# 目次

2.7.6　個々の試験のまとめ …… 2
2.7.6.1　海外第 I 相単回投与試験（1.5mg）[[redacted]-0-076] …… 4
2.7.6.2　海外第 I 相単回投与試験（3 mg）[[redacted]-0-077] …… 10
2.7.6.3　海外第 I 相単回投与試験（5 mg）[[redacted]-0-078] …… 16
2.7.6.4　海外第 I 相反復投与試験（2mg／日）[FG-506-04-21] …… 22
2.7.6.5　海外第 I 相反復投与試験（4mg／日）[FG-506-04-25] …… 30
2.7.6.6　国内第 I 相単回投与試験（3 mg）[FJ-506E-0001] …… 40
2.7.6.7　国内第 I 相単回投与線形性検討試験 [FJ-506E-0002] …… 50
2.7.6.8　海外第 I 相食事の影響検討試験 [[redacted]-0-123] …… 61
2.7.6.9　海外第 I 相食事タイミングの影響検討試験 [[redacted]-0-153] …… 69
2.7.6.10　海外第 I 相投与時刻の影響検討試験 [[redacted]-0-148] …… 80
2.7.6.11　国内第 II 相腎移植切り換え試験 [FJ-506E-KT01] …… 90
2.7.6.12　海外第 II 相腎移植切り換え試験 [[redacted]-0-131] ……109
2.7.6.13　海外第 II 相腎移植切り換え試験 [FG-506E-12-02] ……128
2.7.6.14　海外第 II 相肝移植切り換え試験 [[redacted]-0-152] ……139
2.7.6.15　海外第 II 相小児肝移植切り換え試験 [[redacted]-0-160] ……160
2.7.6.16　海外第 II 相心移植切り換え試験 [FG-506-15-02] ……175
2.7.6.17　海外第 II 相プライマリー腎移植試験 [FG-506E-12-01] ……187
2.7.6.18　海外第 II 相プライマリー肝移植試験 [FG-506-11-01] ……208
2.7.6.19　海外第 III 相プライマリー腎移植試験 [[redacted]-0-158] ……231
2.7.6.20　国内第 II 相プライマリー骨髄移植試験 [FJ-506E-BT01] ……280
2.7.6.21　国内第 II 相プライマリー骨髄移植継続試験 [FJ-506E-BT02] ……312
2.7.6.22　付録……344

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を**表 2.7.6-1** に示す。

**表 2.7.6-1　略号及び用語の定義一覧（1）**

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| A/G | アルブミン/グロブリン |
| AIDS | 後天性免疫不全症候群 |
| ALP | アルカリ性ホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ，GPT |
| ANOVA | 分散分析 |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GOT |
| ATC 分類 | 解剖-治療-化学分類 |
| AUC | 血中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-24}$ | 投与後 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-\infty}$ | $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + Ct/K_{el}$ の式を当てはめた場合に得られる投与後無限時間までの血中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-t}$ | 測定可能なデータが得られた最終時間を t 時間として，台形公式に従って算出した投与後 t 時間までの血中濃度－時間曲線下面積 |
| BCAR | 生検で確認した急性拒絶反応 |
| bid | 1 日 2 回投与 |
| BMI | 体型係数 |
| BUN | 血中尿素窒素 |
| Ch-E | コリンエステラーゼ |
| CI | 信頼区間 |
| CL/F | 経口クリアランス |
| $C_{max}$ | 最高血中濃度 |
| CMH 検定 | Cochran-Mantel-Haenszel 検定 |
| $C_{min}$ | トラフ濃度 |
| COSTART | 有害事象用語集 |
| CPMP | 欧州医薬品審査庁/EMEA の医薬品委員会 |
| CRP | C 反応性蛋白質 |
| Ct | 測定可能最終時点の濃度 |
| CV | 変動係数 |
| $C_x$ | 投与 x 時間後濃度 |
| CYP | チトクローム |
| DSMB | 安全性データ監視委員会 |
| ECG | 心電図 |
| FAS | 最大解析対象集団 |
| GOT | グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，AST |
| GPT | グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，ALT |
| Hb | ヘモグロビン |

表 2.7.6-1　略号及び用語の定義一覧（2）

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| HBs 抗原 | B 型肝炎表面抗原 |
| HCV | C 型肝炎ウイルス |
| HIV | ヒト免疫不全ウイルス |
| HLA | ヒト白血球抗原 |
| IRB | 治験審査委員会 |
| $K_{el}$ | 消失速度定数 |
| LAP | ロイシンアミノペプチダーゼ |
| LC/MS/MS | 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| LDL | 低比重リポタンパク質 |
| LLOQ | 定量限界下限 |
| LOQ | 定量限界 |
| LVEF | 左心室駆出率 |
| MCH | 平均赤血球ヘモグロビン量 |
| MCHC | 平均赤血球ヘモグロビン濃度 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| MedDRA | 国際医薬品用語集 |
| MMF | ミコフェノール酸モフェチル |
| MPA | ミコフェノール酸 |
| MRT | 平均滞留時間 |
| NEC | 他に分類されない |
| NOS | 他に特定されない |
| OTC 薬 | 市販薬 |
| PK | 薬物動態 |
| PPS | 治験実施計画書に合致した解析集団 |
| PRA | 既存抗体 |
| PTDM | 移植後糖尿病 |
| qd | 1 日 1 回投与 |
| RA | 蓄積率 |
| SD | 標準偏差 |
| STS 法 | 梅毒脂質抗原法 |
| $t_{1/2}$ | 消失半減期 |
| TGF-beta | 形質転換増殖因子 β |
| $t_{last}$ | 血中濃度最終測定可能時間 |
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |
| TP 法 | 梅毒病原体抗原法 |
| $V_{dz}/F$ | 経口投与時の分布容積 |
| WBC | 白血球 |
| γ-GTP | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |

## 2.7.6.1 第 I 相単回投与試験（1.5mg）[[redacted]-0-076]【海外】 ····· 5.3.1.1-1

**標題**：

健康成人男性を対象とした MR4 カプセルとプログラフカプセル（3×0.5 mg カプセル）単回投与時の生物薬剤学的特性試験

**目的**：

プログラフ®カプセル 0.5 mg 及びその新規経口製剤（MR4）カプセル 0.5 mg を単回投与した際のタクロリムスの全血中濃度の経時変化の検討，及び生物薬剤学的特性の比較。

**治験責任医師**：[redacted] MD

**治験実施施設**：[redacted]

**治験期間（年数）**：[redacted] 日
治験開始日　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
治験終了日　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

**開発のフェーズ**：第 I 相

**治験方法**：

本試験は，健康成人男性を対象とした非盲検，無作為化，2 剤 2 期クロスオーバー，単施設，単回経口投与試験であった。

被験者登録の 2 週間以内に臨床検査，診断，理学的検査等を含むスクリーニング検査を実施した。本試験は 2 つの評価期間で構成され，被験者を無作為に 2 群に分けて，市販のプログラフ®カプセルと MR4 カプセルの 2 種類のタクロリムス製剤を交互に投与した。それぞれの評価期間は 5 日間であり，投与間の休薬期間は 14 日を設定した。

| | **第 1 期** | **第 2 期** |
|---|---|---|
| **グループ 1** | プログラフ®カプセル | MR4 カプセル |
| **グループ 2** | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル |

各評価期間において，被験者は投与前日より投与後 48 時間までは入院することとし，投与後 72，96，120 時間にも採血のために治験実施施設に来院することとした。薬物動態測定用の採血を 0（投与前），投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，14，18，24，36，48，72，96 及び 120 時間に実施した。薬物動態は全血中タクロリムス濃度に基づいて評価し，安全性は，治験期間中に発現した有害事象，一般臨床検査の結果及びバイタルサインに基づいて評価した。

**目標被験者数**：

16 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

<u>選択基準</u>

- 治験開始前に治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書に対する署名が得られた者
- 19～50 歳の健康な白人男性であり，体重が理想体重の±15%の範囲内である者
- 疾病がなく，所見にも異常がなく，医学的に正常である者
- 非喫煙者
- 治験期間中の避妊に同意している者
- プロトコルを遵守できる者

<u>除外基準</u>

- 治験参加 30 日前までにタクロリムス製剤を使用した者
- 臨床的に重要な既往を持つ者
- 治験参加の 1 週間以内に急性症状を発現した者
- 治験参加の 30 日以内に 500 mL 以上を献血した者又は治験開始の 7 日以内に血漿献血をした者
- 精神的に不安定な者，薬の乱用者，薬剤スクリーニング検査で陽性の者，治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない者

**用量及び投与方法**：

プログラフ®カプセルと MR4 カプセルの投与量は 1.5 mg とした。

無作為化割付けされた被験者は，プログラフ®カプセル投与時には 3×0.5 mg カプセルを 150 mL の水とともに単回経口投与し，MR4 カプセル投与時にも同様に 3×0.5 mg カプセルを 150 mL の水とともに単回経口投与した。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルを 14 日間の休薬期間をあけてそれぞれ単回投与した。

**治験薬のロット番号**：

MR4（タクロリムス新規経口製剤）0.5 mg カプセル　703304K

**評価基準**：

治験薬の投与後に LC/MS/MS（LOQ＝0.101 ng/mL）にて全血中タクロリムス濃度を測定した。$C_{max}$，$t_{max}$，$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{last}$，$K_{el}$ 及び $t_{1/2}$ を両製剤間で比較した。$C_{max}$ 及び AUC

については，ln($C_{max}$)，ln($AUC_{0-t}$)，ln($AUC_{0-24}$)及び ln($AUC_{0-\infty}$)の算術平均比の 90%CI を算出した。

**統計手法**：

**薬物動態**

得られた全血中タクロリムス濃度から，すべての被験者を対象として以下の薬物動態パラメータを算出した。

$AUC_{0-24}$： 投与後 24 時間までの全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積

$AUC_{0-t}$： 測定可能なデータが得られた最終時間を t 時間として，投与後 t 時間までの全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積

$AUC_{0-\infty}$： $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + Ct/K_{el}$ の式を当てはめた場合に得られる投与後無限時間までの全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積

$K_{el}$： 消失速度定数

$t_{1/2}$： $\ln(2)/K_{el}$ により算出される半減期

$C_{max}$： 最高全血中タクロリムス濃度

$t_{max}$： 最高全血中タクロリムス濃度到達時間

$t_{last}$： 全血中タクロリムス濃度最終測定可能時間

グループ，同一グループ内の被験者，評価期間，製剤を要因として ANOVA（分散分析）を実施した。$AUC_{0-24}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-\infty}$，及び $C_{max}$ の比の 90%CI を推定した。

$t_{max}$ と $t_{last}$ 以外のパラメータに関しては，パラメトリックモデルに当てはめた。また，$AUC_{0-24}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-\infty}$，$C_{max}$ の自然対数変換値に対しても同じモデルを用いた。

**安全性**

有害事象は COSTART の第 5 版に従ってコード化した。有害事象の発生率はコード化された基本語別及び器官分類別に算出し，表にまとめた。また，有害事象の総数もコード化された症状ごとに算出し，程度別，関連性別の表もグループ別に作成した。有害事象と治験薬との関連性は「多分あり」「可能性あり」「なし」の 3 段階で評価した。

臨床検査測定結果はそれぞれの測定時間（投与前 13 時間，投与後 24，48，120 時間）における要約統計量（平均，SD，最小値，最大値，症例数）をグループごとに求め，基準値からの変化量の要約統計量もグループごとに算出した。また，血液生化学検査，血液学検査及び尿検査については被験者ごとの基準外値の一覧を作成した。

バイタルサインの結果はそれぞれの測定時間（投与前 13，0.5 時間，投与後 23.83，47.83 及び 119.83 時間）における要約統計量をグループごとに求め，基準値からの変化量の要約統計量もグループごとに算出した。基準値としては投与直前（30 分前）の値を用いたが，利用できない場合には投与 13 時間前の値を使用した。

(1) 被験者の内訳

登録例数：　16 例

解析対象例数：16 例

(2) 人口統計学的特性

年齢，体重，身長に関する人口統計学的特性を**表 2.7.6.1-1** に示した。

**表 2.7.6.1-1　人口統計学的特性**

| | 算術平均 | 最小値 | 最大値 |
|---|---|---|---|
| 年齢（歳） | 30 | 19 | 47 |
| 体重（ポンド） | 185.1 | 159.0 | 223.0 |
| 身長（インチ） | 72.5 | 70.0 | 76.0 |

(3) 薬物動態

プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルについて，全血中タクロリムスの濃度推移を**図 2.7.6.1-1** に，薬物動態パラメータとその統計解析結果の要約表を**表 2.7.6.1-2** に示した。

プログラフ®カプセル投与時のタクロリムスの $AUC_{0-\infty}$幾何平均（自然対数値）は，MR4 カプセル投与時の 92.6%であった。MR4 カプセルの徐放特性から予測されたとおり，MR4 カプセル投与時の $C_{max}$ 幾何平均値はプログラフ®カプセル投与時と比べて低下し，$t_{max}$ は延長した。$t_{1/2}$ については両製剤で同様であった。

一方，$C_{max}$，$AUC_{0-24}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比はそれぞれ 30.9%，68.8%であり，$C_{max}$，$AUC_{0-24}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI はそれぞれ 26.9～35.5%及び 60.7～77.9%であった。このことから MR4 カプセルの徐放性及び $t_{max}$ の遅延が示された。

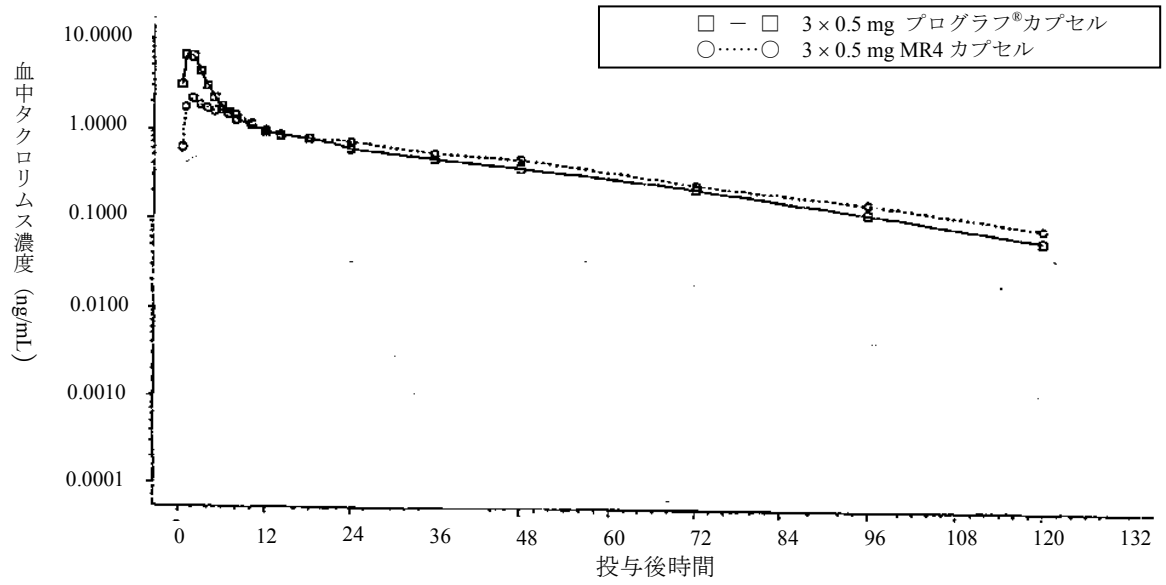



**図 2.7.6.1-1　プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル単回経口投与時の全血中タクロリムス濃度の推移**

**表 2.7.6.1-2　薬物動態パラメータとその統計解析結果の要約**

| | MR4 カプセル | | プログラフ®カプセル | | 90%CI (%) | MR4 カプセル /プログラフ® カプセルの平均値の比（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | 算術平均* | SD | 算術平均* | SD | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2.287 | 0.581 | 7.431 | 1.831 | 19.8- 41.8 | 30.8 |
| $t_{max}$ (h) | 3.00 | 2.00 | 1.44 | 0.512 | - | 208.7 |
| $t_{last}$ (h) | 111 | 11.9 | 102 | 20.7 | - | 108.8 |
| $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | 58.05 | 16.34 | 65.57 | 22.99 | 76.5-100.6 | 88.5 |
| $AUC_{0-24}$ (ng·h/mL) | 27.38 | 7.272 | 40.47 | 13.10 | 55.7-79.6 | 67.6 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | 65.57 | 17.64 | 74.28 | 24.67 | 79.1-102.4 | 90.7 |
| $t_{1/2}$ (h) | 36.1 | 6.69 | 37.2 | 6.39 | 88.3-110.0 | 99.1 |
| $K_{el}$ (1/h) | 0.0198 | 0.00368 | 0.0191 | 0.00310 | 91.0-110.3 | 100.7 |
| $ln(C_{max})$ | 0.7999 | 0.2374 | 1.975 | 0.2620 | 26.9- 35.5 | 30.9 |
| $ln[AUC_{0-t}]$ | 4.024 | 0.2803 | 4.125 | 0.3585 | 80.7-101.5 | 90.5 |
| $ln[AUC_{0-24}]$ | 3.277 | 0.2648 | 3.651 | 0.3281 | 60.7- 77.9 | 68.8 |
| $ln[AUC_{0-\infty}]$ | 4.149 | 0.2706 | 4.255 | 0.3411 | 82.9-103.3 | 92.6 |

*：平均は ANOVA により算出した

### (4) 安全性の結果

治験薬を投与された 16 例のうち，6 例（38%）に 10 件の有害事象が発現した。程度は 1 件が中等度であり，ほかはすべて軽度であった。

重篤な有害事象はなかった。

最も頻度の高い事象は頭痛であり，3 例（19%）に 3 件発現した。1 例はプログラフ®カプセル投与後，他の 2 例は MR4 カプセル投与後であった。治験責任医師は治験薬との関連性を「多分あり」と判定した。

その他の事象として，腹痛，感染，悪心，浮動性めまい，錯感覚，傾眠，鼻炎がそれぞれ 1 例（6%）に発現した。治験責任医師は，プログラフ®カプセル投与後に発現した悪心，浮動性めまい，錯感覚及び MR4 カプセル投与後に発現した傾眠を治験薬との関連性を「多分あり」と判定した。症例番号 076 001 はめまいの処置としてトレンデンブルク体位をとった。

臨床検査では，血液生化学検査，血液学的検査，尿検査のすべてにおいて投与前後の臨床的意義のある変化はなかった。また，治験責任医師は基準範囲から逸脱したすべての値についても臨床的意義はないと判断した。バイタルサイン，理学的検査においても投与前後で臨床的に意義のある変化はなかった。

**結論**：

MR4 カプセル投与時では，$C_{max}$ の低下及び $t_{max}$ の延長から示されるように，プログラフ®カプセル投与時と比べて吸収の速度が低下した。MR4 カプセル投与時の幾何平均 $AUC_{0-\infty}$はプログラフ®カプセル投与時の 92.6%であり，また，その 90%CI は 80%～125%の範囲内であり，MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の曝露量は同程度であった。

## 2.7.6.2 第 I 相単回投与試験（3 mg）[ -0-077]【海外】 ····· 5.3.1.1-2

**標題**：

健康成人男性を対象とした MR4 カプセルとプログラフ®カプセル（3×1 mg カプセル）単回投与時の生物薬剤学的特性試験

**目的**：

健康白人成人男性を対象に，2 種類のタクロリムス製剤（市販のプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル）3 mg を単回投与した際のタクロリムスの全血中濃度の経時変化を求め，生物薬剤学的特性及び薬物動態を比較する。

**治験責任医師**： MD

**治験実施施設**：

**治験期間（年数）**：
20 年 月 日～20 年 月 日

**開発のフェーズ**：
第 I 相

**治験方法**：

本試験は非盲検，4 順序群，2 剤 4 期クロスオーバーの単回投与試験であった。以下に示すとおり，被験者を 4 順序群のうちのいずれかに無作為化割付けした。

| | 第 1 期 | 第 2 期 | 第 3 期 | 第 4 期 |
|---|---|---|---|---|
| 第 1 群 | プログラフ®カプセル | プログラフ®カプセル | MR4 カプセル | MR4 カプセル |
| 第 2 群 | プログラフ®カプセル | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル | MR4 カプセル |
| 第 3 群 | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル |
| 第 4 群 | MR4 カプセル | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル | プログラフ®カプセル |

各評価期間は 6 日間で，治験薬の各投与と投与の間隔（休薬期間）は 10 日間以上とした。

各評価期間において，被験者は投与 10 時間前より投与後 48 時間までは入院することとし，投与後 72，96，120 時間にも採血及びバイタルサイン測定のために治験実施施設に来院することとした。各期において薬物動態測定用の採血を投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，14，18，24，36，48，72，96，120 時間の 20 時点で実施した。薬物動態については全血中タクロリムス濃度のデータから $C_{max}$，$t_{max}$，$AUC_{0-\infty}$等を求め，これらのパラメータによりプログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの薬物動態を評価した。安全性は，問診，標準 12 誘導心電図，バイタルサイン，理学的検査，臨床検査，有害事象の記録により評価した。

**目標被験者数**：

32 例（少なくとも 24 例の組み入れ確保を目的として設定した。）

**診断及び主要な組入れ基準**：

<u>選択基準</u>

- 治験開始前に治験審査委員会が承認した同意説明文書に対する署名が得られている者
- 19～50 歳の健康な白人男性であり，体重が理想体重の±15%の範囲内である者
- 疾病がなく，所見にも異常がなく，医学的に正常である者
- 空腹時の臨床検査値に臨床的な異常がないか，正常範囲内である者
- 非喫煙者
- 治験期間中の避妊に同意している者
- プロトコルを遵守できる者

<u>除外基準</u>

- 治験参加 30 日前までにタクロリムス製剤を使用した者
- 臨床的に重要な既往を持つ者
- 治験参加の 1 週間以内に急性症状を発現した者
- 治験参加の 30 日以内に 500 mL 以上を献血した者，又は治験開始の 7 日以内に血漿献血をした者
- 精神的に不安定な者，薬の乱用者，薬剤スクリーニング検査で陽性の者，治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない者

**用量及び投与方法**：

被験者は 4 期のそれぞれの投与前日に治験実施施設に入院し，治験薬投与前 10 時間以上，治験薬投与後 4 時間は絶食することとした。治験責任医師は入院日の翌朝 8 時に割付表に従って，被験者にタクロリムス製剤 1 mg 3 カプセルを 150 mL の水とともに投与した。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

14 日間以下の前治療期間及び 4 回の単回投与の薬物動態評価期間（120 時間）を設けた。治験薬の各投与と投与の間隔（休薬期間）は 10 日間以上とした。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル　1 mg　ロット番号：703404K

**評価基準**：

<u>薬物動態の評価方法</u>

血液試料はバリデート済みの LC/MS/MS 法を用いて全血中タクロリムス濃度を測定した。タ

クロリムスの全血中濃度－時間曲線を用いて，被験薬（MR4 カプセル）及び対照薬（プログラフ®カプセル）について，投与時それぞれの薬物動態パラメータをモデルによらない方法で求めた。

**統計手法**：

**有害事象**

有害事象は COSTART に従ってコード化し，頻度，身体器官，件数，百分率，程度，治験薬との関連性を表示した。その他のデータは被験者ごとに一覧にした。有害事象と治験薬との関連性は「多分あり」「可能性あり」「なし」の 3 段階で評価し，「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

