的で、非盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤3mgを空腹時に単回経口投与することとされた。

総投与症例20例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータを表 2 に示した。日本人の全血中本薬濃度は外国人と比較してやや高い推移を示した。

< 表 2 薬物動態パラメータ及び外国人に対する日本人の薬物動態パラメータの幾何平均値比 >

例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h) ^{a)}
日本人 (FJ-506E-0001 試験) (20 例)	6.8 (41.3)	150.8 (52.0)	35.7 (12.2)	2.6±1.4
外国人 (0-077 試験) (60 例) ^{b)}	4.8 (39.2)	111.5 (41.6)	33.6 (17.7)	1.9±0.8
日本人/外国人 (%) [90%信頼区間]	140.6 [118.3, 167.2]	135.3 [110.1, 166.2]	106.4 [98.9, 114.5]	-
日本人/外国人 (%) ^{c)} [90%信頼区間]	114.7 [97.5, 134.9]	110.3 [90.7, 134.1]	-	-

Analysis of variance (以下、ANOVA) により算出した幾何平均値 (変動係数%)

C_{max} : 最高血中濃度、AUC_{0-∞} : 投与後無限時間までの全血中濃度 - 時間曲線下面積

t_{1/2} : 消失半減期、t_{max} : 最高血中濃度到達時間

a) 算術平均値±標準偏差

b) 本薬を投与した第2期と第4期のデータを合算

c) 体重あたりの投与量で補正した (C_{max}/ (投与量/体重) ×100 (%)、AUC_{0-∞} / (投与量/体重) ×100 (%))

安全性について、有害事象は 10.0% (2/20 例) に認められ、因果関係が否定されない有害事象 (以下、副作用) は 5.0% (1/20 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 国内第 相単回投与試験 (1.5 ~ 10mg) (試験番号 FJ-506E-0002 : 5.3.1.1-7 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康成人男子 (目標症例数 18 例) を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態を検討する目的で、非盲検 6 順序群、3 用量 3 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1.5mg、4mg 及び 10mg を空腹時単回経口投与することとされ、第 1 期から第 3 期の各期間の投与間隔は 14 日間以上とされた。

総投与症例 18 例のうち、重大な GCP 違反が認められた 1 例を除く 17 例が安全性解析対象とされ、さらに、有害事象のため治験の継続が困難とされた 1 例を除く 16 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータを表 3 に示した。AUC₀₋及び C_{max} には用量依存的な上昇が認められた。

<表 3 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ>

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋ (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)	MRT (h)	V _d /F (L)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
1.5mg	3.4±1.5	75.1±33.9	450.7±360.9	43.9±9.8	1240.0±486.1	36.5±7.8	2.4±1.6
4mg	9.0±3.1	205.9±84.7	383.8±170.1	43.6±6.2	1199.5±497.2	36.8±4.6	2.4±1.3
10mg	26.5±8.0	516.3±196.7	376.0±158.9	41.3±5.1	1169.4±467.3	36.3±3.1	2.3±0.9

平均値±標準偏差、n=16

CL/F：経口クリアランス、MRT：平均滞留時間、V_d/F：経口投与時の分布容積

安全性について、有害事象は 11.8% (2/17 例) に認められ、副作用は 5.9% (1/17 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 海外第 相単回投与試験 (1.5mg) (試験番号 ■-0-076 : 5.3.1.1-1 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

健康成人男子 (目標症例数 16 例) を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態をプログラフ[®]カプセルと比較する目的で、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1.5mg 及びプログラフ[®]カプセル 1.5mg を経口投与することとされ、第 1 期と第 2 期の投与間隔は 14 日間とされた。

総投与症例 16 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤及びプログラフ[®]カプセル単回経口投与時の薬物動態パラメータを表 4 に示した。

<表 4 薬物動態パラメータ及びプログラフ[®]カプセルに対する本剤の薬物動態パラメータの算術平均値比>

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
本剤 1.5mg	2.3±0.6	65.6±17.6	36.1±6.7	3.0±2.0
プログラフ [®] カプセル 1.5mg	7.4±1.8	74.3±24.7	37.2±6.4	1.4±0.5
本剤/プログラフ [®] カプセル (%)	30.8	90.7	99.1	-
[90%信頼区間]	[19.8, 41.8]	[79.1, 102.4]	[88.3, 110.0]	-

算術平均値±標準偏差、n=16

安全性について、有害事象は本剤投与期 18.8% (3/16 例) 及びプログラフ[®]カプセル投与期 25.0% (4/16 例) に認められ、副作用は本剤投与期 18.8% (3/16 例) 及びプログラフ[®]カプセル投与期 18.8% (3/16 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(5) 海外第 相単回投与試験 (3mg) (試験番号 ■-0-077 : 5.3.1.1-2 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

健康成人男子 (目標症例数 32 例) を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態をプログラフ[®]カプセルと比較する目的で、非盲検 4 順序群、2 剤 4 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤3mg及びプログラフ®カプセル3mgを経口投与することとされ、第1期から第4期の各期間の投与間隔は10日間以上とされた。

総投与症例30例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本剤及びプログラフ®カプセル単回経口投与時の薬物動態パラメータを表5に示した。

<表5 薬物動態パラメータ及びプログラフ®カプセルに対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比>

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h) ^{a)}	t _{max} (h) ^{b)}
本剤 3mg	4.8 (39.2)	109.6 (41.6)	33.9 (18.5)	2.0 (1.0, 5.0)
プログラフ®カプセル 3mg	16.5 (33.7)	155.6 (50.8)	34.0 (19.1)	1.0 (1.0, 3.0)
本剤/プログラフ®カプセル (%) [90%信頼区間]	29.1 [26.6, 31.9]	70.5 [65.6, 75.8]	-	-

ANOVAにより算出した幾何平均値(変動係数%)、n=30

^{a)} 算術平均値(変動係数%)

^{b)} 中央値(最小値, 最大値)

安全性について、有害事象は本剤投与期40.0%(12/30例)及びプログラフ®カプセル投与期群36.7%(11/30例)に認められ、副作用は本剤投与期16.7%(5/30例)及びプログラフ®カプセル投与期30.0%(9/30例)に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 相単回投与試験(5mg)(試験番号 ■-0-078: 5.3.1.1-3 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

健康成人男子(目標症例数16例)を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態をプログラフ®カプセルと比較する目的で、非盲検2群2期クロスオーバー試験が米国1施設で実施された。

用法・用量は、本剤5mg及びプログラフ®カプセル5mgを経口投与することとされ、第1期から第2期の投与間隔は10日間以上とされた。

総投与症例16例全例が安全性解析対象とされ、併用禁止薬を使用した1例を除く15例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本剤及びプログラフ®カプセル単回経口投与時の薬物動態パラメータを表6に示した。

<表6 薬物動態パラメータ及びプログラフ®カプセルに対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比>

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h) ^{a)}	t _{max} (h) ^{b)}
本剤 5mg	8.4 (42.9)	179.4 (48.2)	35.9 (32.5)	2.0 (1.0, 8.0)
プログラフ®カプセル 5mg	25.8 (28.7)	268.8 (51.3)	37.5 (31.0)	2.0 (1.0, 3.0)
本剤/プログラフ®カプセル (%) [90%信頼区間]	32.8 [26.3, 40.7]	66.7 [53.4, 83.5]	-	-

ANOVAにより算出した幾何平均値(変動係数%)、n=15

^{a)} 算術平均値(変動係数%)

^{b)} 中央値(最小値, 最大値)

安全性について、有害事象は本剤投与期12.5%(2/16例)及びプログラフ®カプセル投与期26.7%(4/15例)に認められ、副作用は本剤投与期6.3%(1/16例)及びプログラフ®カプセル

投与期6.7%（1/15例）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(7) 海外第 相反復投与試験（2mg/日）（試験番号 FG-506-04-21：5.3.1.1-4 < 20■■年■■月～20■■年■■月 >）

健康成人男子（目標症例数16例）を対象に、本剤単回及び反復経口投与時の薬物動態をプログラフ®カプセルと比較する目的で、非盲検2群2期クロスオーバー試験が英国1施設で実施された。

用法・用量は、本剤2mgを1日1回及びプログラフ®カプセル1mgを1日2回10日間経口投与することとされ、第1期から第2期の投与間隔は14日間とされた。

総投与症例16例のうち、1例で第2期のプログラフ®カプセル投与期直前に白血球増加が認められ、他の1例で第2期の本剤投与期直前のアルコール検査が陽性であったため、15例が安全性解析対象とされ、上記2例を除いた14例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本剤及びプログラフ®カプセル経口投与時の薬物動態パラメータを表7に示した。

<表7 薬物動態パラメータ及びプログラフ®カプセルに対する本剤の幾何平均値比>

		C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} ^{a)} (h)
本剤 (2mg 1日1回)	第1日	3.0 (39.1)	0.9 (52.0)	33.7 (39.0)	NA	2.0 (1.0, 3.0)
	第10日	5.8 (37.6)	2.5 (37.2)	83.7 (35.2)	40.9 (12.6)	2.0 (1.0, 5.0)
プログラフ®カプセル (1mg 1日2回)	第1日	3.9 (28.7)	1.5 (42.0)	33.4 (35.5)	NA	1.0 (1.0, 3.0)
	第10日	6.1 (39.4)	2.4 (52.0)	70.7 (46.3)	40.8 (13.4)	1.0 (1.0-2.0)
本剤/プログラフ®カプセル (%) [90%信頼区間]	第1日	75.8 [66.5, 86.5]	60.9 [52.1, 71.3]	100.8 [90.1, 112.8]	-	-
	第10日	93.9 [86.9, 101.5]	104.6 [93.7, 116.8]	118.6 [109.0, 128.9]	100.3 [97.0, 103.6]	-

ANOVA により算出した幾何平均値（変動係数%）、n=14、NA：not applicable

a) 中央値（最小値、最大値）

安全性について、有害事象は本剤投与期66.7%（10/15例）及びプログラフ®カプセル投与期86.7%（13/15例）に認められ、副作用は本剤投与期66.7%（10/15例）及びプログラフ®カプセル投与期80.0%（12/15例）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(8) 海外第 相反復投与試験（4mg/日）（試験番号 FG-506-04-25：5.3.1.1-5 < 20■■年■■月～20■■年■■月 >）

健康成人男子（目標症例数24例）を対象に、本剤単回及び反復経口投与時の薬物動態をプログラフ®カプセルと比較する目的で、非盲検2群2期クロスオーバー試験が英国1施設で実施された。

用法・用量は、本剤4mgを1日1回及びプログラフ®カプセル2mgを1日2回10日間経口投与することとされ、第1期から第2期の投与間隔は14日間とされた。

総投与症例25例全例が本剤群の安全性解析対象とされ、第1期の本剤投与時に真菌症が認

められた1例を除く24例がプログラフ®カプセル群の安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本剤及びプログラフ®カプセル経口投与時の薬物動態パラメータを表8に示した。

<表8 薬物動態パラメータ及びプログラフ®カプセルに対する本剤の幾何平均値比>

		C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} ^{a)} (h)
本剤 (4mg 1日1回)	第1日	5.8 (36.3)	2.2 (35.5)	71.2 (30.4)	NA	2.0 (1.0, 5.0)
	第10日	11.1 (31.6)	4.5 (33.3)	148.0 (32.9)	37.8 (8.8)	2.0 (1.0, 3.0)
プログラフ®カプセル (2mg 1日2回)	第1日	8.7 (40.0)	2.7 (40.7)	70.1 (36.1)	NA	1.0 (0.5, 2.0)
	第10日	14.9 (32.7)	5.1 (39.9)	159.5 (34.6)	37.6 (9.5)	1.0 (1.0-2.0)
本剤/プログラフ®カプセル (%) [90%信頼区間]	第1日	66.9 [59.4, 75.3]	81.2 [71.7, 92.0]	101.5 [91.4, 112.8]	--	-
	第10日	74.3 [69.2, 79.8]	87.0 [80.6, 93.8]	92.7 [87.4, 98.5]	100.4 [98.2, 102.7]	-

ANOVAにより算出した幾何平均値(変動係数%)、n=24、NA: not applicable

^{a)} 中央値(最小値, 最大値)

安全性について、有害事象は本剤投与期64.0% (16/25例)及びプログラフ®カプセル投与期70.8% (17/24例)に認められ、副作用は本剤投与期48.0% (12/25例)及びプログラフ®カプセル投与期62.5% (15/24例)に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(9) 海外第 相試験(食事の影響)(試験番号 ■-0-123: 5.3.1.1-8 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

健康成人男子(目標症例数21例)を対象に、本剤単回経口投与時の食事の影響を検討する目的で、非盲検6群3期クロスオーバー試験がドイツ1施設で実施された。

用法・用量は、空腹時及び高脂肪食摂取後に本剤5mg、空腹時にプログラフ®カプセル5mgを経口投与することとされ、第1期から第3期の各期間の投与間隔は10日間以上とされた。

総投与症例21例のうち、有害事象により3例が中止されたため(狭心症の再発により第2期後 本剤高脂肪食摂取後投与 に中止、精巣捻転により第1期中 プログラフ®カプセル空腹時投与 に中止、インフルエンザにより第1期中 プログラフ®カプセル空腹時投与 に中止)、本剤空腹時投与期19例、高脂肪食摂取後投与期19例及びプログラフ®カプセル空腹時投与期20例*が安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本剤及びプログラフ®カプセル単回経口投与時の薬物動態パラメータを表9に示した。

安全性について、有害事象は本剤投与期57.9% (11/19例)及びプログラフ®カプセル空腹時投与期55.0% (11/20例)に認められ、副作用は本剤投与期52.6% (10/19例)及びプログラフ®カプセル空腹時投与期50.0% (10/20例)に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象はプログラフ®カプセル空腹時投与群で精巣捻転が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定されなかった。

* 重篤な有害事象である精巣捻転が認められた1例は治験中止されたため、投与72時間後及び96時間後の測定が行われていない。

<表9 薬物動態パラメータ及び本剤空腹時投与に対する本剤の幾何平均値比>

	症例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋ (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)	t _{max} ^{b)} (h)
本剤高脂肪摂取後投与	19	6.6 (24.4)	151.5 (31.1)	35.2±4.9	3.5 (2.0, 10.1)
本剤空腹時投与	19	8.6 (33.4)	202.5 (30.7)	35.5±4.7	2.0 (1.0, 8.0)
プログラフ®カプセル (空腹時投与)	20	22.3 (36.2)	249.6 (43.7)	34.8±3.7	1.0 (1.0, 4.0)
本剤高脂肪摂取後投与/本剤空腹時投与 (%) [90%信頼区間]		77.2 [67.1, 88.8]	76.0 [69.2, 83.4]	-	-

幾何平均値 (変動係数%)

a) 算術平均値±標準偏差

b) 中央値 (最小値, 最大値)

(10) 海外第 相試験 (食事タイミングの影響) (試験番号 ■-0-153 : 5.3.1.1-9 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

健康成人男子 (目標症例数24例) を対象に、本剤単回経口投与時の食事のタイミングの影響を検討する目的で、非盲検4群4期クロスオーバー試験が米国1施設で実施された。

用法・用量は、空腹時、高脂肪食摂取1時間前、高脂肪食摂取直後及び高脂肪食摂取2時間後[†]に本剤5mgを経口投与することとされ、第1期から第4期の各期間の投与間隔は10~20日間とされた。

総投与症例24例のうち、治験実施計画の不遵守により1例が第4期 (高脂肪食摂取1時間前投与) の投与前に中止されたため、空腹時投与群、高脂肪食摂取直後投与群及び高脂肪食摂取2時間後投与群では24例全例が安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされ、高脂肪食摂取1時間前投与群では23例が安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本剤単回経口投与時のC_{max}及びAUC₀₋を表10に示した。

<表10 薬物動態パラメータ及び本剤空腹時投与に対する本剤の幾何平均値比>

投与タイミング	症例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋ (ng·h/mL)
空腹時投与	24	8.1 (46.1)	189.0 (40.0)
食前1時間投与	23	7.0 (29.5)	170.1 (36.8)
食直後投与	24	5.9 (38.9)	138.7 (40.4)
食後1.5時間投与	24	6.3 (32.0)	122.1 (37.6)
食前1時間投与/空腹時投与 (%) [90%信頼区間]		86.5 [77.9, 96.0]	90.0 [82.9, 97.8]
食直後/空腹時 (%) [90%信頼区間]		72.2 [65.1, 80.1]	73.4 [67.7, 79.7]
食後1.5時間/空腹時 (%) [90%信頼区間]		77.1 [69.6, 85.6]	64.6 [59.6, 70.1]

ANOVAにより算出した幾何平均値 (変動係数%)

安全性について、有害事象は54.2% (13/24例) に認められ、副作用は12.5% (3/24例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(11) 海外第 相試験 (投与時刻の影響) (試験番号 ■-0-148 : 5.3.1.1-10 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

健康成人男子 (目標症例数24例) を対象に、本剤単回経口投与時の投与時刻の影響を検討

[†] 治験実施計画書では「高脂肪摂取2時間後」と規定されていたが、「高脂肪摂取1.5時間後」に投与されていた。

する目的で、非盲検4群4期クロスオーバー試験が米国1施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はプログラフ®カプセル5mgを午前及び午後に経口投与することとされ、第1期から第4期の各期間の投与間隔は10～20日間とされた。

総投与症例24例全例が安全性解析対象（本剤及びプログラフ®カプセルの午前投与期24例、本剤及びプログラフ®カプセルの午後投与期23例）とされ、有害事象により2例が中止されたため（第4期 プログラフ®カプセル午後投与 前にばら色糝糠疹発疹及び第4期 本剤午後投与 前に事故による脳振盪、眼の充血、眼球腫脹、胸痛、浮腫、皮膚裂傷、動脈炎）、本剤及びプログラフ®カプセルの午前投与群24例、並びに本剤及びプログラフ®カプセルの午後投与群23例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本剤及びプログラフ®カプセル単回経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-} を表11に示した。

<表 11 薬物動態パラメータ及び本剤午前中投与時に対する本剤の幾何平均値比>

投与タイミング	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-} (ng·h/mL)
本剤 (午前)	6.9 (33.5)	166.7 (39.8)
本剤 (午後)	6.2 (31.1)	106.0 (45.6)
プログラフ®カプセル (午前)	21.8 (35.0)	228.0 (50.9)
プログラフ®カプセル (午後)	8.4 (49.1)	147.6 (55.3)
本剤午後投与/本剤午前投与 (%) [90%信頼区間]	89.3 [77.5, 102.9]	63.6 [55.8, 72.3]
プログラフ®カプセル午後投与 /プログラフ®カプセル午前投与 (%) [90%信頼区間]	38.5 [33.4, 44.4]	64.8 [56.9, 73.7]

ANOVAにより算出した幾何平均値（変動係数%）

安全性について、有害事象は本剤投与期50.0%（12/24例）及びプログラフ®カプセル投与期41.7%（10/24例）に認められ、副作用は本剤投与期41.7%（10/24例）及びプログラフ®カプセル投与期25.0%（6/24例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤午前投与期に脳振盪、眼の充血、眼球腫脹、胸痛、浮腫、皮膚裂傷、動脈炎が各1例に認められたが、本剤との因果関係は否定された。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 国内第 相腎移植切換え試験（試験番号 FJ-506E-KT01 以下、KT01試験 : 5.3.3.2-1 < 20■年■月～20■年■月 >）

プログラフ®カプセルを投与中の成人腎移植患者（目標症例数30例）を対象に、プログラフ®カプセルから本剤に切り換えたときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内4施設で実施された。

用法・用量は、各患者が服用中のプログラフ®カプセルと同用量のプログラフ®カプセル（治験用）を1日2回朝食2時間前及び夕食2時間後に1週間経口投与後、本薬の1日用量が同用量となるように本剤を1日1回朝食2時間前に12週間経口投与することとされた。なお、原則1

日用量は変更しないこととされたが、拒絶反応や有害事象等が認められた場合等、治験責任医師が必要と判断した場合は投与量の変更は可能とされた。

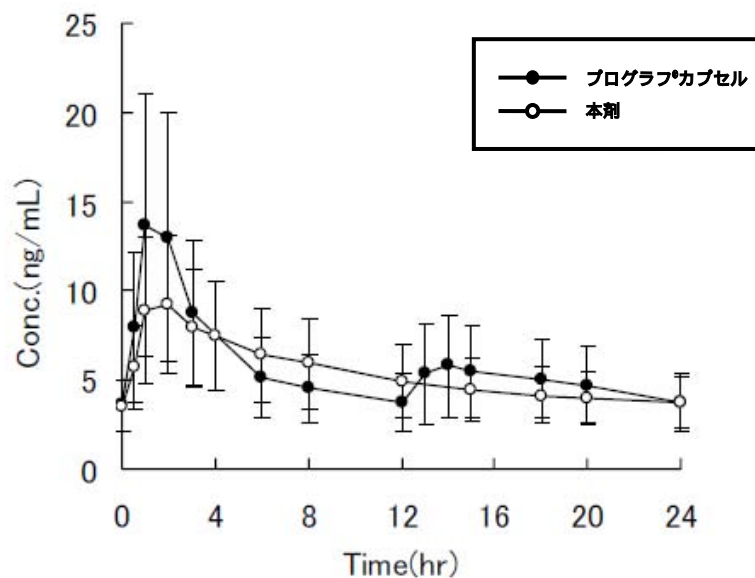
総投与症例37例全例が安全性解析対象（プログラフ®カプセル（治験用）投与期37例及び本剤投与期35例）とされ、本剤未投与である2例を除く35例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、プログラフ®カプセル（治験用）投与最終日及び本剤投与7日目の薬物動態パラメータを表12に示し、治験薬経口投与時の全血中本薬濃度推移を図1に示した。

<表 12 薬物動態パラメータ及びプログラフ®カプセル（治験用）に対する本剤の幾何平均値比>

	症例数	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{max} (h)
プログラフ®カプセル（治験用） 投与最終日	35	14.6±7.5	3.7±1.6	137.5±59.4	1.4±0.5
本剤投与7日目	35	9.7±4.1	3.7±1.4	130.0±50.7	1.9±0.7
本剤投与7日目/プログラフ®カプセル（治験用）投与最終日（%） [90%信頼区間]		67.8 [62.0, 74.1]	101.1 [93.6, 109.1]	94.8 [87.6, 102.6]	-

平均値±標準偏差



<図1 プログラフ®カプセル（治験用）投与最終日及び本剤投与7日目の全血中本薬濃度推移>

安全性について、有害事象はプログラフ®カプセル（治験用）投与期27.0%（10/37例）、本剤投与期48.6%（17/35例）に認められ、副作用はプログラフ®カプセル（治験用）投与期5.4%（2/37例）、本剤投与期34.3%（12/35例）に認められた。2例以上に認められた有害事象を表13に示した。

<表 13 2例以上に認められた有害事象>

有害事象	プログラフ®カプセル投与期 (37例)		本剤投与期 (35例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	27.0%	10	48.6%	17
下痢	0.0%	0	11.4%	4
鼻咽頭炎	0.0%	0	11.4%	4
背部痛	0.0%	0	5.7%	2
発熱	0.0%	0	5.7%	2
頭痛	5.4%	2	2.9%	1
高血圧	5.4%	2	2.9%	1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプログラフ®カプセル（治験用）投与期で片頭痛、嘔吐が1例、本剤投与時で脳梗塞が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 国内第 相新規骨髄移植試験（試験番号 FJ-506E-BT01 以下、BT01試験 : 5.3.5.2-1 < 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月 >)

HLA遺伝学適合同胞間以外の成人骨髄移植患者（目標症例数20例）を対象に、移植後100日目までの本剤の急性移植片対宿主病（以下、GVHD：graft versus host disease）予防効果、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内6施設で実施された。

用法・用量は、本剤0.12mg/kgを1日1回骨髄移植1日前から移植14週後まで経口投与することとされ、経口投与ができない患者にはプログラフ®注射液0.03mg/kgを24時間かけて点滴静注することとされた。経口投与が可能となった後は速やかに本剤投与に切り換えることとされたが、切換え後の本剤の投与量は切換え前のプログラフ®注射液を参考に各施設で調節された。本薬の目標血中トラフ濃度はGVHD好発期には10～20ng/mLとされ、血清クレアチニン[‡]及び臨床症状に応じて、適宜増減可能とされた。ステロイド及びメトトレキサートは使用可能とされた。

総投与症例20例全例が安全性解析対象とされ、本剤が投与された15例が有効性解析対象、また、薬物動態が検討されなかった2例を除く13例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本剤経口投与時の薬物動態パラメータを表14に示した。

<表 14 本剤の薬物動態パラメータ>

症例数	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)
13例	16.6±8.6	6.0±2.7	217.6±100.0	3.0 (1.0, 10.0)

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

有効性について、主要評価項目である移植後100日目までのgrade 以上の急性GVHDの累積発現率 [95%信頼区間] は46.7% (7/15例) [21.4%, 71.9%] であった。

安全性について、有害事象は100.0% (20/20例)、副作用は95.0% (19/20例) に認められた。2例以上に認められた有害事象を表15に示した。

死亡例は20.0% (4/20例) 認められ、原疾患の再発2例、脳梗塞1例及び多臓器不全1例で、脳梗塞1例及び多臓器不全1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、原疾患の再発2例及び脳梗塞1例に対してはプログラフ®注射剤が投与されており、本剤は投与されなかった。重篤な有害事象は30.0% (6/20例) に認められ、帯状疱疹、脳梗塞、出血性膀胱炎、多臓器不全、サイトメガロウイルス抗原陽性、血中ビリルビン増加及び血中尿素増加の各1例の治験薬との因果関係が否定されなかった。

[‡] 投与前から 25%以上上昇した場合に、本剤 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮

<表 15 2例以上に認められた有害事象>

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
発熱	95.0%	19	浮腫	20.0%	4
γ-GTP 増加	85.0%	17	発疹	20.0%	4
LDH 増加	80.0%	16	血中尿酸増加	20.0%	4
ALT 増加	75.0%	15	総蛋白減少	20.0%	4
β ₂ ミクログロブリン増加	70.0%	14	下痢	15.0%	3
血中ALP 増加	70.0%	14	帯状疱疹	15.0%	3
AST 増加	65.0%	13	出血傾向	15.0%	3
血中尿素増加	65.0%	13	出血性膀胱炎	15.0%	3
血中クレアチニン増加	50.0%	10	注射部位紅斑	15.0%	3
血中カリウム増加	45.0%	9	グリコヘモグロビン増加	15.0%	3
血中ビリルビン増加	45.0%	9	体重減少	15.0%	3
血中マグネシウム減少	45.0%	9	尿潜血陽性	15.0%	3
サイトメガロウイルス抗原陽性	40.0%	8	悪心	10.0%	2
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	40.0%	8	胃炎	10.0%	2
血中トリグリセリド増加	40.0%	8	腹痛	10.0%	2
血中ブドウ糖増加	40.0%	8	サイトメガロウイルス性肺炎	10.0%	2
尿中蛋白陽性	40.0%	8	単純ヘルペス	10.0%	2
抱合ビリルビン増加	40.0%	8	敗血症	10.0%	2
血圧上昇	35.0%	7	肺炎	10.0%	2
体重増加	35.0%	7	鼻咽頭炎	10.0%	2
サイトメガロウイルス感染	30.0%	6	毛包炎	10.0%	2
蕁麻疹	30.0%	6	膀胱炎	10.0%	2
便秘	25.0%	5	関節痛	10.0%	2
骨痛	25.0%	5	咽喉頭疼痛	10.0%	2
鼻出血	25.0%	5	上気道の炎症	10.0%	2
感覚減退	25.0%	5	浮動性めまい	10.0%	2
不眠症	25.0%	5	倦怠感	10.0%	2
尿中ブドウ糖陽性	25.0%	5	口渇	10.0%	2
四肢痛	20.0%	4	そう痒症	10.0%	2
錯感覚	20.0%	4	紅斑	10.0%	2
振戦	20.0%	4	血中カリウム減少	10.0%	2
頭痛	20.0%	4	尿中ウロビリリン陽性	10.0%	2

(3) 海外第 相腎移植切換え試験 (試験番号 ■-0-131 以下、131試験 : 5.3.3.2-2 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >) (2008年3月現在継続試験進行中)

プログラフ®カプセルを投与中の成人腎移植患者 (目標症例数60例) を対象に、プログラフ®カプセルから本剤に切り換えたときの薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が米国及びカナダ計9施設で実施された。

用法・用量は、プログラフ®カプセルを1日2回7日間経口投与した後、本薬の1日用量が同用量となるよう本剤を1日1回4週間経口投与することとされた。本薬の血中トラフ濃度が5~20ng/mLの場合、又は、血中トラフ濃度が5ng/mL未満の場合でも臨床的な徴候が認められなければ、本剤の用量変更は不可とされた。なお、本薬の薬物動態評価の終了後、長期安全性及び忍容性を検討するための継続試験が実施されている。

総投与症例68例全例が安全性解析対象 (プログラフ®カプセル投与期68例及び本剤投与期67例) とされ、血中トラフ濃度が選択基準から外れていたため本剤投与前に中止された1例を除く67例が薬物動態濃度解析対象[§]とされた。

薬物動態について、プログラフ®カプセル及び本剤経口投与時の薬物動態パラメータを表16に示し、本薬の血中トラフ濃度推移を図2に示した。

[§] プログラフ®カプセル 4mg/日から本剤 20mg/日に切り換えられた1例は薬物動態解析対象とされているが、解析から除外されている。

<表 16 薬物動態パラメータ及び定常状態におけるプログラフ®カプセルに対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比>

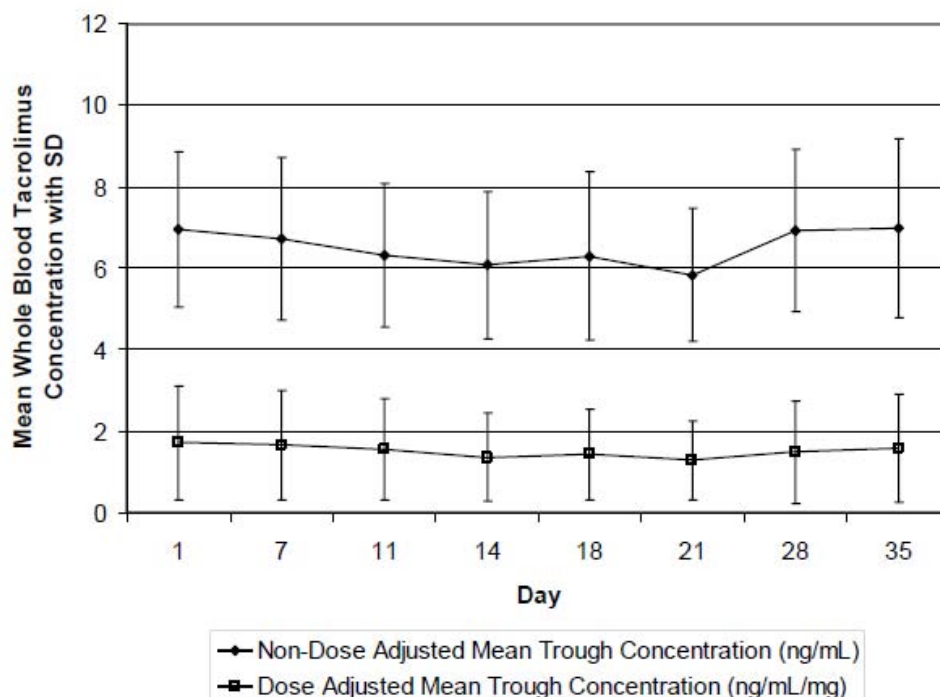
	症例数 ^{a)}	評価日	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
プログラフ®カプセル	66	第 1 日	215.1±59.4	17.2±7.2	7.0±1.9
		第 7 日	206.6±58.4	16.0±6.5	6.7±2.0
本剤	66	第 14 日	200.7±57.5	14.3±4.7	6.1±1.8
		第 21 日	197.6±47.5	14.2±5.1	5.8±1.6 ^{b)}
本剤/プログラフ®カプセル (%) ^{c)} [90%信頼区間]			95.0 [90.7, 99.4]	88.2 [82.7, 94.0]	87.2 [82.7, 91.9]

平均値±標準偏差

a) 1 例にプロトコル違反症例が認められ、解析から除外された。

b) n=65

c) プログラフ®カプセル第 1 日及び第 7 日、本剤投与 7 日目 (第 14 日) 及び 14 日目 (第 21 日) の各薬物動態パラメータの幾何平均値を用いて算出



<図 2 全血中本薬トラフ濃度推移 (第 1 及び 7 日目: プログラフ®カプセル、第 8 日目以降: 本剤) >

安全性について、薬物動態評価期間中に有害事象はプログラフ®カプセル投与期5.9% (4/68例) 及び本剤投与期47.8% (32/67例) に認められ、副作用はプログラフ®カプセル投与期1.5% (1/68例) 及び本剤投与期23.9% (16/67例) に認められた。プログラフカプセル投与期で2例以上に認められた有害事象は認められず、本剤投与期で2例以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎4例、咽喉頭疼痛4例、頭痛4例、末梢性浮腫3例、上気道感染NOS 2例、下痢NOS 2例、悪心2例及び低マグネシウム血症2例であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は4.4% (2/68例) に認められ、心房細動及び肝機能検査値異常及び血清クレアチニンの増加が各1例に認められ、肝機能検査値異常は治験薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 海外第 相腎移植切換え試験 (試験番号 FG-506E-12-02 以下、12-02試験 : 5.3.3.2-3 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

プログラフ®カプセルを投与中の成人腎移植患者 (目標症例数約60例) を対象に、プログ

ラフ®カプセルから本剤に切り換えたときの薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が南アフリカ及びオランダ計7施設で実施された。

用法・用量は、本薬の1日用量が同用量となるように服用中のプログラフ®カプセルからプログラフ®カプセル（治験用）に切り換えた後、本薬の1日用量が同用量となるようにプログラフ®カプセル（治験用）1日2回と本剤1日1回経口投与を2週間毎に交互に切り換えることとされ、投与期間は8週間とされた。本薬の血中トラフ濃度が5～15ng/mLの場合、又は、血中トラフ濃度が5ng/mL未満の場合でも臨床的な徴候が認められなければ、プログラフ®カプセル（治験用）及び本剤の用量変更は不可とされた。なお、本薬の薬物動態評価の終了後に、長期安全性及び忍容性を検討するための継続試験が実施されている。

総投与症例69例全例が安全性解析対象（プログラフ®カプセル（治験用）投与期69例及び本剤投与期68例）とされ、投与量が安定しなかった患者、本剤の投与量を間違えた患者等の9例を除く60例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、プログラフ®カプセル（治験用）及び本剤の薬物動態パラメータを表17に示した。

<表 17 薬物動態パラメータ及び定常状態におけるプログラフ®カプセル（治験用）に対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比>

	症例数	評価日	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
プログラフカプセル（治験用）	60例	第14日	22.2±7.6	7.3±1.9	237.5±59.6
		第42日	21.4±9.2	7.2±1.9	231.3±62.8
本剤	60例	第28日	16.1±5.3	6.7±1.9	221.5±64.3
		第56日	15.9±5.0	6.5±1.8	214.0±52.2
本剤/プログラフ®カプセル（治験用）（%） ^{a)} [90%信頼区間]			74.6 [70.6, 78.7]	90.5 [87.1, 94.0]	92.6 [89.7, 95.7]

平均値±標準偏差

^{a)} プログラフカプセル（治験用）第14日及び第42日、本剤第28日及び第56日の各薬物動態パラメータの幾何平均値を用いて算出

安全性について、有害事象は本剤投与期23.5%（16/68例）及びプログラフ®カプセル（治験用）投与期18.8%（13/69例）に認められ、副作用は本剤投与期16.2%（11/68例）及びプログラフ®カプセル（治験用）投与期8.7%（6/69例）に認められた。2例以上に認められた有害事象は本剤投与期で頭痛7.4%（5/68例）、インフルエンザ様疾患2.9%（2/68例）、挫傷2.9%（2/68例）及びプログラフ®カプセル（治験用）投与期で頭痛4.3%（3/69例）、インフルエンザ2.9%（2/69例）、高血圧NOS 2.9%（2/69例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプログラフ®カプセル（治験用）投与期に腹部不快感が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(5) 海外第 相肝移植切換え試験（試験番号 ■-0-152 以下、152試験 : 5.3.3.2-4 <20■年■月~20■年■月>）（2008年3月現在継続試験実施中）

プログラフ®カプセルを投与中の成人肝移植患者（目標症例数60例）を対象に、プログラフ®カプセルから本剤に切り換えたときの薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が米国10施設で実施された。

用法・用量は、本薬の1日用量が同用量となるようプログラフ®カプセル1日2回と本剤1日1

回経口投与を2週間毎に交互に切り換えることとされ、投与期間は8週間とされた。本薬の血中トラフ濃度が5～20ng/mLの場合、又は、血中トラフ濃度が5ng/mL未満の場合でも臨床的な徴候が認められなければ、プログラフ®カプセル及び本剤の用量変更は不可とされた。なお、薬物動態評価終了後に、長期安全性及び忍容性を検討するため継続試験が実施されている。

総投与症例70例全例が安全性解析対象（プログラフ®カプセル投与期70例及び本剤投与期69例）とされ、いずれかの投与期間の薬物動態パラメータの評価が不可能であった8例を除く62例が薬物動態解析対象とされた。

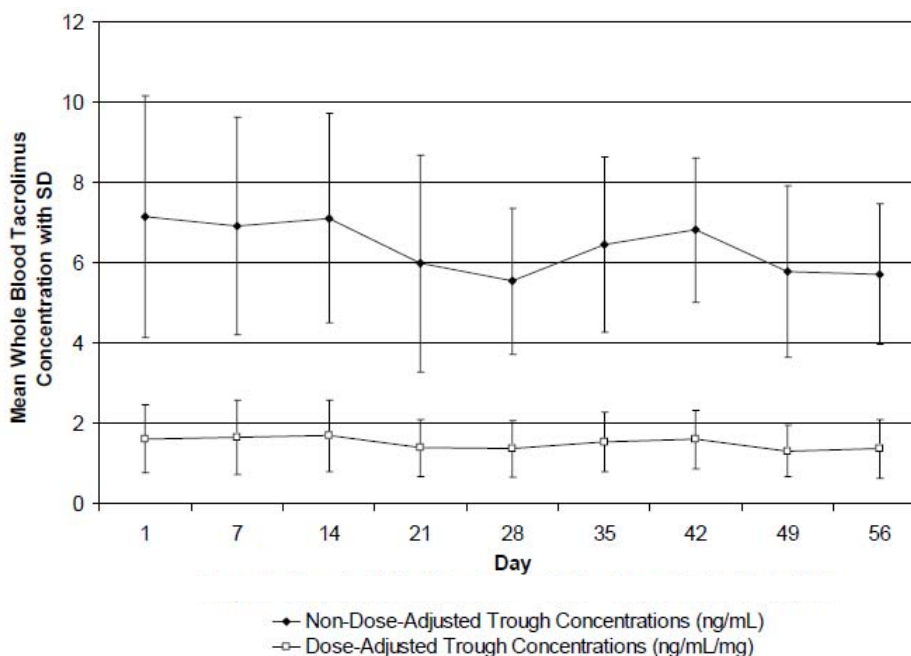
薬物動態について、プログラフ®カプセル及び本剤経口投与時の薬物動態パラメータを表18に示し、本薬の血中トラフ濃度推移を図3に示した。

<表 18 薬物動態パラメータ及び定常状態におけるプログラフ®カプセルに対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比>

	症例数	評価日	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
プログラフ®カプセル	62例	第14日	17.9±9.9	7.1±2.5	215.6±77.8
		第42日	16.0±6.9	6.8±1.8	202.4±53.3
本剤	62例	第28日	13.3±5.6	5.5±1.8	184.0±62.7
		第56日	14.1±6.0	5.8±1.8	187.9±58.1
本剤/プログラフ®カプセル (%) ^{a)} [90%信頼区間]			83.0 [78.7, 87.5]	81.4 [77.9, 85.1]	88.8 [85.4, 92.3]

平均値±標準偏差

^{a)} プログラフ®カプセル第14日及び第42日、本剤第28日及び第56日の各薬物動態パラメータの幾何平均値を用いて算出



<図 3 全血中本薬トラフ濃度推移（プログラフ®カプセル投与期：第1日～第14日、第29日～第42日、本剤投与期：第15日～第28日、第43日～第56日）>

安全性について、有害事象はプログラフ®カプセル投与期50.0%（35/70例）及び本剤投与期47.8%（33/69例）に認められ、副作用はプログラフ®カプセル投与期22.9%（16/70例）及び本剤投与期26.1%（18/69例）に認められた。いずれかの投与期で2例以上に認められた有

害事象を表19に示した。

<表 19 2例以上に認められた有害事象>

有害事象	プログラフ®カプセル投与期 (70例)		本剤投与期 (69例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	61.4%	43	56.5%	39
頭痛	7.1%	5	11.6%	8
下痢	1.4%	1	5.8%	4
疲労	1.4%	1	5.8%	4
咽喉頭疼痛	2.9%	2	4.3%	3
振戦	1.4%	1	4.3%	3
悪心	5.7%	4	2.9%	2
嘔吐	4.3%	3	2.9%	2
血中クレアチニン増加	2.9%	2	2.9%	2
低マグネシウム血症	2.9%	2	2.9%	2
上気道感染	1.4%	1	2.9%	2
軟便	0.0%	0	2.9%	2
不安	0.0%	0	2.9%	2
そう痒症	0.0%	0	2.9%	2
末梢性浮腫	4.3%	3	1.4%	1
筋痙攣	2.9%	2	1.4%	1
腹部膨満	2.9%	2	0.0%	0
耳感染	2.9%	2	0.0%	0
高カリウム血症	2.9%	2	0.0%	0
浮動性めまい	2.9%	2	0.0%	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は7.2% (5/70例) に認められ、プログラフカプセル投与期に認められた胆管炎NOS、悪心、高カリウム血症及び頭痛の各1例の治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第 相小児肝移植切換え試験 (試験番号 ■-0-160 以下、160試験 : 5.3.3.2-5 < 20■年■月~20■年■月 >)

プログラフ®カプセルを投与中の12歳以下の小児肝移植患者 (目標症例数16例) を対象に、プログラフ®カプセルから本剤に切り換えたときの薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が米国5施設で実施された。

用法・用量は、プログラフ®カプセルを1日2回7日間経口投与後、本薬の1日用量が同用量となるよう本剤を1日1回7日間経口投与することとされた。本薬の血中トラフ濃度が5~20ng/mLの場合、又は、血中トラフ濃度が5ng/mL未満の場合でも臨床的な徴候が認められなければ、プログラフ®カプセル及び本剤の用量変更は不可とされた。なお、本薬の薬物動態評価の終了後、長期安全性及び忍容性を検討するため継続試験が実施されている。

総投与症例19例全例が安全性解析対象 (プログラフ®カプセル投与期19例及び本剤投与期18例) とされ、血液サンプルの採取ができなかった1例を除く18例が薬物動態解析対象とされた。

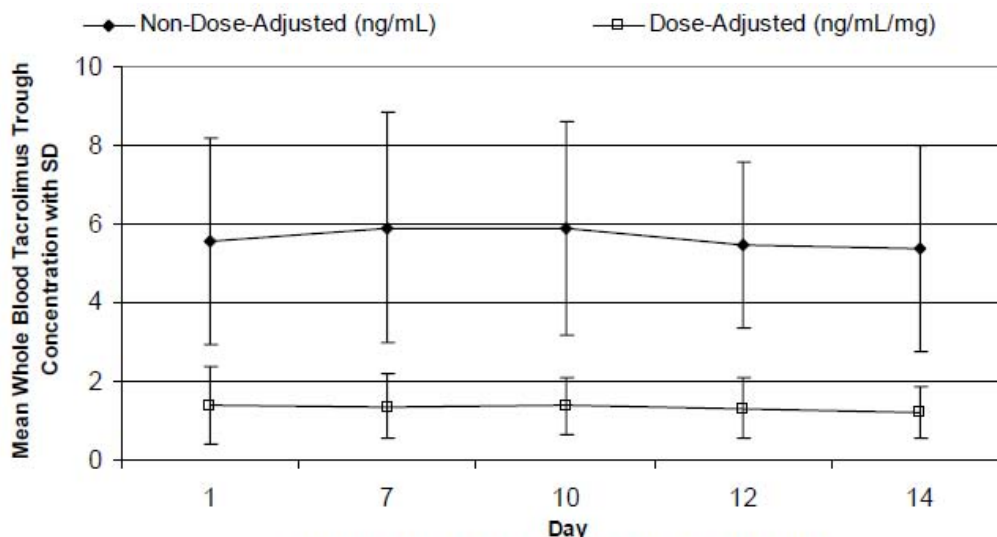
薬物動態について、プログラフ®カプセル及び本剤経口投与時の薬物動態パラメータを表20に示し、本薬の血中トラフ濃度推移を図4に示した。

<表 20 薬物動態パラメータ及び定常状態におけるプログラフ®カプセルに対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比>

	症例数	評価日	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
プログラフ®カプセル	18例	第7日	20.7±13.3	5.9±2.9	198.2±99.2
本剤	18例	第14日	15.2±5.7	5.3±2.6	193.0±78.0
本剤/プログラフ®カプセル (%) ^{a)} [90%信頼区間]			81.7 [69.7, 95.8]	91.8 [82.6, 102.2]	100.9 [90.8, 112.1]

平均値±標準偏差

^{a)} プログラフ®カプセル第7日及び本剤第14日の各薬物動態パラメータの幾何平均値を用いて算出



<図 4 全血中本薬トラフ濃度推移 (プログラフ®カプセル投与期: 第1日~第7日、本剤投与期: 第8日~第14日)>

安全性について、有害事象はプログラフ®カプセル投与期10.5% (2/19例) 及び本剤投与期22.2% (4/18例) に認められ、副作用はプログラフ®カプセル投与期5.3% (1/19例) 及び本剤投与期16.7% (3/18例) に認められた。2例以上に認められた有害事象はなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(7) 海外第 相心移植切換え試験 (試験番号 FG-506-15-02 以下、15-02試験 : 5.3.3.2-6 < 20■年■月~20■年■月 >)

プログラフ®カプセルを投与中の成人心移植患者 (目標症例数75例) を対象に、プログラフ®カプセルから本剤に切り換えたときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が欧米16施設で実施された。

用法・用量は、本薬の1日用量が同用量となるように服用中のプログラフ®カプセルからプログラフ®カプセル (治験用) に切り換えた後、プログラフ®カプセル (治験用) を1日2回7日間経口投与後、本薬の1日用量が同用量となるよう本剤を1日1回28日間経口投与することとされた。本薬の血中トラフ濃度を5~15ng/mLに維持するようプログラフ®カプセル (治験用) 及び本剤の用量が調節された。なお、本薬の薬物動態評価の終了後、長期安全性及び忍容性を検討するため継続試験が実施されている。

総投与症例85例全例が安全性解析対象 (プログラフ®カプセル (治験用) 投与期85例及び

本剤投与期82例)とされ、すべての薬物動態パラメータが評価可能であった治験実施計画書中の薬物動態測定の規定から大幅な逸脱がない145例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、プログラフ®カプセル(治験用)及び本剤の薬物動態パラメータを表21に示した。

<表 21 薬物動態パラメータ及び定常状態におけるプログラフ®カプセル(治験用)に対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比>

治験薬	症例数	評価日	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
薬物動態解析対象集団					
プログラフ®カプセル(治験用)	45	第1日	17.5±6.0	8.1±2.5	236.7±67.7
		第7日	19.6±7.8	8.3±2.5	249.1±71.2
本剤	45	第8日	15.7±4.4	7.4±2.3	232.8±64.5
		第14日	15.0±4.5	7.2±2.3	223.8±65.4
		第21日	14.5±4.6	7.1±2.2	215.7±59.2
本剤/プログラフ®カプセル(治験用)(%) ^{a)} [90%信頼区間]			81.0 [76.3, 86.0]	86.9 [82.6, 91.4]	90.5 [86.8, 94.3]

平均値±標準偏差

^{a)} プログラフ®カプセル(治験用)第1日及び第7日、本剤第8日、第14日及び第21日の各薬物動態パラメータの幾何平均値を用いて算出

安全性について、有害事象はプログラフ®カプセル(治験用)投与期11.8%(10/85例)及び本剤投与期26.8%(22/82例)に認められ、副作用はプログラフ®カプセル(治験用)投与期5.9%(5/85例)及び本剤投与期9.8%(8/82例)に認められた。いずれかの治験薬投与時に2例以上に認められた有害事象を表22に示した。

<表 22 2例以上に認められた有害事象>

有害事象	プログラフ®カプセル(治験用)投与期 (85例)		本剤投与期 (82例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	11.8%	10	26.8%	22
下痢	0.0%	0	3.7%	3
悪心	0.0%	0	3.7%	3
鼻咽頭炎	0.0%	0	3.7%	3
消化不良	0.0%	0	2.4%	2
嘔吐	0.0%	0	2.4%	2
胃腸炎	0.0%	0	2.4%	2
頭痛	0.0%	0	2.4%	2
咳嗽	0.0%	0	2.4%	2
高血圧	2.4%	2	0.0%	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はスクリーニング期間中に腸管閉塞が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(8) 海外第 相新規腎移植試験(試験番号 FG-506E-12-01 以下、12-01試験 : 5.3.3.2-7 < 20■年■月~20■年■月 >)