**薬物動態**

得られた全血中タクロリムス濃度から，すべての被験者を対象として以下の薬物動態パラメータを算出した。全血中タクロリムス濃度が定量限界以下の場合には 0 として取り扱った。

$C_{max}$： 最高全血中タクロリムス濃度

$t_{max}$： 最高全血中タクロリムス濃度到達時間

$AUC_{0-t}$： 測定可能なデータが得られた最終時間を t 時間として，台形公式に従って算出した投与後 t 時間までの全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積

$AUC_{0-24}$： 投与後 24 時間までの全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積

$AUC_{0-\infty}$： $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + Ct/K_{el}$ の式を当てはめた場合に得られる投与後無限時間までの全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積

$K_{el}$： 消失速度定数

$t_{1/2}$： $\ln 2 / K_{el}$ により算出される半減期

製剤間の平均値の差の検討には分散分析（ANOVA）モデルを用いた。$C_{max}$，$AUC_{0-24}$， $AUC_{0-t}$，$AUC_{0-\infty}$について MR4 カプセル／プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90% CI を算出した。90% CI が 80%～125%の範囲に含まれている場合，同等と判断した。$t_{max}$ については，Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて，両投与群間に差が認められるか否かを検討した。

(1) 被験者の内訳

登録例数：　30 例

治験完了例数：30 例

(2) 人口統計学的特性

年齢，体重，身長等に関する人口統計学的特性を**表 2.7.6.2-1** に示した。

**表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性**

| | |
|---|---|
| 被験者数 | 30（全例白人） |
| 平均年齢（歳） | 31 |
| 平均身長 (cm) | 177.1 |
| 平均体重 (kg) | 77.3† |

†：スクリーニング時の体重

(3) 薬物動態

MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度推移を**図 2.7.6.2-1** に示し，MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の薬物動態結果及び統計結果を**表 2.7.6.2-2** に示した。

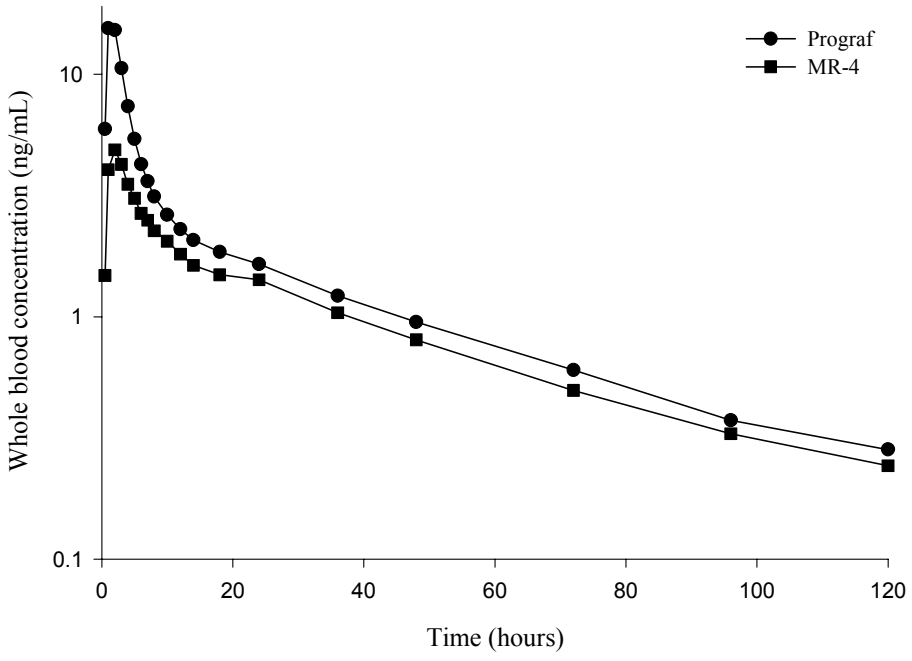



**図 2.7.6.2-1　MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度推移**

Prograf:プログラフ®カプセル，MR-4：MR4 カプセル

表 2.7.6.2-2　薬物動態パラメータとその統計解析結果の要約

| パラメータ | 単位 | MR4 カプセル* | プログラフ® カプセル* | MR4 カプセル/ プログラフ®カプセル(%) | 90%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$（算術平均） | ng/mL | 5.15 | 17.5 | 29.5 | (20.7, 38.2) |
| （幾何平均） | | 4.80 | 16.5 | 29.1 | (26.6, 31.9) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均） | ng·h/mL | 52.1 | 95.4 | 54.6 | (46.3, 62.8) |
| （幾何平均） | | 49.3 | 87.2 | 56.6 | (52.8, 60.7) |
| $AUC_{0\text{-}t}$（算術平均） | ng·h/mL | 108 | 161 | 66.7 | (58.3, 75.0) |
| （幾何平均） | | 99.5 | 144 | 69.2 | (64.3, 74.5) |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$（算術平均） | ng·h/mL | 119 | 175 | 67.9 | (59.5, 76.2) |
| （幾何平均） | | 110 | 156 | 70.5 | (65.6, 75.8) |
| $t_{1/2}$（算術平均） | h | 33.9 | 34.0 | NA | NA |
| $t_{max}$ | h | 2.00 | 1.03 | NA | NA |

*：平均値は ANOVA にて算出した。$t_{max}$ は中央値を表示した。

MR4 カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均は，プログラフ®カプセル投与時と比べて約 30%低下した。MR4 カプセルの徐放特性から予測されたとおり，MR4 カプセル投与時の平均 $C_{max}$ はプログラフ®カプセル投与時と比べて低下した。プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の $t_{max}$（中央値）はそれぞれ 1.03 時間，2.00 時間であり，$t_{1/2}$（算術平均値）については両製剤で同様であった。

### (4) 安全性の結果

表 2.7.6.2-3 に有害事象の一覧を示した。治験全体では 30 例の被験者のうち，20 例（67%）の被験者に 37 件の有害事象が発現した。有害事象の発現率はプログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時で同じであり，40%であった。最も頻度の高い有害事象は，咽頭炎，鼻炎，及び頭痛であった。34/37 件が軽度であり，残り 3 件が中等度であった。すべての有害事象は被験者の退院前に回復した。治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は 22 件であり，そのうち 13 件がプログラフ®カプセル投与時，9 件が MR4 カプセル投与時であった。

バイタルサイン，臨床検査値，理学検査値，及び標準 12 誘導心電図には臨床的に有意な変動は認められなかった。また，本試験中に，重篤な有害事象あるいは有害事象の発現により治験薬投与の中止に至った被験者はいなかった。

表 2.7.6.2-3　有害事象一覧

| **有害事象名（COSTART 用語）** | プログラフ®カプセル | MR4 カプセル |
|---|---|---|
| 事故による外傷 | 0 (0%) | 2 (7%) |
| 下痢 | 2 (7%) | 1 (3%) |
| 消化不良 | 2 (7%) | 0 (0%) |
| 浮動性めまい | 2 (7%) | 0 (0%) |
| 頭痛 | 1 (3%) | 2 (7%) |
| 咽頭炎 | 1 (3%) | 3 (10%) |
| 鼻炎 | 2 (7%) | 2 (7%) |

**結論**：

MR4 カプセル投与時のタクロリムスの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均はプログラフ®カプセル投与時と比べて約 30%低下した。しかし，両製剤間の $t_{1/2}$ は同様であり，吸収後のタクロリムスの動態に差は認められなかった。

MR4 カプセル，プログラフ®カプセルともに忍容性は良好であり，有害事象の性質，発現件数及び重症度は同様であった。

### 2.7.6.3　第 I 相単回投与試験（5 mg）[ -0-078]【海外】 ····· 5.3.1.1-3

**標題**：

健康成人男性を対象とした MR4 カプセルとプログラフ®カプセル（1×5 mg カプセル）単回投与時の生物薬剤学的特性試験

**目的**：

プログラフ®カプセル 5 mg 及び MR4 カプセル 5 mg を単回投与した際のタクロリムスの全血中濃度の推移を検討し，薬物動態及び生物薬剤学的特性を比較する。

**治験責任医師**： MD

**治験実施施設**：

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20 年 月 日～20 年 月 日 | 第 I 相 |

**治験方法**：

本試験は非盲検，2 剤 2 期クロスオーバーの単回経口投与試験である。以下に示すとおり，被験者を 2 群のうちのいずれかに無作為化割付けした。

| | **第 1 期** | **第 2 期** |
|---|---|---|
| **第 1 群** | プログラフ®カプセル | MR4 カプセル |
| **第 2 群** | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル |

各期の評価期間は 5 日間で，治験薬の各投与と投与の間隔（休薬期間）は 10 日間以上とした。各期において，被験者は投与 12 時間前より投与後 48 時間までは入院することとし，投与後 72，96，120 時間にも採血のために治験実施施設に来院することとした。各期において薬物動態測定用の採血を投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，14，18，24，36，48，72，96，　120 時間の 20 時点で実施した。薬物動態については全血中タクロリムス濃度のデータから $C_{max}$，$t_{max}$，AUC 等を求め，これらのパラメータに基づきプログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの薬物動態を評価した。安全性については問診，標準 12 誘導心電図，バイタルサイン，理学的検査，臨床検査，有害事象の記録により評価した。

**目標被験者数**：

16 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

<u>選択基準</u>

- 治験開始前に治験審査委員会が承認した同意説明文書に対する署名が得られている者
- 19～50 歳の健康な白人男性であり，体重が理想体重の±15%の範囲内である者
- 疾病がなく，所見にも異常がなく，医学的に正常である者
- 空腹時の臨床検査値に臨床的に重要な異常がないか，正常範囲内である者
- 非喫煙者
- 治験期間中の避妊に同意している者
- プロトコルを遵守できる者

<u>除外基準</u>

- 治験参加 30 日前までにタクロリムス製剤を使用した者
- 臨床的に重要な既往を持つ者
- 治験参加の 1 週間以内に急性症状を発現した者
- 治験参加の 30 日以内に 500 mL 以上を献血した者，又は治験開始の 7 日以内に血漿献血をした者
- 精神的に不安定な者，薬の乱用者，薬剤スクリーニング検査で陽性の者，治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない者

**用量及び投与方法**：

被験者は各期それぞれの投与前日に治験実施施設に入院し，治験薬投与前 10 時間以上，治験薬投与後 4 時間は絶食することとした。治験責任医師は割付表に従って，入院日の翌朝 8 時に，被験者にタクロリムス製剤(プログラフ®カプセル又はMR4 カプセル)5 mg 1 カプセルを 150 mL の水とともに投与した。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

14 日間以下の前治療期間及び 2 回の単回投与期間（120 時間）を設けた。治験薬の各投与と投与の間隔（休薬期間）は 10 日間以上とした。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル　5 mg　703504K

評価基準：

<u>薬物動態の評価方法</u>

血液試料はバリデート済みの LC/MS/MS 法を用いて全血中タクロリムスを測定した。タクロリムスの全血中濃度－時間曲線を用いて，被験薬（MR4 カプセル）及び対照薬（プログラフ® カプセル）投与時それぞれの薬物動態パラメータをモデルによらない方法で求めた。

統計手法：

<u>有害事象</u>

有害事象は COSTART に従ってコード化し，頻度，身体器官，件数，百分率，程度，治験薬との関連性を表示した。その他のデータは被験者ごとに一覧にした。有害事象と治験薬との関連性は「多分あり」「可能性あり」「なし」の 3 段階で評価し，「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

<u>薬物動態</u>

得られた全血中タクロリムス濃度から，すべての被験者を対象として以下の薬物動態パラメータを算出した。パラメータの算出には実測定時間を用いた。全血中タクロリムス濃度の定量限界以下の場合には 0 として取り扱った。

$C_{max}$： 最高全血中タクロリムス濃度

$t_{max}$： 最高全血中タクロリムス濃度到達時間

$AUC_{0\text{-}t}$： 測定可能なデータが得られた最終時間を t 時間として，台形公式に従って算出した投与後 t 時間までの全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積

$AUC_{0\text{-}24}$： 投与後 24 時間までの全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積

$AUC_{0\text{-}\infty}$： $K_{el}$ を消失速度定数として $AUC_{0\text{-}\infty} = AUC_{0\text{-}t} + Ct/K_{el}$ の式を当てはめた場合に得られる投与後無限時間までの全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積

$K_{el}$： 消失速度定数

$t_{1/2}$： $\ln 2 / K_{el}$ により算出される半減期

治療効果の平均値の差の検討には分散分析（ANOVA）モデルを用いた。$C_{max}$，$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$のプログラフ®カプセル群に対する MR4 カプセル群の幾何平均比の 90%CI を算出した。$C_{max}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比について，90%CI が 80%～125%の範囲に含まれている場合，生物薬剤学的特性が同等と判断した。$t_{max}$ については，Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて，両投与群間に差が認められるか否かを検討した。

(1) 症例の内訳

登録例数：　16 例

治験完了例数：15 例（1 例は併用禁止薬の使用により脱落）

(2) 人口統計学的特性

合計 16 例の被験者が本試験に登録され，そのうち 15 例が本試験を終了した。1 例は併用薬違反により脱落し，脱落後の薬物動態データは統計解析不採用とした。この被験者以外の脱落例あるいは欠測値はなかった。年齢，体重，身長等に関する人口統計学的特性を**表 2.7.6.3-1** に示した。

**表 2.7.6.3-1　人口統計学的特性**

| | |
|---|---|
| 被験者数 | 16（全例白人男性） |
| 平均年齢（歳） | 35 |
| 平均身長（cm） | 178.2 |
| 平均体重（kg） | 78.1 |

(3) 薬物動態

MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度推移を**図 2.7.6.3-1** に示し，薬物動態パラメータ及び統計解析結果を**表 2.7.6.3-2** に示した。

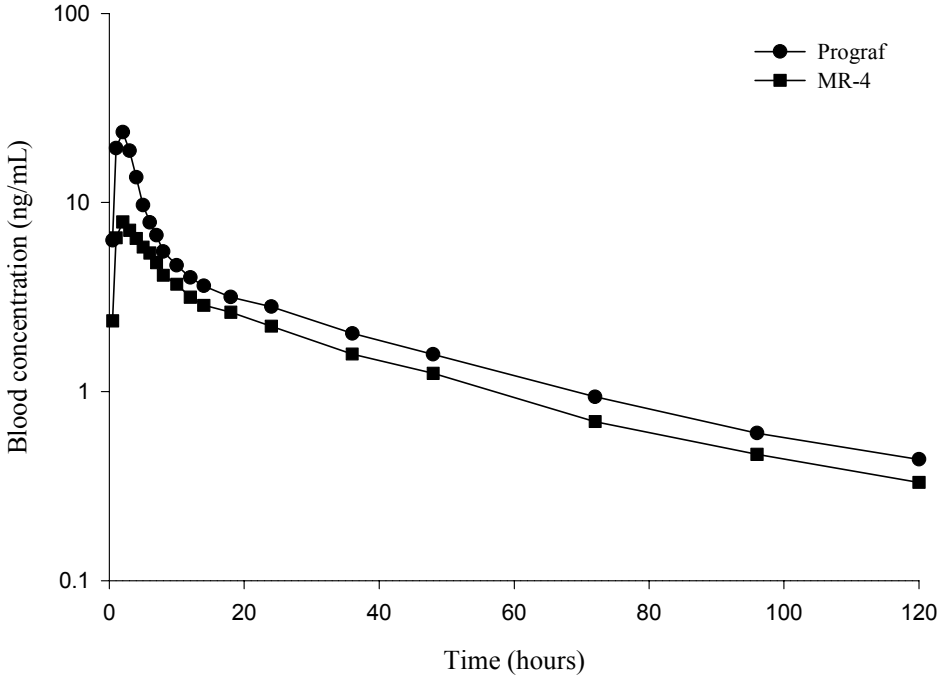



**図 2.7.6.3-1　MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度推移**

Prograf:プログラフ®カプセル，MR-4：MR4 カプセル

表 2.7.6.3-2　薬物動態パラメータ及び統計解析の結果

| Parameter | 単位 | MR4 カプセル | プログラフ® カプセル | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル (%) | 90%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$（算術平均） | ng/mL | 9.15 | 26.7 | 34.3 | (21.9, 46.7) |
| （幾何平均） | | 8.45 | 25.8 | 32.8 | (26.3, 40.7) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均） | ng·h/mL | 91.9 | 160 | 57.5 | (38.6, 76.5) |
| （幾何平均） | | 85.1 | 148 | 57.5 | (45.3, 72.9) |
| $AUC_{0\text{-}t}$（算術平均） | ng·h/mL | 178 | 271 | 65.6 | (47.6, 83.7) |
| （幾何平均） | | 164 | 248 | 66.3 | (52.5, 83.7) |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$（算術平均） | ng·h/mL | 198 | 297 | 66.7 | (50.2, 83.2) |
| （幾何平均） | | 179 | 269 | 66.7 | (53.4, 83.5) |
| $t_{1/2}$（算術平均） | h | 35.9 | 37.5 | NA | NA |
| $t_{max}$（中央値） | h | 2.00 | 2.00 | NA | NA |

平均値は ANOVA により求めた。$t_{max}$ は中央値を表示した。

MR4 投与時のタクロリムスの $AUC_{0\text{-}\infty}$（幾何平均）は，プログラフ®カプセル投与時と比べて約 30%低かった。MR4 の徐放特性から予測されたとおり，MR4 投与時の $C_{max}$（幾何平均）はプログラフ®カプセル投与時と比べて低下した。$t_{max}$（中央値）及び $t_{1/2}$（算術平均）については両製剤で同様であった。

### (4) 安全性の結果

**表 2.7.6.3-3** に有害事象の一覧を示した。プログラフ®カプセル投与時の有害事象は 4/15 例（27%）であり，MR4 カプセル投与時の有害事象は 2/16 例（13%）であった。最も頻度の高い有害事象は頭痛及び鼻炎であり，すべて軽度であった。治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象は 3 例であり，プログラフ®カプセル投与後の頭痛，MR4 カプセル投与後の頭痛及び鼻出血であった。

いずれの製剤においても臨床検査値，バイタルサイン，理学的検査及び 12 誘導心電図には臨床的に重要な変動は認められなかった。また，本試験中に，重篤な有害事象あるいは有害事象の発現により治験薬投与の中止に至った被験者はなかった。

表 2.7.6.3-3　有害事象一覧

| 有害事象名 | 5 mg プログラフ®カプセル | 5 mg MR4 カプセル | 計 |
|---|---|---|---|
| 被験者数 | 15 | 16 | 16 |
| 全有害事象 | 4( 27%) | 2( 13%) | 5( 31%) |
| **身体全般** | **1(　7%)** | **0(　0%)** | **1(　6%)** |
| 事故による外傷 | 1(　7%) | 0(　0%) | 1(　6%) |
| **神経** | **1(　7%)** | **1(　6%)** | **2( 13%)** |
| 頭痛 | 1(　7%) | 1(　6%) | 2( 13%) |
| **呼吸器** | **3( 20%)** | **1(　6%)** | **3( 19%)** |
| 咳嗽増加 | 1(　7%) | 0(　0%) | 1(　6%) |
| 鼻出血 | 0(　0%) | 1(　6%) | 1(　6%) |
| 咽頭炎 | 1(　7%) | 0(　0%) | 1(　6%) |
| 鼻炎 | 2( 13%) | 0(　0%) | 2( 13%) |
| **尿生殖器** | **0(　0%)** | **1(　6%)** | **1(　6%)** |
| 排尿困難 | 0(　0%) | 1(　6%) | 1(　6%) |

COSTART，太字は器官分類を示す。

**結論**：

本試験では，MR4 カプセル 5 mg とプログラフ®カプセル 5 mg の単回投与時の生物薬剤学的プロファイル及び安全性プロファイルについて比較した。両製剤ともに忍容性は良好であり，MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時に認められた有害事象の性質，発現件数及び重症度は同程度であった。

MR4 カプセル投与時のタクロリムスの吸収の程度はプログラフ®カプセル投与時と比べて約 30%低下した。しかし，$t_{1/2}$ は両製剤間で同様であり，吸収後のタクロリムスの動態に差は認められなかった。

## 2.7.6.4　第 I 相 2 mg／日反復投与試験［FG-506-04-21］【海外】 ····· 5.3.1.1-4

**標題**：

健康成人白人男性を対象とした MR4 カプセルとプログラフ®カプセル（2 mg／日）の生物薬剤学的特性を比較する反復投与試験

**目的**：

健康成人白人男性を対象に，市販のタクロリムス 1 mg カプセル（プログラフ®カプセル）と MR4 の 1 mg カプセルを単回及び反復投与した際のタクロリムスの全血中濃度の経時変化を検討し，薬物動態を比較する。

**治験責任医師**：[redacted]

**治験実施施設**：[redacted]

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 第 I 相 |

**試験方法**：

**試験デザイン**

本試験は非盲検 2 剤 2 期クロスオーバーの反復経口投与試験であった。被験者を以下の 2 つの投与順序のいずれかに無作為化割付けした。

| | 被験者数 | 第 1 期 | | 第 2 期 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与（10 日間） | 休薬期間（14 日間） | 投与（10 日間） | 休薬期間(14 日間) |
| 順序 I | 8 | プログラフ®カプセル | － | MR4 カプセル | － |
| 順序 II | 8 | MR4 カプセル | － | プログラフ®カプセル | － |

**盲検の種類**

非盲検試験

**対照の種類**

なし

各期間において MR4 カプセル又はプログラフ®カプセルを 10 日間反復投与し，以下の時点に採血した。得られたデータに基づいて第 1 日と第 10 日における MR4 カプセルとプログラフ®カプセルの薬物動態を比較検討した。

第 1 日：投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，12.5，13，14，15，16，17，18，19，20，22，24 時間

第 3～9 日：投与前

第 10 日：投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，12.5，13，14，15，16，17，18，19，20，22，24，36，48，72，96，120，144 時間

安全性は，治験期間中に発現した有害事象，一般臨床検査の結果，理学的検査，心電図，及びバイタルサインに基づいて評価した。

**目標被験者数**：

16 例（少なくとも 12 例の試験終了者を確保する目的で設定した）

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

- 年齢 18～50 歳の健康白人男性で，BMI が 19～29 kg/m$^2$ の範囲内である者
- スクリーニング検査において異常所見がない者
- 臨床検査，心電図が正常範囲内であるか，臨床的に重要な異常値がない者
- 胸部 X 線検査において心肺に病状がない者
- 規則を遵守し，試験を完了できる者
- HIV，肝炎ウイルス，又は C 型肝炎が陰性である者
- 治験参加に文書で同意している者

**除外基準**

- 治験参加の 14 日以内に処方薬を使用した者
- 治験参加の 7 日以内にビタミン剤，鎮痛剤，制酸剤を含む OTC 薬を使用した者
- 治験参加の 30 日以内に代謝に影響を与える薬剤（バルビタール酸，フェノチアジン，シメチジン等）を使用した者
- タクロリムス製剤又は他の治験薬を入院日の 3 カ月以内（上市前の治験薬は 4 カ月以内）に使用した者
- 治験参加の 30 日以内に血液又は血漿を献血した者，又は治験参加の 12 カ月以内に 1100 mL 以上の献血をした者
- 1 週間あたり 28 unit 以上のアルコール（1 unit：ビール 約 240 mL，ワイン グラス 1 杯，蒸留酒 約 20 mL）を摂取する者，過去にアルコールの乱用が疑われる者，尿中薬物検査が陽性の者
- 1 日あたり 15 本以上の喫煙をする者
- 医学的，社会的，精神的状況において臨床的に特筆すべき点のある者
- 腎，肝，内分泌，腫瘍，胃腸，心臓において臨床的に重要な既往を持つ者，又は結核，癲癇，喘息，糖尿病，統合失調症，緑内障，頭部に高度の損傷の既往を持つ者