成人新規腎移植患者(目標症例数80例)を対象に、プログラフ®カプセル及び本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検並行群間比較試験が欧州及びオーストラリア計20施設で実施された。

用法・用量は、初回用量は本剤0.20mg/kgを1日1回及びプログラフ®カプセル0.1mg/kgを1日2回経口投与することとされ、目標血中トラフ濃度は移植後第1日~第14日が10~20ng/mL、

移植後第15日～第6週が5～15ng/mLとされ、臨床症状によって調節された。投与期間は6週間とされ、試験終了後、長期安全性及び忍容性を検討するため継続試験が実施されている。メチルプレドニゾン（又は同等の薬剤）を再灌流前に500～1,000mg、及び本剤又はプログラフ®カプセルの初回投与時と同時に125～250mg静脈内投与することとされ、プレドニゾン（又は同等の薬剤）15～20mg/日を移植後1ヵ月まで経口投与、その後漸減することとされた。ミコフェノール酸モフェチル（以下、MMF）2g/日を移植後14日まで、安定した患者に対しては1g/日に減量し経口投与することとされた。抗CD25抗体は使用可能とされた。

総投与症例119例（本剤群60例及びプログラフ®カプセル群59例）が有効性解析対象及び安全性解析対象とされ、すべての薬物動態パラメータが評価可能であった治験実施計画書中の薬物動態測定の規定から大幅な逸脱がない66例（本剤群34例及びプログラフ®カプセル群32例）が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、プログラフ®カプセル及び本剤経口投与時の薬物動態パラメータを表23に示した。

<表 23 薬物動態パラメータ及びプログラフ®カプセルに対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比>

	症例数	評価日	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
プログラフ®カプセル	32	第1日	34.2±13.9	10.1±7.0	361.5±214.7
		第14日	31.7±12.6	10.0±3.0	343.7±105.8
		第6週	33.0±13.0	12.1±5.9	382.6±171.2
本剤	34	第1日	18.2±7.6	8.3±5.0	231.9±102.3
		第14日	29.9±9.6	9.6±3.3	363.9±96.6
		第6週	26.4±7.3	9.6±2.9	331.5±86.8
本剤/プログラフ®カプセル (%) ^{a)} [90%信頼区間]		第1日	53.8 [45.1, 64.2]	85.2 [65.3, 111.1]	67.6 [54.9, 83.3]
		第14日	97.8 [83.5, 114.6]	94.9 [81.9, 110.1]	107.0 [94.3, 121.4]
		第6週	81.9 [71.3, 94.2]	81.8 [71.2, 93.9]	89.1 [78.7, 100.9]

平均値±標準偏差

^{a)} プログラフ®カプセル及び本剤の各薬物動態パラメータの幾何平均値を用いて算出

有効性について、主要評価項目である生検で確認された急性拒絶反応（以下、BPAR：biopsy-proved acute rejection）の発現率は本剤群13.3%（8/60例）及びプログラフ®カプセル群15.3%（9/59例）であった。

安全性について、有害事象は本剤群93.3%（56/60例）及びプログラフ®カプセル群98.3%（58/59例）に認められ、副作用は本剤群78.3%（47/60例）及びプログラフ®カプセル群79.7%（47/59例）に認められた。いずれかの群で10.0%以上に認められた有害事象を表24に示した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群28.3%（17/60例）及びプログラフ®カプセル群18.6%（11/59例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた治験薬との因果関係は否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群で腎移植拒絶反応3例、創傷感染2例、プログラフ®カプセル群で腎移植拒絶反応3例であった。

<表 24 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	プログラフ®カプセル (59例)		本剤 (60例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	98.3%	58	93.3%	56
貧血 NOS	25.4%	15	26.7%	16
移植片機能不全	15.3%	9	13.3%	8
肝機能検査値異常	10.2%	6	11.7%	7
便秘	6.8%	4	11.7%	7
高血圧 NOS	22.0%	13	10.0%	6
下痢 NOS	15.3%	9	10.0%	6
腎機能障害 NOS	13.6%	8	10.0%	6
尿道感染 NOS	11.9%	7	10.0%	6
高カリウム血症	13.6%	8	8.3%	5
低カリウム血症	10.2%	6	8.3%	5

(9) 海外第 相新規肝移植試験 (試験番号 FG-506-11-01 以下、11-01試験 : 5.3.3.2-8 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

成人新規肝移植患者 (目標症例数80例) を対象に、プログラフ®カプセル及び本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検並行群間比較試験が欧州、カナダ及びオーストラリア計21施設で実施された。

用法・用量は、初回用量は本剤0.1 ~ 0.15mg/kgを1日1回及びプログラフ®カプセル0.05 ~ 0.075mg/kgを1日2回経口投与することとされ、目標血中トラフ濃度は10 ~ 20ng/mLとされた。投与期間は6週間とされ、試験終了後、長期安全性及び忍容性を検討するため継続試験が実施されている。メチルプレドニゾン (又は同等の薬剤) 500 ~ 1,000mgを再灌流前に静脈内投与することとされた (再灌流から治験薬投与まで12時間以上の場合100 ~ 200mgを追加投与)。プレドニゾン (又は同等の薬剤) 15 ~ 20mg/日を移植後1ヵ月まで経口投与、その後漸減することとされた。アザチオプリンは使用可能とされた。

総投与症例129例 (本剤群67例及びプログラフ®カプセル群62例) が有効性及び安全性の解析対象とされ、すべての薬物動態パラメータが評価可能であった治験実施計画書中の薬物動態測定の規定から大幅な逸脱がない77例 (本剤群45例及びプログラフ®カプセル群32例) が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、プログラフ®カプセル及び本剤経口投与時の薬物動態パラメータを表25に示した。

<表 25 薬物動態パラメータ及びプログラフ®カプセルに対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比>

	症例数	評価日	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
プログラフ®カプセル	32	第1日	19.8±8.5	9.0±5.9	263.8±153.4
		第14日	25.1±12.1	8.5±2.9	287.0±88.0
		第6週	28.5±11.5	9.7±3.2	301.1±60.8
本剤	45	第1日	10.6±6.3	4.2±3.3	146.0±103.0
		第14日	25.7±11.6	8.8±3.2	324.2±119.1
		第6週	29.2±10.3	10.0±3.5	364.3±110.5
本剤/プログラフ®カプセル (%) [90%信頼区間]		第1日	48.3 [38.9, 59.9]	46.2 [32.9, 64.9]	50.3 [39.0, 65.0]
		第14日	103.8 [87.4, 123.4]	102.2 [89.0, 117.5]	111.4 [97.6, 127.3]
		第6週	104.9 [90.1, 122.1]	100.6 [89.0, 113.7]	117.9 [106.1, 131.0]

平均値±標準偏差

a) プログラフ®カプセル及び本剤の各薬物動態パラメータの幾何平均値を用いて算出

有効性について、主要評価項目であるBPARの発現率は本剤群で26.9%（18/67例）及びプログラフ®カプセル群27.4%（17/62例）であった。

安全性について、有害事象は本剤群95.5%（64/67例）及びプログラフ®カプセル群100%（62/62例）に認められ、副作用は本剤群89.6%（60/67例）及びプログラフ®カプセル群88.7%（55/62例）に認められた。いずれかの群で10.0%以上に認められた有害事象を表26に示した。

<表 26 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	プログラフ®カプセル (62例)		本剤 (67例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	62	95.5%	64
高血圧	12.9%	8	26.9%	18
高血糖	32.3%	20	25.4%	17
腎機能不全	25.8%	16	25.4%	17
貧血	33.9%	21	23.9%	16
下痢	17.7%	11	23.9%	16
不眠症	19.4%	12	22.4%	15
腹水	1.6%	1	22.4%	15
インスリン依存性糖尿病	22.6%	14	16.4%	11
胸水	17.7%	11	17.9%	11
疼痛	16.1%	10	16.4%	11
移植組織の壊死性保存時障害	17.7%	11	14.9%	10
低アルブミン血症	17.7%	11	13.4%	9
便秘	11.3%	7	13.4%	9
血小板減少症	9.7%	6	13.4%	9
腹痛	4.8%	3	13.4%	9
悪心	14.5%	9	11.9%	8
処置後痛	14.5%	9	11.9%	8
高ビリルビン血症	14.5%	9	11.9%	8
発熱	12.9%	8	11.9%	8
胆汁うっ滞	8.1%	5	11.9%	8
低血圧	12.9%	8	10.4%	7
嘔吐	9.7%	6	10.4%	7
胸水症	6.5%	4	10.4%	7
二次性貧血	4.8%	3	10.4%	7
頭痛	1.6%	1	10.4%	7
振戦	11.3%	7	9.0%	6
低マグネシウム血症	17.7%	11	7.5%	5
激越	12.9%	8	7.5%	5
錯乱状態	11.3%	7	6.0%	4

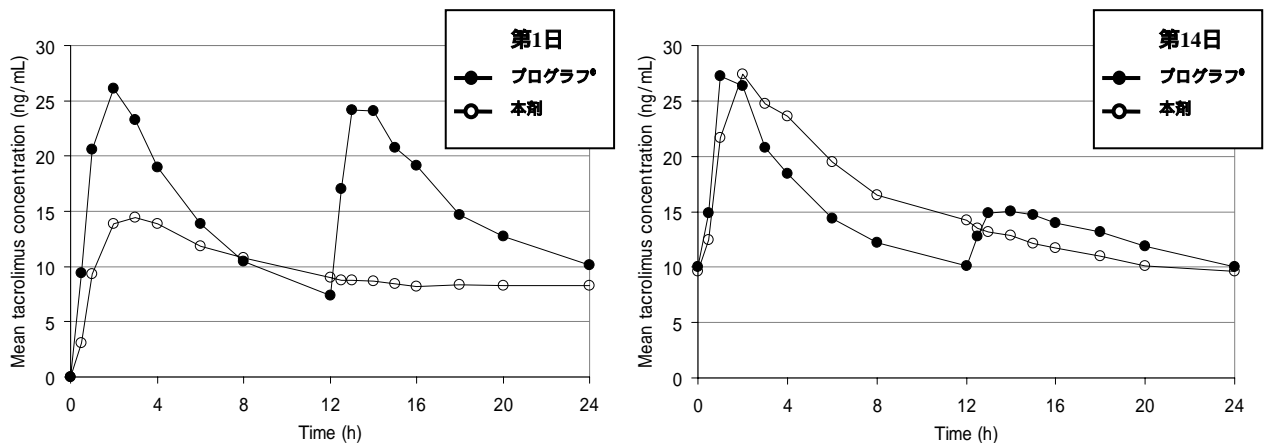
死亡例は本剤群で心停止が1例及びプログラフ®カプセル群で肺炎 NOS が1例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、本剤群 47.8%（32/67例）及びプログラフ®カプセル群 35.5%（22/62例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた治験薬との因果関係は否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群で肝移植拒絶反応7例、胆管狭窄3例、呼吸不全2例、急性呼吸不全2例、腎機能不全2例、急性腎不全2例で、プログラフ®カプセル群で肝移植拒絶反応4例、肝動脈血栓症2例、肺炎2例、処置後胆汁漏出2例、腎機能不全2例及びてんかん2例であった。

< 機構における審査の概略 >

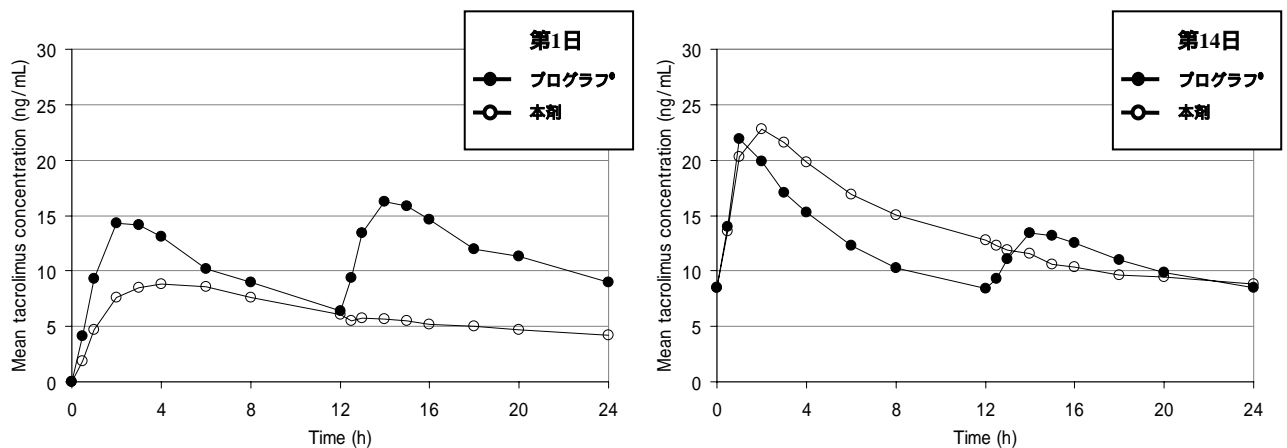
(1) 新規移植患者における薬物動態パラメータについて

海外第 相新規腎移植試験（12-01試験）及び海外第 相新規肝移植試験（11-01試験）において、本剤投与初期のAUC₀₋₂₄及びC_{min}がプログラフ®カプセル群と比較して低値を示しているが（< 提出された資料の概略 > 「(8) 海外第 相新規腎移植試験」及び「(9) 海外第 相新規肝移植試験」の項参照）、申請者は、その理由を以下のように説明している。

プログラフ®カプセルを健康成人や安定期の移植患者に投与した際の薬物動態には日内変動があり、朝投与に比べ夜投与時に吸収の低下と遅延が起こることが知られているが、プログラフ®カプセルを新規腎移植患者及び新規肝移植患者に1日2回経口投与した場合、健康成人に投与した場合と比べ、移植1日後の朝投与時のt_{max}の遅延と夜投与時の全血中本薬濃度の上昇が認められていること（図5及び図6）、本剤を新規腎移植患者及び新規肝移植患者に投与したときにも、健康成人にプログラフ®カプセルを投与した場合と比べ、移植1日後のt_{max}の遅延は認められたが、1日1回投与であるためプログラフ®カプセルを投与したときのような夜の吸収増加は認められなかったこと、以上2点の理由から、本剤群のAUC₀₋₂₄及びC_{min}はプログラフ®カプセル群に比べて相対的に低値を示したと考える。



< 図5 海外第 相新規腎移植試験における移植後投与第1日及び第14日のプログラフ®カプセル群及び本剤群の全血中本薬濃度推移 >



< 図6 海外第 相新規肝移植試験における移植後投与第1日及び第14日のプログラフ®カプセル群及び本剤群の全血中本薬濃度推移 >

移植直後の患者にプログラフ®カプセルを1日2回経口投与したときに朝投与時の t_{max} の遅延及び夜投与時の吸収量の増加が認められる要因として、移植手術による消化管上部での運動性変化や障害、移植手術時の麻酔や胃内容物排泄速度の調節のための薬剤による影響（吸収部位である腸管への移行の変化）、小腸上部での本薬の排泄タンパクであるP糖タンパク及び本薬の代謝酵素であるCYP3Aの活性の変動による消化管吸収の変化（Clin Pharmacol Ther 78: 168-181, 2005; Kidney Int 66: 433-440, 2004; Liver Transpl 9: 1108-1113, 2003）、移植手術後の極度の絶食状態（食事の影響の関与が少なくなる）、ヘマトクリット値が低下することによる本薬排泄速度の増加（Transplant Proc 30: 1261-1263, 1998）、アルブミン濃度の低下による本薬排泄速度の増加（Transplant Proc 30: 1261-1263, 1998）等が推察される。

機構は、第 相新規肝移植試験（11-01試験）において、本剤群ではプログラフ®カプセル群に比べ本薬の血中トラフ濃度が定常状態に達するまでの期間が延長し、数日を有したことから、プログラフ®カプセル投与時に比べ本剤投与時では投与初期に目標血中トラフ濃度に維持できない可能性もあると考えている。そのため、本剤投与初期に拒絶反応抑制効果が十分に得られないことが懸念されるため、目標血中トラフ濃度を維持するための対策及びその必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 相新規腎移植試験（12-01試験）及び第 相新規肝移植試験（11-01試験）並びに第 相新規腎移植試験（158試験）のBPAR発現率について、移植後3日目の血中トラフ濃度の高濃度（10ng/mL以上）群と低濃度（10ng/mL未満）群に分けて比較したところ、特筆すべき差は認められなかった（表37～39参照）。また、第 相新規腎移植試験（12-01試験）及び第 相新規肝移植試験（11-01試験）で移植後2週目及び6週目までにBPARを発現した患者と発現しなかった患者に分類して、移植後初回投与時の薬物動態パラメータを比較したところ、特筆すべき差は認められなかった（表27及び表28）。

<表 27 海外第 相新規肝移植試験（FG-506E-11-01）における移植後2週及び6週までにBPARを発現した患者と非発現患者の移植直後の薬物動態パラメータ>

		移植後2週				移植後6週			
		BPAR有り		BPAR無し		BPAR有り		BPAR無し	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
本剤	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	10	171.8±117.0	54	149.1±106.1	17	171.6±117.7	47	145.8±103.7
	C ₂₄ ^{a)} (ng/mL)	10	4.1±2.4	54	4.4±3.4	17	4.5±3.0	47	4.3±3.3
	投与量 (mg/kg)	11	0.12±0.03	56	0.12±0.02	18	0.12±0.03	49	0.12±0.02
プログラフ® カプセル	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	11	259.2±185.9	50	280.6±145.7	17	272.9±163.3	45	278.3±149.7
	C ₂₄ ^{a)} (ng/mL)	11	9.1±5.6	50	10.8±7.3	17	10.0±6.6	45	10.7±7.2
	投与量 (mg/kg)	11	0.12±0.02	51	0.11±0.03	17	0.12±0.02	45	0.11±0.03

^{a)} 移植後初回投与後24時間の血中濃度（血中トラフ濃度）

<表 28 海外第 相新規腎移植試験 (FG-506-12-01) における移植後 2 週及び 6 週までに BPAR を発現した患者と非発現患者の移植直後の薬物動態パラメータ>

		移植後 2 週				移植後 6 週			
		BPAR 有り		BPAR 無し		BPAR 有り		BPAR 無し	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
本剤	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	8	238.5±82.2	51	263.1±132.2	8	238.5±82.2	51	263.1±132.2
	C ₂₄ ^{a)} (ng/mL)	8	8.3±4.3	51	9.3±6.0	8	8.3±4.3	51	9.3±6.0
	投与量 (mg/kg)	8	0.19±0.01	52	0.19±0.03	8	0.19±0.01	52	0.19±0.03
プログラフ® カプセル	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	7	299.8±227.7	48	324.8±192.8	9	318.6±205.4	46	322.2±195.8
	C ₂₄ ^{a)} (ng/mL)	7	7.8±6.1	48	9.7±6.5	9	8.7±5.7	46	9.6±6.6
	投与量 (mg/kg)	7	0.20±0.01	51	0.18±0.03	9	0.20±0.01	49	0.18±0.03

^{a)} PK プロファイル測定時患者の移植後初回投与後 24 時間の血中濃度 (血中トラフ濃度)

このように、移植後3日目の血中トラフ濃度及び初回投与時の薬物動態パラメータに関する解析の結果から、プログラフ®カプセルと同様の1日投与量で投与開始し、プログラフ®カプセル投与時と同様の目標血中トラフ濃度を参考にして投与量を調節することで問題ないと考ええる。

機構は、以下のように考える。新規腎移植患者及び新規肝移植患者において、本剤投与時にはプログラフ®カプセル投与時と比較して投与初期にAUC₀₋₂₄及びC_{min}が低値を示す傾向があるものの、その理由については推測の域を出ず、また、健康成人にプログラフ®カプセルを投与した場合の薬物動態パラメータとの比較については、健康成人と新規移植患者で投与量が異なることから比較困難であると考ええる。したがって、本剤投与時にはプログラフ®カプセル投与時と比較して投与初期にAUC₀₋₂₄及びC_{min}が低値を示す傾向にある理由は明確になっていないと考える。

また、新規腎移植患者及び新規肝移植患者を対象とした臨床試験 (11-01試験、12-01試験及び158試験) においては、投与初期のAUC₀₋₂₄及びC_{min}の低下が本剤の有効性に大きな影響を与えないとの結果が得られている点は理解するが、臨床使用実績のある既存のプログラフ®カプセルに対し、新規移植時に同じ1日用量の本剤を投与する場合には、特に肝移植患者に対して定常状態に達するまで時間を要する可能性があることについて十分に周知すべきであり、新規移植患者に本剤を投与する際には、プログラフ®カプセル投与時よりも慎重な血中濃度モニタリングが必要と考える (「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) 有効性について 新規移植患者における有効性について」の項参照)。

(2) プログラフ®カプセルから本剤へ切換え投与したときの薬物動態パラメータについて

切換え前後の本剤及びプログラフ®カプセルの薬物動態パラメータについて、申請者は以下のように説明している。

国内外の各切換え試験における、切換え直前、切換え直後及び切換え後定常状態時の本薬の薬物動態パラメータを表29に示した。いずれの試験においても、同様の1日投与量でプロ

グラフ®カプセルから本剤に切り換えたとき、AUC及びC_{min}が大きく変動することはないと考えられる（「<提出された資料の概略>」の項参照）。

<表 29 各切り換え試験の本剤の薬物動態パラメータ>

試験	症例数	薬物動態パラメータ	切り換え直前	定常状態
国内第 相腎移植 切り換え試験 (FJ-506E-KT01)	35	C _{min} (ng/mL)	3.7±1.6	3.7±1.4 ^{a)}
		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	137.5±59.4	130.0±50.7 ^{a)}
海外第 相腎移植 切り換え試験 (■-0-131)	66	C _{min} (ng/mL)	6.7±2.0	5.8±1.6 ^{b, c)}
		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	206.6±58.4	197.6±47.5 ^{b)}
海外第 相腎移植 切り換え試験 (FG-506E-12-02)	60	C _{min} ^{d)} (ng/mL)	7.3±1.9	6.6±1.8 ^{b)}
		AUC ₀₋₂₄ ^{d)} (ng・h/mL)	234.4±61.1	217.8±58.4 ^{b)}
海外第 相肝移植 切り換え試験 (■-0-152)	62	C _{min} ^{d)} (ng/mL)	7.0±2.2	5.7±1.8 ^{b)}
		AUC ₀₋₂₄ ^{d)} (ng・h/mL)	209.0±66.8	186.0±60.3 ^{b)}
海外第 相小児肝移植 切り換え試験 (■-0-160)	18	C _{min} (ng/mL)	5.9±2.9	5.3±2.6 ^{a)}
		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	198.2±99.2	193.0±78.0 ^{a)}
海外第 相心移植 切り換え試験 (FG-506-15-02)	45	C _{min} (ng/mL)	8.3±2.5	7.1±2.2 ^{b)}
		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	249.1±71.2	215.7±59.2 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) 切り換え 7 日後

b) 切り換え 14 日後

c) n=65

d) プログラフ®カプセル第 14 日及び第 42 日、本剤第 28 日及び第 56 日のデータを併合して解析

機構は、表29及び<提出された資料の概略>に記載の各表のデータを踏まえると、本剤に切り換えた後のAUC及びC_{min}は若干低下する傾向にあると考える。定常状態においては、プログラフ®カプセルに対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値比の90%信頼区間が、肝移植時のC_{min}を除いて80%～125%の範囲内であることから、プログラフ®カプセルから本剤へ切り換えた後にも血中濃度が大きく変動することはないと考えるが、C_{min}の低下傾向が認められていることから、切り換えにより本薬血中濃度が低下して目標血中トラフ濃度を下回る可能性も否定できない。したがって、プログラフ®カプセルから本剤に切り換える際には、注意深く血中濃度のモニタリングを行い、用量調節を行う必要があると考える（「3）有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略>（1）有効性について プログラフ®カプセルからの切り換えについて」の項参照）。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

- (1) 海外第 相新規腎移植試験（試験番号 ■-0-158 以下、158試験 : 5.3.5.1-1<20■年■月~20■年■月>）

新規腎移植患者（目標症例数660例）を対象に、MMF及びステロイド併用下における本剤、

プログラフ®カプセル又は██████████ (シクロスポリン) 投与時の安全性及び有効性を比較する目的で、多施設共同非盲検並行群間比較試験が米国、カナダ及びブラジル計60施設で実施された。