・ 治験参加の 4 週間以内にウイルス，細菌又は真菌への感染の既往を持つ者
・ 治験参加の 4 週間以内に急性症状を発現した者

**用量及び投与方法**：

プログラフ®カプセルは，各試験期間において 10 日間 1 mg（1×1 mg カプセル）を 1 日 2 回 12 時間間隔で投与した。MR4 カプセルは，各試験期間において 10 日間 2 mg（2 ×1 mg カプセル）を 1 日 1 回投与した。

治験薬は 200 mL の水とともに立位にて投与した。治験薬の投与 2 時間前後は絶食及び摂水禁止とした。また，治験責任医師からの指示がない限り，治験薬の投与後 2 時間は臥位の姿勢を禁止した。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

各被験者は 2 つの試験期間それぞれの投与開始前日 16:00 に来院し，第 11 日（プログラフ®カプセルでは最終投与の 24 時間後，MR4 カプセルでは最終投与（第 10 日）の 36 時間後の薬物動態測定用採血）まで入院することとした。第 12～16 日までは最終投与後 48，72，96，120，144 時間の採血のために通院することとした。また，2 つの試験期間の投与と投与の間隔（休薬期間）は 14 日以上とし，期間 1 の第 24 日を期間 2 の入院日とした。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル 1 mg カプセル：703404K

**評価基準**：

<u>薬物動態</u>

全血中タクロリムス濃度測定のため採血し，薬物動態データの要約統計量を求めた。第 1 日及び第 10 日の $AUC_{0\text{-}24}$，$C_{max}$，$C_{min}$，$t_{1/2}$，$RA_1$（AUC に基づく蓄積率）及び $RA_2$（$C_{max}$ に基づく蓄積率）について分散分析を行った。各製剤の薬物動態パラメータについて，プログラフ®カプセルに対する MR4 カプセルの幾何平均比及びその 90%CI を算出した。$t_{max}$ についてはノンパラメトリックな解析を行った。すなわち第 1 日及び第 10 日における中央値の差及びその 90%CI を算出した。

<u>安全性</u>

有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，及び理学的検査に基づいて評価した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」「判定不能」の 6 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

### (1) 被験者の内訳

症例の内訳を**表 2.7.6.4-1** に示した。

**表 2.7.6.4-1　症例の内訳**

| | |
|---|---|
| 登録例数 | 16 例 |
| MR4 カプセル投与完了例数 | 15 例† |
| プログラフ®カプセル投与完了例数 | 15 例‡ |
| 両製剤投与完了例数 | 14 例 |
| 薬物動態解析対象例数 | 14 例 |

†：症例番号 12 については，第 1 期で MR4 カプセルが投与されたが，白血球増加のため第 2 期の投与開始 1 日前に試験が中止された。本事象と治験薬との関連性は否定された。

‡：症例番号 16 については，第 1 期でプログラフ®カプセルが投与されたが，第 2 期の投与開始前日のアルコール検査が陽性であったため，投与前に試験が中止された。

### (2) 人口統計学的特性

主要な人口統計学的特性を**表 2.7.6.4-2** に示した。両製剤投与時において，年齢，体重，身長，BMI はほぼ同様であった。

**表 2.7.6.4-2　人口統計学的特性**

| | 年齢<br>（歳） | 体重<br>(kg) | 身長<br>(cm) | BMI<br>($kg/m^2$) |
|---|---|---|---|---|
| MR4 カプセル<br>2 × 1 mg 1 日 1 回　（n=15） | 32 (7.1) | 73.1 (7.69) | 177 (4.5) | 23.3 (2.20) |
| プログラフ®カプセル<br>1 × 1 mg 1 日 2 回　（n=15） | 32 (7.2) | 72.0 (6.72) | 178 (5.4) | 22.8 (2.10) |

算術平均（SD），n：被験者数

### (3) 薬物動態

第 1 日の MR4 カプセルとプログラフ®カプセルの全血中タクロリムス濃度推移を**図 2.7.6.4-1** に，第 10 日の MR4 カプセルとプログラフ®投与時の全血中タクロリムス濃度推移を**図 2.7.6.4-2** に示した。また，MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の薬物動態結果パラメータの要約を**表 2.7.6.4-3** に示し，薬物動態パラメータの統計解析結果を**表 2.7.6.4-4** に示した。

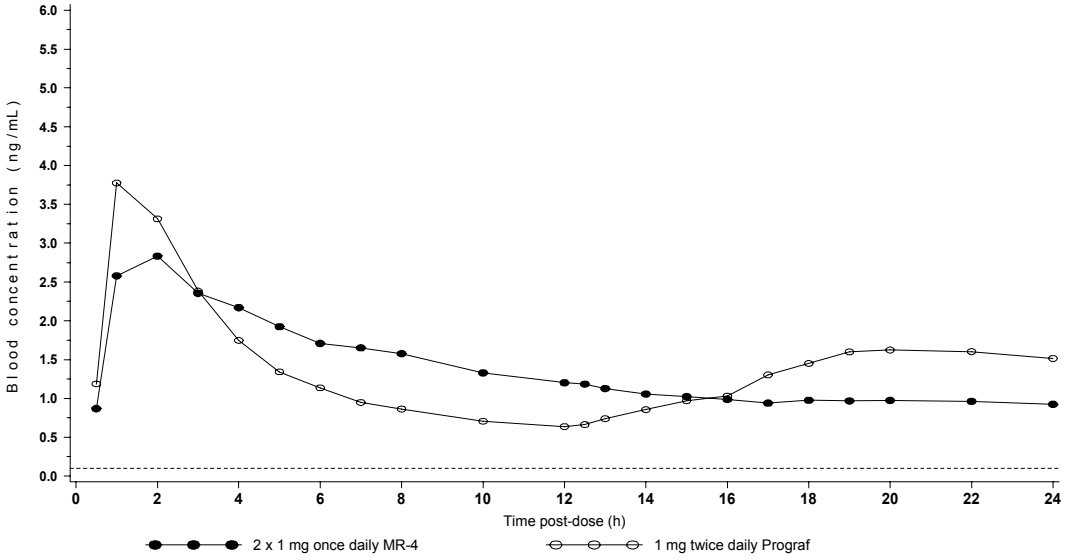



図 2.7.6.4-1　投与初日の MR4 カプセルとプログラフ®カプセル投与後の全血中タクロリムス濃度の推移

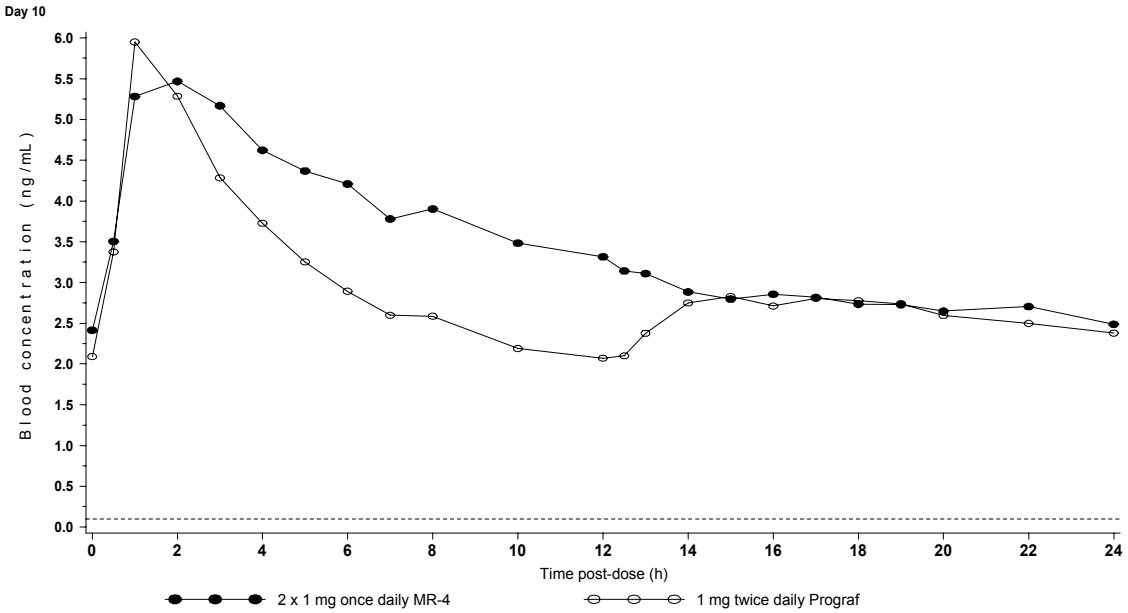



図 2.7.6.4-2　第 10 日の MR4 カプセルとプログラフ®カプセル投与後の全血中タクロリムス濃度の推移

表 2.7.6.4-3　MR4 カプセルとプログラフ®カプセル投与時の薬物動態結果パラメータの要約

| パラメータ | MR4 カプセル 2 × 1 mg 1 日 1 回 | | プログラフ®カプセル 1 × 1 mg 1 日 2 回 | |
|---|---|---|---|---|
| | 第 1 日(n=14) | 第 10 日(n=14) | 第 1 日(n=14) | 第 10 日(n=14) |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL) | 33.7 (39.0) | 83.7 (35.2) | 33.4 (35.5) | 70.7 (46.3) |
| $AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL) | NA | NA | 17.7 (33.4) | 39.0 (47.8) |
| $AUC_{12\text{-}24}$ (ng·h/mL) | NA | NA | 15.4 (41.7) | 31.4 (45.1) |
| $C_{max\ (0\text{-}24\ h)}$ (ng/mL) | 2.99 (39.1) | 5.76 (37.6) | 3.94 (28.7) | 6.13 (39.4) |
| $C_{max\ (0\text{-}12\ h)}$ (ng/mL) | NA | NA | 3.94 (28.7) | 6.13 (39.4) |
| $C_{max\ (12\text{-}24\ h)}$ (ng/mL) | NA | NA | 1.92 (40.3) | 3.15 (43.9) |
| $t_{max\ (0\text{-}24\ h)}$† (h) | 2.00 (1.00-3.00) | 2.00 (1.00-5.00) | 1.00 (1.00-3.00) | 1.00 (1.00-2.00) |
| $t_{max\ (0\text{-}12\ h)}$† (h) | NA | NA | 1.00 (1.00-3.00) | 1.00 (1.00-2.00) |
| $t_{max\ (12\text{-}24\ h)}$† (h) | NA | NA | 21.0 (15.0-23.8) | 16.0 (14.0-24.0) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 0.923 (52.0) | 2.49 (37.2) | 1.52 (41.9) | 2.38 (52.0) |
| $t_{½}$ (h) | NA | 40.9 (12.6) | NA | 40.8 (13.4) |
| $RA_1$ | 2.49 (19.4) | | 2.20 (24.9) | |
| $RA_2$ | 1.93 (27.9) | | 1.56 (24.0) | |

ANOVA により算出した幾何平均値（CV%）

†：中央値（最小値-最大値），NA = Not applicable

表 2.7.6.4-4　薬物動態パラメータの統計解析結果

| 薬物動態パラメータ | 投与日 | 幾何平均比（MR4 カプセル／プログラフ®カプセル） | 90%CI | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 下限 | 上限 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ | 1 | 1.01 | 0.90 | 1.13 |
| | 10 | 1.18 | 1.09 | 1.29 |
| $C_{max\ (0\text{-}24\ h)}$ | 1 | 0.76 | 0.66 | 0.87 |
| | 10 | 0.94 | 0.87 | 1.02 |
| $C_{min\ (24\ h)}$ | 1 | 0.61 | 0.52 | 0.71 |
| | 10 | 1.05 | 0.94 | 1.17 |
| $t_{max(0\text{-}24\ h)}$† | 1 | 0.500 | 0 | 1.00 |
| | 10 | 0.975 | 0 | 1.50 |
| $t_{½}$ | 10 | 1.00 | 0.97 | 1.04 |
| $RA_1$ | 10 | 1.13 | 0.97 | 1.31 |
| $RA_2$ | 10 | 1.24 | 1.07 | 1.44 |

†：中央値の比と 90%CI を示した。

(4) 安全性

有害事象の要約を**表 2.7.6.4-5** に示した。また，治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧を**表 2.7.6.4-6** に示した。

有害事象はプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与のそれぞれで 13 例（86.7%）に 33 件，10 例（66.7%）に 40 件発現した。また，治験薬との関連性が否定できない有害事象は，プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与のそれぞれで 11 例（73.3%）に 16 件，10 例（66.7%）に 16 件発現した。MedDRA の器官別大分類において最も頻度が高かった治験薬との関連性が否定できない有害事象は胃腸障害であり，鼓腸（8 件），腹痛（6 件），軟便（3 件），下痢（2 件），変色便（2 件）が発現した。その他，治験薬との関連性が否定できない複数件発現した有害事象として，疲労が 3 件発現した。これらを含めて重篤な有害事象はなく，プログラフ®カプセルあるいは MR4 カプセルを反復経口投与したときの安全性プロファイルはすべての被験者において許容できるものであった。本試験中，12 誘導心電図について臨床的に有意，あるいは治験薬投与に起因する変動はなかった。また，バイタルサイン及び理学的検査においても治験薬投与に起因する変動は認められなかった。両製剤とも第 11 日（最終投与の翌日）に平均 ALT 値がわずかに増加したが，試験終了時検査では投与開始前値まで回復していた。また，両製剤とも第 5 日及び第 11 日に総 WBC 数，血小板数及び好中球数の平均値が投与前値より低下した。これらの低下傾向は治験薬投与との関連性が考えられるが，変動の程度は臨床的に重要ではなかった。

**表 2.7.6.4-5　有害事象の要約**

| | 有害事象<br>発現例数[%]<br>（全事象） | 程度ごとの有害事象発現例数<br>（全事象） | 関連性が否定できない有害事象*<br>発現例数[%] | 程度ごとの関連性が否定できない有害事象*<br>発現例数[%] |
|---|---|---|---|---|
| MR4 カプセル 2 × 1 mg<br>1 日 1 回 (n=15) | 10 [66.7%] | 軽度 35<br>中等度 4<br>高度 0<br>NA 1<br>合計 40 | 10 [66.7%] | 軽度 16<br>中等度 0<br>高度 0<br>合計 16 |
| プログラフ®カプセル 1 ×1 mg<br>1 日 2 回(n=15) | 13 [86.7%] | 軽度 28<br>中等度 5<br>高度 0<br>合計 33 | 11 [73.3%] | 軽度 15<br>中等度 1<br>高度 0<br>合計 16 |

*：「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

表 2.7.6.4-6　治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧

| | 有害事象発現件数［例数］ | |
|---|---|---|
| MedDRA 基本語 | MR4 カプセル<br>2 × 1 mg 1 日 1 回<br>(n=15) | プログラフ®カプセル<br>1 × 1 mg 1 日 2 回<br>(n=15) |
| 鼓腸 | 4 [4] | 4 [4] |
| 腹痛 NOS | 3 [3] | 3 [3] |
| 軟便 | 2 [1] | 1 [1] |
| 下痢 NOS | 1 [1] | 1 [1] |
| 変色便 | 2 [2] | |
| 疲労 | 1 [1] | 2 [2] |
| 食欲不振 | 1 [1] | |
| 食欲亢進 NOS | | 1 [1] |
| 筋痙攣 | | 1 [1] |
| 筋痛 | | 1 [1] |
| 錯感覚 NEC | | 1 [1] |
| 感覚消失 | 1 [1] | |
| 霧視 | 1 [1] | |
| 気分動揺 | | 1 [1] |
| **合計** | 16 [10] | 16 [11] |

*:「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

NOS = Not otherwise specified, NEC = Not elsewhere classified

**結論**：

- 両製剤とも午前投与ではタクロリムスは速やかに吸収され，$t_{max}$ の中央値はプログラフ®カプセルは 1 時間，MR4 カプセルは 2 時間であった。
- プログラフ®カプセルの午後投与では，タクロリムスの吸収速度は顕著に低下し，$t_{max}$ は遅延した。吸収速度の低下により，$C_{max}$ は午前投与と比較すると約 50%低下した。しかし，投与初日のプログラフ®カプセルと MR4 カプセルの $AUC_{0-24}$ は同等であった。
- 最終相の平均消失半減期は MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルとも約 41 時間であり，消失速度は両製剤間で類似していた。
- プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの $AUC_{0-24}$（幾何平均）は，10 日間の反復投与によりそれぞれ約 2 倍及び 2.5 倍増加した。
- 第 10 日の定常状態において，MR4 カプセルの $AUC_{0-24}$（幾何平均）は，プログラフ®カプセルに比べ 18%高かった。
- 健康白人男性被験者に 1 日用量 2 mg でプログラフ®カプセル（1 日 2 回投与）あるいは MR4 カプセル（1 日 1 回投与）を反復経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

## 2.7.6.5　第 I 相反復投与試験（4 mg／日）［FG-506-04-25］【海外】 …… 5.3.1.1-5

**標題**：

健康成人男性を対象とした MR4 カプセルとプログラフ®カプセル（4 mg／日）の生物薬剤学的特性を比較する反復投与試験

**目的**：

主要目的

健康成人男性を対象に，タクロリムスの新規経口剤（MR4 カプセル）と既存の製剤（プログラフ®カプセル）を 1 日投与量 4 mg で単回及び反復投与した際のタクロリムスの生物薬剤学的特性を比較する。

副次的目的

健康成人男性を対象として，タクロリムスの新規経口製剤（MR4 カプセル）の安全性及び忍容性をより詳細に検討する。

**治験責任医師**：[redacted]

**治験実施施設**：[redacted]

**治験期間（年数）**：
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

**開発のフェーズ**：
第 I 相

**治験方法**：

治験デザイン

本試験は 2 剤 2 期クロスオーバーの反復経口投与試験であった。被験者を以下の 2 つのグループのいずれかに無作為化割付けした。

| | 第 1 期 | | 第 2 期 | |
|---|---|---|---|---|
| | 投与（10 日間） | 休薬期間（14 日間） | 投与（10 日間） | 休薬期間（14 日間） |
| グループ A | プログラフ®カプセル | － | MR4 カプセル | － |
| グループ B | MR4 カプセル | － | プログラフ®カプセル | － |

盲検の種類

非盲検試験

対照の種類

なし

各期間において MR4 カプセル又はプログラフ®カプセルを 10 日間反復投与し，以下の時点に採血した。得られたデータに基づいて第 1 日及び第 10 日における MR4 カプセルとプログラフ®カプセルの薬物動態を比較検討した。

第 1 日：投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，12.5，13，14，15，16，17，18，19，20，22，24 時間

第 3，6，9 日：投与前

第 10 日：投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，12.5，13，14，15，16，17，18，19，20，22，24，36，48，72，96，120，144 時間

安全性は，治験期間中に発現した有害事象，一般臨床検査の結果及びバイタルサインに基づいて評価した。

**目標被験者数**：

24 例（1 群あたり 12 例）

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

- 年齢 18～50 歳の健康白人男性で，BMI が 19～29 kg/m$^2$ の範囲内の者
- スクリーニング検査において異常所見がない者
- 臨床検査，心電図が正常範囲内であるか，臨床的に重要な異常値がない者
- 規則を遵守し，試験完了が可能である者
- HIV，肝炎ウイルス，又は C 型肝炎が陰性の者
- 治験参加に文書で同意している者

**除外基準**

- 医学的，社会的，精神的状況において臨床的に特筆すべき点のある者
- 腎，肝，内分泌，腫瘍，胃腸，心臓において臨床的に重要な既往を持つ者，又は結核，癲癇，喘息，糖尿病，統合失調症，緑内障，頭部に高度損傷の既往を持つ者
- 治験参加の 4 週間以内にウイルス，細菌又は真菌への感染の既往を持つ者
- 治験参加の 4 週間以内に急性症状を発現した者
- 1 週間あたり 28 unit 以上のアルコール（1 unit：ビール 約 240 mL，ワイン グラス 1 杯，蒸留酒 約 20 mL）を摂取した者，過去にアルコールの乱用が疑われる者，尿中薬物検査が陽性の者
- アルコール飲料又はカフェイン含有飲料を治験参加の 48 時間以内に摂取した者，又はグレープフルーツジュースを治験参加の 7 日以内に摂取した者
- 治験参加の 14 日以内に処方薬を使用した者
- 治験薬投与の 12 カ月以内に免疫抑制剤の投与を含む治験に参加した者

・ ビタミン剤，鎮痛剤，制酸剤，セイヨウオトギリソウを含むOTC薬を治験薬投与の7日以内に使用した者
・ 代謝に影響を与える薬剤（バルビタール酸，フェノチアジン，シメチジン等）を治験薬投与の30日以内に使用した者
・ タクロリムス製剤又は他の治験薬を入院日の3カ月以内（上市前の治験薬は4カ月以内）に使用した者
・ 治験参加の30日以内に血液又は血漿を献血した者，又は治験参加の12カ月以内に1050 mL以上の献血をした者
・ 1日15本以上の喫煙をする者

**用量及び投与方法**：

プログラフ®カプセルは，各期間において第1日より第10日まで2 mg（1 mgを2カプセル）を1日2回12時間間隔で投与した。MR4カプセルは，各期間において第1日より第10日まで4 mg（1 mgを4カプセル）を1日1回投与した。

治験薬は200 mLの水とともに立位で投与した。治験薬の投与前後の2時間は絶食及び摂水禁止とした。また，治験責任医師からの指示がない限り，治験薬投与後2時間は臥位の姿勢を禁止した。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

スクリーニング検査を第1期開始日の3週間前に実施した。各被験者は2つの試験期間それぞれの投与開始前日の16時に来院し，第12日（プログラフ®カプセルでは第12日／最終投与日の36時間後，MR4カプセルでは最終投与の48時間後の薬物動態測定用採血）まで入院することとした。第13～16日までは最終投与後72，96，120，144時間の採血のために通院することとした。また，2つの試験期間の投与と投与の間隔（休薬期間）は14日以上とし，第1期の第24日を第2期の投与開始前日として再入院することとした。

**治験薬のロット番号**：

MR4カプセル：1 mgカプセル　703404K

**評価基準**：

<u>薬物動態</u>

タクロリムス濃度測定のため採血した。

<u>安全性</u>

有害事象，バイタルサイン，12誘導心電図，臨床検査及び理学的検査に基づいて評価した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」「判定不能」の6段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

**統計手法**：

人口統計学的特性，有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査及び薬物動態データの要約統計量を求めた。

$AUC_{0\text{-}24}$，$C_{max}$，$C_{min}$ 及び $t_{1/2}$ については，第 1 日及び第 10 日の値について分散分析を行った。これらのパラメータに関してはプログラフ®カプセルに対する MR4 カプセルの幾何平均比とその 90%CI を算出した。また，$t_{max}$ については，ノンパラメトリックな解析を行った。すなわち第 1 日及び第 10 日における両製剤間の中央値の比及びその 90%CI を算出した。

### (1) 被験者の内訳

症例の内訳を**表 2.7.6.5-1** に示した。

**表 2.7.6.5-1　症例の内訳**

| | |
|---|---|
| 登録例数 | 25 例 |
| 完了例数 | 24 例† |
| 薬物動態解析対象例数 | 24 例 |
| 安全性解析対象例数 | 25 例 |

†：症例番号 18 については，投与前に認められていた真菌症のため，第 1 期第 1 日の MR4 カプセル投与後に試験を中止した。

### (2) 人口統計学的特性

主要な人口統計学的特性を**表 2.7.6.5-2** に示した。

**表 2.7.6.5-2　人口統計学的特性**

| | 年齢<br>（歳） | 体重<br>(kg) | 身長<br>(cm) | BMI<br>($kg/m^2$) |
|---|---|---|---|---|
| MR4 カプセル<br>4 mg 1 日 1 回 (n=25) | 35<br>[8.8] | 73.4<br>[10.52] | 174<br>[7.3] | 24.2<br>[2.80] |
| プログラフ®カプセル<br>2 mg 1 日 2 回(n=24) | 35<br>[8.9] | 73.4<br>[10.75] | 174<br>[7.5] | 24.2<br>[2.86] |

算術平均[SD]，n=被験者数

### (3) 薬物動態

第 1 日の MR4 カプセルとプログラフ®カプセル投与後の全血中タクロリムス濃度推移を**図 2.7.6.5-1** に，第 10 日の MR4 カプセルとプログラフ®カプセル投与後の全血中タクロリムス濃度推移を**図 2.7.6.5-2** に示した。MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の薬物動態結果パラメータの要約を**表 2.7.6.5-3** に示し，薬物動態パラメータの統計解析結果を**表 2.7.6.5-4** に示した。また，第 10 日の MR4 カプセルとプログラフ®カプセルの $AUC_{0\text{-}24}$ と最終投与後 24 時間の全血中タクロリムス濃度（トラフ濃度）との関係をそれぞれ**図 2.7.6.5-3**，**図 2.7.6.5-4** に示した。

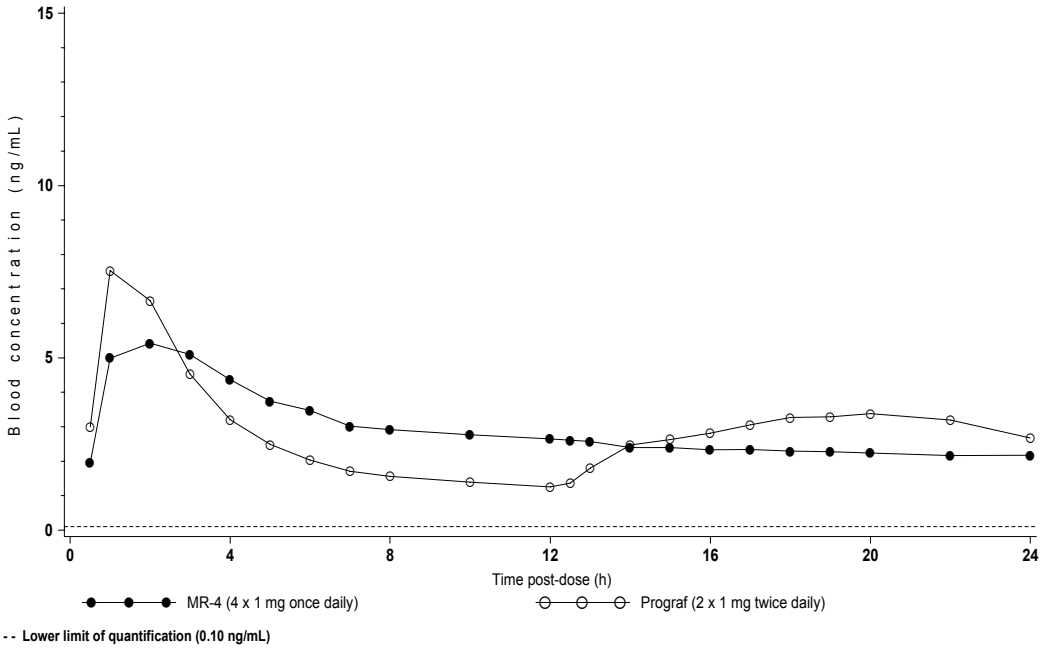



図 2.7.6.5-1　第 1 日の MR4 カプセルとプログラフ®カプセル投与後の全血中タクロリムス濃度の推移

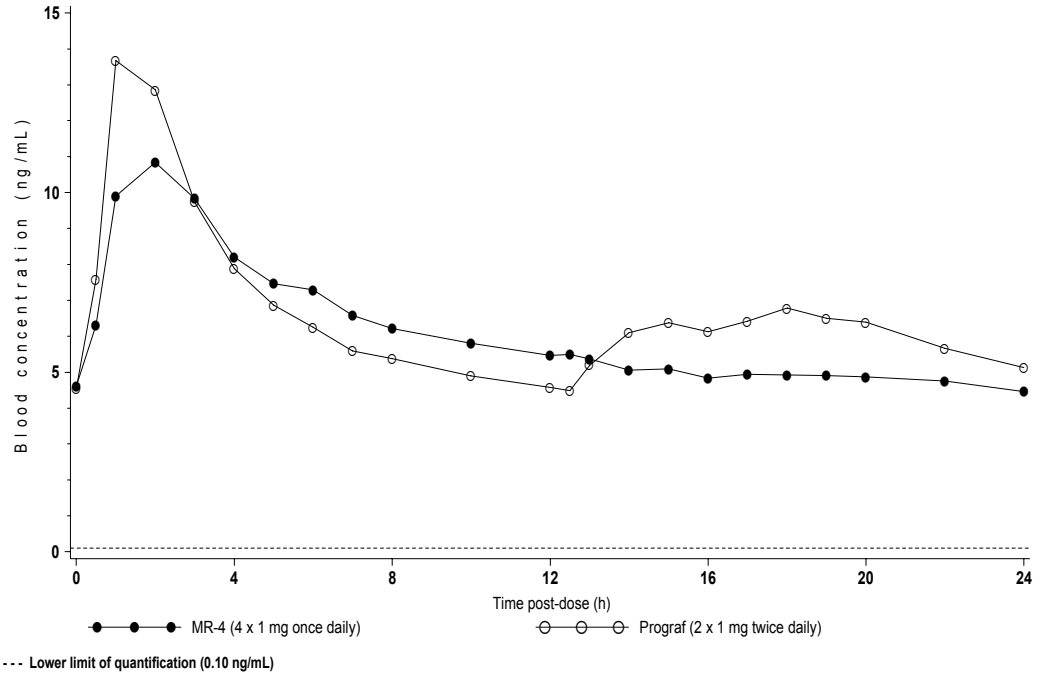



図 2.7.6.5-2　第 10 日の MR4 カプセルとプログラフ®カプセル投与後の全血中タクロリムス濃度の推移

表 2.7.6.5-3　MR4 カプセルとプログラフ®カプセル投与時の薬物動態結果パラメータの要約

| | MR4 カプセル 4 mg 1 日 1 回 | | プログラフ®カプセル 2 mg 1 日 2 回 | |
|---|---|---|---|---|
| パラメータ | 第 1 日 (n=24) | 第 10 日 (n=24) | 第 1 日 (n=24) | 第 10 日 (n=24) |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL) | 71.2 (30.4) | 148 (32.9) | 70.1 (36.1) | 160 (34.6) |
| $AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL) | NA | NA | 35.1 (40.2) | 87.3 (36.2) |
| $AUC_{12\text{-}24}$ (ng·h/mL) | NA | NA | 34.7 (35.2) | 72.2 (33.4) |
| $C_{max\ (0\text{-}24\ h)}$ (ng/mL) | 5.80 (36.3) | 11.1 (31.6) | 8.68 (40.0) | 14.9 (32.7) |
| $C_{max\ (0\text{-}12\ h)}$ (ng/mL) | NA | NA | 8.68 (40.0) | 14.9 (32.7) |
| $C_{max\ (12\text{-}24\ h)}$ (ng/mL) | NA | NA | 3.90 (30.6) | 7.65 (26.8) |
| $t_{max\ (0\text{-}24\ h)}$† (h) | 2.00 (1.00-5.02) | 2.00 (1.00-3.00) | 1.00 (0.517-2.00) | 1.00 (1.00-2.00) |
| $t_{max\ (0\text{-}12\ h)}$† (h) | NA | NA | 1.00 (0.517-2.00) | 1.00 (1.00-2.00) |
| $t_{max\ (12\text{-}24\ h)}$† (h) | NA | NA | 7.00 (2.00-12.0) | 5.00 (1.00-8.00) |
| $C_{min(24\ h)}$ (ng/mL) | 2.17 (35.5) | 4.46 (33.3) | 2.67 (40.7) | 5.13 (39.9) |
| $t_{1/2}$ (h) | NA | 37.8 (8.78) | NA | 37.6 (9.53) |
| $RA_1$ | 2.08 (28.3) | | 2.27 (21.0) | |
| $RA_2$ | 1.91 (36.7) | | 1.72 (29.4) | |

ANOVA により算出した幾何平均値（CV%），†：中央値（最小値-最大値），n = 被験者数，
NA = Not applicable
0-12 h：パラメータの 0-12 時間における値，12-24 h：パラメータの 12-24 時間における値，
0-24 h：パラメータの 0-24 時間における値

表 2.7.6.5-4　薬物動態パラメータの統計解析結果

| 薬物動態パラメータ パラメータ | 投与日 | 幾何平均の比 （MR4 カプセル/プログラフ®カプセル） | 90%CI 下限 | 90%CI 上限 |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$ | 1 | 1.02 | 0.91 | 1.13 |
| | 10 | 0.93 | 0.87 | 0.99 |
| $C_{max\ (0\text{-}24\ h)}$ | 1 | 0.67 | 0.59 | 0.75 |
| | 10 | 0.74 | 0.69 | 0.80 |
| $C_{min}$ | 1 | 0.81 | 0.72 | 0.92 |
| | 10 | 0.87 | 0.81 | 0.94 |
| $t_{max(0\text{-}24\ h)}$† | 1 | 1.00 | 0.500 | 1.00 |
| | 10 | 0.500 | 0 | 0.500 |
| t½ | 10 | 1.00 | 0.98 | 1.03 |

†：中央値の比と 90%CI を示した。
0-12 h：パラメータの 0-12 時間における値，12-24 h：パラメータの 12-24 時間における値，
0-24 h：パラメータの 0-24 時間における値

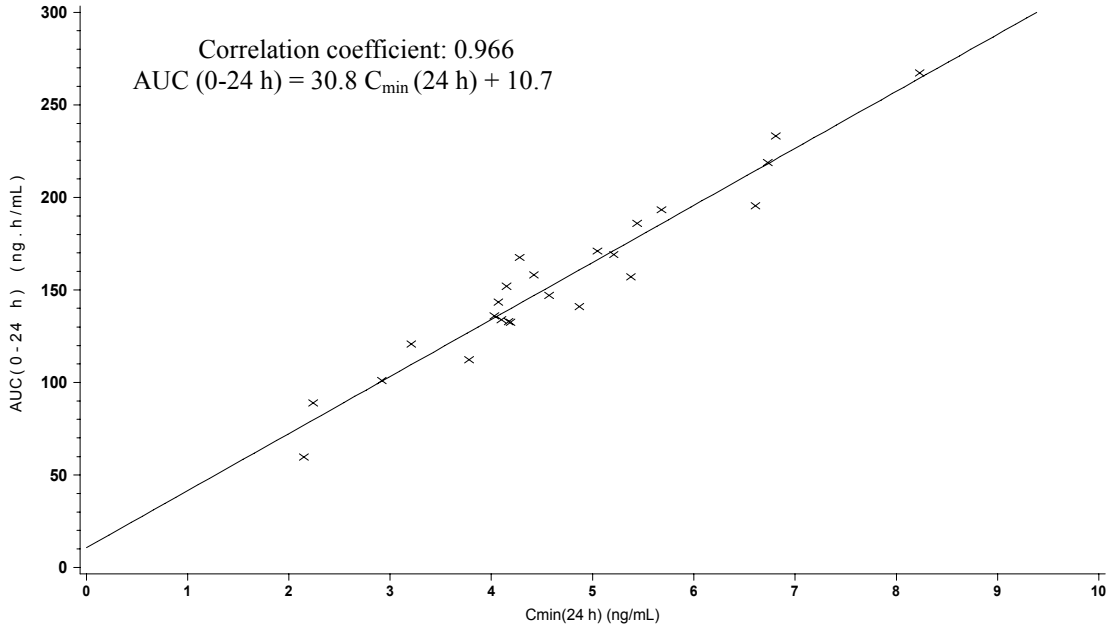



図 2.7.6.5-3　第 10 日の MR4 カプセルの $AUC_{0-24}$ と最終投与後 24 時間の $C_{min}$ との関係

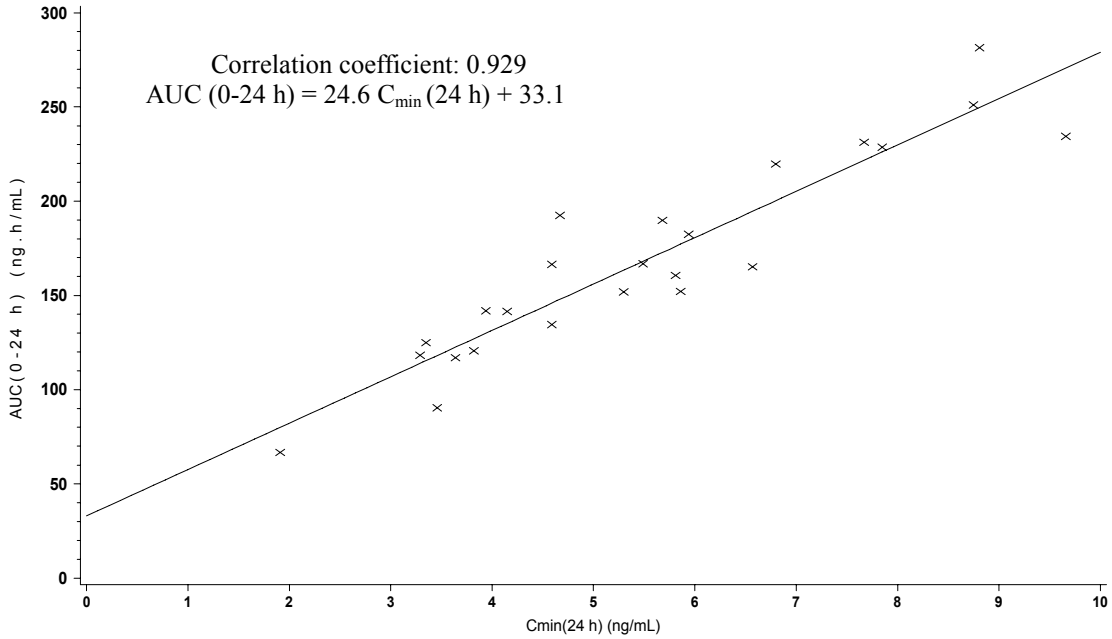



図 2.7.6.5-4　第 10 日のプログラフ®カプセルの $AUC_{0-24}$ と最終投与後 24 時間の $C_{min}$ との関係

### (4) 安全性

有害事象の要約を**表 2.7.6.5-5** に示した。また，治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧を**表 2.7.6.5-6** に示した。

有害事象はプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与のそれぞれで 17 例（70.8%）に 53 件，16 例（64.0%）に 35 件発現した。また，治験薬との関連性が否定できない有害事象は，プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与のそれぞれで 7 例（29.2%）に 13 件，10 例（40.0%）

に 12 件発現した。治験薬との関連性が否定できない複数件発現した有害事象として，咽喉痛（6 件），下痢（4 件），食欲不振（2 件）が発現した。これらを含めて重篤な有害事象はなく，プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルを反復経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。タクロリムス投与との関連性が否定されなかった有害事象の発現頻度は全体的に低く，有害事象の大半が消化管障害であった。本試験中，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床試験及び理学的検査において臨床的に問題となる変動，あるいは治験薬投与に起因する変動は認められなかった。

表 2.7.6.5-5　有害事象の要約

| | 有害事象<br>発現例数[%]<br>（全事象） | 程度ごとの有害事象発現例数<br>（全事象） | | 関連性が否定できない有害事象*<br>発現例数[%] | 程度ごとの関連性が否定できない有害事象*<br>発現例数[%] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MR4 カプセル<br>4 mg 1 日 1 回<br>(n=25) | 16 [64.0%] | 軽度<br>中等度<br>高度<br>合計 | 32<br>3<br>0<br>35 | 10 [40.0%] | 軽度<br>中等度<br>高度<br>合計 | 12<br>0<br>0<br>12 |
| プログラフ®カプセル<br>1 mg 1 日 2 回<br>(n=24) | 17 [70.8%] | 軽度<br>中等度<br>高度<br>合計 | 41<br>12<br>0<br>53 | 7 [29.2%] | 軽度<br>中等度<br>高度<br>合計 | 10<br>3<br>0<br>13 |

*：「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

表 2.7.6.5-6　治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧

| | 有害事象発現件数［例数］ | |
|---|---|---|
| MedDRA 基本語 | MR4 カプセル<br>4 mg 1 日 1 回<br>(n=25) | プログラフ®カプセル<br>2 mg 1 日 2 回<br>(n=24) |
| 咽喉痛 NOS | 4 [4] | 2 [2] |
| 下痢 NOS | 2 [2] | 2 [2] |
| 食欲不振 | 1 [1] | 1 [1] |
| 皮膚炎 NOS | 1 [1] | 0 |
| 上腹部痛 | 1 [1] | 0 |
| 排便回数増加 | 0 | 1 [1] |
| 軟便 | 1 [1] | 0 |
| 悪心 | 0 | 1 [1] |
| 嘔吐 NOS | 0 | 1 [1] |
| 毛包炎 | 0 | 1 [1] |
| 鼻咽頭炎 | 1 [1] | 0 |
| 上気道感染 NOS | 1 [1] | 0 |
| リンパ節症 | 0 | 1 [1] |
| 疲労 | 0 | 1 [1] |
| 気力低下 | 0 | 1 [1] |
| 斑状皮疹 | 0 | 1 [1] |
| **合計** | **12 [10]** | **13 [7]** |

*：「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

NOS = Not otherwise specified

**結論**：

- 第 1 日の全身曝露量（$AUC_{0-24}$）は両製剤間で同等であった。また，第 10 日の定常状態においても，プログラフ®カプセルと MR4 カプセル投与時の $AUC_{0-24}$ の幾何平均比の 90%CI は，同等の目安である 80%～125%内に含まれており，$AUC_{0-24}$ は同等であった。
- プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの 10 日間の反復投与の結果，第 1 日に比べ $AUC_{0-24}$ 及び $C_{max}$ はともに約 2 倍に増加した。
- 両製剤ともに，午前投与ではタクロリムスは迅速に吸収され，$t_{max}$（中央値）は，プログラフ®カプセルが 1 時間，MR4 カプセルが 2 時間であった。
- プログラフ®カプセルの午後投与では，タクロリムスの吸収速度及び吸収量は低下し，午前投与後の定常状態と比較すると，AUC 及び $C_{max}$ はそれぞれ 17%及び 50%低下した。
- 両製剤ともに，$C_{min}$（投与 24 時間後）と $AUC_{0-24}$ との相関性は高かった。
- 消失動態は両製剤間で類似しており，最終相の平均消失半減期は MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルとも約 38 時間であった。
- 患者を対象に MR4 カプセルのより詳細な薬物動態評価を行うことは可能であると考えられた。
- 健康白人男性被験者に 1 日用量 4 mg でプログラフ®カプセル（1 日 2 回投与）あるいは MR4 カプセル（1 日 1 回）を反復経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

## 2.7.6.6　第 I 相単回投与試験（3 mg）［FJ-506E-0001］【国内】 ····· 5.3.1.1-6

**標題**：

MR4 カプセルの健康成人を対象とした薬物動態試験

**目的**：

日本人健康成人男性を対象に MR4 カプセル単回経口投与時の薬物動態を検討し，本試験結果と白人健康成人男性を対象に実施された薬物動態比較試験結果から，日本人と白人における MR4 カプセルの薬物動態を比較する。本試験は，日本人腎移植患者を対象とした薬物動態試験の用法・用量設定を目的とした予備試験として実施する。

**治験責任医師**：[redacted]

**治験実施施設**：[redacted]

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 第 I 相 |

**試験方法**：

健康成人男性を対象に，治験薬（MR4 カプセル 3 mg）を空腹時に経口投与する。薬物動態評価としては，治験薬投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，14，18，24，36，48，72，96，120 時間後の全血中タクロリムス濃度を測定し，その実測値に基づく薬物動態パラメータを算出する。安全性評価としては，有害事象の有無，程度，治験薬との関連性等を評価する。

**目標被験者数**：

20 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

<u>選択基準</u>

スクリーニング検査の実施に先立ち本人から文書による同意が得られており，スクリーニング検査において下記基準に照らし適当と判断された日本人健康成人男性

(1)年齢（同意取得時）：20 歳以上，45 歳未満

(2)体重：50 kg 以上，85 kg 以下

(3)BMI (Body Mass Index)*：17.6 以上，26.4 未満　*：BMI＝体重(kg)÷(身長(m))$^2$ で算出

**除外基準**

(1) 薬物動態評価上の観点からの基準

① プログラフ®カプセル，プログラフ®顆粒及びプログラフ®注射液の投薬をスクリーニング検査開始前 30 日以内に受けた者

② 長期（3 年以上）海外居住からの帰国が，スクリーニング検査開始前 24 週間以内の者

③ 喫煙者（スクリーニング検査開始前 1 年以内にタバコを吸ったことがある者）

④ 日常的な飲酒量が過度である者

(2) 安全性確保及び評価上の観点からの基準

① 薬物を長期間（4 週間以上）服用している者

② スクリーニング検査時の診察，臨床検査，理学的検査において下記基準に照らし本治験の対象として不適当と判断された者

なお，各種検査の基準範囲は実施施設の基準値とする。

i. 血液学的検査：基準値の上下限の±20%を逸脱する者。ただし，白血球数が基準値以内であれば分画の個々の値については問わない。

ii. 血液生化学的検査：

・AST（GOT），ALT（GPT），クレアチニン及び血清電解質において，基準値を逸脱する者

・上記以外の項目については，基準値の上下限の±20%を逸脱する者

ただし，下限値の逸脱が臨床的に問題ないと考えられるもの（AST，ALT，γ-GTP，総ビリルビン，直接ビリルビン）については，上限のみを設定する。

iii. 尿検査：臨床的に異常と判断された者

iv. 理学的検査及びその他の検査：臨床的に異常と判断された者

v. 複数の項目で基準域の±10%を超えて，それが臨床的に異常と判断された者

③ 薬物アレルギーの既往を有する者

④ 肝疾患（ウイルス性肝炎，薬物性肝障害等）の既往を有する者

⑤ 心疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈等）の既往を有する者

⑥ 呼吸器疾患（重篤な気管支喘息，慢性気管支炎等）の既往を有する者

⑦ 消化器系疾患（重篤な消化性潰瘍，逆流性食道炎等）の既往を有する者

⑧ 腎疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎等）の既往を有する者

⑨ 脳血管障害（脳梗塞等）の既往を有する者

⑩ 悪性腫瘍の既往を有する者

⑪ 内分泌系疾患（糖尿病等）の既往を有する者

⑫ 緑内障の既往を有する者

⑬ 活動性若しくは再発性の感染症（結核等）の既往を有する者

⑭ 治験期間中に過度の運動が避けられない者

(3) スクリーニング検査開始前 16 週間以内に他の治験又は市販後臨床試験において投薬された者，及び献血に参加した者

(4) その他，治験責任医師により不適当と判断された者

**用量及び投与方法**：

午前 9 時に，水 150 mL とともに各被験者に「MR4 カプセル 1 mg」を 3 カプセル空腹時に経口投与する。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