有効性及び安全性を評価する中間解析が1回実施された。有意水準の調整には、Lan and DeMets の方法に基づくO'Brien-Fleming のアルファ消費関数が用いられ、中間解析及び最終解析時の有意水準 (両側) はそれぞれ0.002、0.048とされた。また、本試験では、本剤群のシクロスポリン*群に対する非劣性、プログラフ®カプセル群のシクロスポリン*群に対する非劣性を検証することとされ、2つの群間比較に対する多重性の調整には、Hochberg の方法が用いられた。

用法・用量は、本剤0.15～0.20mg/kg/日、プログラフ®カプセル0.15～0.20mg/kg/日及びシクロスポリン*8～10mg/kg/日を移植前又は移植完了後48時間以内に初回経口投与することとされ、本剤は1日1回、プログラフ®カプセル及びシクロスポリン*は1日2回経口投与することとされた。本薬の目標血中トラフ濃度は移植後第0日～第90日に7～16ng/mL、移植後第90日以降に5～15ng/mLとされ、シクロスポリンの目標血中トラフ濃度は移植後第0日～第90日に125～400ng/mL、第90日以降に100～300ng/mLとされ、臨床症状によって調節された。また、MMF 1g (黒人には1.5g/回が許容された) が1日2回経口投与された。メチルプレドニゾン (又は同等の薬剤) 500～1,000mgを移植日に静脈内投与、200mgを移植後第1日に経口投与することとされ、プレドニゾンの投与量は移植第14日まで20～30mg、移植第1ヵ月10～20mg、移植第2ヵ月まで10～15mg、移植第3ヵ月以降は5～10mgとされた。また、バシリキシマブ (遺伝子組換え) 20mgが移植日及び移植後第3日～第5日に2回静脈内投与することとされた。

投与期間は1年間とされ、その後2年間又は本剤が市販されるまで継続投与することとされた。

総投与症例638例がFull Analysis Set (以下、FAS) とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である1年無効率**を表30に示す。シクロスポリン*群に対する本剤群及びプログラフ®カプセル群の1年無効率の差の95.2%信頼区間の上限は、非劣性限界である10%を下回っていたため、シクロスポリン*群に対する本剤群及びプログラフ®カプセル群の非劣性が検証された。

<表 30 移植1年後の無効率>

	プログラフ®カプセル群 (212例)	本剤群 (214例)	シクロスポリン*群 (212例)
1年無効率	15.1% (32例)	14.0% (30例)	17.0% (36例)
死亡	4.2% (9例)	1.4% (3例)	2.4% (5例)
臓器廃絶 ^{a)}	4.2% (9例)	2.3% (5例)	1.9% (4例)
BPAR (施設評価)	7.5% (16例)	10.3% (22例)	13.7% (29例)
追跡不能 ^{b)}	1.9% (4例)	1.4% (3例)	0.5% (1例)
相対リスク	0.89	0.83	
シクロスポリン*群との無効率の差	-1.9%	-3.0%	
[95.2%信頼区間]	[-8.9%, 5.2%]	[-9.9%, 4.0%]	

^{a)} 30日以上の継続的な透析療法を開始した症例又は再移植した症例

^{b)} 少なくとも335日以上の追跡検査の結果情報がない症例

** 無効：死亡、腎機能廃絶 (30日以上の継続的な透析療法の再開又は再移植) 及び Banff Grade 以上の BPARG が認められた場合及び追跡調査不能の場合

安全性について、有害事象は本剤群100.0%（214/214例）、プログラフ®カプセル群100.0%（212/212例）及びシクロスポリン*群99.1%（210/212例）に認められ、副作用は本剤群89.3%（191/214例）、プログラフ®カプセル群90.1%（191/212例）及びシクロスポリン*群88.2%（187/212例）に認められた。いずれかの群で10.0%以上に認められた有害事象を表31に示した。

<表 31 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	本剤群 (214例)		プログラフ®カプセル群 (212例)		シクロスポリン*群 (212例)	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数
全体	100.0%	214	100.0%	212	99.1%	210
血管障害	50.9%	109	49.5%	105	52.4%	111
下痢	45.3%	97	44.3%	94	25.5%	54
悪心	42.1%	90	38.7%	82	46.7%	99
便秘	41.6%	89	35.8%	76	41.0%	87
末梢性浮腫	35.5%	76	34.9%	74	45.8%	97
振戦	35.0%	75	34.4%	73	19.8%	42
貧血	33.6%	72	30.2%	64	27.8%	59
高血圧	29.9%	64	32.1%	68	34.9%	74
処置後痛	29.4%	63	28.8%	61	27.4%	58
嘔吐	26.2%	56	25.5%	54	24.5%	52
低マグネシウム血症	25.7%	55	28.3%	60	22.2%	47
不眠症	25.7%	55	30.2%	64	21.2%	45
低リン酸血症	23.8%	51	27.8%	59	21.2%	45
高カリウム血症	22.0%	47	25.5%	54	19.3%	41
頭痛	21.5%	46	24.1%	51	24.5%	52
切開部位合併症	20.6%	44	28.3%	60	23.1%	49
高血糖	19.2%	41	21.2%	45	15.1%	32
血中クレアチニン増加	18.7%	40	23.1%	49	22.6%	48
移植片機能不全	18.2%	39	23.6%	50	17.5%	37
高脂血症	16.4%	35	17.5%	37	24.5%	52
白血球減少症	16.4%	35	15.6%	33	11.8%	25
低カリウム血症	15.9%	34	16.0%	34	17.5%	37
尿路感染	15.9%	34	25.5%	54	22.2%	47
疲労	15.9%	34	10.8%	23	12.3%	26
消化不良	15.0%	32	17.9%	38	15.1%	32
背部痛	15.0%	32	12.7%	27	14.2%	30
糖尿病	14.0%	30	11.3%	24	6.6%	14
腹痛	13.6%	29	12.7%	27	17.9%	38
呼吸困難	13.6%	29	11.3%	24	13.2%	28
そう痒症	13.1%	28	10.4%	22	7.5%	16
上気道感染	12.6%	27	11.3%	24	13.7%	29
四肢痛	12.6%	27	12.7%	27	12.3%	26
関節痛	12.6%	27	12.3%	26	13.2%	28
不安	12.6%	27	11.3%	24	10.4%	22
発熱	11.2%	24	11.8%	25	16.5%	35
低血圧	10.7%	23	8.5%	18	9.4%	20
胸痛	10.3%	22	8.0%	17	5.7%	12
浮動性めまい	9.8%	21	12.7%	27	11.3%	24
筋痙攣	9.3%	20	8.0%	17	10.8%	23
浮腫	8.9%	19	13.2%	28	11.8%	25
血尿	8.9%	19	8.5%	18	10.8%	23
低カルシウム血症	8.4%	18	8.5%	18	13.2%	28
ざ瘡	8.4%	18	6.1%	13	10.4%	22
無力症	7.9%	17	10.8%	23	10.8%	23
咳嗽	7.5%	16	12.7%	27	9.9%	21
鼓腸	7.0%	15	10.4%	22	7.5%	16
排尿困難	7.0%	15	10.8%	23	9.4%	20
体重増加	6.5%	14	8.5%	18	10.4%	22

死亡例は本剤群1.4%（3/214例）（心臓停止及び呼吸停止、リンパ球性脈絡髄膜炎及び卒

中)、プログラフ®カプセル群4.7% (10/212例) (敗血症2例、バンコマイシン耐性腸球菌感染と関連する敗血症、肺塞栓症疑い、転倒後の硬膜下出血、心臓停止、殺人、血胸を伴う転移性腎癌、組織侵襲性糞線虫症及び粟粒結核)及びシクロスポリン*群2.8% (6/212例) (心筋梗塞2例、肺塞栓症疑い、脳炎、憩室炎及び肺水腫)に認められ、本剤群のリンパ球性脈絡髄膜炎、プログラフ®カプセル群の敗血症2例、血胸を伴う転移性腎癌及び粟粒結核、シクロスポリン*群の憩室炎及び脳炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は本剤群45.3% (97/214例)、プログラフ®カプセル群51.4% (109/212例)及びシクロスポリン*群51.9% (110/212例)に認められた。いずれかの群で5例以上に認められた治験薬との因果関係は否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群でサイトメガロウイルス感染7例、胃腸炎6例、血中クレアチニン増加6例、下痢5例、糖尿病5例、高血糖5例で、プログラフカプセル群で血中クレアチニン増加11例、サイトメガロウイルス感染10例、下痢6例、尿路感染5例で、シクロスポリン*群で血中クレアチニン増加11例、サイトメガロウイルス感染6例、発熱6例、尿路感染5例であった。

(2) 国内第 相新規骨髄移植継続投与試験 (試験番号 FJ-506E-BT02 以下、BT02 試験 : 5.3.5.2-2.1 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

国内第 相新規骨髄移植試験 (BT01試験) に組み入れられた骨髄移植患者を対象 (目標症例数20例) に、本剤長期投与時の安全性及びGVHD予防効果を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内6施設で実施された。

用法・用量は、BT01試験終了時と同量を1日1回経口投与することとされた。なお、本薬の目標血中トラフ濃度は20ng/mL以下とされ、血中クレアチニン濃度^{††}及び臨床症状に応じて、用量は適宜増減可能とされた。ステロイド及びメトトレキサートは使用可能とされた。投与期間は最長で移植後52週間とされた。

BT01試験で本剤の投与が完了した13例のうち、2例は治験を終了し、本試験への参加の同意が得られた11例が登録され、11例全例が安全性及び有効性解析対象とされた。

安全性について、有害事象及び副作用は100.0% (11/11例) に認められた。2例以上に認められた有害事象を表32に示した。

<表32 2例以上に認められた有害事象>

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
血中尿酸増加	36.4%	4	鼻咽頭炎	18.2%	2
下痢	27.3%	3	乾性角結膜炎	18.2%	2
発熱	27.3%	3	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18.2%	2
β ₂ ミクログロブリン増加	27.3%	3	血中尿素増加	18.2%	2
血中乳酸脱水素酵素増加	27.3%	3	尿中蛋白陽性	18.2%	2

n=11

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は27.3% (3/11例) に細菌性髄膜炎、小脳出血、肺炎及び帯状疱疹が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

有効性について、急性GVHDは認められず、慢性GVHDは45.5% (5/11例) に認められた。

^{††} 投与前から 25%以上上昇した場合に、本剤 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮

<機構における審査の概略>

現在、各臓器移植患者に対してプログラフ®カプセルを使用する際には、有効性及び安全性の観点から、併用薬剤の種類にかかわらず本薬の血中濃度のモニタリング（以下、TDM：therapeutic drug monitoring）を行い、目標血中トラフ濃度を参考に臨床所見に応じて投与量が適宜調節されている（Ther Drug Monit 21: 2-7, 1999; Bone Marrow Transplant 21: 23-28, 1998; Int J Urol 2: 151-155, 1995; Clin Pharmacol Ther 57: 281-290, 1995）。本剤もプログラフ®カプセルと同様に TDM により血中トラフ濃度を適切に管理しながら使用される薬剤であると考え、本薬の薬物動態に注目し、本剤の有効性及び安全性の評価を行なった。

(1) 有効性について

主要評価項目である「無効率」について

機構は、主要な臨床試験である海外第 相新規腎移植試験（158 試験）における主要評価項目を、複合エンドポイントである「無効率」とした理由について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

複数の薬剤を組み合わせる移植治療においては、治療効果は個々の構成薬剤の効果の総和として現れるため、既に高い水準にある 1 年生存率や生着率のみに基づいて個々の薬剤の効果・特性を正確に評価することは容易ではない。したがって、1 年生存率、生着率に加えて、免疫抑制剤の有効性の指標として、その有用性が認められている BPAR 発現率と追跡不能例を加えた複合エンドポイントである「無効率」を主要評価項目として設定することが適切であり、他の免疫抑制剤の臨床試験における評価項目としても多く用いられている。

機構は、以下のように考える。海外第 相新規腎移植試験（158 試験）の主要評価項目を「無効率」とすることは差し支えないと考えるが、当該試験は非盲検下で実施されていること、治療を中止せざるをえない有害事象の発現や治療が無効と判断された場合に限られてはいるものの、別の治療群への切換え（移行）が認められていること、また、他の免疫抑制剤の使用症例の割合に投与群間で大きな差異はないものの、他の免疫抑制剤も使用されていることから、拒絶反応抑制効果について、本剤群とシクロスポリン* 群との厳密な比較を行うことは困難であるとする。

本薬について、本薬の AUC と C_{min} が高い相関を示すこと、AUC 及び C_{min} は臓器移植後の拒絶反応発生リスクの大きさを示す重要な因子であること、本薬に起因する腎障害、神経系障害、糖代謝異常、胃腸障害、高血圧、感染症等の有害事象の発現は AUC 及び C_{min} に依存すること、本薬の C_{max} は拒絶反応発現の指標とならないことが報告されていること（「1. 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」の項参照）、を踏まえると、プログラフ®製剤と同様（プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg、同 5mg 及びプログラフ注射液 5mg 審査報告書 平成 12 年 10 月 26 日 衛研発第 3043 号）、本剤においても TDM とそれにより適正な血中濃度が維持されることが有効性を発揮する上で重要であるとする。したがって、当該試験成績の評価に際しては TDM に基づき同じ血中トラフ濃

度域に用量調節された本剤とプログラフ®カプセルとの比較を行うことが重要と考えた。
以上の機構の見解について、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

新規移植患者における有効性について

海外第 相新規肝移植試験（11-01 試験）、海外第 相新規腎移植試験（12-01 試験）及び海外第 相新規腎移植試験（158 試験）における試験成績を表 33 に示した。

<表 33 海外新規移植試験における本剤、プログラフ®カプセル及びシクロスポリン*の有効率>

試験	初回投与量	目標血中トラフ濃度	有効性の主な評価項目	試験成績
第 相新規腎移植試験 (12-01 試験)	0.20mg/kg/日	移植後第 1 日～第 14 日： 10～20ng/mL 移植後第 15 日～第 6 週： 5～15ng/mL	移植から 6 週間における BPAR の発現率	本剤群： 13.3% (8/60 例) プログラフ®カプセル群： 15.3% (9/59 例)
第 相新規肝移植試験 (11-01 試験)	0.10～0.15mg/kg/日	移植後 6 週まで： 10～20ng/mL	移植から 6 週間における BPAR の発現率	本剤群： 26.9% (18/67 例) プログラフ®カプセル群： 27.4% (17/62 例)
第 相新規腎移植試験 (158 試験)	本剤群 プログラフ®カプセル群 0.15～0.20mg/kg/日 シクロスポリン*群 8～10mg/kg/日	本剤群 プログラフ®カプセル群 第 0～90 日： 7～16ng/mL 第 90 日以降： 5～15ng/mL シクロスポリン*群 第 0～90 日： 125～400ng/mL 第 90 日以降： 100～300ng/mL	移植から 1 年後の無効率	本剤群： 14.0% (30/214 例) プログラフ®カプセル群： 15.1% (32/212 例) シクロスポリン*群： 17.0% (36/212 例)
			移植から 1 年後の無効率 (中央評価) (副次評価項目)	本剤群： 7.7% (16/207 例) プログラフ®カプセル群： 12.3% (25/203 例) シクロスポリン*群： 10.8% (22/204 例)

海外第 相新規腎移植試験（158 試験）において、主解析である移植腎所見を施設評価した場合の 1 年無効率は、本剤群 14.0%（30/214 例）及びプログラフ®カプセル群 15.1%（32/212 例）であった。これに対し、移植腎所見を中央評価した場合の 1 年無効率は、本剤群 7.7%（16/214 例）及びプログラフ®カプセル群 12.3%（25/212 例）と、本剤群とプログラフ®カプセル群の差が大きくなっていることから、機構は、その原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、中央評価と施設評価で評価者が異なることや中央評価と施設評価に使用したスライドが異なっていた場合があったこと等に起因すると説明した。

機構は、以下のように考える。海外第 相新規腎移植試験（158 試験）での中央評価における移植 1 年後 BPAR の発現頻度においても、プログラフ®カプセル群と本剤群間で大きな差異が認められないことを踏まえると（表 34）、プログラフ®カプセル群と本剤群の有効性に大きな差異は認められないと考えた。ただし、海外第 相新規腎移植試験（158 試験）では、移植後 4 ヶ月目以外では、目標血中トラフ濃度に到達しなかった患者の割合が本剤群で高い傾向が認められ（表 35）、急性拒絶反応の重症度においても、本剤群に Grade B 以上が認められていることを踏まえると、目標血中濃度に到達しなかったことが拒絶反応の発現に与える影響は否定できないものとする。

<表 34 移植から1年後の中央評価による BPAR の発現頻度 (158 試験) (FAS) >

	本剤群 (207 例)	プログラフ®カプセル群 (199 例)	シクロスポリン®群 (200 例)
移植から1年後の中央評価による BPAR の発現頻度	4.8% (10 例)	4.0% (8 例)	7.0% (14 例)
急性拒絶の最大重症度 (Banff grade)			
Grade A	0 例	1 例	3 例
Grade B	1 例	1 例	1 例
Grade A	5 例	6 例	7 例
Grade B	3 例	0 例	2 例
Grade	1 例	0 例	1 例

<表 35 目標血中トラフ濃度未満の患者割合 (158 試験) >

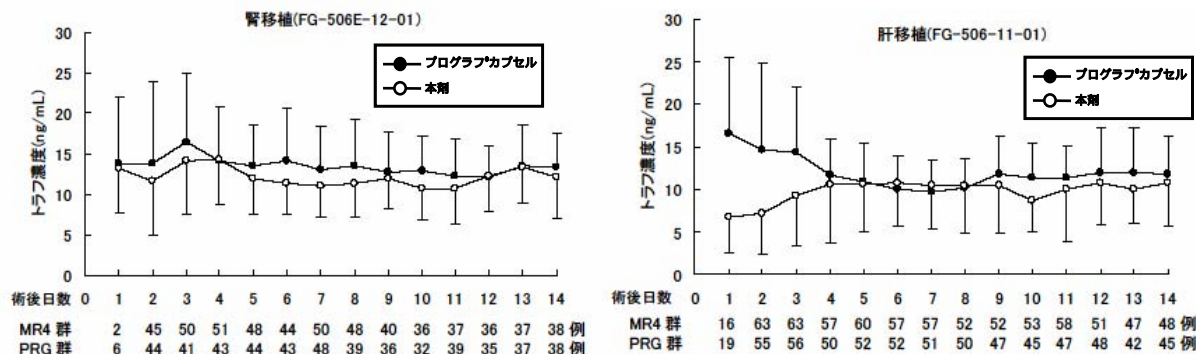
移植後	本剤		プログラフ®カプセル群		シクロスポリン®群			
	例数*	割合	例数	割合	例数	例数	割合	例数
第3日	189	30.7%	58	27.9%	48	172	13.4%	23
第7日	173	28.9%	50	20.3%	31	158	9.5%	15
第10日	167	23.4%	39	14.6%	29	147	7.5%	11
第14日	167	17.4%	29	15.0%	23	154	5.2%	8
第21日	183	20.2%	37	16.2%	25	159	1.9%	3
第1ヵ月	182	19.8%	36	16.6%	23	165	2.4%	4
第2ヵ月	181	18.2%	33	16.5%	29	159	7.5%	12
第4ヵ月	174	10.3%	18	15.1%	20	147	5.4%	8
第6ヵ月	169	17.2%	29	14.8%	8	139	5.8%	8
第8ヵ月	167	16.2%	27	13.9%	16	139	5.0%	7
第10ヵ月	159	17.6%	28	13.9%	15	129	5.4%	7
第12ヵ月	165	20.0%	33	14.8%	21	127	10.2%	13

* FAS から欠測、中止・脱落例を除外した

一方、第 相新規腎移植試験 (12-01 試験) 及び第 相新規肝移植試験 (11-01 試験) において、プログラフ®カプセル群に比べ本剤群の移植後第 1 日の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ約 32% 及び約 50% 低く、血中トラフ濃度はそれぞれ約 15% 及び約 54% 低かった (表 36 及び図 7) ことを踏まえると、プログラフ®カプセルと同一の 1 日用量の本剤を投与した場合、投与開始から数日間は血中トラフ濃度が目標濃度に達しない可能性がある。

<表 36 新規移植患者における本剤とプログラフ®カプセルにおける薬物動態比較>

試験名	薬物動態評価日	幾何平均値比 (本剤/プログラフ®カプセル) (%) [90%信頼区間]		
		AUC ₀₋₂₄	C _{max}	C _{min}
第 相新規腎移植試験 (12-01 試験)	第 1 日	67.6 [54.9, 83.3]	53.8 [45.1, 64.2]	85.2 [65.3, 111.1]
	第 14 日	107.0 [94.3, 121.4]	97.8 [83.5, 114.6]	94.9 [81.9, 110.1]
	第 6 週	89.1 [78.7, 100.9]	81.9 [71.3, 94.2]	81.8 [71.2, 93.9]
第 相新規肝移植試験 (11-01 試験)	第 1 日	50.3 [39.0, 65.0]	48.3 [38.9, 59.9]	46.2 [32.9, 64.9]
	第 14 日	111.4 [97.6, 127.3]	103.8 [87.4, 123.4]	102.2 [89.0, 117.5]
	第 6 週	117.9 [106.1, 131.0]	104.9 [90.1, 122.1]	100.6 [89.0, 113.7]



<図 7 血中トラフ濃度推移 (左図: 新規腎移植試験 12-01 試験、右図: 新規肝移植 11-01 試験) >

したがって、機構は、本剤投与初期における血中トラフ濃度が同一の1日用量のプログラフ®カプセル投与初期と比べ低いことが有効性に与える影響について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

第 相新規腎移植試験（12-01 試験）、第 相新規肝移植試験（11-01 試験）及び第 相新規腎移植試験（158 試験）の有効性について、移植後 3 日目の血中トラフ濃度が高濃度（10ng/mL 以上）であった群と低濃度（10ng/mL 未満）であった群に分けて比較したところ、特筆すべき差は認められなかった（表 37～表 39）。

<表 37 第 相新規腎移植試験（12-01 試験）における移植後 3 日目の血中トラフ濃度別の有効性>

	本剤群 (移植後 3 日目の血中トラフ濃度)		プログラフ®カプセル群 (移植後 3 日目の血中トラフ濃度)	
	低濃度群 (10ng/mL 未満)	高濃度群 (10ng/mL 以上)	低濃度群 (10ng/mL 未満)	高濃度群 (10ng/mL 以上)
移植後 1 週間の BPAR 発現率 (%)	5.9% (1/17)	6.3% (2/32)	7.7% (1/13)	3.6% (1/28)
移植後 6 週間の BPAR 発現率 (%)	11.8% (2/17)	15.6% (5/32)	23.1% (3/13)	14.3% (4/28)
移植後 6 週間の急性拒絶反応の発現率 (%)	11.8% (2/17)	21.9% (7/32)	30.8% (4/13)	14.3% (4/28)
移植後 6 週間の BPAR 重篤度別発現率 (%)	境界線上	0.0% (0/17)	3.1% (1/32)	7.7% (1/13)
	Grade A	0.0% (0/17)	6.3% (2/32)	7.7% (1/13)
	Grade B	5.9% (1/17)	0.0% (0/32)	15.4% (2/13)
	Grade A	5.9% (1/17)	9.4% (3/32)	0.0% (0/13)
	Grade B	0.0% (0/17)	0.0% (0/32)	0.0% (0/13)
Grade	0.0% (0/17)	0.0% (0/32)	0.0% (0/13)	3.6% (1/28)

<表 38 第 相新規肝移植試験（11-01 試験）における移植後 3 日目の血中トラフ濃度別の有効性>

	本剤群 (移植後 3 日目の血中トラフ濃度)		プログラフ®カプセル群 (移植後 3 日目の血中トラフ濃度)	
	低濃度群 (10ng/mL 未満)	高濃度群 (10ng/mL 以上)	低濃度群 (10ng/mL 未満)	高濃度群 (10ng/mL 以上)
移植後 1 週間の BPAR 発現率 (%)	14.0% (6/43)	10.0% (2/20)	4.8% (1/21)	8.3% (3/36)
移植後 6 週間の BPAR 発現率 (%)	30.2% (13/43)	25.0% (5/20)	19.0% (4/21)	30.6% (11/36)
移植後 6 週間の急性拒絶反応の発現率 (%)	32.6% (14/43)	25.0% (5/20)	19.0% (4/21)	33.3% (12/36)
移植後 6 週間の BPAR 重篤度別発現率 (%)	Mild (Grade)	11.6% (5/43)	5.0% (1/20)	14.3% (3/21)
	Moderate (Grade)	14.0% (6/43)	15.0% (3/20)	0.0% (0/21)
	Severe (Grade)	4.7% (2/43)	5.0% (1/20)	4.8% (1/21)
			8.3% (3/36)	8.3% (3/36)