単回投与

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル：MIY3001B/709520K（製剤ロット/包装ロット）

**評価基準**：

**安全性**

程度：(1)の判定基準を目安に 3 段階で判定した。

重篤度：(2)の基準に従い判定した。

治験薬との関連性：被験者の状態，既往歴，併用療法，治験薬投与と発症との時間的関係を勘案して，(3)の有害事象と治験薬との関連性の 4 段階で判定し，1（あり），2（多分あり），3（可能性あり）を副作用として取り扱った。必要に応じて判定の根拠を症例報告書に記入した。

(1) 有害事象の程度

随伴症状の程度は以下の判断基準を目安に 3 段階で判定した。

1. 軽　度：容易に我慢でき，不快さが極小で日常生活に支障がない程度
2. 中等度：不快で日常生活に支障を来す程度
3. 高　度：通常の日常生活を不可能にする程度

血圧，脈拍数，体温，呼吸数，心電図及び臨床検査値の異常変動の程度は，「医薬品等の副作用の重篤度分類」(1992 年 6 月 29 日薬安第 80 号) のグレードを目安として判定した。ただし，「医薬品等の副作用の重篤度分類」にない項目の程度は判定しなかった。

1. 軽　度：グレード 1
2. 中等度：グレード 2
3. 高　度：グレード 3

(2) 有害事象の重篤度

1)重篤ではない

2)重篤

①死亡

②死亡につながるおそれのあるもの

③治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの

④障害

⑤障害につながるおそれのあるもの

⑥①から⑤に準じて重篤であるもの

⑦後世代における先天性の疾病又は異常

(3) 有害事象と治験薬との関連性

1. あり（関連あり） 2. 多分あり（おそらく関連あり） 3. 可能性あり（関連あるかもしれない） 4. なし（関連なし）

<u>薬物動態</u>

測定精度管理基準を満たした濃度データについて，更なる取り扱い基準を以下に記載した。解析対象から除く場合はその理由を解析結果報告書に明記した。

(1) 全血中タクロリムス濃度推移において，ある時点の濃度が薬物速度論的に明らかに異常値と判断できる場合は，その値を欠損値と見なし消失速度定数の算出からは当該欠損値を除く。欠損値が最終濃度測定時点の場合はその前の時点を最終濃度測定時点 t として $AUC_{0\text{-}t}$ を求め，$AUC_{0\text{-}\infty}$を算出する。また，$AUC_{0\text{-}120}$ を求める場合は当該濃度データを無視して算出する。

(2) 異常値を除くことにより薬物動態パラメータ（後述）が算出不能になったり，あるいはパラメータに大きな誤差が見込まれる場合はパラメータの集計から当該パラメータ値を除く。また，被験者の途中脱落でデータに欠損が生じた場合は，当該被験者のすべてのデータを解析対象データから除く。

(3) 投与，採血などに関する技術的な誤りや逸脱が試験実施中に認められ，それが今回の薬物動態の評価に無視し得ない影響があると判断した場合は，当該被験者のすべてのデータを解析対象データから除く。

(4) 全血中タクロリムス濃度の平均値，標準偏差（SD）の算出の際には，定量限界下限未満の濃度を 0 値として扱う。

(5) その他，今回の薬物動態の評価に無視し得ない影響があると思われる事柄が認められた場合は，その程度に応じて解析対象データから除く。

**統計手法**：

<u>安全性解析</u>

有害事象及び副作用を集計した。

<u>薬物動態解析</u>

MR4 カプセルを日本人及び白人に 3 mg 単回経口投与したときの全血中タクロリムス濃度の類似性を，全血中タクロリムス濃度推移（算術平均値）の重ね合わせにより検討した。更に，MR4 カプセルを白人に投与したときの $t_{max}$ を除く薬物動態パラメータに関して日本人に投与したときのパラメータの幾何平均比の 90%CI を算出し，類似性の目安とした。$t_{max}$ については，Wilcoxon 検定により有意水準 5%の有意差検定を行った。$t_{max}$ を除く薬物動態パラメータについては自然対数に変換後に解析し，幾何平均値も算出した。統計解析は Statistical Application

Software (SAS®) (version 6.12，SAS Institute Japan)を用いて行った。

MR4 カプセルを白人に 3 mg 投与したときの全血中タクロリムス濃度及び薬物動態パラメータは，“REPLICATE STUDY DESIGN BIOPHARMACEUTICS STUDY OF ORAL TACROLIMUS DOSAGE FORMS (1 MG CAPSULE) IN HEALTHY MALE VOLUNTEERS (Protocol No. [redacted]-0-077)”から収集した。

(1) 被験者の内訳

図 2.7.6.6-1 に被験者構成を示した。

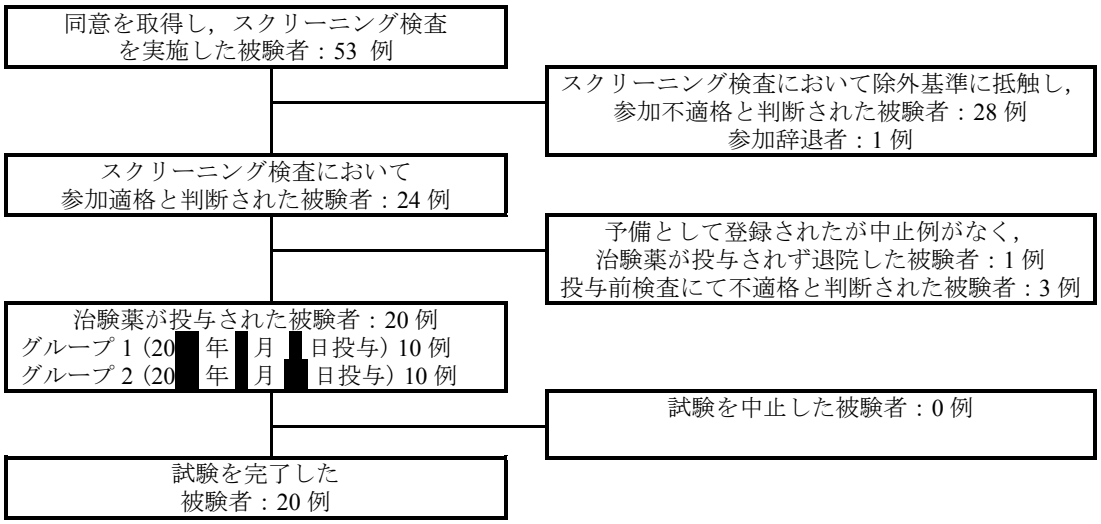



図 2.7.6.6-1　被験者構成

(2) 人口統計学的特性

表 2.7.6.6-1 に主要な人口統計学的特性を示した。

表 2.7.6.6-1　人口統計学的特性

| 項目 | | 全例 |
|---|---|---|
| 年齢(歳) | 20≦～＜30 | 17<br>(85.0) |
| | 30≦～＜40 | 3<br>(15.0) |
| | 40≦～＜45 | 0<br>(0.0) |
| | mean±SD<br>min～max | 25.0±5.2<br>20～39 |
| 身長/投与前日(cm) | ＜160 | 0<br>(0.0) |
| | 160≦～＜170 | 6<br>(30.0) |
| | 170≦～＜180 | 13<br>(65.0) |
| | 180≦ | 1<br>(5.0) |
| | mean±SD<br>min～max | 171.4±5.9<br>160.8～180.9 |
| 体重/投与前日(kg) | 50≦～＜60 | 10<br>(50.0) |
| | 60≦～＜70 | 8<br>(40.0) |
| | 70≦～＜80 | 1<br>(5.0) |
| | 80≦～≦85 | 1<br>(5.0) |
| | mean±SD<br>min～max | 62.4±7.7<br>50.6～81.0 |
| BMI/投与前日($kg/m^2$) | 17.6≦～＜24 | 18<br>(90.0) |
| | 24≦ ＜26.4 | 2<br>(10.0) |
| | mean±SD<br>min～max | 21.2±2.2<br>17.9～26.3 |
| 体表面積/投与前日($m^2$) | ＜1.4 | 0<br>(0.0) |
| | 1.4≦～＜1.6 | 3<br>(15.0) |
| | 1.6≦～＜1.8 | 11<br>(55.0) |
| | 1.8≦～＜2.0 | 6<br>(30.0) |
| | 2.0≦ | 0<br>(0.0) |
| | mean±SD<br>min～max | 1.732±0.118<br>1.52～1.97 |
| 既往歴の有無 | あり | 2<br>(10.0) |
| | なし | 18<br>(90.0) |

( ) ：群ごとの百分率

### (3) 薬物動態

1. 全血中タクロリムス濃度

日本人と白人に MR4 カプセル 3 mg を単回経口投与したときの全血中タクロリムス濃度を**図 2.7.6.6-2** に示した。日本人の全血中タクロリムス濃度は白人よりもやや高い推移を示した。

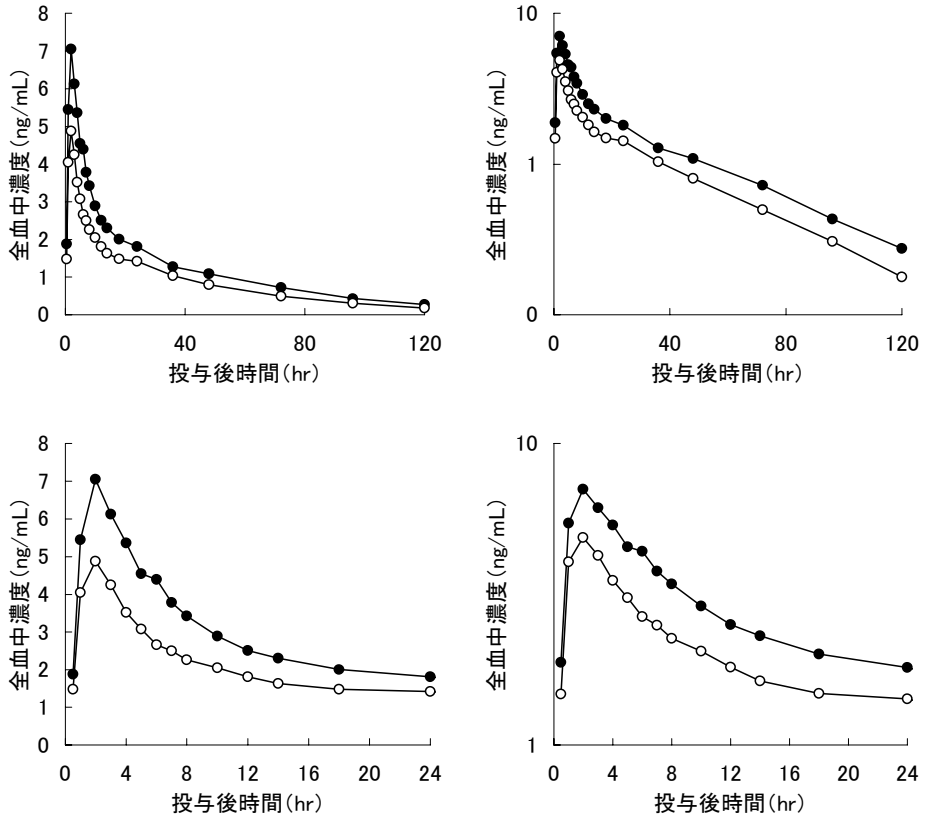



**図 2.7.6.6-2　MR4 カプセル 3 mg を日本人及び白人に単回投与したときの全血中タクロリムス濃度（算術平均）**

上段：投与後 120 時間までの濃度推移，下段：投与後 24 時間までの濃度推移
左側：正規目盛，右側：片対数目盛，●：日本人（n=20），○：白人（n=60）

2. 薬物動態パラメータ

主要薬物動態パラメータである $C_{max}$，$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ について，日本人／白人の幾何平均比と 90%CI 並びに $t_{max}$ について日本人と白人の幾何平均値を**表 2.7.6.6-2** に示した。白人に対する日本人の $C_{max}$, $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は 1.406, 1.353 であった。更に，それらの 90%CI は各々1.183～1.672 及び 1.101～1.662 であった。すなわち，日本人の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は，白人に対して 30～40%高い値を示したが，日本人及び白人ともに従来のタクロリムス製剤で報告されているように，個体間変動は大きかった。白人の $t_{1/2}$ の幾何平均値に対する日本人の各パラメータの幾何平均値の比は 1.064（90%CI：98.9～114.5%）であり，90%CI は 80～125%の範囲内に入っていた。

表 2.7.6.6-2　薬物動態パラメータの平均値とその平均の比の 90%CI

| 人種 | n | 体重** (kg) | $C_{max}$* (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$* (ng·h/mL) | $t_{1/2}$* (h) | $t_{max}$** (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 日本人 | 20 | 62.4 | 6.804 | 150.8 | 35.7 | 2.6 |
| 白人 | 60† | 76.6‡ | 4.838 | 111.5 | 33.6 | 1.9 |
| 日本人/白人 | － | － | 1.406 | 1.353 | 1.064 | － |
| 90%CI | － | － | 1.183～1.672 | 1.101～1.662 | 0.989～1.145 | － |
| Wilcoxon検定 | － | － | － | － | － | NS*** |

*：ANOVA により算出した幾何平均値，**：ANOVA により算出した算術平均，***：有意差なし（p>0.05）
†：のべ例数（[redacted]-0-077 試験は 2 剤 4 期クロスオーバー試験であり，30 名すべての被験者に MR4 カプセルが 2 回投与されている）
‡：試験開始前の体重

3. 体重補正後の日本人と白人の比較

日本人被験者の体重（平均 62.4 kg）は，白人被験者の体重（平均 76.6 kg）と比べ差があったことから，全血中タクロリムス濃度及び $C_{max}$，$AUC_{0-\infty}$を体重あたりの投与量で補正して比較した。体重あたりの投与量で補正した $C_{max}$，$AUC_{0-\infty}$の日本人／白人の幾何平均比は，各々1.147 と 1.103 であった（**表 2.7.6.6-3**）。それらの 90%CI は，各々，0.975～1.349，0.907～1.341 と信頼区間（0.80～1.25）をわずかに逸脱していたが，類似していると考えられる結果であった。

表 2.7.6.6-3　体重当たりの投与量補正を行った薬物動態パラメータの平均値とその比の 90%CI

| 人種 | n | 体重** (kg) | $C_{max}$/（Dose/体重）* ng/mL/(mg/kg) | $AUC_{0-\infty}$/（Dose/体重）* ng·h/mL/(mg/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 日本人 | 20 | 62.4 | 140.6 | 3116 |
| 白人 | 60† | 76.6‡ | 122.6 | 2825 |
| 日本人/白人 | － | － | 1.147 | 1.103 |
| 90%CI | － | － | 0.975～1.349 | 0.907～1.341 |

*：ANOVA により算出した幾何平均値，**：算術平均
†：のべ例数（[redacted]-0-077 試験は 2 剤 4 期クロスオーバー試験であり，30 名すべての被験者に MR4 カプセルが 2 回投与されている）
‡：試験開始前の体重

### (4) 安全性

**表 2.7.6.6-4** に有害事象一覧を示した。治験薬が投与され，安全性の解析対象となった全 20 例中 1 例に，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）として不快感，冷汗，脱力（感）及び血圧低下が認められた。これらの副作用は治験薬投与 33 分後に発現し，血圧低下の程度は高度，不快感，冷汗及び脱力（感）の程度は中等度であったが，いずれも重篤なものではなく，臥位安静にて，血圧低下は発現から 10 分後に回復し，不快感，冷汗及び脱力（感）も発現から 37 分後に回復した。

いずれも重篤なものではなく，臥位安静にて速やかに回復したことから，忍容性には特に問題ないと考えられた。

表 2.7.6.6-4　有害事象一覧

| 被験者番号 | 年齢<br>体重 | 症状[1)]・項目 | 重篤度 | 程度 | 治験薬投与から発現までの時間 | 発現から回復までの時間 | 対症療法 | 治験薬との関連性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 06 | 20 歳<br>55.3 kg | 鼻汁 | 重篤ではない | 軽度 | 7 時間 50 分 | 21 時間 | なし | なし |
| 10 | 25 歳<br>68.6 kg | 不快感[気分不快感[2)]] | 重篤ではない | 中等度 | 33 分 | 37 分 | 臥位安静 | 可能性あり |
| | | 冷汗 | 重篤ではない | 中等度 | 33 分 | 37 分 | 臥位安静 | 可能性あり |
| | | 脱力(感)[脱力感[2)]] | 重篤ではない | 中等度 | 33 分 | 37 分 | 臥位安静 | 可能性あり |
| | | 血圧低下<br>(74/36 mmHg) | 重篤ではない | 高度 | 33 分 | 10 分 | 臥位安静 | 可能性あり |

1)：集計用語

2)：担当医用語（集計用語と異なる場合に記載）

**結論**：

本治験は，日本人健康成人男性を対象とした MR4 カプセル 3 mg 単回経口投与試験であり，米国で白人健康成人男性を対象として実施された MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル単回経口投与試験 [[redacted]-0-077]のデータと比較した。その結果，MR4 カプセル投与時の薬物動態は民族間で大きく異ならないと考えられた。一方，プログラフ®カプセルについても，日本人健康成人男性を対象としたプログラフ®カプセル 3 mg 単回経口投与による薬物動態試験[FJ-506-0001]結果と上述の米国の試験[[redacted]-0-077]を比較した結果から，プログラフ®カプセル投与時の薬物動態は民族間で類似していることが確認されている。

白人健康成人男性を対象に実施した反復経口投与時[FG-506-04-21,FG-506-04-25]のプログラフ®カプセルとの薬物動態比較試験から，MR4 カプセルは以下の生物薬剤学的特性を持つことが既に示されている。

・プログラフ®カプセルと同様に，トラフ濃度（$C_{min}$）と AUC の相関が良好であること
・1 日 1 回の投与（同一の 1 日用量）で，1 日 2 回投与のプログラフ®カプセルとほぼ同等の AUC が得られること
・1 日 1 回の投与（同一の 1 日用量）で，1 日 2 回投与のプログラフ®カプセルと比べて，$C_{max}$ が同程度以下であること

MR4 カプセルの薬物動態は民族間で大きく異ならないと考えられることから，上記の MR4 カプセルの生物薬剤学的特性が日本人においても適用できると考えられた。そこで，日本人腎移植患者を対象とした薬物動態試験では，MR4 カプセルの用法・用量を，プログラフ®カプセルと同じ 1 日用量で 1 日 1 回投与として設定できると考えられた。

安全性については不快感，冷汗，脱力（感）及び血圧低下が副作用と判定されたが，いずれも重篤なものではなく，臥位安静にて速やかに回復したことから，忍容性には特に問題はないと考えられた。

## 2.7.6.7　第 I 相単回投与線形性検討試験［FJ-506E-0002］【国内】 ····· 5.3.1.1-7

**標題**：

MR4 カプセルの健康成人を対象とした薬物動態試験 －単回投与における線形性検討－

**目的**：

日本人健康成人男性を対象に，MR4 カプセルの異なる 3 用量をクロスオーバー法で単回経口投与したときの薬物動態を検討し，本剤の薬物動態の線形性を評価する。

**治験責任医師**：[redacted]

**治験実施施設**：1 施設 [redacted]

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 第 II 相における臨床薬理試験 |

**試験方法**：

日本人健康成人男性を下表のように 6 グループに分け，治験薬（MR4 カプセル）の異なる 3 用量（1.5 mg，4 mg 及び 10 mg）をクロスオーバー法で空腹時に経口投与した。各期間の順序と長さを**図 2.7.6.7-1** に示した。

| | グループ 1<br>（3 例） | グループ 2<br>（3 例） | グループ 3<br>（3 例） | グループ 4<br>（3 例） | グループ 5<br>（3 例） | グループ 6<br>（3 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 1 期 | 1.5 mg | 4 mg | 10 mg | 1.5 mg | 10 mg | 4 mg |
| 第 2 期 | 4 mg | 10 mg | 1.5 mg | 10 mg | 4 mg | 1.5 mg |
| 第 3 期 | 10 mg | 1.5 mg | 4 mg | 4 mg | 1.5 mg | 10 mg |

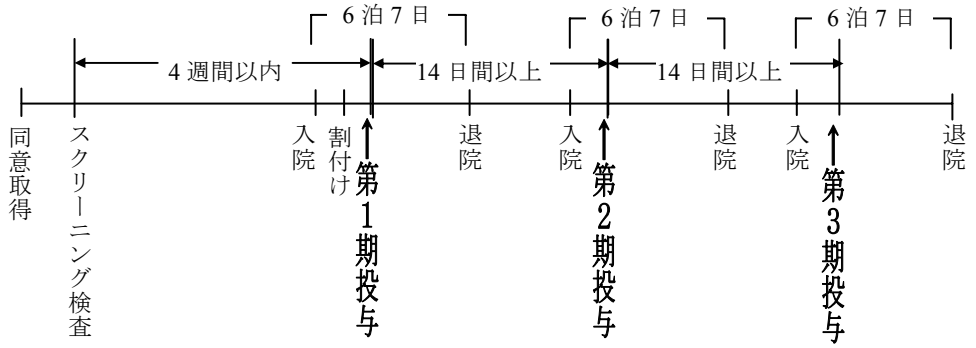



**図 2.7.6.7 - 1　治験期間の順序と長さ**

薬物動態評価としては，各期の投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，24，36，48，72，96，120 時間後の全血中タクロリムス濃度を測定し，その実測値に基づく薬物動態パラメー

タを算出した。安全性評価としては，自覚症状，診察，臨床検査，血圧・脈拍数，体温及び標準 12 誘導心電図により，有害事象の有無，程度及び関連性等を評価した。

**目標被験者数**：

18 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

選択基準

スクリーニング検査の実施に先立ち，本人から文書による同意が得られており，スクリーニング検査において下記基準を満たす者

(1)年齢（同意取得時）：20 歳以上，45 歳未満

(2)体重：50kg 以上，85kg 以下

(3)BMI*：17.6 以上，26.4 以下　　*：BMI＝体重(kg)÷(身長(m))$^2$ で算出

除外基準

(1)薬物動態評価上の観点からの基準

① プログラフ®カプセル，プログラフ®顆粒，プログラフ®注射液及びプロトピック®軟膏の投薬をスクリーニング検査開始前 30 日以内に受けた者

② 長期（3 年以上）海外居住からの帰国が，スクリーニング検査開始前 24 週間以内の者

③ 喫煙者（スクリーニング検査開始前 1 年以内にタバコを吸ったことがある者）

④ 日常的な飲酒量が過度*である者

*：過度の目安：1 日の摂取アルコールグラム数が 45g を超える程度（ビール大ビン 1 本で 25g，日本酒 1 合で 22g のアルコールを含有）

(2)安全性確保及び評価上の観点からの基準

① 薬物を長期間（4 週間以上）服用中の者

② スクリーニング検査において，下記基準に照らし本治験の対象として「不適」と判断された者

i. 血圧及び脈拍数，体温，標準 12 誘導心電図において正常範囲を逸脱する者

なお，正常範囲は，以下を目安とする。

| 項目 | 正常範囲（目安） |
|---|---|
| 血圧 | 収縮期血圧：100～160 mmHg<br>拡張期血圧：90 mmHg 以下 |
| 脈拍数 | 50～100 回/分 |
| 体温* | 35.0～37.0℃ |