<表 39 第 相新規腎移植試験（158 試験）における移植後 3 日目の血中トラフ濃度別の有効性>

	本剤群 (移植後 3 日目の血中トラフ濃度)		プログラフ®カプセル群 (移植後 3 日目の血中トラフ濃度)	
	低濃度群 (10ng/mL 未満)	高濃度群 (10ng/mL 以上)	低濃度群 (10ng/mL 未満)	高濃度群 (10ng/mL 以上)
移植後 1 週間の BPAR 発現率 (%)	2.0% (2/101)	3.4% (3/88)	2.6% (2/76)	2.1% (2/96)
移植後 6 週間の BPAR 発現率 (%)	5.9% (6/101)	5.7% (5/88)	3.9% (3/76)	2.1% (2/96)
移植後 6 週間の治療された 急性拒絶反応の発現率 (%)	13.9% (14/101)	10.2% (9/88)	7.9% (6/76)	5.2% (5/96)
移植後 6 週間の BPAR 重篤度別発現率 (%)	Grade A	2.0% (2/101)	2.3% (2/88)	0.0% (0/76)
	Grade B	1.0% (1/101)	0.0% (0/88)	1.3% (1/76)
	Grade A	2.0% (2/101)	3.4% (3/88)	1.3% (1/76)
	Grade B	1.0% (1/101)	0.0% (0/88)	0.0% (0/96)
	Grade	0.0% (0/101)	0.0% (0/88)	0.0% (0/76)
			0.0% (0/96)	0.0% (0/96)

以上から、機構は、症例数が限られているものの、海外第 相新規腎移植試験（12-01 試験）、海外第 相新規肝移植試験（11-01）及び海外第 相新規腎移植試験（158 試験）において、本剤群とプログラフ®カプセル群で有効性に大きな差異は認められなかったことから、

特に本剤の投与初期には血中トラフ濃度が低く推移する可能性があるものの、本剤の有効性は認められると考える。また、上述したように、血中トラフ濃度の低下が有効性に影響する可能性は否定できないと考えるため、本剤投与時にもプログラフ®製剤使用時と同様に、血中トラフ濃度の維持管理及び臨床症状の確認を十分に行う必要があると考える。

プログラフ®カプセルからの切換えについて

機構は、プログラフ®カプセルから本剤へ切り換えた国内外の第 相切換え腎移植試験 (KT01 試験、131 試験及び 12-02 試験)、海外第 相肝移植切換え試験 (152 試験)、海外第 相心移植切換え試験 (15-02 試験) 及び海外第 相小児肝移植切換え試験 (160 試験) において、海外第 相小児肝移植切換え試験 (160 試験) での AUC を除き、本剤投与期の薬物動態パラメータはプログラフ®カプセル投与期に比べ小さい傾向にあることを確認した (表 40)。

<表 40 各第 相切換え試験の薬物動態パラメータにおける
本剤/プログラフ®カプセルの割合 (%) [90%信頼区間] (薬物動態解析対象)>

パラメータ	国内腎移植 切換え試験 (KT01 試験)	海外腎移植 切換え試験 (131 試験)	海外腎移植 切換え試験 (12-02 試験)	海外肝移植 切換え試験 (152 試験)	海外小児肝移植 切換え試験 (160 試験)	海外心移植 切換え試験 (15-02 試験)
AUC ₀₋₂₄	94.8 [87.6, 102.6]	95.0 [90.7, 99.4]	92.6 [89.7, 95.7]	88.8 [85.4, 92.3]	100.9 [90.8, 112.1]	90.5 [86.8, 94.3]
AUC ₀₋₂₄ /投与量	92.9 [86.6, 99.7]	89.0 [84.8, 93.4]	92.6 [89.7, 95.7]	88.8 [85.7, 92.0]	99.7 [90.1, 110.3]	90.5 [86.8, 94.3]
C _{max}	67.8 [62.0, 74.1]	88.2 [82.7, 94.0]	74.6 [70.6, 78.7]	83.0 [78.7, 87.5]	81.7 [69.7, 95.8]	81.0 [76.3, 86.0]
C _{max} /投与量	66.5 [61.3, 72.0]	82.6 [77.7, 87.9]	74.6 [70.6, 78.7]	82.9 [79.0, 87.1]	80.7 [69.0, 94.4]	81.0 [76.3, 86.0]
C _{min}	101.1 [93.6, 109.1]	87.2 [82.7, 91.9]	90.5 [87.1, 94.0]	81.4 [77.9, 85.1]	91.8 [82.6, 102.2]	86.9 [82.6, 91.4]
C _{min} /投与量	99.0 [92.1, 106.3]	81.7 [77.2, 86.4]	90.5 [87.1, 94.0]	81.4 [78.0, 85.0]	90.7 [81.7, 100.7]	86.9 [82.6, 91.4]

したがって機構は、プログラフ®経口剤から本剤に切り換える際には、同一用量での切換えは可能であるものの、血中濃度が低下する懸念があることを十分に注意喚起し、特に切換え当初には、定常状態に達するまで頻回の TDM を実施して適宜用量調節を行う必要があることを周知徹底する必要があると考える。

ドナータイプ別の有効性について

米国において 2004 年に実施された腎移植は、死体腎移植が 58.5% (9,354/16,000 例)、生体腎移植が 41.5% (6,646/16,000 例) であった (全米臓器配分ネットワーク (以下、UNOS : United Network for Organ Sharing) の 2005 年年次報告 http://www.optn.org/AR2005/data_tables.htm#V <2008 年 3 月>)。一方、本邦においては、2005 年の腎移植実施例数の約 80% (834/994 例 (83.9%)) を生体腎移植が占めているように (日本移植学会臓器移植ファクトブック 2006 <http://www.asas.or.jp/jst/factbook/2006/index.html> <2008 年 3 月>)、国内外では主なドナータイプに差異があることが知られている。

今般提出された臨床試験における生体腎と死体腎の割合は表 41 のとおりであった。

<表 41 腎移植を対象とした臨床試験におけるドナーの人口統計学的特性（ドナータイプ）（FAS）>

試験名	実施国	生体腎	死体腎
国内第 相腎移植切換え試験（KT01 試験）	日本	89.2%（33/37 例）	10.8%（4/37 例）
海外第 相腎移植切換え試験（12-02 試験）	南アフリカ、オランダ	34.8%（24/69 例）	65.2%（45/69 例）
海外第 相腎移植切換え試験（131 試験）	米国、カナダ	35.2%（24/68 例）	64.7%（44/68 例）
海外第 相新規腎移植試験（12-01 試験）	欧州 8 カ国	3.4%（4/119 例）	96.6%（115/119 例）
海外第 相新規腎移植試験（158 試験）	米国、カナダ、ブラジル	50.2%（320/638 例）	49.8%（318/638 例）

ドナータイプ別の無効率及び腎機能関連検査値の推移を確認したところ、海外第 相新規腎移植試験（158 試験）での本剤群において、生体腎の方が死体腎より腎機能関連検査が良好に推移していたが（表 42）、有効性はプログラフ®カプセル群においても同様の傾向を示しており（表 43 及び表 44）、機構は、本剤群とプログラフ®カプセル群間でドナータイプによる有効性に大きな差異はないと考える。

<表 42 海外第 相新規腎移植試験（158 試験）の本剤群におけるドナータイプ別の腎機能関連検査値（クレアチンクリアランス及び血清クレアチニン）の推移>

	クレアチンクリアランス（mL/min）		血清クレアチニン（mg/mL）	
	生体腎	死体腎	生体腎	死体腎
第 2～4 日	56.9±23.9（103 例）	20.5±16.3（111 例）	1.81±1.24（103 例）	5.55±3.40（111 例）
第 7 日	57.8±21.4（100 例）	31.2±20.5（108 例）	1.70±1.24（100 例）	4.09±3.59（108 例）
第 10 日	57.6±20.8（92 例）	36.4±21.5（106 例）	1.60±0.88（92 例）	3.41±3.35（106 例）
第 14 日	61.7±20.3（93 例）	38.4±19.9（93 例）	1.53±1.07（93 例）	2.88±2.70（93 例）
第 21 日	62.9±19.7（98 例）	46.5±20.6（105 例）	1.41±0.60（98 例）	2.11±1.77（105 例）
1 カ月	63.8±19.8（96 例）	47.6±18.3（103 例）	1.38±0.61（96 例）	1.86±1.45（103 例）
2 カ月	62.3±19.4（96 例）	52.9±18.0（101 例）	1.39±0.40（96 例）	1.54±0.84（101 例）
4 カ月	61.9±17.1（93 例）	53.4±17.1（97 例）	1.38±0.34（93 例）	1.45±0.51（97 例）
6 カ月	61.3±16.9（92 例）	52.3±18.5（96 例）	1.41±0.40（92 例）	1.51±0.66（96 例）
8 カ月	61.5±17.2（92 例）	52.9±16.7（95 例）	1.41±0.39（92 例）	1.46±0.61（95 例）
10 カ月	62.7±17.4（90 例）	53.4±17.2（91 例）	1.39±0.41（90 例）	1.48±0.85（91 例）
12 カ月	63.6±17.5（91 例）	54.0±17.8（94 例）	1.37±0.39（91 例）	1.42±0.49（94 例）

平均値±標準偏差

<表 43 海外第 相新規腎移植試験（158 試験）におけるドナータイプ別の 1 年無効率（FAS）>

	生体腎	死体腎
無効率		
本剤群	13.6%（14/103 例）	14.4%（16/111 例）
プログラフ®カプセル群	11.3%（12/106 例）	18.9%（20/106 例）
死亡		
本剤群	0.0%（0/103 例）	2.7%（3/111 例）
プログラフ®カプセル群	2.8%（3/106 例）	5.7%（6/106 例）
移植臓器廃絶		
本剤群	1.0%（1/103 例）	3.6%（4/111 例）
プログラフ®カプセル群	1.9%（2/106 例）	6.6%（7/106 例）
BPAR（施設評価）		
本剤群	11.7%（12/103 例）	9.0%（10/111 例）
プログラフ®カプセル群	7.5%（8/106 例）	7.5%（8/106 例）

<表 44 海外第 相新規腎移植試験（158 試験）におけるドナータイプ別の施設評価による BPAR の程度（FAS）>

Banff grade	生体腎		死体腎	
	本剤群 （103 例）	プログラフ®カプセル群 （106 例）	本剤群 （111 例）	プログラフ®カプセル群 （106 例）
Grade I A	6.8%（7 例）	4.7%（5 例）	3.6%（4 例）	2.8%（3 例）
Grade I B	0.0%（0 例）	1.9%（2 例）	2.7%（3 例）	1.9%（2 例）
Grade A	3.9%（4 例）	0.9%（1 例）	1.8%（2 例）	1.9%（2 例）
Grade B	1.0%（1 例）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.9%（1 例）
Grade	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）	0.9%（1 例）	0.0%（0 例）

長期の有効性について

申請者は、本剤長期投与時の有効性について、UNOS の 2005 年年次報告 (http://www.optn.org/AR2005/data_tables.htm#V<2008年3月>) における 2003 年の米国での腎移植実施患者の 1 年生存率 (生体腎移植 98.2% 及び死体腎移植 94.5%)、臓器 1 年生着率 (生体腎移植 95.3% 及び死体腎移植 89.1%)、また同様に、2003 年の米国での肝移植実施例での患者生存率 (生体肝移植 90.3% 及び死体肝移植 86.6%) 及び臓器生着率 (生体肝移植 84.1% 及び死体肝移植 82.0%) と比べ、本剤による試験成績 (表 45) は遜色ない、と説明した。

< 表 45 本剤投与例における患者生存率及び臓器生着率 >

試験 (試験番号)	投与期間 (年) [†]	解析対象例数 [‡]	累積 1 年又は 2 年の患者生存率 (%) [#]	累積 1 年又は 2 年の臓器生着率 (%) [#]
腎移植				
海外第 相新規腎移植試験 (158 試験)	1	214	98.6	96.7
海外第 相新規腎移植試験 (12-01 試験)	1	60	100	98.3
海外第 相腎移植切換え試験 (131 試験)	2	67	100	98.5
海外第 相腎移植切換え試験 (12-02 試験)	1	68	97.0	97.0
肝移植				
海外第 相新規肝腎移植試験 (11-01 試験)	1	67	94.2	92.7
海外第 相肝移植切換え試験 (152 試験)	2	69	98.1	98.1
海外第 相小児肝移植切換え試験 (160 試験)	1	18	100.0	100.0
心移植				
海外第 相心移植切換え試験 (15-02 試験)	1	82	98.6	98.6

[‡] 158 試験は FAS、その他の試験は Modified safety analysis set (定義：継続試験に移行し 1 回以上本剤が投与された患者 (FAS) のうち薬物動態評価期間に 1 回以上本剤が投与された患者集団)

[#] 患者生存率及び臓器生着率は最終観察日を打ち切り日とする Kaplan-Meier 推定量。ただし、160 試験は実際の生存例数

[†] 新規移植試験は移植実施日からの期間、切換え試験は本剤に切り換えてからの期間

機構は、本剤においてもプログラフ[®]製剤と同様に TDM を行いながら臨床所見に応じて適宜投与量を調節し、適切な本薬血中濃度が維持されれば、同様な移植成績が得られるものと考え。しかし、海外第 相新規腎移植試験 (158 試験) の本剤群では、目標血中トラフ濃度範囲内の維持率においてプログラフ[®]カプセルに劣る懸念があるため (表 46)、機構は、本剤使用時にはプログラフ[®]製剤以上に目標血中トラフ濃度維持に注意を払う必要があると考える。

< 表 46 目標血中トラフ濃度が目標範囲内にあった症例 (158 試験) >

移植後	本剤群		プログラフ [®] カプセル群			シクロスポリン*群			
	例数 [*]	割合	例数	例数 [*]	割合	例数	例数 [*]	割合	例数
第 3 日	189	50.3%	95	172	44.8%	77	172	71.5%	123
第 7 日	173	59.0%	102	153	68.0%	104	158	74.7%	118
第 10 日	167	68.3%	114	146	70.5%	103	147	69.4%	102
第 14 日	167	70.7%	118	153	68.6%	105	154	72.1%	111
第 21 日	183	69.9%	128	162	72.8%	118	159	76.7%	122
第 1 カ月	182	64.8%	118	166	73.5%	122	165	78.2%	129
第 2 カ月	181	76.2%	138	165	75.8%	125	159	83.6%	133
第 4 カ月	174	82.2%	143	151	82.1%	124	147	80.3%	118
第 6 カ月	169	79.3%	134	148	91.2%	135	139	82.0%	114
第 8 カ月	167	81.4%	136	139	87.8%	122	139	87.1%	121
第 10 カ月	159	79.9%	127	139	86.3%	120	129	90.7%	117
第 12 カ月	165	78.2%	129	148	83.1%	123	127	85.8%	109

* FAS から欠測、中止・脱落例を除外した

(2) 安全性について

機構は、カルシニューリン阻害剤の安全性情報に基づき、カルシニューリン阻害剤に特徴

的な有害事象である腎障害、耐糖能障害、高血圧、脂質代謝異常、胃腸障害、肝障害、感染症及び悪性腫瘍発現について、臨床試験におけるプログラフ®カプセル投与時との比較を中心に検討を行った結果、各有害事象の発現頻度はプログラフ®カプセル投与時と同程度又はそれ以下の発現頻度であることを確認した。これは、本剤投与時の本薬の血中トラフ濃度がプログラフ®カプセル投与時よりもやや下回ることに起因する可能性があるものと考えられる。機構は、本薬に起因する有害事象の発現が本薬の AUC 及び C_{min} に依存している (J Clin Pharmacol 41: 542-551, 2001、等 前出) ことを踏まえると、TDM を実施しながら用量調節を行なう限り、安全性においてプログラフ®製剤に大きく劣ることはないものと判断した。

有害事象プロファイルの比較

申請者は、海外新規移植試験 3 試験 (158 試験 214 例、12-01 試験 60 例及び 11-01 試験 67 例) 及び国内外の切換え試験 5 試験 (131 試験 67 例、12-02 試験 68 例、KT01 試験 35 例、152 試験 69 例及び 15-02 試験 82 例) と、158 試験の安全性プロファイルと比較し、表 47 のように提示した。

<表 47 海外第 相新規腎移植試験 (158 試験) 及び各臨床試験の併合解析における発現率 15.0%以上の有害事象>

	海外第 相新規腎移植試験 (158 試験)						併合解析 (本剤投与患者)			
	本剤群 (214 例)		プログラフ®カプセル群 (212 例)		シクロスポリン*群 (212 例)		新規移植及び切換え試験 8 試験併合 (662 例)		新規移植試験 3 試験併合 (341 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全有害事象	100.0%	214	100.0%	212	99.1%	210	90.3%	598	99.4%	339
下痢	45.3%	97	44.3%	94	25.5%	54	26.3%	174	38.4%	131
悪心	42.1%	90	38.7%	82	46.7%	99	19.0%	126	30.2%	103
便秘	41.6%	89	35.8%	76	41.0%	87	16.5%	109	30.5%	104
末梢性浮腫	35.5%	76	34.9%	74	45.8%	97	15.6%	103	25.5%	87
振戦	35.0%	75	34.4%	73	19.8%	42	16.5%	109	29.9%	102
貧血	33.6%	72	30.2%	64	27.8%	59	16.2%	107	30.5%	104
高血圧	29.9%	64	32.1%	68	34.9%	74	16.9%	112	27.6%	94
処置後痛	29.4%	63	28.8%	61	27.4%	58	10.3%	68	19.4%	66
嘔吐	26.2%	56	25.5%	54	24.5%	52	12.1%	80	19.6%	67
不眠症	25.7%	55	30.2%	64	21.2%	45	13.3%	88	21.4%	73
低マグネシウム血症	25.7%	55	28.3%	60	22.2%	47	10.3%	68	17.9%	61
低リン酸血症	23.8%	51	27.8%	59	21.2%	45	8.3%	55	15.8%	54
高カリウム血症	22.0%	47	25.5%	54	19.3%	41	9.8%	65	17.9%	61
頭痛	21.5%	46	24.1%	51	24.5%	52	14.4%	95	18.8%	64
切開部位合併症	20.6%	44	28.3%	60	23.1%	49	6.9%	46	13.2%	45
高血糖	19.2%	41	21.2%	45	15.1%	32	9.8%	65	18.5%	63
血中クレアチニン増加	18.7%	40	23.1%	49	22.6%	48	9.4%	62	15.8%	54
移植片機能不全	18.2%	39	23.6%	50	17.5%	37	6.9%	46	13.2%	45
白血球減少症	16.4%	35	15.6%	33	11.8%	25	8.0%	53	14.7%	50
高脂血症	16.4%	35	17.5%	37	24.5%	52	6.6%	44	11.7%	40
疲労	15.9%	34	10.8%	23	12.3%	26	7.1%	47	10.6%	36
尿路感染	15.9%	34	25.5%	54	22.2%	47	12.2%	81	17.0%	58
低カリウム血症	15.9%	34	16.0%	34	17.5%	37	7.4%	49	14.1%	48
消化不良	15.0%	32	17.9%	38	15.1%	32	6.8%	45	10.3%	35
背部痛	15.0%	32	12.7%	27	14.2%	30	9.2%	61	13.5%	46
腰痛	13.6%	29	12.7%	27	17.9%	38	6.8%	45	11.7%	40
発熱	11.2%	24	11.8%	25	16.5%	35	7.6%	50	10.6%	36

成人臓器移植患者を対象に実施した臨床試験 9 試験で認められた死亡例一覧を表 48 に示した (本剤群 10 例、プログラフ®カプセル群 11 例、シクロスポリン*群 6 例、BT01 試験 4 例)。

<表 48 臨床試験 9 試験における死亡例一覧>

試験番号	最終投与日 [†]	治療群	死亡日	主要な死亡要因（治験責任医師による表記）	被験薬との関連性 [‡]
KT01 試験	死亡例なし				
131 試験	死亡例なし				
12-02 試験	99	プログラフ®カプセル/本剤	117	シュードモナス菌性敗血症	なし
	183	プログラフ®カプセル/本剤	183	脳血管発作	あり
152 試験	719	プログラフ®カプセル/本剤	720	肺扁平上皮癌	あり
15-02 試験	320	プログラフ®カプセル/本剤	320	高度の B 細胞非ホジキンリンパ腫	あり
12-01 試験	死亡例なし				
11-01 試験	47	本剤	47	急性呼吸不全	あり
	3	本剤	3	心停止	あり
	267	本剤	267	肝機能障害	あり
	17	プログラフ®カプセル	19	肺炎	あり
158 試験	治験薬投与中の死亡				
	324	シクロスポリン*	324	心筋梗塞	あり
	55	シクロスポリン*	55	肺動脈血栓症の可能性	なし
	治験薬投与中止後の死亡				
	65	プログラフ®カプセル	123	敗血症（バンコマイシン耐性腸球菌感染と関連あり）	なし
	140	プログラフ®カプセル	141	肺塞栓症疑い	あり
	177	プログラフ®カプセル	178	転倒後の硬膜下出血	なし
	64	プログラフ®カプセル	69	敗血症	あり
	0	プログラフ®カプセル	1	心停止	あり
	310	プログラフ®カプセル	311	殺人	なし
	344	プログラフ®カプセル	374	血胸を伴う転移性腎癌	あり
	196	プログラフ®カプセル	218	敗血症	あり
	56	プログラフ®カプセル	57	組織侵襲性糞線虫症	なし
	42	プログラフ®カプセル	142	粟粒結核	あり
	54	本剤	57	心臓停止及び呼吸不全	あり
	32	本剤	53	リンパ球性脈絡腫膜炎	あり
	23	本剤	227	卒中	あり
	362	シクロスポリン*	371	脳炎	あり
	128	シクロスポリン*	222	憩室炎	あり
	11	シクロスポリン*	45	肺水腫	あり
34	シクロスポリン*	35	心筋梗塞	なし	
BT-01 試験	92	プログラフ®注射液 [†]	94	脳梗塞	あり
	42	プログラフ®注射液/本剤 [†]	61	多臓器不全	あり
	49	プログラフ®注射液 [†]	64	原疾患の再発	**
	34	プログラフ®注射液 [†]	85	原疾患の再発	**

† 割り付けられた治験薬の最終投与日

‡ 関連性あり：治験責任医師が関連性を「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」と判断した事象

関連性なし：治験責任医師が関連性を「なし」と判断した事象

* 移植後日数

** 治験薬との関連性は判断されていない

また、海外第 相新規腎移植試験（158 試験）における重篤な有害事象の発現頻度は、プログラフ®カプセル群と本剤群で同程度であった（表 49）。

<表 49 海外第 相新規腎移植試験（158 試験）及び各臨床試験の併合解析における重篤な有害事象の発現頻度>

	海外第 相新規腎移植試験（158 試験）			併合解析（本剤投与患者）	
	本剤群 （214 例）	プログラフ®カプセル群 （212 例）	シクロスポリン*群 （212 例）	新規移植及び切換え試験 8 試験併合 （662 例）	新規移植試験 3 試験併合 （341 例）
重篤な有害事象	45.3%（97 例）	51.9%（110 例）	52.4%（111 例）	38.7%（256 例）	50.7%（173 例）

以上、本剤においてプログラフ®カプセルを上回る安全性上の懸念は認められないものの、得られた臨床試験成績からは、本剤がプログラフ®カプセルと比較して安全性が改善されたことを示す成績も得られていない、と申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤はプログラフ®製剤と比較して、TDM による用量調節を行なう限りにおいて、安全性が大きく劣ることはないものと判断した。

腎障害、神経系障害、耐糖能障害、高血圧、脂質代謝異常、胃腸障害、肝障害、感染症

海外第 相新規腎移植試験（158 試験）における、腎障害、神経系障害、耐糖能障害、高血圧関連有害事象、脂質関連有害事象、胃腸障害関連有害事象、肝臓関連有害事象及び感染症関連有害事象の発現頻度は、本剤群とプログラフ®カプセル群で同程度であることを（表 50 及び表 51）、機構は確認した。また、死亡例以外の重篤な感染症も本剤群とプログラフ®カプセル群で同程度であることを確認した（表 52）。

<表 50 海外第 相新規腎移植試験（158 試験）におけるクレアチンクリアランス低下患者の割合（安全性解析対象）>

移植 1 ヶ月時のクレアチンクリアランス 40mL/min 以上、かつ	本剤群	プログラフ®カプセル群	シクロスポリン*群
移植 6 ヶ月時のクレアチンクリアランスが 40mL/min 未満の患者の割合（%）	5.8% (9/154 例)	6.9% (11/159 例)	7.6% (11/144 例)
移植 12 ヶ月時のクレアチンクリアランスが 40mL/min 未満の患者の割合（%）	3.9% (6/154 例)	8.2% (13/159 例)	6.9% (10/144 例)
移植 12 ヶ月時まででクレアチンクリアランスが 1 度でも 40mL/min 未満の患者の割合（%）	14.9% (23/154 例)	20.1% (32/159 例)	23.6% (34/144 例)

<表 51 海外第 相新規腎移植試験（158 試験）の本剤群で認められた各有害事象（安全性解析対象）>

	本剤群 (214 例)		プログラフ®カプセル群 (212 例)		シクロスポリン*群 (212 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
腎臓関連全有害事象	23.4%	50	27.4%	58	27.8%	59
血中クレアチニン増加	18.7%	40	23.1%	49	22.6%	48
急性腎不全	1.4%	3	2.4%	5	1.4%	3
腎機能障害	1.9%	4	1.9%	4	1.4%	3
中毒性ネフロパシー	1.4%	3	0.5%	1	3.8%	8
血中クレアチニン異常	0.9%	2	0.5%	1	0.0%	0
腎機能不全	0.9%	2	0.0%	0	0.5%	1
神経系関連全有害事象	63.1%	135	63.2%	134	55.2%	117
耐糖能関連全有害事象	69.3%	113	74.7%	112	61.2%	93
空腹時血糖 126mg/dL*	56.4%	92	64.0%	96	52.6%	80
HbA1c 6.0%以上*	40.5%	66	39.3%	59	18.4%	28
インスリン使用 30 日以上*	5.5%	9	6.0%	9	2.6%	4
経口糖尿病薬使用*	14.1%	23	10.0%	15	3.3%	5
高血圧関連全有害事象	32.7%	70	32.5%	69	35.8%	76
高血圧	29.9%	64	32.1%	68	34.9%	74
血圧上昇	1.9%	4	0.5%	1	0.5%	1
高血圧性クレーゼ	0.9%	2	0.0%	0	0.5%	1
血圧不安定	0.5%	1	0.0%	0	0.0%	0
脂質関連全有害事象	28.0%	60	25.5%	54	35.4%	75
高脂血症	16.4%	35	17.5%	37	24.5%	52
高コレステロール血症	3.7%	8	4.7%	10	7.5%	16
異脂肪血症	5.6%	12	1.9%	4	2.8%	6
血中コレステロール増加	0.9%	2	0.9%	2	0.9%	2
高トリグリセリド血症	0.9%	2	0.9%	2	0.0%	0
脂質増加	0.5%	1	0.5%	1	0.5%	1
低比重リポ蛋白増加	0.5%	1	0.5%	1	0.0%	0
血中トリグリセリド増加	0.5%	1	0.0%	0	0.0%	0
胃腸関連全有害事象	80.4%	172	81.6%	173	76.4%	162
下痢	45.3%	97	44.3%	94	25.5%	54
悪心	42.1%	90	38.7%	82	46.7%	99
便秘	41.6%	89	35.8%	76	41.0%	87
嘔吐	26.2%	56	25.5%	54	24.5%	52
消化不良	15.0%	32	17.9%	38	15.1%	32
軟便	5.1%	11	7.1%	15	1.9%	4

食欲不振	1.9%	4	4.7%	10	4.2%	9
ウイルス性胃腸炎	0.5%	1	2.4%	5	0.5%	1
胃腸炎	6.5%	14	0.5%	1	1.9%	4
水様便	0.5%	1	0.5%	1	0.0%	0
サルモネラ胃腸炎	0.5%	1	0.0%	0	0.0%	0
ブドウ球菌性胃腸炎	0.5%	1	0.0%	0	0.0%	0
肝臓関連有害事象	9.8%	21	9.4%	20	10.8%	23
肝機能検査値異常	4.7%	10	2.4%	5	3.3%	7
肝酵素上昇	3.7%	8	2.8%	6	4.7%	10
ALT 増加	0.9%	2	1.4%	3	0.9%	2
肝毒性	0.9%	2	0.9%	2	0.5%	1
AST 増加	0.5%	1	0.9%	2	0.5%	1
肝障害	0.5%	1	0.9%	2	0.5%	1
感染症関連全有害事象	69.2%	148	68.9%	146	58.0%	123
詳細不明な感染体による感染症	51.9%	111	51.9%	110	43.4%	92
ウイルス感染症	23.4%	50	26.4%	56	21.2%	45
真菌感染症	15.4%	33	13.2%	28	15.1%	32
細菌感染症	8.4%	18	11.8%	25	8.0%	17

安全性解析対象のうちベースライン時に糖尿病の既往がなかった患者（本剤群163例、プログラフカプセル群150例及びシクロスポリン*群152例から発現率を算出）

<表52 海外第 相新規腎移植試験（158試験）のいずれかの群で1%以上認められた死亡例以外の重篤な感染症及び寄生虫症（安全性解析対象）>

	本剤群（214例）		プログラフ®カプセル群（212例）		シクロスポリン*群（212例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
サイトメガロウイルス感染	4.7%	10	5.7%	12	5.2%	11
尿路感染	3.7%	8	3.3%	7	5.2%	11
ヒトポリオームウイルス感染	0.5%	1	1.9%	4	0.5%	1
尿路性敗血症	0.9%	2	1.9%	4	0.9%	2
腎盂腎炎	0.9%	2	1.4%	3	0.9%	2
敗血症	1.4%	3	0.9%	2	0.5%	1
肺炎	0.5%	1	0.5%	1	1.4%	3

悪性腫瘍発現

海外第 相新規腎移植試験（158 試験）における各投与群の悪性腫瘍発現頻度を表 53 に示すが、本剤とプログラフ®カプセル群で大きな差異は認められないと判断した。

<表53 海外第 相新規腎移植試験（158試験）における悪性腫瘍発現（1年成績）（安全性解析対象）>

		移植手術後から発現までの日数	治験薬との因果関係
本剤群	皮膚有棘細胞癌	203	可能性あり
	カボジ肉腫	203	多分あり
プログラフ®カプセル群	前立腺癌	167	多分あり
	腎細胞癌/転移性腎細胞癌	306/335	多分なし/可能性あり
シクロスポリン*群	腎細胞癌	38	多分なし
	扁平上皮癌/基底細胞癌	193/193	可能性あり/可能性あり
	膀胱癌	198	多分あり
	カルチノイド腫瘍（虫垂）	59	関連なし
	B細胞性悪性リンパ腫/リンパ増殖性障害	220/220	可能性あり/多分なし

プログラフ®製剤の国内市販後調査における悪性腫瘍発現頻度及び移植後リンパ増殖性疾患（以下、PTLD：posttransplant lymphoproliferative disorders）の発現は、非常に稀である（表 54～表 56）。1989 年から 1997 年 9 月 30 日までにプログラフ®製剤を投与された患者の臨床試験において、PTLD の発現が認められたのは 0.8%（45/5,364 例）、1997 年 10 月 1 日から 2003 年 3 月 31 日までに実施された計 42 の移植試験の PTLD 発現頻度の平均は 0.41%（33/8,066 例）であり、1989 年～2003 年 3 月 31 日では、PTLD 発現頻度は 0.58%（78/13,430 例）であったことを踏まえると、今回提出された試験成績のみからは、本剤の

悪性腫瘍発現への関与の大きさは判断できないため、機構は、製造販売後も引き続き調査が必要と考える。

<表 54 国内市販後調査の移植領域での悪性腫瘍発現頻度>

対象疾患	調査の種類	例数	観察期間	全事象
腎移植	使用成績調査（一次治療、成人）	1,238	移植後 84 日以内	6 (0.5)
	長期特別調査（一次治療、成人）	950	（移植後 85 日以降） 最長 1882 日	17 (1.8)
	小児特別調査（一次治療、小児）	205	最長 2563 日	4 (2.0)
肝移植*	使用成績調査（一次治療）	748	移植後 180 日以内	8 (1.1)
	長期特別調査（一次治療）	503	（移植後 181 日以降） 最長 1951 日	10 (2.0)
骨髄移植	使用成績調査、小児特別調査（GVHD 予防投与）	341	移植後 100 日以内	0
	長期特別調査（GVHD 予防投与）	121	（移植後 101 日以降） 最長 1834 日	1 (0.8)
	使用成績調査、小児特別調査（GVHD 治療投与）	187	投与開始後 84 日以内	2 (1.1)
	長期特別調査（GVHD 治療投与）	80	（投与開始後 85 日以降） 最長 1022 日	1 (1.3)

* 肝移植では副作用についてのみ調査

<表 55 国内市販後調査におけるリンパ系悪性腫瘍の発現頻度>

移植の種類	調査の種類	症例数	リンパ系悪性腫瘍発現例数 (%)
腎移植	使用成績調査（一次治療、成人） （移植後 84 日以内）	1,238	4 (0.3)
	長期特別調査（一次治療、成人） （移植後 85 日以降）	950	9 (0.9)
	小児長期特別調査（一次治療、小児）	205	4 (2.0)
肝移植	使用成績調査（一次治療） （移植後 180 日以内）	748	8 (1.1)
	長期特別調査（一次治療） （移植後 181 日後以降）	503	9 (1.8)

<表 56 1997～2003 年に実施された移植試験 42 試験における PTLD の発現率>

移植臓器	例数	補正した平均観察期間（月数）	PTLD の報告数 ^{a)}	発現率 (%)
肝	1,713	6.1	13	0.76
腎	5,159	6.7	15	0.28
骨髄	645	15.9	2	0.29
心	549	9.6	3	0.55
全体	8,066	7.4	33	0.41

^{a)} 2004 年 1 月 31 日までに報告されたすべての PTLD を含む

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤とプログラフ[®]カプセルとの使分けについて説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

本剤はプログラフ[®]カプセルに劣らない安全性と有効性を示しながら、1 日 1 回投与を可能にする徐放性製剤である。新規移植患者に移植初期から 1 日 1 回投与の本剤を使用し続けることが可能になり、プログラフ[®]カプセルに比べ服薬コンプライアンスの向上や服薬の負担の軽減など本剤使用上のベネフィットをより多くの患者にもたらすことが可能となるため、新規移植患者においては移植初期から本剤投与を進めていく方針である。一方で、現在プログラフ[®]カプセルを使用している移植患者に対しても可能な限り本剤への切換えを進める方針であるが、切換え後には血中濃度の確認のために一時的に頻繁な TDM が必要となるため、通院の都合上切換えが困難な患者や、使い慣れた薬剤からの切換え自体を望まない患者もいると考えられる。したがって、プログラフ[®]カプセルを使用しているすべての患者を本剤に

切り換えることは事実上不可能であり、本剤承認後も一部の患者においてはプログラフ®カプセルを使用し続けざるを得ないと考えている。また、本剤の申請効能・効果に含まれていない全身型重症筋無力症、ループス腎炎と関節リウマチ患者には、現行どおりプログラフ®カプセルが使用されることになる。

機構は、以下のように考える。本剤では、本薬の血中濃度が同一 1 日用量のプログラフ®カプセルと比較して低くなる懸念はあるものの、有効性及び安全性にプログラフ®カプセルと比較して大きな問題は認められていないことを確認した。ただし、現時点においては、1 日 1 回投与とすることによるコンプライアンス向上に関する情報は得られていないため、本剤とプログラフ®カプセルの臨床的位置付けは同様であり、その使分けについては、現時点では明確となっていない。本剤の薬物動態プロファイルからは、プログラフ®カプセルと比較して、特に投与開始初期及びプログラフ®カプセルからの切換え後には血中トラフ濃度を維持するためにより一層注意が必要となることから、臨床現場での受け入れがどのように進むか、本剤とプログラフ®カプセルの処方割合や服薬率などのコンプライアンスに関する情報を、製造販売後に収集する必要がある（「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

(4) 欧米の審査状況について

本剤については、国内申請時と同一のデータパッケージで、欧州に対しては 2006 年 1 月に、米国に対しては 2005 年 12 月に申請されていることから、機構は、海外での審査及び承認状況について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

欧州では、「1. 新規腎移植及び新規肝移植成人患者における拒絶反応の予防、2. 成人患者における他の免疫抑制剤で治療できない種々の臓器での拒絶反応の治療」の適応症で、2007 年 4 月に承認に至っている。

一方、米国では、米国食品医薬品局（以下、FDA：Food and Drug Administration）より 2007 年 1 月に、腎移植及び肝移植については承認可能（approvable）、心移植については承認不可（not approvable）との action letter が発出されている。その後、腎移植については 2008 年 3 月に再度承認可能（approvable）との action letter が発出されたが、肝移植については、現在審議中である（2008 年 4 月 action letter 発出予定）。なお、心移植が承認不可とされた理由について、FDA より、

、の 2 つが提示された。

機構は、米国において承認不可の理由とされた 2 点について、

と考える。また、については、プログラフ[®]カプセルから本剤への切換えに際し血中トラフ濃度が低下する傾向は認められているものの、プログラフ[®]カプセルからの切換え時に TDM による用量調節を実施し、同様な目標血中トラフ濃度レベルに調節、維持する限りにおいて、有効性及び安全性は海外第 相心移植切換え試験（15-02 試験）成績から評価可能と考える。

(5) 効能・効果について

申請時効能・効果は、「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」である。機構は、今回提出された臨床試験の薬物動態、有効性及び安全性を評価した結果、腎移植、肝移植、心移植、骨髄移植を本剤の効能・効果とすることは差し支えないと考える。

一方、今回の申請データパッケージでは肺移植、脾移植及びを対象とした試験成績は含まれていないが、本邦における年間実施数が少数であることから（表 57）、臨床試験の実施は困難であることは理解できる。

<表 57 本邦における心臓、肺、脾臓及び小腸移植数
(日本臓器移植ネットワーク：<http://www.jotnw.or.jp/index.html> <2008 年 4 月時点>より改変)>

	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年 3 月 31 日現在
心臓	6	5	0	5	7	10	10	2
肺	6	4	2	4	5	6	9	1
脾臓	6	3	2	5	6	9	12	1
小腸	1	0	0	0	0	0	2	0

一方、プログラフ[®]製剤に対する心移植、肺移植、脾移植及びにおける拒絶反応の抑制の効能追加時の審査においては、2001 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における意見を踏まえ、肺移植、脾移植及びについては、提出資料より有効性及び安全性は認められたものの、「これらの移植の国内実績が極めて少ないことから、国内症例の集積状況を踏まえて承認すべき」（平成 13 年 5 月 8 日 審査報告書 (3)）と判断されている。その後、肺移植及び脾移植については国内での使用実績が集積されたため、臨床試験は実施されていないものの、肺移植における拒絶反応の抑制については 2003 年 1 月に、脾移植における拒絶反応の抑制については 2005 年 1 月に、プログラフ[®]製剤はそれぞれ適応を取得しているが、については未だ十分な国内実績が集積されていないため、承認に至っていない。

機構は、今回提出された腎、肝、骨髄及び心移植に関する臨床試験の薬物動態、有効性及び安全性の成績から、TDM による用量調節を実施する限りにおいて、有効性及び安全性について、本剤はプログラフ[®]経口剤に大きく劣ることはないと考えため、前述の肺移植、脾移植及びはもとより、心移植についても国内実施数が極めて少なく臨床試験の実施が困難であることを考慮すると、これらの臓器移植に関しては、本剤についてもプログラフ[®]経口剤と同様の取り扱いとすることで差し支えないと考える。しかし、プログラフ[®]経口剤と異

なる点として、本剤は腎及び肝移植以外の新規移植患者に対し投与された経験はないこと、また特に投与初期の血中濃度推移に両剤間で差が認められていることから、腎及び肝移植以外の新規移植患者に対する適切な本剤の初回用量は不明であると考え。したがって、プログラフ®経口剤で安定して管理されている患者に対してのみ、本剤に切替えて同様な血中トラフ濃度管理を行うことが適当と考える。また、製造販売後には、一定例数以上の症例を集積し、有効性及び長期を含めた安全性の情報を収集する必要があると考える。

以上から、本剤の効能・効果は、「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」とすること、腎臓及び肝臓以外の新規移植患者に対する本剤の投与は情報が限定的であり、推奨できない旨を注意喚起すること、が適切と判断した。

以上の機構の判断について、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

新規移植患者に対する本剤の初回用量について

<表 58 本剤の申請時用法・用量、プログラフ®カプセルの承認用法・用量及び臨床試験における用法・用量>

	本剤申請時用法・用量	プログラフ®経口剤の用法・用量	臨床試験における用法・用量
腎移植	通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして成人には 0.28 ~ 0.30mg/kg、小児には 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして成人には 0.26 ~ 0.30mg/kg、小児には 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は成人には 0.08 ~ 0.12mg/kg、小児には 0.12mg/kg、1 日 1 回朝経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。	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。	海外第 相新規腎移植試験 (12-01 試験) : 本剤及びプログラフ®カプセルともに、0.20mg/kg/日、経口 海外第 相新規腎移植試験 (158 試験) : 本剤及びプログラフ®カプセルともに、0.15 ~ 0.20mg/kg/日、経口
肝移植	通常、初期にはタクロリムスとして成人には 0.04 ~ 0.30mg/kg、小児には 0.12 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。	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。	海外第 相新規肝移植試験 (11-01 試験) : 本剤及びプログラフ®カプセルともに、0.10 ~ 0.15mg/kg/日、経口
心移植	通常、初期にはタクロリムスとして 0.06 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。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 0.15 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。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。	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は、徐々に減量して有効最少量で維持する。	-
肺移植	通常、初期にはタクロリムスとして 0.10 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。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。	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	通常、初期にはタクロリムスとして 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。	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、徐々に減量して有効最少量で維持する。	-
骨髄移植	通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 0.12mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 0.12mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与し、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 0.14 ~ 0.30mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。	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。	国内第 相新規骨髄移植試験 (BT01 試験) : 0.12mg/kg/日、経口
	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。	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。	

表 58 に示すように、本剤の申請用法・用量は、臨床試験で使用された用法・用量及びプログラフ®カプセルの承認用法・用量とは異なっているが、その理由について申請者は以下のように説明している。

プログラフ®経口剤については、市販後調査成績に基づき肝移植、腎移植及び骨髄移植の用法・用量の変更を検討しており、この変更案に準じて本剤の用法・用量（案）を設定した。一方、心移植、肺移植及び膵移植では現在市販後調査が実施中であり、また、未だ国内のプログラフ®製剤使用実績は十分とは言えない状況にあるため、現行のプログラフ®経口剤の用法・用量を基に、本剤の用法・用量（案）を設定した。

機構は、以下のように考える。新規移植患者に対する初回用量は、今般提出された臨床試験において腎移植、肝移植及び骨髄移植についてのみ確認されている。それぞれの臨床試験で用いられた初回用量は、腎移植では 0.15～0.20mg/kg/日（158 試験）及び 0.20mg/kg/日（12-01 試験）、肝移植では 0.10～0.15mg/kg/日（11-01 試験）、骨髄移植では 0.12mg/kg/日（BT01 試験）であった。

一方、プログラフ®経口剤の腎移植及び肝移植に対する現在の承認用法・用量（初回投与量）は、「1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。」すなわち、1 日用量 0.30mg/kg であるが、本剤の臨床試験において 1 日用量 0.30mg/kg/日を初回用量とした成績は得られていない。また、国内臨床試験において本剤を 1 回 0.3mg/kg 以上投与された日本人での経験はない。さらに、本剤ではプログラフ®カプセルと比較して AUC 及び C_{min} が特に投与初期に低くなる傾向が認められていることから、本剤の臨床試験で使用された新規移植患者に対する初回用量より低用量まで許容した場合、拒絶反応抑制に必要な血中濃度が得られない可能性も危惧される。

したがって、臨床試験で有効性及び安全性が確認されていない申請時用法・用量を許容することは、困難であると考え、初回用量としては、臨床試験で用いられた用法・用量である、0.15～0.20mg/kg/日（腎移植）及び 0.10～0.15mg/kg/日（肝移植）とすることが適当であると考えた。

また、骨髄移植患者を対象とした BT01 試験では、登録された 20 例全例がプログラフ®注射剤により試験が開始されたため、本剤による初回投与量の有効性及び安全性については確認できていない。申請者は、骨髄移植における初回用量の設定について、全例調査として実施したプログラフ®製剤の市販後調査において、投与症例として合計 341 例（使用成績調査症例が 223 例及び小児特別調査症例が 118 例）を収集し、うち、プログラフ®経口剤で投与が開始された症例は合計 6 例（使用成績調査 4 例及び小児特別調査 2 例）あったことから、少数例であっても初回から使用される症例があり、さらに、近年では骨髄非破壊的な移植（non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation: NST）や治療強度を軽減した（低毒性）骨髄破壊的な移植（reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation: RIST）も実施されていることから、骨髄移植開始当初より本剤の投与を可能とする必要性はある、と説明している。しかし、機構は、骨髄移植では移植前処置による治療関連毒性（口腔粘膜障害、胃腸炎・下痢、嘔気・嘔吐など）により、経口剤の内服は困難であり、一定期間は注射剤が

使用され、患者の状態が安定してから経口剤に切換えとなる場合が多く、BT01 試験においても全例が注射剤で投与が開始されていたことを踏まえると、本剤の新規骨髄移植患者に対する新規移植投与の経験は全くないため、現時点において本剤の初回用量を設定できるだけの情報はないと考える。

また、その他の移植（心移植、肺移植、膵移植及び██████）については、初回用量を設定できるだけの根拠はないと考えられるため、プログラフ[®]経口剤からの切換えのみとし、初回用量を設定しないことが適当であると考え。

プログラフ[®]カプセルからの切換え用量について

機構は、提出された国内外の切換え試験の結果から、特に切換え初期には AUC 及び C_{min} が低下する傾向が認められるものの、TDM を定期的実施し、必要に応じて投与量を調節するという前提のもと、原則同一の 1 日用量（mg/kg/日）で切り換えて投与することでやむを得ないと機構は考える。

また、BT01 試験では、プログラフ[®]注射剤から本剤へ切り換える際の投与量は規定されておらず、直前に投与されていたプログラフ[®]注射剤の投与量を参考に各施設で決定されていた。したがって、プログラフ[®]注射剤から本剤への切換えについては、推奨できるだけの根拠及び切換え用量は設定できないと考える。

TDMの実施頻度について

機構は、本剤によりプログラフ[®]カプセルと同様の目標血中トラフ濃度を維持するために必要な TDM の頻度について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

新規移植直後においては、プログラフ[®]カプセル投与時の TDM は通常毎日 1 回実施されており、得られた血中トラフ濃度をもとに必要に応じて投与量を 1 日 1 回調節している。TDM の実施頻度はその後徐々に減少し、最終的に外来では通常 1~2 ヶ月に 1 回程度であり、その測定値をもとに必要に応じて投与量を調節している。したがって、本剤を新規移植時に使用する場合にもプログラフ[®]カプセルと同頻度の TDM を実施することで問題ないと考えられる。

一方、プログラフ[®]カプセルから本剤に切り換える場合について、国内外切換え試験成績を基に検討した結果、切換え後 1 週以内に最低 1 回は TDM を実施し、目標とする血中トラフ濃度が得られていた場合は、その時点から更に 2~4 週後に 2 回目の測定を実施し目標とする血中トラフ濃度が得られていることを確認する、目標とする血中トラフ濃度が得られていない場合は、目標とする血中トラフ濃度が得られるまで、1 週あたり最低 1 回測定する、といった対応が必要と考えている。ただし、初回の測定は定常状態に達するまでの期間を考慮し、切換え直後の TDM 測定は避けることが望ましい、と考えている。

機構は、本剤投与時には、特に投与開始初期に本薬血中濃度がプログラフ[®]カプセル投与時よりも低下する傾向にあることを踏まえると、新規移植患者に対する初回投与後定常状態に達するまで、及びプログラフ[®]経口剤からの切換え後には慎重な用量調節が必要であると

考える。新規移植患者においては、プログラフ®経口剤においても、連日の TDM に基づく用量調節が実施されている臨床実態があること、また、海外第 相新規腎移植試験及び海外第 相新規肝移植試験（12-01 試験及び 11-01 試験）においても本剤群ではプログラフ®カプセル群と同程度以上に TDM が実施されていることから（表 59）、少なくとも同程度以上の頻度で TDM の実施が必要であると考え。一方、プログラフ®経口剤からの切換え時には、切換え後及び定常状態に達するまで、複数回の TDM を実施し、より繊細に用量調節を実施する必要があると考える。

<表 59 時期別血中濃度平均測定回数>

試験番号	薬剤	1週 (0~7日目)*	2週 (8~14日目)*	3週 (15~21日目)*	4週 (22~28日目)*
海外第 相新規腎移植試験 (12-01 試験)	本剤	5.1	4.7	2.8	2.1
	プログラフ®カプセル	4.8	4.7	2.9	2.0
海外第 相新規肝移植試験 (11-01 試験)	本剤	6.1	5.9	4.3	3.0
	プログラフ®カプセル	5.9	5.9	3.6	2.0