*:腋窩での測定時の正常範囲

ii. 臨床検査において下記基準に抵触する者

なお，各種検査の基準範囲は実施医療機関の基準範囲とする。

i) 血液学的検査：基準範囲の上下限の±20%を逸脱する者。ただし白血球数が基

準範囲以内であれば，分画の個々の値は問わない。

ii) 血液生化学的検査：

・AST（GOT），ALT（GPT），クレアチニン，空腹時血糖及び血清電解質が基準範囲を逸脱する者

・上記以外の項目については，基準範囲の上下限の±20%を逸脱する者
ただし，下限値の逸脱が臨床的に問題ないと考えられるもの（AST，ALT，γ-GTP，総ビリルビン，直接ビリルビン）については，下限を設定しない。

iii)「i)」，「ii)」の複数の項目で，基準範囲の±10%を超えて，それが臨床的に異常と判断された者

iv) 尿検査：基準範囲を逸脱する者

v) HBs 抗原，HCV 抗体，梅毒血清反応，HIV 抗体，乱用薬物スクリーニング検査のいずれかにおいて陽性を認めた者

③ 薬物アレルギーの既往を有する者

④ 肝疾患（ウイルス性肝炎，薬物性肝傷害等）の既往を有する者

⑤ 心疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈等）の既往を有する者

⑥ 呼吸器疾患（重篤な気管支喘息，慢性気管支炎等）の既往を有する者

⑦ 消化器系疾患（重篤な消化性潰瘍，逆流性食道炎等）の既往を有する者

⑧ 腎疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎等）の既往を有する者

⑨ 脳血管障害（脳梗塞等）の既往を有する者

⑩ 悪性腫瘍の既往を有する者

⑪ 内分泌系疾患（糖尿病等）の既往を有する者

⑫ 緑内障の既往を有する者

⑬ 活動性若しくは再発性の感染症（結核等）の既往を有する者

⑭ 治験期間中（同意取得日から第 3 期の最終検査終了まで）に過度の運動が避けられない者

(3) スクリーニング検査前16週間以内に他の治験又は市販後臨床試験において投薬された者，及び献血に参加した者

(4) その他，治験責任医師により不適当と判断された者

**用量及び投与方法**：

同一被験者に，1.5 mg（MR4 カプセル 0.5 mg×3），4 mg（MR4 カプセル 1 mg×4），10 mg（MR4 カプセル 5 mg×2）を空腹時単回経口投与した。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

治験薬投与期間：各期 1 日（単回投与）を 3 期

各投与と投与の間隔（休薬期間）は 14 日間以上

**治験薬のロット番号**：

| | |
|---|---|
| MR4 カプセル 0.5 mg | M0Y2003 / 701342K |
| MR4 カプセル 1 mg | M1Y2012 / 701542K |
| MR4 カプセル 5 mg | M5Y2031 / 701742K |

**評価基準**：

1. 安全性

程度は，(1)の判定基準を目安に 3 段階で判定した。

重篤度は，(2)の基準に従い判定した。

治験薬との関連性は，被験者の状態，既往歴，治験薬投与と発症との時間的関係を勘案して，(3)の有害事象と治験薬との関連性の 4 段階で判定し，1（あり），2（多分あり），3（可能性あり）を副作用として取り扱う。必要に応じて判定の根拠を症例報告書に記入した。

(1) 有害事象の程度

随伴症状の程度は以下の判断基準を目安に 3 段階で判定した。

| 程度 | 判定基準 |
|---|---|
| 1. 軽度 | 日常生活に支障がない程度 |
| 2. 中等度 | 日常生活に支障を来す程度 |
| 3. 高度 | 日常生活を困難にする程度 |

血圧，脈拍数，体温，標準 12 誘導心電図及び臨床検査値の異常変動の程度は，「副作用の重篤度分類基準」（1992 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレードを目安に 3 段階で判定した。「副作用の重篤度分類基準」にない項目は治験責任医師の判断により判定した。

1. 軽度：グレード 1　　2. 中等度：グレード 2　　3. 高度：グレード 3

(2) 有害事象の重篤度

以下で判定した。

(1)重篤ではない

(2)重篤

①死亡

②死亡につながるおそれのあるもの

③治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの

④障害

⑤障害につながるおそれのあるもの

⑥①から⑤に準じて重篤であるもの

⑦後世代における先天性の疾病又は異常

(3) 有害事象と治験薬との関連性

以下の 4 段階で判定した。

1. あり　2. 多分あり　3. 可能性あり　4. なし

2.　薬物動態

定量限界下限未満の全血中タクロリムス濃度は，薬物動態解析及び要約統計量算出に際して，0 ng/mL として取り扱う。薬物動態解析において，投与後 1 時間までは実際の採血時間と予定採血時間との誤差が±10%未満であれば，予定採血時間を解析に用いた。投与後 2 時間以降については，誤差が 10 分以内であれば予定採血時間を解析に用いた。実際の採血時間がこの規定を満たさない場合は，実際の採血時間を解析に用いた。投与前の採血については投与後 0 時間とした。

統計解析は Statistical Application Software (SAS®) release 8.02 (SAS Institute Japan)を用いて行った。

対数変換後の薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{0-24}$，$AUC_{0-120}$，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，CL/F，$V_{dz}$/F，MRT）及び投与量あたりのパラメータ（$AUC_{0-\infty}$/D，$C_{max}$/D）を，次式で記述される一次元配置分散分析によって解析した。

対数変換後のパラメータについて，幾何平均値と 90%CI を推定し，それらを逆対数変換した。投与量あたりのパラメータの比の 90%CI が 80%～125%に収まっていれば，MR4 カプセルの薬物動態を用量比例的であるとした。

上記解析に先立ち，MR4 カプセルの薬物動態に時期効果，持ち越し効果がないことを確認した。

$t_{max}$ については，対数変換なしに Friedman 検定を行った。

**統計手法**：

1) 安全性解析

有害事象（随伴症状，臨床検査値等異常変動）及び副作用を集計した。また，臨床検査について各時点の推移を示した。

2) 薬物動態解析

実測値に基づく薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$t_{max}$，AUC，$t_{1/2}$）を算出し，データの性質に応じて回帰分析, 分散分析等を用いて解析した。線形性を評価する方法としては以下の解析等を行った。

①AUC，$C_{max}$ 等を投与量で補正した後に対数変換した値について，分散分析により誤差分散を求め，用量群間の比の信頼区間を算出した。

②AUC，$C_{max}$ と投与量との関係にパワー曲線 $Y=\alpha X^{\beta}$を仮定し，βの点推定値及び信頼区間を求めた。

(1) 被験者の内訳

**図 2.7.6.7-2** に被験者の内訳を，**表 2.7.6.7-1** に解析対象例を表示した。本治験では 1.5 mg，4 mg 及び 10 mg の 3 用量の投与をすべて完了した症例を主解析対象集団としたが, 副次的にいずれかの用量の投与を完了しなかった症例（治験中止例）を含めた解析も実施し，両者を検討した。

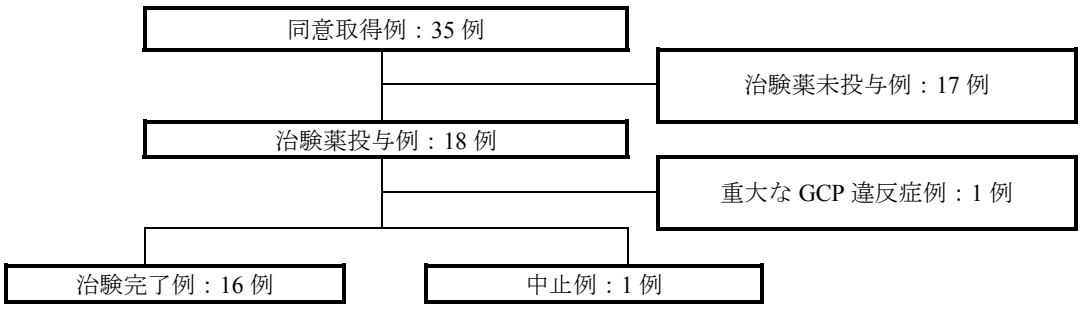



**図 2.7.6.7-2　被験者の内訳**

**表 2.7.6.7-1　解析対象例**

| | |
|---|---|
| 薬物動態（主解析） | 16 例（投与量別のべ例数：1.5 mg 16 例，4 mg 16 例，10 mg 16 例） |
| 薬物動態（副次解析） | 17 例（投与量別のべ例数：1.5 mg 17 例，4 mg 16 例*，10 mg 17 例） |
| 安全性 | 17 例（投与量別のべ例数：1.5 mg 17 例，4 mg 16 例*，10 mg 17 例） |

*：1 例の被験者は有害事象のため第 3 期の投薬前に治験を中止した。なお，当該事象は治験薬投与後 6 日以降に発現しており，治験薬との関連性が否定されているため，安全性の集計対象からも除外された。

(2) 人口統計学的特性

主要な人口統計学的特性を表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-2　人口統計学的特性

| 項目 | | 全例 |
|---|---|---|
| 合計 | | 16 |
| 年齢(歳) | 20≦～＜30 | 11<br>(68.8) |
| | 30≦～＜40 | 5<br>(31.3) |
| | 40≦～＜45 | 0 |
| | mean±SD<br>中央値<br>Ｑ１－Ｑ３<br>min～max | 26.4±5.5<br>24.0<br>22.5-31.5<br>20～36 |
| 身長;第1期投与前(cm) | ＜160 | 0 |
| | 160≦～＜170 | 5<br>(31.3) |
| | 170≦～＜180 | 10<br>(62.5) |
| | 180≦ | 1<br>(6.3) |
| | mean±SD<br>中央値<br>Ｑ１－Ｑ３<br>min～max | 172.88±4.98<br>173.40<br>168.80-176.45<br>163.8～181.7 |
| 体重;第1期投与前(kg) | 50≦～＜60 | 8<br>(50.0) |
| | 60≦～＜70 | 5<br>(31.3) |
| | 70≦～＜80 | 3<br>(18.8) |
| | 80≦～≦85 | 0 |
| | mean±SD<br>中央値<br>Ｑ１－Ｑ３<br>min～max | 62.41±8.66<br>62.25<br>53.05-68.70<br>51.5～77.4 |
| BMI;第1期投与前($kg/m^2$) | 17.6≦～＜24 | 13<br>(81.3) |
| | 24≦～≦26.4 | 3<br>(18.8) |
| | mean±SD<br>中央値<br>Ｑ１－Ｑ３<br>min～max | 20.84±2.29<br>20.10<br>19.15-22.70<br>18.0～24.6 |

（ ）：群ごとの百分率

(3) 薬物動態：

MR4 カプセル 1.5 mg, 4 mg 及び 10 mg を空腹時単回経口投与したときの全血中タクロリムス濃度を図 2.7.6.7-3 に示した。全血中タクロリムス濃度は，1.5 mg，4 mg 及び 10 mg のいずれの投与量でも投与後約 2 時間でピークに達し，約 36 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で消失した。次に，投与量で補正した全血中タクロリムス濃度を図 2.7.6.7-4 に示した。投与量 1mg あたりに補正したデータでみると，全血中タクロリムス濃度は，いずれの投与量でも同様の推移を示した。

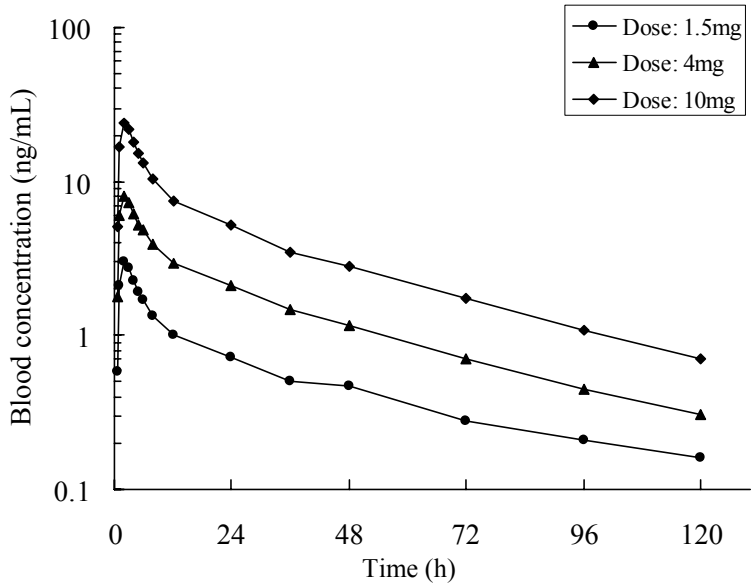



図 2.7.6.7-3　MR4 カプセル(1.5 mg，4 mg，10 mg)単回経口投与時の全血中タクロリムス濃度の推移

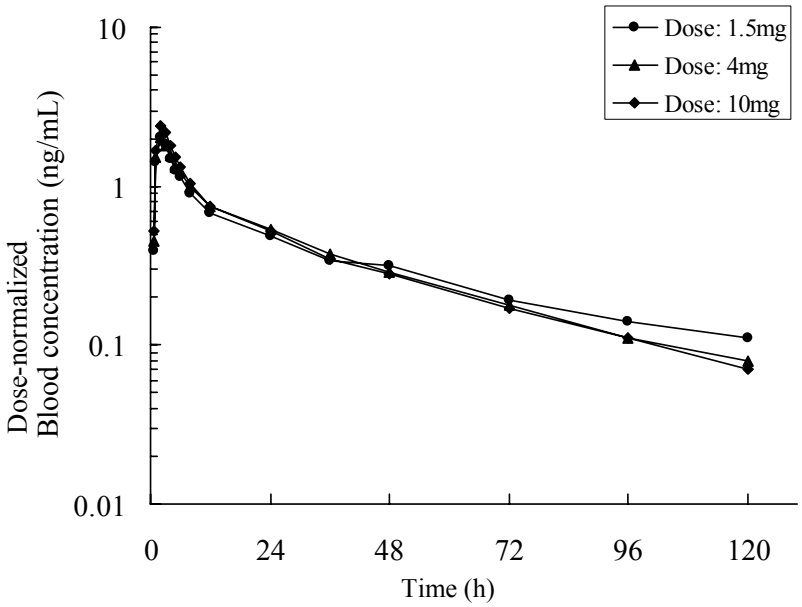



図 2.7.6.7-4　MR4 カプセル(1.5 mg，4 mg，10 mg)単回経口投与時の投与量による補正後の全血中タクロリムス濃度の推移

薬物動態パラメータでは，最高全血中タクロリムス濃度（$C_{max}$）及び全血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）が用量依存的に上昇し，経口クリアランス（CL/F），平均滞留時間（MRT）及び消失相における見かけの分布容積（$V_{dz}/F$）に用量依存性はみられなかった（**表 2.7.6.7-3**）。

**表 2.7.6.7-3　MR4 カプセル(1.5 mg，4 mg，10 mg)単回経口投与時の薬物動態パラメータ**

| 用量 | | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max}/D$ (ng/mL/mg) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{0-24}$ (ng·h/mL) | $AUC_{0-120}$ (ng·h/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | $AUC_{0-\infty}/D$ (ng·h/mL/mg) | CL/F (mL/分) | MRT (h) | $t_{1/2}$ (h) | $V_{dz}/F$ (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.5 mg | N | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| | 平均 | 3.41 | 2.27 | 2.44 | 34.18 | 67.42 | 75.10 | 50.07 | 450.74 | 43.92 | 36.50 | 1240.00 |
| | SD | 1.51 | 1.01 | 1.59 | 13.49 | 30.23 | 33.88 | 22.59 | 360.93 | 9.80 | 7.83 | 486.07 |
| | CV(%) | 44.4 | 44.4 | 65.2 | 39.5 | 44.8 | 45.1 | 45.1 | 80.1 | 22.3 | 21.4 | 39.2 |
| 4 mg | N | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| | 平均 | 9.02 | 2.26 | 2.44 | 95.42 | 187.70 | 205.91 | 51.48 | 383.79 | 43.56 | 36.76 | 1199.47 |
| | SD | 3.09 | 0.77 | 1.26 | 33.71 | 74.92 | 84.69 | 21.17 | 170.10 | 6.16 | 4.59 | 497.24 |
| | CV(%) | 34.3 | 34.3 | 51.8 | 35.3 | 39.9 | 41.1 | 41.1 | 44.3 | 14.1 | 12.5 | 41.5 |
| 10 mg | N | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| | 平均 | 26.53 | 2.65 | 2.25 | 253.95 | 475.24 | 516.26 | 51.63 | 376.00 | 41.27 | 36.25 | 1169.42 |
| | SD | 7.99 | 0.80 | 0.86 | 86.86 | 179.41 | 196.66 | 19.66 | 158.85 | 5.07 | 3.13 | 467.27 |
| | CV(%) | 30.1 | 30.1 | 38.1 | 34.2 | 37.8 | 38.1 | 38.1 | 42.2 | 12.3 | 8.6 | 40.0 |

薬物動態パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$）をパワーモデルで解析した結果（**図 2.7.6.7-5**），冪指数(β)は $C_{max}$ で 1.1082，$AUC_{0-\infty}$で 1.0422 であった。また，これらの 95%CI は $C_{max}$ で 1.0203～1.1960，$AUC_{0-\infty}$で 0.9647～1.1197 であった。$C_{max}$ の 95%CI は用量比例の目安となる 1 をわずかに外れていたが，$AUC_{0-\infty}$の 95%CI は 1 を含んでいた。ちなみに，MR4 カプセルの投与量を 2 倍に増量した場合の $C_{max}$ の増加を上記の信頼区間から推定すると，2.0283～2.2910（$2^{1.0203}$～$2^{1.1960}$）倍程度となる。

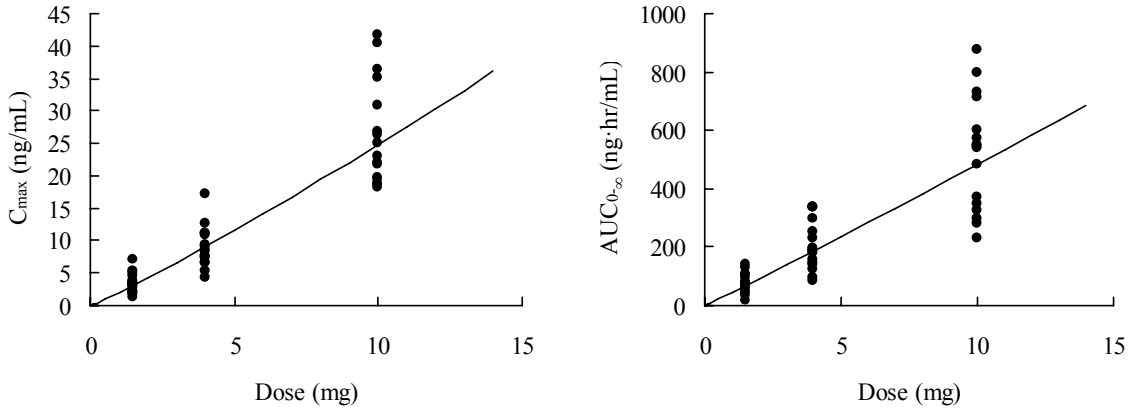



**図 2.7.6.7-5　MR4 カプセル(1.5 mg，4 mg，10 mg)単回経口投与時の薬物動態パラメータと用量の関係 (n=16)**

分散分析の結果，$C_{max}$/D については 1.5 mg と 4 mg の間，4 mg と 10 mg の間には有意差が認められず，10 mg と 1.5 mg の間にのみ有意差が認められた（p=0.0425，90%CI：1.03～1.46）。$AUC_{0-\infty}$/D，CL/F，MRT，Vdz/F，$t_{1/2}$ では用量間に有意差は認められず，それらパラメータの用量間比の 90%CI は線形性の目安である 80%～125%の間にほぼ収まっていた（**表 2.7.6.7-4**）。

**表 2.7.6.7-4　MR4 カプセル（1.5 mg，4 mg，10 mg）単回経口投与時の薬物動態パラメータの用量間比較（分散分析）**

| 薬物動態パラメータ | 用量 control | 用量 reference | 平均 control | 平均 reference | p値 (Tukey) | | 比 | 90% CI 下限 | 90% CI 上限 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0-\infty}$/D | 4.0 | 1.5 | 47.38 | 44.30 | 0.6322 | n.s. | 1.07 | 0.92 | 1.25 |
| | 4.0 | 10.0 | 47.38 | 47.97 | 0.9845 | n.s. | 0.99 | 0.85 | 1.15 |
| | 10.0 | 1.5 | 47.97 | 44.30 | 0.5284 | n.s. | 1.08 | 0.93 | 1.27 |
| CL/F | 4.0 | 1.5 | 351.79 | 376.24 | 0.6323 | n.s. | 0.93 | 0.80 | 1.09 |
| | 4.0 | 10.0 | 351.79 | 347.47 | 0.9844 | n.s. | 1.01 | 0.87 | 1.18 |
| | 10.0 | 1.5 | 347.47 | 376.24 | 0.5284 | n.s. | 0.92 | 0.79 | 1.08 |
| $C_{max}$/D | 4.0 | 1.5 | 2.14 | 2.07 | 0.9181 | n.s. | 1.03 | 0.87 | 1.23 |
| | 4.0 | 10.0 | 2.14 | 2.55 | 0.0979 | n.s. | 0.84 | 0.71 | 1.00 |
| | 10.0 | 1.5 | 2.55 | 2.07 | 0.0425 | p<0.05 | 1.23 | 1.03 | 1.46 |
| MRT | 4.0 | 1.5 | 43.15 | 42.58 | 0.9642 | n.s. | 1.01 | 0.91 | 1.13 |
| | 4.0 | 10.0 | 43.15 | 40.98 | 0.5819 | n.s. | 1.05 | 0.94 | 1.18 |
| | 10.0 | 1.5 | 40.98 | 42.58 | 0.7398 | n.s. | 0.96 | 0.86 | 1.07 |
| $V_{dz}$/F | 4.0 | 1.5 | 1111.27 | 1155.55 | 0.8109 | n.s. | 0.96 | 0.84 | 1.10 |
| | 4.0 | 10.0 | 1111.27 | 1086.87 | 0.9342 | n.s. | 1.02 | 0.89 | 1.17 |
| | 10.0 | 1.5 | 1086.87 | 1155.55 | 0.6006 | n.s. | 0.94 | 0.82 | 1.08 |
| $t_{1/2}$ | 4.0 | 1.5 | 36.49 | 35.46 | 0.8716 | n.s. | 1.03 | 0.91 | 1.16 |
| | 4.0 | 10.0 | 36.49 | 36.12 | 0.9829 | n.s. | 1.01 | 0.89 | 1.14 |
| | 10.0 | 1.5 | 36.12 | 35.46 | 0.9440 | n.s. | 1.02 | 0.90 | 1.15 |