* 移植日を第0日とする

小児に対する用法・用量について

プログラフ®経口剤の用法・用量では、成人用量と小児用量は区別されておらず、「小児等に対する安全性が確立されていない」旨が添付文書で注意喚起されている。これに対し、本剤では申請時に小児用法・用量が設定されている。申請者は、プログラフ®製剤の小児への使用経験を踏まえ、プログラフ®製剤の製造販売後調査結果に基づき小児用量を設定した、と説明している。

第 相海外新規腎移植試験（158 試験）では 12 歳以上を選択基準にしているものの、実際にエントリーされた患者は 17 歳以上であり、17 歳未満の新規移植患者における臨床試験成績は得られていない。小児に対する臨床試験成績としては、海外第 相小児肝移植切換え試験（160 試験）が提出されており、当該試験での用法・用量は、第 1 日目にプログラフ®カプセルと同じ 1 日用量の本剤に切り換え、2 週間投与することとされていた。有害事象は、本剤投与時（2 週間）に 22.2%（4/18 例）7 件認められたが、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。申請者は、海外第 相小児肝移植切換え試験（160 試験）の継続調査において、本剤へ切換え後 1 年間に報告された有害事象のうち発現頻度が高かったのは嘔吐 2 例のみであり、それ以外の事象はすべて 1 例であったこと、臨床検査値異常では、一過性の肝酵素上昇（トランスアミラーゼ 100 U/L）が 6 例に認められたが、そのまま本剤の服用が継続されたこと、切換え後 1 年間に急性拒絶、治療中止、臓器廃絶及び死亡は認められなかったことから、小児での使用において本剤の新たな安全性上の問題は認められなかった、と説明した。

機構は、海外第 相小児肝移植切換え試験（160 試験）成績を踏まえると、切換え後に血中トラフ濃度が低下する傾向が認められる点については成人と同様であり、TDM により血中濃度が適切に管理される条件下であれば、小児においても成人と同様に切換え直前のプログラフ®経口剤の 1 日用量と同用量で本剤に切り換えることは可能であると考え。ただし、小児移植患者に対するプログラフ®カプセルからの切換え試験は、18 例のみの試験成績であ

ること、一方、新規小児移植患者に対する初回用量について評価すべき資料がないことから、小児患者に対する本剤の有効性及び安全性の情報は審査時点においては限定的と考える。しかし、プログラフ[®]製剤の製造販売後調査における投与経験、及びその調査結果からは小児に対して本剤が必要となる可能性も高いと考えられるため、小児患者に対し本剤の使用を禁止する必要はないと考える。ただし、小児における有効性及び安全性は確立していないことと、小児及び成人移植患者における薬物動態の差異を添付文書で注意喚起しておく必要があると考える。また、製造販売後調査等において、本剤及びプログラフ[®]製剤について小児用法・用量の調査を行ない、有用な情報が集積された場合には医療関係者に情報提供することが望ましいと考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

用法・用量のまとめ

以上を踏まえて、機構は、本剤の用法・用量については以下の点を考慮することが適切と考えている。

- ）新規移植患者に対する初回用量は、新規腎移植及び新規肝移植臨床試験（12-01 試験、11-01 試験及び 158 試験）で有効性及び安全性について本剤とプログラフ[®]カプセル間に特段の差異が認められないため、腎移植及び肝移植に関しては、新規腎移植及び新規肝移植臨床試験（12-01 試験、11-01 試験及び 158 試験）で設定された開始用量とすることでやむを得ないこと
- ）プログラフ[®]経口剤からの切換えに際しては、投与開始直前のプログラフ[®]経口剤の 1 日用量を 1 日 1 回朝に投与し、切換え直後及び定常状態に達するまで複数回の TDM を実施しながら、血中トラフ濃度を適正な範囲に維持するよう細かく用量調節を行なうこと
- ）肝移植と腎移植において、移植後初期の AUC_{0-24} 及び C_{min} の低下の程度に臓器移植間で差異が認められたことから、他の臓器移植についても移植後初期の全血中濃度がプログラフ[®]カプセルより低くなる可能性があり、また、その程度が明らかではないため、肝移植及び腎移植以外の臓器移植における新規移植患者への本剤の投与は推奨できないこと
- ）国内第 相新規骨髄移植試験では本剤による初回投与例は認められていないため、新規骨髄移植患者に対して、本剤で投与開始することは推奨できないこと
- ）プログラフ[®]製剤と同様に、特に移植直後又は投与開始時は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましいこと
- ）プログラフ[®]経口剤から本剤への切換えは、病状が安定している患者を対象とすることが望ましいこと

以上の機構の見解について、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本邦における近年の年間腎移植件数は約 900 件、肝移植件数は約 500 件、心移植、肺移植及び脾移植は各 10 件程度であるため（<http://www.asas.or.jp/jst/factbook/>

2006/index.html 日本移植学会ホームページ 臓器移植ファクトブック 2006)、本剤の使用実態下での有害事象発現状況、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えられらるる要因を検討する目的で、中央登録方式の2年間、300例の腎移植患者(新規移植患者250例及び切換え患者50例)、中央登録方式の2年間、100例の肝移植患者(新規移植患者90例及び切換え患者10例)、中央登録方式の2年間、20例の心移植、肺移植及び膵移植患者の特定使用成績調査を実施する計画である、と説明した。

また、骨髄移植については、新規移植患者を対象とした国内第 相新規骨髄移植試験(BT01試験及びBT02試験)において有効性及び安全性がプログラフ®カプセルと類似していたこと、プログラフ®製剤で全例を対象とした国内使用成績調査等において557例の調査成績を集積し、再審査申請を行っていることから、現時点では本剤に関する新たな製造販売後調査は予定していない、と説明した。

さらに、申請者は、製造販売後調査において、服薬率などコンプライアンスに関する調査項目を設定し、使用実態下での情報を収集する予定である、と説明した。

機構は、国内臨床試験は極めて限定的な症例数で腎移植及び骨髄移植患者のみを対象として検討されており、また、新規移植患者に対する投与例もないため、腎移植、肝移植、骨髄移植については、一定例数以上の調査が必要と考える。また、心移植、本剤の試験成績が得られていない肺移植及び膵移植については、製造販売後には一定期間かつ一定例数以上集積されるまで全症例を対象に有効性及び安全性に対する検討を行い、その情報を臨床現場に提供する必要があると考える。小児に対しても、本剤の使用状況を確認し、本薬を有効成分とした製剤の小児に対する適正な用法・用量の設定を行なう上でも、一定例数以上の症例が得られた段階で検討を行ない、必要に応じて臨床試験の実施を検討することが望ましいと考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(8) 現在進行中の臨床試験について

機構は、現在進行中の海外第 相新規肝移植試験(FG-506E-11-03試験)及び海外第 相新規腎移植試験(FG-506E-12-03試験)について、試験骨子と進捗状況について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外第 相新規腎移植試験(試験番号 FG-506E-12-03 以下、12-03試験 : <20■■年■■月~20■■年■■月>)(移植24週後の試験成績の速報)

新規腎移植患者(目標症例数680例)を対象に、MMF及びステロイド併用下における本剤及びプログラフ®カプセル投与時の安全性及び有効性を比較する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が欧州約80施設で実施中である。

用法・用量は、本剤及びプログラフカプセル0.10mg/kgを移植前経口投与することとされ、移植後に本剤0.20mg/kgを1日1回及びプログラフ®カプセル0.10mg/kgを1日2回経口投与することとされた。本薬の目標血中トラフ濃度は、移植後第0日~第28日に10~15ng/mL、移植後第29日~第168日に5~15ng/mL、移植後第169日以降に5~10ng/mLと

され、臨床症状によって調節された。また、MMF 1.0g が 1 日 2 回投与され、移植後第 15 日以降は 1.0g/日に減量された。メチルプレドニゾン（又は同等の薬剤）は 1,000mg までの用量を移植前に、125mg を移植後第 1 日に静脈内投与することとされ、プレドニゾン（又は同等の薬剤）の用量は、移植後第 14 日まで 20mg/日、移植後第 15 日～第 28 日 15mg/日、移植後第 29 日～第 42 日 10mg/日、移植後第 43 日～第 84 日 5mg/日、移植後第 85 日以降は 0～5mg/日とされた。なお、重篤又はステロイド抵抗性の拒絶反応に対する抗体療法は許容されたが、その他の免疫抑制剤の使用は不可とされた。

移植後 24 週までの中間試験成績は以下のとおりである。

総投与症例 666 例（本剤群 330 例及びプログラフ®カプセル群 336 例）が FAS 及び安全性解析対象とされ、573 例（本剤群 281 例及びプログラフ®カプセル群 292 例）が per protocol set（以下、PPS）とされた。

有効性について、主要評価項目である PPS における移植後 24 週までの施設評価による累積 BPAR 発現率は、本剤群 20.3%及びプログラフ®カプセル群 15.8%であった。本剤群とプログラフ®カプセル群の群間差 [95%信頼区間] は 4.5% [-1.8%, 10.8%] であり、95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージン 10%を超えていたことから、本剤群のプログラフ®カプセル群に対する非劣性は検証されなかった。

ただし、FAS における施設評価による累積 BPAR 発現率は、本剤群 18.7%及びプログラフ®カプセル群 14.9%、群間差 [95%信頼区間] は 3.8% [-2.1%, 9.7%] であり、非劣性マージンの範囲内のため、本剤群はプログラフ®カプセル群に対し非劣性が示された。さらに、PPS 及び FAS における全生検標本を対象に実施した中央評価による累積 BPAR 発現率の群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ 8.6% [1.9%, 15.3%] 及び 7.1% [0.7%, 13.5%] であり、95%信頼区間の上限はいずれも非劣性マージンを超えていた。

安全性について、有害事象は本剤群 97.3%（321/330 例）及びプログラフ®カプセル群 97.6%（328/336 例）に認められ、副作用は本剤群 76.7%（253/330 例）及びプログラフ®カプセル群 76.2%（256/336 例）に認められた。

死亡例は本剤群 1.2%（4/330 例）及びプログラフ®カプセル群 1.5%（5/336 例）に認められた（表 60）。また、いずれかの群で 2.0%以上に認められた重篤な有害事象を表 61 に示した。

<表 60 死亡例一覧>

	死因	治験薬との関連性†	死亡日	最終投与からの日数
本剤群	急性肺水腫	多分なし	2	0
	敗血症性ショック	多分なし	5	0
	敗血症性ショック	なし	9‡	1
	臓器廃絶による高窒素血症	判定なし	136‡	79
プログラフ®群	心停止	多分なし	5	1
	心停止	判定なし	84‡	73
	不明	判定なし	127‡	125
	突然死	判定なし	163‡	158
	多発性腫瘍	判定なし	182‡	54

† 治験責任医師による判定

‡ 治験中止後の死亡

<表 61 いずれかの群で 2.0%以上に認められた重篤な有害事象>

有害事象	本剤群 (330 例)		プログラフ®カプセル群 (336 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
尿路感染	4.8%	16	4.8%	16
移植片機能不全	3.9%	13	3.9%	13
血中クレアチニン増加	3.6%	12	4.8%	16
サイトメガロウイルス感染	3.3%	11	2.7%	9
腎尿管管壊死	2.7%	9	3.0%	10
腎盂腎炎	2.4%	8	0.3%	1
尿管狭窄	1.2%	4	2.4%	8
急性腎不全	0.9%	3	2.1%	7

海外第 相新規肝移植試験（試験番号 FG-506E-11-03） 以下、11-03 試験 : <20 年 月~20 年 月>）（移植 24 週後の試験成績の速報）

新規肝移植患者（目標症例数 480 例）を対象に、ステロイド併用下における本剤及びプログラフ®カプセル投与時の安全性及び有効性を比較する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が欧州約 50 施設で実施中である。

用法・用量は、移植後に本剤 0.20mg/kg を 1 日 1 回及びプログラフ®カプセル 0.05mg/kg を 1 日 2 回経口投与することとされた。本薬の目標血中トラフ濃度は、移植後第 0 日~第 28 日に 10~20ng/mL、移植後第 29 日~第 84 日に 5~15ng/mL、移植後第 85 日以降に 5~10ng/mL とされ、臨床症状によって調節された。メチルプレドニゾン（又は同等の薬剤）は 500~1,000mg を移植前に静脈内投与することとされ、術後 5 日までの減量は各施設のレジメンに従った。プレドニゾン（又は同等の薬剤）の用量は、移植後第 14 日まで 15~20mg/日、移植後第 15 日~第 42 日 10~15mg/日、移植後第 43 日以降は 0~5mg/日とされた。急性拒絶反応発現時又は移植後 6 ヶ月以降の腎障害発現時には MMF の使用が許容され、重篤又はステロイド抵抗性の急性拒絶反応に対する抗体療法は許容されたが、その他の免疫抑制剤の使用は不可とされた。

移植後 24 週までの中間成績は以下のとおりである。

総投与症例 474 例のうち 471 例（本剤群 237 例及びプログラフ®カプセル群 234 例）が FAS 及び安全性解析対象とされ、359 例（本剤群 180 例及びプログラフ®カプセル群 179 例）が PPS とされた。

有効性について、主要評価項目である PPS における移植後 24 週までの施設評価による累積 BPAR 発現率は、本剤群 35.6%及びプログラフ®カプセル群 33.9%であった。本剤群とプログラフ®カプセル群の群間差 [95%信頼区間] は 1.7% [-8.2%, 11.6%] であり、95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージン 15%の範囲内であったことから、本剤群のプログラフ®カプセル群に対する非劣性が検証された。

安全性について、有害事象は本剤群 99.6%（236/237 例）及びプログラフ®カプセル群 98.7%（231/234 例）に認められ、副作用は本剤群 86.9%（206/237 例）及びプログラフ®カプセル群 91.0%（213/234 例）に認められた。

死亡例は本剤群 7.6%（18/237 例）及びプログラフ®カプセル群 6.4%（15/234 例）に認められた（表 63）。また、いずれかの群で 2.0%以上に認められた重篤な有害事象を表 62 に

示した。

<表 62 いずれかの群で 2.0%以上に認められた重篤な有害事象>

有害事象	本剤群 (237 例)		プログラフ®カプセル群 (234 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
腎機能不全	5.1%	12	3.4%	8
肝酵素上昇	4.2%	10	4.7%	11
サイトメガロウイルス感染	3.8%	9	2.1%	5
胆管狭窄	3.4%	8	4.7%	11
急性腎不全	3.0%	7	0.9%	2
細菌性敗血症	2.5%	6	0.9%	2
肝動脈血栓症	2.5%	6	1.7%	4
肺炎	2.1%	5	0.4%	1
移植片機能不全	0.8%	2	3.4%	8

<表 63 死亡例一覧>

	死因	治験薬との関連性 [†]	死亡日	最終投与からの日数	
本剤群	心不全	なし	5	1	
	多臓器不全	なし	9	2	
	敗血症性ショック/クレブシエラ菌性肺炎	可能性あり	10	1	
	右心不全	なし	10	9	
	急性細菌性気管支肺炎	多分なし	10	4	
	細菌性敗血症性ショック	多分なし	12	1	
	突然死	なし	16	0	
	多臓器不全	多分なし	28	5	
	細菌性敗血症	可能性あり	32	0	
	細菌性敗血症	多分なし	35	0	
	多臓器不全	判定なし [‡]	36	25	
	心筋梗塞	判定なし [‡]	42	41	
	心肺停止	多分なし	49	0	
	敗血症	判定なし [‡]	84	45	
	心停止	多分なし	156	9	
	不明	判定なし [‡]	156	133	
	多臓器不全	多分なし	161	159	
	敗血症	判定なし [‡]	168	81	
	プログラフ®群	多臓器不全	なし	3	1
		心停止	可能性あり	6	0
出血性ショック		なし	9	7	
敗血症性ショック		なし	9	7	
多臓器不全		なし	18	5	
突然死		多分なし	20	0	
呼吸不全, 脳幹梗塞		なし	33	30	
敗血症		判定なし [‡]	46	2	
移植片対宿主病		なし	47	22	
肺高血圧症		多分なし	81	15	
敗血症		判定なし [‡]	81	81	
多臓器不全		多分なし	83	6	
肝機能障害		判定なし [‡]	114	74	
細菌性及び真菌性敗血症		多分なし	120	2	
肝臓癌		多分なし	165	53	

[†] 治験責任医師による判定

[‡] 治験中止後の死亡

機構は、海外第 相新規腎移植試験 (12-03 試験) の移植 24 週後の試験成績の速報において、プログラフ®カプセルに対する本剤の非劣性が認められていない理由を示すよう求め、申請者は、以下のように回答した。

試験デザインの点では、) 12-03 試験は二重盲検試験、158 試験は非盲検であること、) 抗体導入療法 (予防的使用) が 12-03 試験では禁止、158 試験では併用必須となっていたこと、) MMF の投与量が 12-03 試験では第 14 日以降は 2g から 1g に減量されていたが、158 試験では試験期間を通して 2g であったこと、の 3 点を除き、大きな違いはないと考え

る。しかし、患者背景は、12-03 試験で本剤群の HLA-DR のミスマッチ数の多い患者の比率がプログラフ®カプセル群に比べて有意に多く（表 64）、これが本剤群においてプログラフ®カプセル群に比べ BPAR が多く発現した原因のひとつとなっている可能性が示唆された。

HLA-DR のミスマッチは急性拒絶反応の重要な予後因子であることから、Marubini 等の方法（Statistics in Practice: p.203, 2004）に準じ、HLA-DR ミスマッチ数の不均衡による影響を考慮した解析を実施したところ、PPS において本剤群とプログラフ®カプセル群の累積 BPAR 発現率の差 [95%信頼区間] は 1.9% [-4.4%, 8.3%] となり、本剤群のプログラフ®カプセル群に対する非劣性が示された。

<表 64 海外第 相新規腎移植試験（158 試験及び 12-03 試験）のドナー/レシピエント間の HLA ミスマッチの比較>

		158 試験 (638 例)			12-03 試験 (573 例)**	
		プログラフ®カプセル群 (212 例)	本剤群 (214 例)	シクロスポリン*群 (212 例)	プログラフ®カプセル群 (292 例)	本剤群 (281 例)
平均 ミスマッチ数	A 座	-	-	-	0.9	1.0
	B 座	-	-	-	1.2	1.1
	DR 座	-	-	-	0.8	0.9
ミスマッチ数 [†] の分布	0 個	2.8% (6 例)	5.6% (12 例)	7.1% (15 例)	35.2% (99 例)	26.8% (74 例)
	1 個	3.3% (7 例)	4.7% (10 例)	5.7% (12 例)	52.7% (148 例)	55.8% (154 例)
	2 個	12.7% (27 例)	14.5% (31 例)	12.7% (27 例)	12.1% (34 例)	17.4% (48 例)
	3 個以上	81.1% (172 例)	75.2% (161 例)	74.5% (158 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

* FAS

** PPS

† 158 試験は HLA-A, B, DR のミスマッチ数の合計、12-03 試験では HLA-DR のみのミスマッチ数を示した

また、機構は、12-03 試験における目標血中トラフ濃度域に到達した患者の割合及び発現した施設評価による BPAR の重症度について説明を求め、申請者は表 65 及び表 66 のように提示した。

<表 65 海外第 相新規腎移植試験（12-03 試験）における目標血中トラフ濃度域に到達した患者割合（PPS）>

移植後	例数	本剤						プログラフ®カプセル						
		目標値下限未満 (%)		目標範囲内 (%)		目標値上限超 (%)		目標値下限未満 (%)		目標範囲内 (%)		目標値上限超 (%)		
		割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	
第 3 日	274	25.2%	69	30.7%	84	44.2%	121	286	22.4%	64	28.3%	81	49.3%	141
第 7 日	280	48.9%	137	35.0%	98	16.1%	45	291	33.7%	98	37.1%	108	29.2%	85
第 10 日	224	51.8%	116	33.9%	76	14.3%	32	247	36.0%	89	42.1%	104	21.9%	54
第 14 日	265	40.8%	108	40.0%	106	19.2%	51	268	28.4%	76	47.4%	127	24.3%	65
第 21 日	209	31.1%	65	49.3%	103	19.6%	41	228	24.6%	56	44.3%	101	31.1%	71
第 1 カ月	271	10.0%	27	68.6%	186	21.4%	58	286	11.5%	33	63.6%	182	24.8%	71
第 2 カ月	270	2.6%	7	79.3%	214	18.1%	49	287	1.4%	4	80.5%	231	18.1%	52
第 4 カ月	272	3.7%	10	86.0%	234	10.3%	28	285	3.5%	10	89.5%	255	7.0%	20
第 6 カ月	269	5.9%	16	66.5%	179	27.5%	74	282	3.9%	11	74.1%	209	22.0%	62
第 8 カ月	215	5.6%	12	57.2%	123	37.2%	80	233	5.2%	12	66.1%	154	28.8%	67
第 10 カ月	199	7.0%	14	63.8%	127	29.1%	58	218	8.3%	18	58.3%	127	33.5%	73
第 12 カ月	251	7.6%	19	66.9%	168	25.5%	64	268	7.1%	19	65.3%	175	27.6%	74

<表 66 海外第 相新規腎移植試験（12-03 試験）における施設評価に基づく BPAR の重症度（PPS 及び FAS）>

		PPS					p 値 [§]	FAS					p 値 [§]
		プログラフ®カプセル (292 例)		本剤 (281 例)		p 値 [§]		プログラフ®カプセル (336 例)		本剤 (330 例)		p 値 [§]	
		割合 (%)	例数	割合 (%)	例数			割合 (%)	例数	割合 (%)	例数		
重症度 Banff grade	A	37.0%	17	38.6%	22	0.667	38.3%	18	38.6%	22	0.587		
	B	13.0%	6	12.3%	7		12.8%	6	12.3%	7			
	A	37.0%	17	26.3%	15		36.2%	17	26.3%	15			
	B	13.0%	6	14.0%	8		12.8%	6	14.0%	8			
合計		0.0%	0	8.8%	5	-	0.0%	0	8.8%	5	-		
合計		15.8%	46	20.3%	57	-	14.0%	47	17.3%	57	-		

§ 症例数の Wilcoxon の順位和検定

機構は、海外第 相新規腎移植試験（12-03 試験）において、各群の累積 BPAR 発現率に HLA-DR ミスマッチ数の分布の違いが影響している可能性があるという申請者の説明は理解できる。また、目標トラフ濃度の差異（12-03 試験：移植後 28 日まで 10～15ng/mL、29 日～168 日 5～15ng/mL、169 日以降 5～10ng/mL、158 試験：移植後 90 日まで 7～16ng/mL、91 日以降 5～15ng/mL）も一因と考える。移植時には免疫抑制剤を含む多数の薬剤が併用され、かつ、TDM 及び臨床症状に基づいて本剤の用量調節が行なわれることを踏まえると、併用薬に制限を課した海外第 相新規腎移植試験（12-03 試験）が、臨床実態を反映していない懸念もある。さらに、血中トラフ濃度域に到達した患者の割合に大きな差異はないことを踏まえると、海外第 相新規腎移植試験（12-03 試験）成績は本剤の有効性を否定するまでの試験成績とは言えず、適切な目標トラフ濃度及び適切な併用薬を設定し、頻回の TDM によって本剤の血中トラフ濃度の維持を行なうことによりプログラフ®カプセルと同様に使用することは可能と、機構は判断した。ただし、158 試験試験と同様に、移植後 1 ヶ月後及び 10 ヶ月後を除き、目標トラフ濃度未到達例の割合が本剤群に多い傾向が認められ、同時に急性拒絶反応の重症度においても、本剤群のみに Grade が認められていることを踏まえると、血中トラフ濃度の低下が有効性に影響する可能性は否定できないと考えられるため、目標トラフ濃度維持のために、プログラフ®カプセルに比してより一層の注意を払う必要があり、また、新規臓器移植患者に対する適切な初回用量については更に検討の余地があることを示唆しているものと考えられる。しかしながら、提出された試験成績は移植 24 週後の試験成績の速報であることから、最終報告も踏まえた評価が必要と考える。機構は、両試験の終了予定時期について説明を求め、20 年 月に完成予定であることを確認した。

(9) プログラフ®カプセルとの識別性について

本剤製造販売後には、効能・効果及び用法・用量の異なる本薬の製剤が併存することによる取り違い、誤投薬等の医療過誤の懸念があることから、機構は、両製剤の視認性を高める等の医療過誤防止策について申請者に説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

大学病院薬剤部 3 施設、一般病院薬剤部 3 施設（うち 1 施設は移植施設の外来フォロー病院）、及び大学病院に近接する調剤薬局 4 施設における調査の結果、調剤に従事する薬剤師が調剤過誤防止の観点から重要と捉えているのは、まず薬剤名（特に最初の 3 文字）が類似しないことであった。薬剤名を「プログラフ」とは全く類似性のない「グラセプター」に変更することは、同じタクロリムス製剤でも完全に異なる薬剤として扱えるため、取違い等の医療過誤防止には非常に有効であると考え。また、プログラフ®カプセルから本剤へ切り換える患者に対する誤服用防止の観点からは、PTP シートのデザインを変えて識別性を高めること、写真入りの説明文書等を用意して、服薬指導を徹底することが重要であると考え、本剤の PTP シートに関しては、その色調やデザインを同一用量のプログラフ®カプセルのものとは全く異なるものとしてプログラフ®カプセルとの識別性を高め、さらにシート自体に「タクロリムス徐放性」として本剤の製剤上の特徴を表示し、切換え直後における患者の誤服用を回避することとした。

機構は、了承したが、製造販売後にも継続して医療施設及び患者に対する誤服薬防止のための措置を講じることが重要であると考える。

・承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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判断

提出された資料（試験番号 FJ-506E-0001：5.3.1.1-6、試験番号 FJ-506E-0002：5.3.1.1-7、試験番号 FJ-506E-KT01：5.3.3.2-1、試験番号 FJ-506E-BT01：5.3.5.2-1、試験番号 FJ-506E-BT02：5.3.5.2-2 及び試験番号 FJ-506E-BT02：5.3.5.2-2.1）に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（一部の検査実施時期の不遵守）例が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、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、機構は判断した。

・総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 20 年 5 月 9 日

1. 申請品目

[販 売 名] グラセプターカプセル 0.5mg、 同 1mg、 同 5mg
[一 般 名] タクロリムス水和物
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 18 年 5 月 29 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 追加提出された安定性試験結果について

継続中であった長期保存試験（36 ヶ月）のデータが追加提出された。その結果、類縁物質総量の増加（0.5mg カプセル、1mg カプセル、5mg カプセル各々、試験開始時に比べ最大 ■■■%、■■■%、■■■%）が認められたものの、その他の試験項目では変化は認められなかった。以上の結果を踏まえ、本剤をプリスターシートに入れ、乾燥剤とともにアルミニウム袋に包装し室温で保存するとき、有効期間を 3 年とすることは妥当であると、機構は判断した。

2) 有効性について

(1) 主要評価項目について

機構は、海外第 相新規腎移植試験（158 試験）の主要評価項目を「無効率」とすることは差し支えないと考えた。また、「審査報告（1）3）有効性及び安全性試験成績の概要 < 機構における審査の概略 >（1）有効性について 主要評価項目である「無効率」について」の項で記載した理由から、拒絶反応抑制効果について、本剤群とシクロスポリン* 群との厳密な比較を行うことは困難であると判断し、TDM とそれにより適正な血中濃度が維持されることが有効性を発揮する上で重要であることから、当該試験成績の評価に際しては、TDM に基づき同じ血中トラフ濃度域に用量調節された本剤とプログラフ®カプセルとの比較を行うことが重要と考えた。

(2) 新規移植患者における有効性について

機構は、海外第 相新規腎移植試験（12-01 試験）、海外第 相新規肝移植試験（11-01 試験）及び海外第 相新規腎移植試験（158 試験）において、本剤群とプログラフ®カプセル群で有効性に大きな差異は認められなかったことから、特に本剤の投与初期には血中トラフ濃度が低く推移する可能性があるものの、本剤の有効性は認められると考えた。また、血中ト

ラフ濃度の低下が有効性に影響を与える可能性は否定できないと考えられるため、本剤投与時にもプログラフ[®]製剤使用時と同様に、血中トラフ濃度の維持管理及び臨床症状の確認を十分に行う必要があると考えた。

(3) プログラフ[®]カプセルからの切換えについて

機構は、国内外の第 相腎移植切換え試験 (KT01 試験、131 試験及び 12-02 試験)、海外第 相肝移植切換え試験 (152 試験)、海外第 相心移植切換え試験 (15-02 試験) 及び海外第 相小児肝移植切換え試験 (160 試験) の成績から、プログラフ[®]カプセルと同一の用量で本剤への切換えは可能であるものの、プログラフ[®]カプセル投与時と比較して血中濃度が低下する懸念があるため、特に切換え当初に定常状態に達するまで頻回の TDM を実施して適宜用量調節を行う必要があることを周知徹底する必要があると考えた。

以上、(1) ~ (3) の機構の判断に対し、専門委員から、国内外の移植医療の環境が異なることから、国内臨床試験で症例数を集積することは困難であり、海外の臨床試験成績を参考に評価せざるを得ないことは理解できるが、海外臨床試験成績を参考とするに際しては、国内外の移植医療の差異について注意する必要があるとの意見が出された。これに対し、本薬による治療において目標血中トラフ濃度を設定し維持調節することに関しては、現在も国内外で同様であり、目標血中トラフ濃度にも大きな差異はない、との意見が出された。

以上から、目標血中トラフ濃度を設定しそれを維持するという投与方法を前提にすれば、海外臨床試験成績を利用することは可能であり、提出された臨床試験成績について、プログラフ[®]カプセルと本剤の有効性に大きな差異は認められないことから、日本人に対しても有効性が期待できるとする機構の判断は、専門委員より支持された。

また、専門委員より、TDM による血中トラフ濃度の管理は本剤においても必須であることから、血中トラフ濃度管理の参考となる本剤の薬物動態に関する情報を具体的に情報提供することが重要であり、製造販売後における血中トラフ濃度に関する情報集積が必要であるとの意見が出された (「5) 用法・用量について及び 6) 製造販売後調査等」の項参照)。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、申請者に本剤の薬物動態に関するより具体的な情報提供と、製造販売後調査における調査項目について検討を求めたところ、添付文書 (案)、説明用資材 (案) 及び製造販売後調査計画骨子 (案) において適切に対応されたため、これを了承した (「5) 用法・用量について及び 6) 製造販売後調査等」の項参照)。

3) 安全性について

機構は、提出された国内外の臨床試験成績では、本剤においてプログラフ[®]カプセルと比較し特段注意すべき事項は認められないこと、また、本薬に起因する有害事象の発現が AUC 及び C_{\min} に依存していることを踏まえると、TDM を実施し、血中トラフ濃度を参考に適切な用量調節を行なう限り、安全性においてプログラフ[®]製剤と同程度であり大きな差異はないものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

4) 効能・効果について

機構は、提出された腎、肝、骨髄及び心移植に関する国内外の臨床試験成績から、TDM を実施し、血中トラフ濃度を参考に適切な用量調節を実施する限り、本剤の有効性及び安全性はプログラフ[®]経口剤に大きな差異はないと考えた。また、肺移植、膵移植及び■■■■の国内実施数が極めて少なく臨床試験の実施が困難であることを考慮すると、プログラフが有する臓器移植の効能・効果を本剤でも認めること、また■■■■については、今後国内症例の集積状況を踏まえた上で本剤でもプログラフ[®]製剤と同様の取り扱いとすることで差し支えないと考えた。

以上から、本剤の効能・効果は、以下のようにすることが適当であること、また、腎臓及び肝臓以外の新規移植患者に対する本剤の投与は情報が限定的であり、推奨できない旨を注意喚起することが適切と判断した。

【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、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

以上の機構の判断は専門委員より概ね支持されたが、以下のような意見が出された。

「骨髄移植」について、最近では、幹細胞源として骨髄血に限らず臍帯血及び末梢血も使用されるようになってきていることから、適用の範囲を「造血幹細胞移植」にまで広げることが望ましいと考える。投与量調節によってトラフ濃度を維持する以上、骨髄血以外のドナーソースでも同様の結果が得られることが予想されるため、大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。提出された国内骨髄移植試験（BT01 試験及び BT02 試験）はいずれも骨髄移植の患者を対象としたものであり、骨髄血以外を幹細胞源とした場合の有効性及び安全性は確認されていない。造血幹細胞移植においては、多くの因子が移植後の免疫状態にかかわること、許容されるドナー・レシピエント間の HLA 合致の度合いや生着時期にも差異があること等を鑑みると、幹細胞源がレシピエントの免疫に与える度合いは少なくないものと理解しており、幹細胞源の差異が与える移植後の免疫への影響は現時点では判断できない。また、本剤は既存のプログラフ[®]カプセルの徐放性製剤であることから、造血幹細胞移植全般に対する有効性及び安全性については、本剤のみに関する問題ではなく、プログラフ[®]カプセルについても同様に対応すべき事項でもある。

以上から、今般の申請にあたっては、骨髄血以外の幹細胞源を使用したときの造血幹細胞移植に対する本剤の有効性及び安全性に関する情報がないことから、本剤の適用の範囲に骨髄血以外の幹細胞源を用いた造血幹細胞移植を含めることの妥当性は示されていないものと考え、本剤の製造販売承認後には、プログラフ[®]製剤も含めて、造血幹細胞移植全体への適用拡大について検討を行うことが望ましいと判断した。

以上の点について、機構は、申請者に適用拡大に対する開発について検討するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

近年、臍帯血及び末梢血幹細胞移植が増加しているが（日本造血細胞移植学会 平成 18 年度全国調査報告書 http://www.jshct.com/report_2006/4-8.pdf）、本薬を含む免疫抑制剤の使用実績は未だ少ない。

一般に骨髄移植に比べ、臍帯血移植では HLA 不適合ドナーが頻用されているものの GVHD のリスクが低い、末梢血幹細胞移植では血縁者からの移植に限られるもののドナー T 細胞の混入率が高くなることによって GVHD の相対リスクは高くなるとされている。いずれの場合においてもプログラフ[®]製剤の用量は個々の患者の GVHD のリスク及び症状に応じて適宜増減されており、一律に基準が存在していない。また、臍帯血及び末梢血幹細胞移植に対するプログラフ[®]製剤の使用法及び GVHD 抑制効果への違いについて言及した報告は認められなかった。

したがって、臍帯血及び末梢血幹細胞移植に対しても骨髄移植と同様にプログラフ製剤の有効性は期待できると考えるが、現時点では使用経験も限られるため、今後集積される調査等の結果を踏まえ、必要に応じて臨床試験の実施を含めた検討をしたいと考える。

機構は、現時点において臍帯血及び末梢血幹細胞移植に対する情報は限定的であるため、今後の状況を勘案した上で、必要に応じた開発を検討するとして申請者の回答を了承した。

5) 用法・用量について

(1) 新規移植患者に対する本剤の初回用量について

新規移植患者に対する初回用量は、腎移植及び肝移植についてのみ確認されており、新規骨髄移植試験（BT01 試験）では全例がプログラフ[®]注射剤により試験が開始されていたため、本剤初回投与量の有効性及び安全性については確認できていない。また、その他の移植（心移植、肺移植及び脾移植）については、初回用量を設定できるだけの臨床試験成績は得られていない。したがって、臨床試験において有効性及び安全性が確認されていない骨髄移植、心移植、肺移植及び脾移植については、初回用量を設定せず、プログラフ[®]経口剤からの切換えのみとすることが適当であると考え。初回用量としては、臨床試験で用いられた用法・用量である、0.15～0.20mg/kg/日（腎移植）及び 0.10～0.15mg/kg/日（肝移植）とすることが適当であると考え。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

第 相新規肝移植試験（11-01 試験）において、移植後 3 日目の血中トラフ濃度が低濃度（10ng/mL 未満）の患者における BPAR 発現率は、本剤群ではプログラフ[®]カプセル群より高い傾向にあること（移植後 1 週間の BPAR 発現率：本剤群 14.0% 6/43 例 及びプログラフ[®]カプセル群 4.8% 1/21 例、移植後 6 週間の BPAR 発現率：本剤群 32.6% 14/43 例 及びプログラフ[®]カプセル群 19.0% 4/21 例）を踏まえると、本剤群において移植初期の血中トラフ濃度が低い傾向にあることが有効性に影響を及ぼした可能性も否定できないと考える（「審査報告（1）3）有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略>（1）有効性について 新規移植患者における有効性について」の項 図 7 及び表 38 参照）。しか

し、提出された臨床試験成績では、本剤群とプログラフ[®]カプセル群間で有効性に大きな差異が認められなかったことから、初回用量として臨床試験で用いられた用量を採用することはやむを得ないと考える。ただし、上記のような懸念事項もあることから、本剤は投与開始初期にプログラフ[®]カプセルと比べ血中トラフ濃度が低く推移する傾向があること、移植初期には TDM を頻回に実施し、血中トラフ濃度を参考に用量調節を行う必要があることを情報提供することが必須であると考えます。

また、添付文書（案）の記載では、本剤とプログラフ[®]カプセルとの薬物動態プロファイルの差異に関する情報が不明確であることから、両製剤を対比させて本剤の特徴を明確にし、また、食事のタイミングや投与時刻により本剤の薬物動態に差異が認められたことについて、図表等で分かり易く情報提供すべきである。

機構は、専門委員の上記の意見を踏まえ、申請者に本剤の薬物動態プロファイルについて添付文書等でプログラフカプセルとの差異等を含めて情報提供するよう指示したところ、適切に対応されたため、これを了承した。

(2) プログラフ[®]カプセルからの切換え用量について

機構は、提出された国内外のプログラフ[®]カプセルからの切換え試験成績から、特に切換え初期には AUC 及び C_{min} が低下する傾向が認められるものの、TDM を頻回に実施し、血中トラフ濃度に応じて投与量を調節することで、同一の 1 日用量（mg/kg/日）で切り換えることで差し支えないと考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

同一用量での切換え後の血中濃度に低下傾向が認められることについては注意喚起すべきである。また、プログラフ[®]注射剤からの切換えに関しても情報提供が必要であるが、提出された臨床試験のうちプログラフ[®]注射剤から本剤へ切り換えた臨床試験は新規骨髄移植試験（BT01 試験）のみであり、当該試験でもプログラフ[®]注射剤からの切換え用量は施設判断で行われ、一律ではなかったため、プログラフ[®]注射剤からの切換え用量については今後の検討課題である。製造販売後には、プログラフ[®]製剤から本剤に切り換えるタイミング、切換え時の用量、及び TDM による血中トラフ濃度推移に関する情報を蓄積し、プログラフ製剤から本剤への切換えに関する情報を医療現場にフィードバックすべきである。

機構は、以上の点を申請者に指示したところ、申請者から、製造販売後におけるプログラフ[®]製剤からの切換え用量についての情報収集を行い、必要に応じて情報提供するとの回答が得られたため、これを了承した。

(3) TDM の実施頻度について

機構は、本剤投与時、特に投与開始初期に血中トラフ濃度がプログラフ[®]カプセル投与時よりも低下する傾向にあることを踏まえると、新規移植患者においては、プログラフ[®]経口剤と少なくとも同程度以上の頻度で、また、プログラフ[®]経口剤からの切換え時には切換え後定常

状態に達するまで、頻回の TDM を実施し、より綿密に用量調節を実施する必要があると考える。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、以下のような意見が出された。

移植初期の TDM による血中トラフ濃度のコントロールは非常に重要であるが、1 日 2 回投与のプログラフ[®]経口剤では最大 1 日 2 回 TDM による用量調節が可能であるのに対し、本剤では 1 日 1 回に限られる。本剤では移植初期にプログラフ[®]経口剤よりも血中トラフ濃度が低下し、目標トラフ濃度から逸脱する懸念があることも考慮すると、1 日 1 回の TDM の実施は必要であると考え。また、プログラフ[®]製剤からの切換え初期の血中トラフ濃度の管理方法については、移植後初期であるか、安定期であるか等、患者の状態により必要とされる頻度が異なるため、一律に規定することはできない。しかし、徐放性製剤という本剤の特徴を考えると、本剤への切換えは安定期で外来治療に移行した患者にこそメリットがあると考えられ、安定期の患者においては、最低限、切換え後当面の間は来院毎に血中トラフ濃度の測定を実施し用量調節の要否を検討することが必要と考える。

機構は、以上を踏まえ、適切な血中トラフ濃度を維持するための TDM 測定頻度について注意喚起するよう申請者に指示したところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

(4) 小児に対する用法・用量について

機構は、小児患者に対する本剤の有効性及び安全性の情報は現時点においては限定的であると考え、海外第 相小児肝移植切換え試験（160 試験）成績を踏まえると、小児においても成人と同様に切換え直前のプログラフ[®]経口剤の 1 日用量と同用量で本剤に切り換えることは可能であると考え。ただし、小児における有効性及び安全性は確立していないこと、小児及び成人移植患者における薬物動態に差異があることについて、添付文書で注意喚起しておく必要があると考える。

専門委員からは、提示された海外臨床試験成績からは小児に対する情報が少ないことは否めないが、TDM により血中トラフ濃度を調節することで投与可能として差し支えない、製造販売後に一定例数以上の情報を収集する必要がある、との意見が出され、機構の判断は支持された。

以上、(1) ~ (4) を踏まえ、機構は本剤の【用法・用量】を以下のとおりとすることが適当と判断し、申請者に変更するよう求めたところ、適切に対応されたため、これを了承した。

【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 0.15 ~ 0.20mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、術後初期にはタクロリムスとして 0.10 ~ 0.15mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、

症状に応じて適宜増減する。

プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、骨髄移植）

通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一 1 日用量を 1 日 1 回朝経口投与する。

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。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。

6) 製造販売後調査等について

機構は、審査報告（1）に記載したように、製造販売後には、腎移植、肝移植、骨髄移植では一定例数、心移植、肺移植及び膵移植では、一定期間かつ一定例数以上集積されるまで全症例を対象に有効性及び安全性に対する調査を行う必要があり、また、小児に対しても、本剤の使用状況を確認し、一定例数以上の症例が得られた段階で小児に対する用法・用量の設定の要否について検討を行なう必要があると考える（「審査報告（1）3）有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。また、これらの事項に加えて専門委員からは、薬物相互作用、服薬状況（コンプライアンス）、投与量と血中トラフ濃度との関係、TDM の測定頻度に関する調査を行い、臨床現場に情報提供を行うことが望ましい、との意見が出された。

以上の点を踏まえ、機構は、申請者に製造販売後調査の計画を提示するよう指示したところ、表 67～70 のような製造販売後調査実施計画骨子（案）が提示され、指摘された点については対応すると回答されたため、機構は了承した。

<表67 腎移植患者に対する特定使用成績調査実施計画骨子（案）>

目的	腎移植患者における本剤の使用実態下における安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報を把握
症例数 （設定根拠）	300例 発売開始後2年間に本剤が投与されるほぼ全例が網羅される例数として設定
対象患者	腎移植における拒絶反応の抑制に対し本剤が投与された患者
施設数	約50施設（移植外科、小児外科等）
実施予定期間	2.5年間 （1症例あたりの観察期間24週、症例登録期間2年）
調査事項	<p>(1) 調査を行う事項</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 患者特定に必要な情報 2) 患者背景因子（性、年齢、身長、体重、原疾患、合併症・既往歴、移植状況、組織適合性等） 3) 本剤投与状況（投与期間、1日投与量等） 4) タクロリムス血中濃度（トラフ濃度） 5) 併用薬使用状況 6) 有効性評価（拒絶反応の有無及び程度、生存・生着の有無、服薬コンプライアンス） 7) 安全性評価（有害事象） <p>(2) 重点調査項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 薬物相互作用

2) 服薬状況
3) 投与量と血中トラフ濃度の関係（新規移植時及びプログラフ [®] からの切換え時）
4) 血中濃度測定頻度（新規移植時及びプログラフ [®] からの切換え時）
5) 心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、リンパ腫、精神神経系障害の発現状況

<表68 肝移植患者に対する特定使用成績調査実施計画書骨子（案）>

目的	肝移植患者における本剤の使用実態下における安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報を把握
症例数 （設定根拠）	100例 発売開始後2年間に本剤が投与されるほぼ全例が網羅される例数として設定
対象患者	肝移植における拒絶反応の抑制に対し本剤が投与された患者
施設数	約30施設（移植外科、小児外科等）
実施予定期間	2.5年間 （1症例あたりの観察期間24週、症例登録期間2年）
調査事項	(1) 調査を行う事項 1) 患者特定に必要な情報 2) 患者背景因子（性、年齢、身長、体重、原疾患、合併症・既往歴、移植状況、組織適合性等） 3) 本剤投与状況（投与期間、1日投与量等） 4) 胆汁量 5) タクロリムス血中濃度（トラフ濃度） 6) 併用薬使用状況 7) 有効性評価（拒絶反応の有無及び程度、生存・生着の有無、服薬コンプライアンス） 8) 安全性評価（有害事象） (2) 重点調査項目 1) 薬物相互作用 2) 服薬状況 3) 投与量と血中トラフ濃度の関係（新規移植時及びプログラフ [®] からの切換え時） 4) 血中濃度測定頻度（新規移植時及びプログラフ [®] からの切換え時） 5) 心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、リンパ腫、精神神経系障害の発現状況

<表69 骨髄移植患者に対する特定使用成績調査実施計画書骨子（案）>

目的	骨髄移植患者における本剤の使用実態下における安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報を把握
症例数 （設定根拠）	100例 発売開始後2年間に本剤が投与されるほぼ全例が網羅される例数として設定
対象患者	骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制に対し本剤が投与された患者
施設数	約30施設（血液内科、小児科等）
実施予定期間	2.5年間 （1症例あたりの観察期間16週、症例登録期間2年）
調査事項	(1) 調査を行う事項 1) 患者特定に必要な情報 2) 患者背景因子（性、年齢、身長、体重、原疾患、合併症・既往歴、移植状況、組織適合性等） 3) 本剤投与状況（投与期間、1日投与量等） 4) タクロリムス血中濃度（トラフ濃度） 5) 併用薬使用状況 6) 有効性評価（GVHDの有無及び程度、服薬コンプライアンス） 7) 安全性評価（有害事象） (2) 重点調査項目 1) 薬物相互作用 2) 服薬状況 3) 投与量と血中トラフ濃度の関係 4) 血中濃度測定頻度 5) 心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、リンパ腫、精神神経系障害の発現状況

<表70 心、肺、膵移植患者に対する特定使用成績調査実施計画書骨子（案）>

目的	心、肺、膵移植患者における本剤の使用実態下における安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報を把握
症例数 （設定根拠）	20例 （発売開始後2年間に本剤が投与されるほぼ全例が網羅される例数として設定）
対象患者	心、肺、膵移植における拒絶反応の抑制に対し本剤が投与された患者
施設数	約20施設（移植外科等）
実施予定期間	2.5年間 （1症例あたりの観察期間24週、症例登録期間2年 20例以上集積されるまで登録継続）
調査事項	(1) 調査を行う事項 1) 患者特定に必要な情報 2) 患者背景因子（性、年齢、身長、体重、原疾患、合併症・既往歴、移植状況、組織適合性等） 3) 本剤投与状況（投与期間、1日投与量等） 4) タクロリムス血中濃度（トラフ濃度）

	5) 併用薬使用状況 6) 有効性評価（拒絶反応の有無及び程度、生存・生着の有無、服薬コンプライアンス） 7) 安全性評価（有害事象） (2) 重点調査項目 1) 薬物相互作用 2) 服薬状況 3) 投与量と血中トラフ濃度の関係 4) 血中濃度測定頻度 5) 心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、リンパ腫、精神神経系障害の発現状況
--	---

7) その他

(1) 服薬コンプライアンスについて

専門委員から、以下のような意見が出された。

移植医療における服薬コンプライアンスは移植臓器の拒絶と密接に関係し、非常に重要であるため、すでに移植医療の領域において実績のあるプログラフ[®]経口剤の徐放性製剤である本剤が開発されたことには、大きな臨床的意義がある。しかし、投与回数が一回であるという利点は移植初期の微調整や服薬忘れ時の再投与量等の調節が困難である可能性も懸念される。したがって、1日1回投与であること、服薬を忘れないようにすること、1日に複数回の服薬をしないようにすること、等の注意喚起を徹底する必要があると考える。さらに、服薬コンプライアンスの改善についてのエビデンスは現時点では得られていないため、製造販売後にはコンプライアンスに関する情報を集積して本剤の特徴を明確にしていくべきである。

機構は、製造販売後には患者に対する本剤の服用方法を徹底するための対策を講じること、またコンプライアンスに関する情報を収集することを求め、申請者より対応する旨の回答が得られたことから、これを了承した（「6）製造販売後調査等について」の項参照）。

(2) 欧米の審査状況について（続報）

FDA で審議中であった本剤の肝移植に対する審査状況について、2008年4月に再度承認可能（approvable）との action letter が発出された（「審査報告（1）3）有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略>（4）欧米の審査状況について」の項参照）。

3. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、劇薬に該当し、また、新剤型医薬品であることから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

【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

【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 0.15～0.20mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、術後初期にはタクロリムスとして 0.10～0.15mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、骨髄移植）

通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一 1 日用量を 1 日 1 回朝経口投与する。

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。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。