平均値は ANOVA により算出した。n.s: not significant

### (4) 安全性

有害事象の一覧を**表 2.7.6.7-5** に示した。有害事象（全事象）は 2/17 例に認められた。症例番号00022は 1.5 mg 投与後に好中球百分率が減少した。本事象と MR4 カプセルとの関連性は「可能性あり」と判定された。症例番号00021では 4 mg 投与後に発熱を伴う上気道の炎症，下痢，好中球百分率減少，C-反応性蛋白増加が発現し，10 mg 投与後に背部痛が発現した。これらはいずれも MR4 カプセルとの関連性は「なし」と判定された。背部痛の程度は中等度であったが，その他の事象はいずれも軽度であり，治験期間中に回復した。その他，臨床検査及び理学的検査において異常変動は認められなかった。

表 2.7.6.7-5　有害事象一覧

| 症例No. | 投与状況 | | | 随伴症状 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 期 | 投与量 | 投与日（第1期投与日からの日数） | 発現期 | 発現時投与量 | 症状名 | 発現時期 * | 程度 | 重篤度 | 因果関係 | 対症療法 | 転帰 | 回復までの期間 |
| 00021 | 第1期<br>第2期<br>第3期 | 1.5mg<br>4mg<br>10mg | —<br>15<br>50 | 第2期 | 4mg | 上気道の炎症 | 11時間40分 | 軽度 | 重篤ではない | なし | ｱｲｽﾉﾝ使用 | 回復 | 2日1時間18分 |
| | | | | 第2期 | 4mg | 下痢 | 1日1時間58分 | 軽度 | 重篤ではない | なし | なし | 回復 | 8時間 |
| | | | | 第3期 | 10mg | 背部痛 | 1日1時間58分 | 中等度 | 重篤ではない | なし | ｼﾞｸﾛﾌｪﾅｸﾅﾄﾘｳﾑ | 回復 | 2日21時間 |
| | 第1期 | 1.5mg | — | 第2期 | 4mg | 好中球百分率減少 | 3日目 | 軽度 | 重篤ではない | なし | なし | 回復 | 24日 |
| | 第2期 | 4mg | 15 | 第2期 | 4mg | Ｃ－反応性蛋白増加 | 2日目 | 軽度 | 重篤ではない | なし | なし | 回復 | 3日 |
| | 第3期 | 10mg | 50 | | | | | | | | | | |
| 00022 | 第1期 | 10mg | — | 第3期 | 1.5mg | 好中球百分率減少 | 6日目 | 軽度 | 重篤ではない | 可能性あり | なし | 回復 | 8日 |
| | 第2期 | 4mg | 15 | | | | | | | | | | |
| | 第3期 | 1.5mg | 50 | | | | | | | | | | |

*直前の投与からの時間又は発現日

**結論**：

MR4 カプセルは 1.5 mg から 10 mg の投与量範囲において薬物動態の線形性が示された。有害事象の発現例数は用量依存的ではなく，10 mg までの単回経口投与時の安全性に特に問題ないことが確認された。

## 2.7.6.8　第 I 相食事の影響検討試験［[redacted]-0-123］【海外】 ····· 5.3.1.1-8

**標題**：

健康成人男性に MR4 カプセルを投与したときの食事の影響を検討する第 I 相臨床試験

**目的**：

MR4 カプセル投与後のタクロリムスの吸収に及ぼす食事の影響を検討する。

**治験責任医師**：[redacted] M.D.

**治験実施施設**：[redacted]

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 第 I 相 |

**試験方法**：

本試験は非盲検，無作為化 6 順序群 3 期クロスオーバー単回投与試験であった。以下の表に示すとおり，被験者を 6 順序群のいずれかに無作為に割付けた。用法は①MR4 カプセルの空腹時投与，②MR4 カプセルの食後投与，③市販のプログラフ®カプセルの空腹時投与の種類であった。

| | 第 1 期 | 第 2 期 | 第 3 期 |
|---|---|---|---|
| A 群 | MR4 カプセルの空腹時投与 | MR4 カプセルの食後投与 | プログラフ®カプセルの空腹時投与 |
| B 群 | MR4 カプセルの食後投与 | プログラフ®カプセルの空腹時投与 | MR4 カプセルの空腹時投与 |
| C 群 | プログラフ®カプセルの空腹時投与 | MR4 カプセルの空腹時投与 | MR4 カプセルの食後投与 |
| D 群 | MR4 カプセルの空腹時投与 | プログラフ®カプセルの空腹時投与 | MR4 カプセルの食後投与 |
| E 群 | MR4 カプセルの食後投与 | MR4 カプセルの空腹時投与 | プログラフ®カプセルの空腹時投与 |
| F 群 | プログラフ®カプセルの空腹時投与 | MR4 カプセルの食後投与 | MR4 カプセルの空腹時投与 |

各期間は 5 日間とし，治験薬の各期間の間隔（休薬期間）は 10 日間以上とした。各期において，被験者は投与 10 時間前より投与後 48 時間まで入院し，投与後 72，96 時間にも採血のために治験実施施設に来院した。各期間とも採血は治験薬の投与開始前，投与後 0.5，1，2，3，3.5，4，4.5，5，6，7，8，10，12，24，36，48，72，96 時間後の合計 19 時点で行った。全血中タクロリムス濃度のデータから $C_{max}$，$t_{max}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-\infty}$を求め，これら薬物動態のパラメータにより MR4 カプセルの生物薬剤学的特性を評価した。安全性については，理学的検査，バイタルサイン，臨床検査，有害事象の記録により評価した。

**目標被験者数**：

少なくとも 18 例の試験終了者を確保するため，合計 21 例の被験者を組入れ目標とした。

**診断及び主要な組入れ基準**：

選択基準

- 治験開始前に治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書に対する署名が得られた者
- 18～50 歳の健康な男性であり，体重は理想体重の±15%の範囲内である者
- 疾病がなく，心電図などの所見にも異常がなく，医学的に正常である者
- 空腹時の臨床検査値に臨床的に重要な異常がないか，正常範囲内である者
- 非喫煙者又は 3 カ月以上喫煙していない者
- 治験期間中に避妊することに同意している者
- プロトコルを遵守できる者

除外基準

- 治験参加 30 日前までにタクロリムス製剤を使用した者
- 臨床的に重要な既往を持つ者
- 治験参加の 1 週間以内に急性症状が発現した者
- 治験参加の 30 日以内に 500 cc 以上の献血をした者，又は治験参加の 7 日以内に血漿献血をした者
- 精神的に不安定な者，薬の乱用者，薬剤スクリーニング尿検査で陽性である者，治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない者

**用量及び投与方法**：

被験者は各期間のそれぞれの投与前日の午後 8 時に治験実施施設に入院し，軽食を摂り，その後 10 時間以上絶食した。翌朝，治験責任医師は入院日の割付表に従って 6 つの順序群のいずれかに割付け，それぞれの被験者に 3 つの投与法のいずれかを実施した。いずれの投与法においても投与後 4 時間は絶食とし，適切な消化活動のために横になることは禁止した。

絶食下 MR4 カプセル/プログラフ®カプセル投与

10 時間絶食した被験者にタクロリムス製剤（MR4 カプセル又はプログラフ®カプセル）5 mg 1 カプセルを 180 mL の水とともに投与した。

高脂肪食後 MR4 カプセル投与

高脂肪の朝食時には以下の内容を 30 分以内で摂取することとした。食事終了直後（5 分以内）に，MR4 カプセル 5 mg 1 カプセルを 180 mL の水とともに投与した。

高脂肪朝食は脂肪が全内容量の約半分を占めることとし，以下に内容を示す。

目玉焼き 2 つ（バター大さじ 1 を含む）

ベーコン 3 片
トーストパン 2 切れ（バター大さじ 1 を含む）
ハッシュポテト半カップ
全乳 240 mL
オレンジジュース 180 mL
[983 kcal；脂肪 64 g；たんぱく質 約 150 kcal, 炭水化物 約 250 kcal, 脂肪 約 500～600 kcal]

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

被験者スクリーニング検査より 7 日間以内に最初の投与を開始することとし, 3 回の単回投与期間（96 時間）を設けた。治験薬の各期間の間隔（休薬期間）は 10 日間以上とした。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル　5 mg カプセル：703504K

**評価基準**：

**薬物動態の評価方法**

各試験期の薬物動態パラメータは，タクロリムスの全血中タクロリムス濃度－時間曲線を用いてモデルによらない方法で求めた。

最大薬物濃度（$C_{max}$），投与 24 時間後濃度（$C_{24}$），及び最大濃度到達時間（$t_{max}$）はタクロリムスの濃度データから直接求めた。投与開始時から最終測定可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-t}$）は台形法により算出した。$AUC_{0-\infty}$は計算式 $AUC_{0-t}+C_t/K_{el}$ より推定した（$C_t$：最終測定可能濃度，$K_{el}$：消失速度定数）。また，投与 24 時間後までの $AUC_{0-24}$ も算出した。消失半減期（$t_{1/2}$）は $0.693/K_{el}$ として算出した。

**統計手法**：

1.　薬物動態

個々の被験者における薬物動態パラメータ及び要約統計量を算出した。

$C_{max}$，$AUC_{0-24}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-\infty}$について，それぞれの MR4 カプセル空腹時投与に対する食後投与の幾何平均比の 90%CI を算出した。薬物動態パラメータの解析には，投与法，順序群，時期及び被験者を因子とするモデルを用いた。

自然対数変換後のデータについて，平均値の 90%CI が 80%～125%の範囲に含まれている場合，バイオアベイラビリティは同程度であるとした。$t_{max}$ については，Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて MR4 カプセルの食後投与と空腹時投与間に差があるか否かを検討した。また，各試験における $AUC_{0-24}$ と $C_{24}$ との相関係数を算出した。

プログラフ®カプセルの薬物動態パラメータは，1999 年 7 月 28 日に欧州医薬品審査庁の医薬品委員会（CPMP）が発行した指針に基づいて，対照として使用することとした。プログラフ®カプセルのデータは統計解析には使用しなかった。

2. 安全性

安全性は，理学的検査，バイタルサイン，臨床検査及び有害事象に基づいて評価した。有害事象は MedDRA version 5.0 に従ってコード化した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」の 5 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

(1) 被験者の内訳

本試験に組入れられた被験者のうち少なくとも 1 回は治験薬が投与された被験者の例数は 21 例であり，有害事象のため試験を早期中止した被験者の例数は 3 例であった。各試験期間で治験薬を投与された被験者数を**表 2.7.6.8-1** に示した。また，3 つの投与条件それぞれの被験者数を**表 2.7.6.8-2** に示した。

**表 2.7.6.8-1　各試験期間で治験薬を投与された被験者数**

| | |
|---|---|
| 試験期 1 で治験薬が投与された被験者の例数 | 21 例 |
| 試験期 1 及び 2 で治験薬が投与された被験者の例数 | 19 例 |
| 試験期 1，2 及び 3 で治験薬が投与された被験者の例数 | 18 例 |

**表 2.7.6.8-2　3 つの投与条件それぞれの被験者数**

| | |
|---|---|
| MR4 カプセルの空腹時投与 | 19 例 |
| MR4 カプセルの食後投与 | 19 例 |
| プログラフ®カプセルの空腹時投与 | 19 例* |

*：被験者 20 例が投与開始 48 時間後までの薬物動態測定を終了した。そのうち 1 例は，中止により投与 72 時間後及び 96 時間後の採血が行われなかったため，解析対象に含まれていない。

(2) 人口統計学的特性

年齢，BMI に関する人口統計学的特性を**表 2.7.6.8-3** に示した。

**表 2.7.6.8-3　人口統計学的特性**

| | |
|---|---|
| **年齢（歳）** | |
| 例数 | 21 |
| 平均 | 37 |
| 標準偏差 | 7.6 |
| 中央値 | 37 |
| 範囲（最小 – 最大） | 24 – 51 |
| Body Mass Index (kg/m$^2$) | |
| 例数 | 21 |
| 平均 | 24.2 |
| 標準偏差 | 2.11 |
| 中央値 | 24.5 |
| 範囲（最小 – 最大） | 20.1 – 28.6 |

(3) 薬物動態

MR4 カプセルの空腹時投与と高脂肪食摂取後投与における全血中タクロリムス濃度推移を**図 2.7.6.8-1**，薬物動態パラメータ及び統計解析結果を**表 2.7.6.8-4** に示した。

MR4 カプセルを高脂肪食摂取直後に投与した場合，空腹時投与と比べてタクロリムスの吸収速度及び吸収量は低下した。$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値に関して食後投与の場合は空腹時投与と比べて約 25%低下し，$C_{max}$ の幾何平均値も同様に約 25%低下した。$C_{max}$，

$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$について高脂肪食後投与／空腹時投与の幾何平均比の 90%CI は 80～125%の範囲内に含まれなかった。また，$t_{max}$の中央値は，MR4 カプセルの空腹時投与では 2 時間であったのが，高脂肪食摂取後投与では 3.5 時間と遅延した（p=0.0335，Wilcoxon の符号付き順位検定）。

吸収速度及び吸収量には差が認められたものの，プログラフ®カプセル，MR4 カプセルのいずれも，高脂肪食摂取の有無に拘わらずタクロリムスの消失半減期は約 35 時間であった。MR4 カプセル投与時の濃度－時間曲線を検討したが，過量放出（全薬剤が短時間で一度に放出されること）の徴候は認められなかった。

MR4 カプセルの空腹時投与と高脂肪食摂取後投与時の$C_{24}$の中央値は，それぞれ 2.34 ng/mL（最小～最大：1.51～4.41），1.67 ng/mL（最小～最大：0.82～2.61）であった。$AUC_{0\text{-}24}$と$C_{24}$の相関係数は空腹時投与で 0.893，高脂肪食後投与で 0.867 であった。

なお，プログラフ®カプセル投与後の$C_{max}$（算術平均）は 23.58 ng/mL であり，$t_{max}$（中央値）は 1.01 時間であった。また，$AUC_{0\text{-}24}$（算術平均），$AUC_{0\text{-}t}$（算術平均），及び$AUC_{0\text{-}\infty}$（算術平均）の値はそれぞれ 142.80，237.90，及び 269.40 ng·h/mL であり，消失半減期（$t_{1/2}$）の算術平均は 34.80 時間であった。この結果は過去に報告されている結果と同様であった。

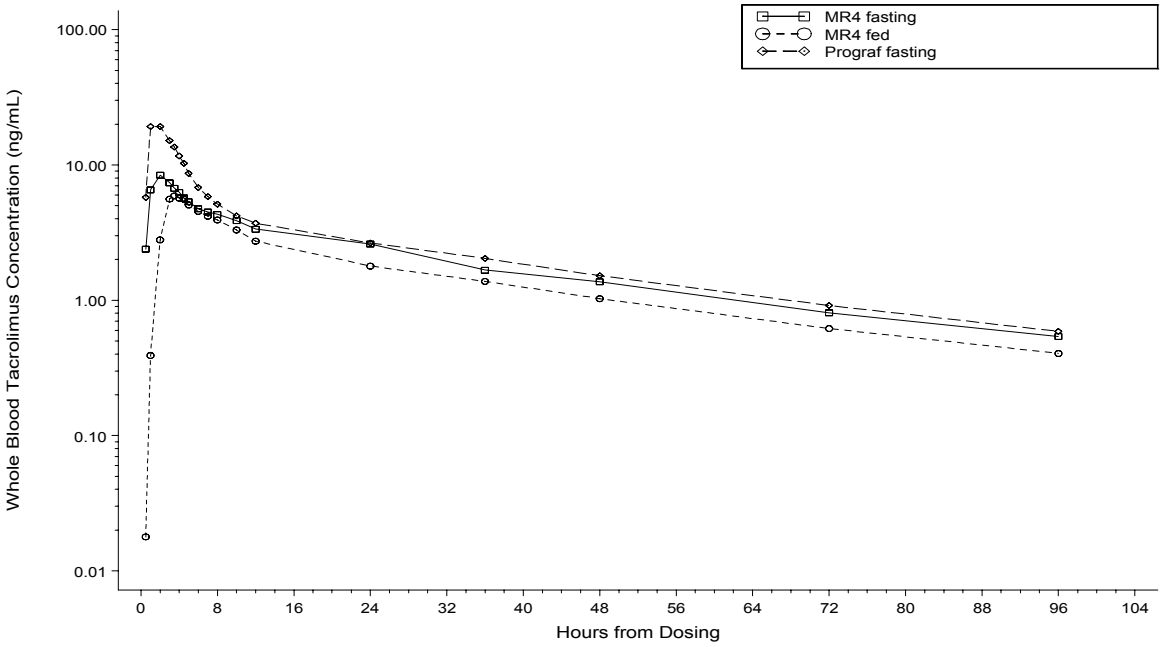



図 2.7.6.8-1　MR4 カプセルの空腹時投与と高脂肪食摂取後投与の全血中タクロリムス濃度推移

表 2.7.6.8-4　MR4 カプセルの空腹時投与と高脂肪食摂取後投与の薬物動態パラメータ及び統計解析結果

| 薬物動態パラメータ | 単位 | MR4 カプセル投与‡ | | 高脂肪食摂取後/空腹時 | 90%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 空腹時 | 高脂肪食摂取後 | | |
| $C_{max}$（算術平均） | ng/mL | 9.04 | 6.80 | 75.049 | 61.200 – 88.900 |
| （幾何平均） | | 8.39 | 6.47 | 77.200 | 67.100 – 88.800 |
| $AUC_{0-24}$（算術平均） | ng·h/mL | 95.99 | 70.77 | 74.014 | 65.300 – 82.700 |
| （幾何平均） | | 89.44 | 66.96 | 74.900 | 68.500 – 81.800 |
| $AUC_{0-t}$（算術平均） | ng·h/mL | 182.30 | 136.30 | 75.022 | 66.000 – 84.000 |
| （幾何平均） | | 166.34 | 126.41 | 76.000 | 69.400 – 83.300 |
| $AUC_{0-\infty}$（算術平均） | ng·h/mL | 210.70 | 157.60 | 75.095 | 66.000 – 84.200 |
| （幾何平均） | | 190.19 | 144.46 | 76.000 | 69.200 – 83.400 |
| $t_{1/2}$（算術平均） | h | 35.50 | 35.20 | NA | NA |
| $t_{max}$† | h | 2.00 | 3.50 | NA | NA |

†：$t_{max}$ については中央値を表示した。‡：ANOVA により算出した。

### (4) 安全性の結果

**表 2.7.6.8-5** に有害事象の一覧を示した。本試験中，16/21 例（76%）において 38 件の有害事象が報告された。投与法別の集計は，MR4 カプセルの空腹時投与後に 9/19 例（47%）16 件，MR4 カプセルの食後投与後に 5/19 例（26%）7 件，プログラフ®カプセルの空腹時投与後に 11/20 例（55%）15 件であった。

器官別の分類において発現頻度が最も高かった有害事象は，胃腸障害（43%），全身障害及び投与局所様態（29%）及び神経系障害（24%）であった。最も頻度が高かった有害事象（少なくとも 10%の被験者において発現した有害事象）は，鼓腸（29%），疲労（19%）及び頭痛（19%）であった。

本試験中に認められた有害事象の大半が軽度～中等度であり，無処置にて消失した。これら有害事象の 59%（20/34 件）がタクロリムス投与との関連性が「可能性あり」，あるいは「多分あり」と判断された。

重篤な有害事象は精巣捻転の 1 件であり，当該被験者は入院が必要となったため「重篤」と判断された。治験薬との関連性は「多分なし」と判定された。

程度が高度であった有害事象は 4 例の被験者において 4 件認められた。その内訳は，急性全身性発疹性膿疱，狭心症，インフルエンザ様疾患及び精巣捻転であり，4 例とも当該有害事象により治験を中止した。これらの事象のうち，第 2 期の投与 11 日後に発現した膿疱は，治験薬との関連性を「可能性あり」と判定された。

表 2.7.6.8-5　有害事象一覧

| **MedDRA器官別大分類**<br>基本語 | MR4カプセル<br>絶食<br>(n=19) | MR4カプセル<br>食後<br>(n=19) | プログラフ®<br>カプセル<br>(n=20) | 合計<br>(n=21) |
|---|---|---|---|---|
| **全有害事象** | **9 ( 47%)** | **5 ( 26%)** | **11 ( 55%)** | **16 ( 76%)** |
| **心臓障害** | **1 ( 5%)** | **1 ( 5%)** | **0 ( 0%)** | **1 ( 5%)** |
| 狭心症 | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |
| **眼障害** | **1 ( 5%)** | **0 ( 0%)** | **0 ( 0%)** | **1 ( 5%)** |
| 眼出血 | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |
| **胃腸障害** | **6 ( 32%)** | **2 ( 11%)** | **4 ( 20%)** | **9 ( 43%)** |
| 嚥下障害 | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |
| 鼓腸 | 4 ( 21%) | 2 ( 11%) | 2 ( 10%) | 6 ( 29%) |
| 軟便 | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |
| 悪心 | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) |
| 水様便 | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | **1 ( 5%)** | **1 ( 5%)** | **4 ( 20%)** | **6 ( 29%)** |
| 疲労 | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 3 ( 15%) | 4 ( 19%) |
| 熱感 | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) |
| **感染症及び寄生虫症** | **1 ( 5%)** | **0 ( 0%)** | **0 ( 0%)** | **1 ( 5%)** |
| 急性全身性発疹性膿疱症 | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |
| **代謝及び栄養障害** | **0 ( 0%)** | **0 ( 0%)** | **1 ( 5%)** | **1 ( 5%)** |
| 食欲不振 | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | **1 ( 5%)** | **1 ( 5%)** | **1 ( 5%)** | **2 ( 10%)** |
| 背部痛 | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) |
| 四肢痛 | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |
| **神経系障害** | **2 ( 11%)** | **2 ( 11%)** | **2 ( 10%)** | **5 ( 24%)** |
| 頭痛NOS | 1 ( 5%) | 2 ( 11%) | 2 ( 10%) | 4 ( 19%) |
| 失神 | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |
| **生殖系及び乳房障害** | **0 ( 0%)** | **0 ( 0%)** | **1 ( 5%)** | **1 ( 5%)** |
| 精巣捻転 | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | **1 ( 5%)** | **0 ( 0%)** | **2 ( 10%)** | **3 ( 14%)** |
| ざ瘡NOS | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) |
| 紅斑 | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |
| そう痒症NOS | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) | 1 ( 5%) |
| **血管障害** | **1 ( 5%)** | **0 ( 0%)** | **0 ( 0%)** | **1 ( 5%)** |
| ほてりNOS | 1 ( 5%) | 0 ( 0%) | 0 ( 0%) | 1 ( 5%) |

NOS: Not otherwise specified

**結論**：

MR4 カプセルを高脂肪食摂取直後に投与したとき，空腹時投与と比べてタクロリムスの吸収の速度及び程度は低下した。しかし，消失相における $t_{1/2}$ は，製剤（プログラフ®カプセル対 MR4 カプセル）あるいは食事の有無に関わらず一定であった。更に，MR4 カプセルを食後投与した場合でも「過量放出」（全薬剤が短時間で一度に放出されること）は生じないものと考えられた。

MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの忍容性は良好であり，有害事象の性質及び発現頻度はタクロリムスの過去の単回経口投与試験で得られたものと一致した。本試験中に認められた有害事象の大半が軽度～中等度であり，無処置にて消失した。最も発現頻度の高かった有害事象は，鼓腸，疲労及び頭痛であった。

## 2.7.6.9　第 I 相食事タイミングの影響検討試験［[redacted]-0-153］【海外】 …… 5.3.1.1-9

**標題**：

健康成人男性に MR4 カプセルを投与したときの食事のタイミングを検討する第 I 相臨床試験

**目的**：

MR4 の 5 mg カプセル投与時のタクロリムスの薬物動態に及ぼす食事時間との関係を検討する。

**治験責任医師**：[redacted] Pharm D
[redacted]

**治験実施施設**：[redacted]
[redacted]

| **治験期間**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 第 I 相 |

**試験方法**：

本試験は非盲検，4 順序群 4 期（ブロックデザイン）無作為化クロスオーバー単回投与試験であった。本試験では，被験者を以下の 4 つの順序群のいずれかに無作為化割付けした。

| | **第 1 期** | **第 2 期** | **第 3 期** | **第 4 期** |
|---|---|---|---|---|
| 順序 **I** | A | D | B | C |
| 順序 **II** | B | A | C | D |
| 順序 **III** | C | B | D | A |
| 順序 **IV** | D | C | A | B |

用法 A：空腹時に MR4 カプセル投与

用法 B：高脂肪朝食摂取 1 時間前に MR4 カプセル投与

用法 C：高脂肪朝食摂取直後に MR4 カプセル投与

用法 D：高脂肪朝食摂取 2 時間*後に MR4 カプセル投与

*用法 D において，すべての被験者に対して，実際は治験実施計画書で規定されている「2 時間」ではなく高脂肪朝食摂取「1.5 時間」後に投与が行われた（治験実施計画書の逸脱）。したがって，本報告書では，用法 D については実際の投与時間（高脂肪朝食摂取 1.5 時間後）を記載した。

各試験期間は 6 日間とし，治験薬の各期間の間隔（休薬期間）は 10～20 日間とした。被験者は投与前日より投与後 48 時間までは入院することとし，その後は定められた時点で治験実施施設に来院することとした。各投与期間中，MR4 カプセル 5 mg を単回投与し，薬物動態解析の

ための採血を投与開始前，投与後 0.5，1，2，3，3.5，4，4.5，5，6，7，8，10，12，24，36，48，72，96 及び 120 時間後の合計 20 回実施した。薬物動態は全血中タクロリムス濃度から得られた薬物動態プロファイルに基づいて評価し，安全性は，治験期間中に発現した有害事象，臨床検査の結果，バイタルサイン，理学的検査に基づいて評価した。

**目標被験者数**：

24 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

選択基準

- 治験開始前に治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書に対する署名が得られた者
- 18～50 歳の健康な白人男性であり，体重は理想体重の±15%の範囲内である者
- スクリーニング検査時に疾病がなく，心電図を含む所見にも異常がなく，医学的に正常である者
- 非喫煙者又はスクリーニング検査前 3 カ月以内に喫煙していない者
- プロトコルを遵守できる者

除外基準

- 最初の治験薬投与の 30 日前までにタクロリムス製剤又は他の治験薬を使用した者
- 本試験へ以前に参加した者又は他の治験に参加中である者
- 臨床的に重要な既往を持つ者
- 治験参加の 1 週間以内に急性症状を発現した者
- 治験参加の 30 日以内に 500 mL 以上を献血した者，又は治験参加の 7 日以内に血漿献血をした者
- 精神的に不安定な者，薬の乱用者，薬剤スクリーニング検査で陽性の者
- 卵へのアレルギー陽性の者，ラクトース非耐性の者，又は高脂肪食の摂取に同意できない者

**用量及び投与方法**：

被験者は各 4 期の投与前日の午後 8 時に治験実施施設に入院して軽食を摂り，その後 10 時間以上絶食した。翌朝 8 時に，治験責任医師は入院日の割付表に従って 4 つの順序群のいずれかに被験者を割付け，以下の 4 つの用法のいずれかを各被験者に実施した。いずれの用法（A～D）においても，投与後 4 時間は適切な消化活動のために横臥を禁止した。

用法 A：MR4 カプセル空腹時投与

被験者にタクロリムス製剤（MR4 カプセル）5 mg 1 カプセルを 240 mL の水とともに経口投与した。投与前の 10 時間は食事と水以外の飲料の摂取を禁止した。投与前後 1 時間は水の摂取も禁止し，投与後 4 時間は再び食事と水以外の飲料の摂取を禁止した。

用法 B：高脂肪朝食摂取 1 時間前に MR4 カプセル投与

被験者にタクロリムス製剤（MR4 カプセル）5 mg 1 カプセルを 240 mL の水とともに経口投与した。投与前の 10 時間は食事と水以外の飲料の摂取を禁止し，投与前後 1 時間は摂水も禁止した。投与後 1 時間に高脂肪食を摂取し，30 分以内に完了することとした。食後は次の食事の時間まで食事と水以外の飲料の摂取を禁止した（投与後約 4 時間）。

用法 C：高脂肪朝食摂取直後に MR4 カプセル投与

被験者に 30 分以内で高脂肪朝食を摂取させ，完食の直後（5 分以内）にタクロリムス製剤（MR4 カプセル）5 mg 1 カプセルを 240 mL の水とともに経口投与した。投与後 1 時間は摂水を禁止し，投与後 4 時間は食事と飲料の摂取を禁止した。

用法 D：高脂肪朝食摂取 1.5 時間後に MR4 カプセル投与

被験者に 30 分間で高脂肪朝食を摂取させ，完食の 1.5 時間後にタクロリムス製剤（MR4 カプセル）5 mg 1 カプセルを 240 mL の水とともに経口投与した。投与後 1 時間は摂水を禁止し，投与後 4 時間は食事と飲料の摂取を禁止した。

高脂肪朝食は脂肪が全内容量の約半分を占めることとし，内容を以下に示す。

目玉焼き 2 つ（バター大さじ 1 を含む）
ベーコン 3 片
トーストパン 2 切れ（バター大さじ 1 を含む）
ハッシュポテト半カップ
全乳 240 mL
オレンジジュース 180 mL

［計 983 kcal；脂肪 64 g；脂肪分 50%，たんぱく質 約 150 kcal，炭水化物 約 250 kcal，脂肪 約 500～600 kcal］

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

薬物動態評価期間は 36～66 日間であった。本試験では各 6 日間の試験期間を 4 つ設け，各投与期間の第 1 日に治験薬を単回投与した。治験薬の各期間の間隔（休薬期間）は 10～20 日間とした。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル 5 mg：M5Y9004A

**評価基準**：

1. 薬物動態の評価方法

$C_{max}$ 及び $t_{max}$ は全血中タクロリムス濃度データから直接求めた。濃度－時間曲線下面積($AUC_{0-24}$)及び $AUC_{0-t}$ については，台形法により算出した。$AUC_{0-\infty}$は $AUC_{0-t}+C_t/K_{el}$ として推定し

た（$C_t$：測定可能最終時点の濃度，$K_{el}$：消失速度定数）。また，消失半減期（$t_{1/2}$）は $ln(2)/K_{el}$ として算出した。

2. 安全性・忍容性の評価方法

安全性は，有害事象（MedDRA version 5.1 に従ってコード化した），臨床検査，バイタルサイン及び理学的検査に基づいて評価した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」の 5 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

**統計手法**：

患者の人口統計学的及び他の基準値の特性については，順序別及び全体的に集計した。連続変数については要約統計量を算出し，カテゴリー変数については頻度を算出した。有害事象については，発現件数，発現頻度，程度及び治験薬との関連性別に，また全体としても集計した。臨床検査値及びバイタルサインは各被験者ごとに試験期間別及び試験日別に集計した。各パラメータについて試験開始前からの変化を算出し，安全性について検討した。

また，入手できたデータについて，各用法間のバイオアベイラビリティを比較検討した（すなわち，用法 B 対 A，用法 C 対 A，用法 D 対 A，用法 D 対 C，用法 B 対 C 及び用法 D 対 B）。$C_{max}$，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較には分散分析（ANOVA）を用いた。また，用法間での $t_{max}$ の比較は Wilcoxon の符号付き順位検定により行った。

$C_{max}$，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ について，各用法間（①用法 B，C，D/用法 A，②用法 B，D/用法 C，③用法 D/用法 B）の幾何平均比の 90%CI を算出した。90%CI を同等を示す判定基準（90%CI の範囲：80%～125%）の目安とした。$AUC_{0-t}$ あるいは $AUC_{0-\infty}$ の各用法間の幾何平均比の 90%CI が，この同等の目安である 80%～125%以内に含まれる場合は，比較した用法間のバイオアベイラビリティはほぼ等しいとした。

(1) 被験者の内訳

**表 2.7.6.9-1** に**被験者**の内訳を示した。本試験には 24 例が登録され，いずれかの投与群に無作為化割付けされた。無作為化割付けされたすべての被験者のうち，少なくとも 1 回治験薬の投与を行った被験者を FAS に採用し，安全性の解析対象とした。用法 A，C 及び D を受けた 24 例の被験者，及び用法 B を受けた 23 例の被験者で得られた薬物動態データを解析に用いた。

表 2.7.6.9-1　被験者の内訳

| | **MR4 カプセル 5 mg** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **I 群 (n=6)** | **II 群 (n=6)** | **III 群 (n=6)** | **IV 群 (n=6)** | **合計 (n=24)** |
| **登録例数** | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 24 (100%) |
| **FAS** | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 24 (100%) |
| **完了例数** | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 5 (83.3%) | 23 (95.8%) |
| **中止例数** | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (16.7%)† | 1 (4.2%) |

†：1 例はプロトコル不遵守により中止した。

(2) 人口統計学的特性

主要な人口統計学的特性を**表 2.7.6.9-2** に示した。

表 2.7.6.9-2　人口統計学的特性

| | **I 群 (n=6)** | **II 群 (n=6)** | **III 群 (n=6)** | **IV 群 (n=6)** | **合計 (n=24)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **性別:** | | | | | |
| 男性 | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 24 (100%) |
| **人種:** | | | | | |
| 白人 | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 24 (100%) |
| **年齢（歳）:** | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 平均±標準偏差 | 22 ± 3.7 | 25 ± 5.1 | 27 ± 11.3 | 22 ± 2.9 | 24 ± 6.6 |
| 中央値 | 21 | 23 | 22 | 22 | 22 |
| 範囲 | 18 to 26 | 22 to 35 | 20 to 48 | 19 to 27 | 18 to 48 |
| **体重（ポンド）:** | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 平均±標準偏差 | 164 ± 22.3 | 185 ± 25.8 | 173 ± 14.2 | 181 ± 22.4 | 176 ± 21.7 |
| 中央値 | 167 | 184 | 168 | 186 | 179 |
| 範囲 | 140 to 190 | 145 to 216 | 159 to 197 | 140 to 203 | 140 to 216 |
| **身長（インチ）:** | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 平均±標準偏差 | 70 ± 1.6 | 71 ± 2.6 | 69 ± 2.3 | 71 ± 1.6 | 70 ± 2.1 |
| 中央値 | 70 | 72 | 69 | 71 | 70 |
| 範囲 | 68 to 72 | 66 to 73 | 66 to 73 | 68 to 73 | 66 to 73 |

解析対象：FAS

(3) 治験薬投与

24 例の被験者が登録され, 23 例が 4 期すべてを完了した。24 例の被験者が用法 A, C 及び D, 23 例の被験者が用法 B を実施した。被験者番号 153 001 は治験実施計画書の不遵守により中止したため，第 4 期の用法 B（高脂肪朝食摂取 1 時間前の MR4 カプセル投与）を実施しなかった。

(4) 薬物動態

用法 A（空腹時投与）で全血中タクロリムスが初回検出された時間は，24 例中 23 例で投与 30 分後，また，残り 1 例で投与 1 時間後であった（表 2.7.6.9-3）。同様に，用法 B（朝食摂取 1 時間前投与）では，初回検出された時間は 23 例すべてが投与 30 分後であった。平均 $C_{max}$ 及び $t_{max}$ は同程度であった（用法 A : $C_{max}$＝8.88 ng/mL，$t_{max}$＝1.92 時間，用法 B : $C_{max}$＝7.27 ng/mL，$t_{max}$＝1.98 時間）。

一方，用法 C（朝食摂取直後投与）では，全血中タクロリムスが初回検出された時間は 24 例中 2 例で投与 30 分後，18 例で投与 1 時間後，残り 4 例で 2 時間後であった。用法 C の場合と同様に，用法 D（朝食摂取 1.5 時間後投与）では，初回検出された時間は 24 例中 4 例で投与 30 分後，14 例で投与 1 時間後，残りの 6 例で投与 2 時間後であった。平均 $C_{max}$ 及び $t_{max}$ は同程度であった（用法 C : $C_{max}$＝6.39 ng/mL，$t_{max}$＝3.73 時間，用法 D : $C_{max}$＝6.53 ng/mL，$t_{max}$＝3.19 時間）。

表 2.7.6.9-3　全血中タクロリムスの初回検出時間と薬物動態パラメータ

| | 全血中タクロリムス初回検出時間（例数） | | | Mean $t_{max}$ (h) | Mean $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$（算術平均） (ng•h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.5 h | 1 h | 2 h | | | |
| **用法 A** (n=24) 絶食時投与 | 23 | 1 | 0 | 1.92 | 8.88 | 202.63 |
| **用法 B** (n=23) 朝食摂取 1 時間前 | 23 | 0 | 0 | 1.98 | 7.27 | 179.72 |
| **用法 C** (n=24) 朝食摂取直後 | 2 | 18 | 4 | 3.73 | 6.39 | 150.09 |
| **用法 D** (n=24) 朝食摂取 1.5 時間後 | 4 | 14 | 6 | 3.19 | 6.53 | 129.84 |

表 2.7.6.9-4 に用法 A と用法 B のバイオアベイラビリティを比較した結果を示した。用法 B では用法 A と比べて $C_{max}$（幾何平均）が約 15%低下した。また，$AUC_{0-t}$（幾何平均）及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）は約 10%低下した。$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ については，用法 B／A の幾何平均比の 90%CI は同等の目安である 80%～125%以内に含まれたが，$C_{max}$ については含まれなかった。

表 2.7.6.9-4　用法 A と用法 B の薬物動態パラメータ比較結果

| 薬物動態パラメータ | 用法 B（朝食摂取 1 時間前）対用法 A（絶食時投与） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 用法 B† | 用法 A† | 用法 B/用法 A (%) | 90%CI (%) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 7.26 | 8.88 | 81.7 | (70.1, 93.4) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 7.01 | 8.10 | 86.5 | (77.9, 96.0) |
| | | | | |
| $AUC_{0-t}$（算術平均, ng•h/mL） | 164.61 | 183.36 | 89.8 | (81.3, 98.3) |
| $AUC_{0-t}$（幾何平均, ng•h/mL） | 155.99 | 171.03 | 91.2 | (83.9, 99.1)‡‡ |
| | | | | |
| $AUC_{0-\infty}$（算術平均, ng•h/mL） | 179.72 | 202.63 | 88.7 | (80.1, 97.3) |
| $AUC_{0-\infty}$（幾何平均, ng•h/mL） | 170.13 | 188.95 | 90.0 | (82.9, 97.8)‡‡ |

†：ANOVA により算出した。

‡‡：90%CI が 80%～125%の範囲内にあり，同等と考えられた。

表 2.7.6.9-5 に用法 A と用法 C のバイオアベイラビリティを比較した結果を示した。用法 C では，用法 A と比べて $C_{max}$（幾何平均）が約 28%低下した。また，$AUC_{0-t}$（幾何平均）及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）は約 26%低下した。$C_{max}$，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれについても，用法 C／A の幾何平均比の 90%CI は同等の目安である 80%～125%内に含まれなかった。

表 2.7.6.9-5　用法 A と用法 C の薬物動態パラメータ比較結果

| 薬物動態パラメータ | 用法 C（朝食摂取直後）対用法 A（絶食時投与） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 用法 C† | 用法 A† | 用法 C/用法 A (%) | 90%CI (%) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 6.39 | 8.88 | 71.9 | (60.5, 83.4) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 5.85 | 8.10 | 72.2 | (65.1, 80.1) |
| | | | | |
| $AUC_{0-t}$（算術平均, ng•h/mL） | 135.78 | 183.36 | 74.1 | (65.7, 82.4) |
| $AUC_{0-t}$（幾何平均, ng•h/mL） | 125.98 | 171.03 | 73.7 | (67.9, 79.9) |
| | | | | |
| $AUC_{0-\infty}$（算術平均, ng•h/mL） | 150.9 | 202.63 | 74.1 | (65.6, 82.5) |
| $AUC_{0-\infty}$（幾何平均, ng•h/mL） | 138.71 | 188.95 | 73.4 | (67.7, 79.7) |

†：ANOVA により算出した。

††：対数値は常数に戻して表示した。

表 2.7.6.9-6 に用法 A と用法 D のバイオアベイラビリティを比較した結果を示した。用法 D では用法 A と比べて，$C_{max}$（幾何平均）が約 25%低下した。$AUC_{0-t}$（幾何平均）及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）は約 35%低下した。$C_{max}$，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれについても，用法 D／A の幾何平均比の 90%CI は，同等の目安である 80%～125%内に含まれなかった。

表 2.7.6.9-6　用法 A と用法 D の薬物動態パラメータ比較結果

| 薬物動態パラメータ | 用法 D（朝食摂取 1.5 時間後）対用法 A（絶食時投与） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 用法 D† | 用法 A† | 用法 D/用法 A (%) | 90%CI (%) |
| **$C_{max}$**（算術平均, ng/mL） | 6.53 | 8.88 | 73.5 | (62.1, 85.0) |
| **$C_{max}$**（幾何平均, ng/mL） | 6.25 | 8.10 | 77.1 | (69.6, 85.6) |
| | | | | |
| **$AUC_{0-t}$**（算術平均, ng•h/mL） | 117.78 | 183.36 | 64.2 | (55.8, 72.6) |
| **$AUC_{0-t}$**（幾何平均, ng•h/mL） | 110.57 | 171.03 | 64.7 | (59.6, 70.2) |
| | | | | |
| **$AUC_{0-\infty}$**（算術平均, ng•h/mL） | 129.84 | 202.63 | 64.1 | (55.6, 72.5) |
| **$AUC_{0-\infty}$**（幾何平均, ng•h/mL） | 122.11 | 188.95 | 64.6 | (59.6, 70.1) |

†：ANOVA により算出した。

表 2.7.6.9-7 に用法 C と用法 D のバイオアベイラビリティを比較検討した結果を示した。用法 D では，用法 C と比べて $C_{max}$（幾何平均）が約 5%増加した。また，$AUC_{0-t}$（幾何平均）及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）は約 13%低下した。$C_{max}$，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれについても，用法 D／C の幾何平均比の 90%CI は，同等の目安である 80%～125%内に含まれた。

表 2.7.6.9-7　用法 C と用法 D の薬物動態パラメータ比較結果

| 薬物動態パラメータ | 用法 D（朝食摂取 1.5 時間後）対用法 C（朝食摂取直後） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 用法 D† | 用法 C† | 用法 D/用法 C (%) | 90% CI (%) |
| **$C_{max}$**（算術平均, ng/mL） | 6.53 | 6.39 | 102.2 | (86.2, 118.1) |
| **$C_{max}$**（幾何平均, ng/mL） | 6.25 | 5.85 | 106.8 | (96.3, 118.5)‡‡ |
| | | | | |
| **$AUC_{0-t}$**（算術平均, ng•h/mL） | 117.78 | 135.78 | 86.7 | (75.4, 98.1) |
| **$AUC_{0-t}$**（幾何平均, ng•h/mL） | 110.57 | 125.98 | 87.8 | (80.9, 95.3)‡‡ |
| | | | | |
| **$AUC_{0-\infty}$**（算術平均, ng•h/mL） | 129.84 | 150.09 | 86.5 | (75.1, 97.9) |
| **$AUC_{0-\infty}$**（幾何平均, ng•h/mL） | 122.11 | 138.71 | 88.0 | (81.1, 95.5)‡‡ |

†：ANOVA により算出した。

‡‡：90%CI が 80%～125%の範囲内にあり，同等であった。

表 2.7.6.9-8 に用法 B と用法 C のバイオアベイラビリティを比較した結果を示した。用法 B では用法 C と比べて $C_{max}$（幾何平均）が約 17%増加した。$AUC_{0-t}$（幾何平均）及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）は約 22%増加した。$C_{max}$，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれについても，用法 C に対する用法 B の幾何平均比の 90%CI は，同等の目安である 80%～125%以内に含まれなかった。

表 2.7.6.9-8 用法 C と用法 B の薬物動態パラメータ比較結果

| 薬物動態パラメータ | 用法 B（朝食摂取 1 時間前）対用法 C（朝食摂取直後） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 用法 B† | 用法 C† | 用法 B/用法 C (%) | 90%CI (%) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 7.26 | 6.39 | 113.6 | (97.4, 129.8) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 7.01 | 5.85 | 119.8 | (107.8, 133.0) |
| | | | | |
| $AUC_{0-t}$（算術平均, ng•h/mL） | 164.61 | 135.78 | 121.2 | (109.7, 132.7) |
| $AUC_{0-t}$（幾何平均, ng•h/mL） | 155.99 | 125.98 | 123.8 | (113.9, 134.6) |
| | | | | |
| $AUC_{0-\infty}$（算術平均, ng•h/mL） | 179.72 | 150.09 | 119.7 | (108.1, 131.3) |
| $AUC_{0-\infty}$（幾何平均, ng•h/mL） | 170.13 | 138.71 | 122.7 | (112.9, 133.2) |

†：ANOVA により算出した。

表 2.7.6.9-9 に用法 B と用法 D のバイオアベイラビリティを比較検討した結果を示した。用法 D では，用法 B と比べて $C_{max}$（幾何平均）が約 10%低下した。また，$AUC_{0-t}$（幾何平均）及び $AUC_{0-t}$（幾何平均）は約 28%低下した。$C_{max}$ については，用法 D／B の幾何平均比の 90%CI は，同等の目安である 80%～125%以内に含まれ，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$については含まれなかった。

表 2.7.6.9-9　用法 B と用法 D の薬物動態パラメータ比較結果

| 薬物動態パラメータ | 用法 B（朝食摂取 1 時間前）対用法 D（朝食摂取 1.5 時間後） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 用法 D† | 用法 B† | 用法 D/用法 B (%) | 90%CI (%) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 6.53 | 7.26 | 90.0 | (75.7, 104.2) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL）†† | 6.25 | 7.01 | 89.2 | (80.3, 99.1)‡‡ |
| | | | | |
| $AUC_{0-t}$（算術平均, ng•h/mL） | 117.78 | 164.61 | 71.5 | (62.1, 81.0) |
| $AUC_{0-t}$（幾何平均, ng•h/mL）†† | 110.57 | 155.99 | 70.9 | (65.2, 77.0) |
| | | | | |
| $AUC_{0-\infty}$（算術平均, ng•h/mL） | 129.84 | 179.72 | 72.2 | (62.6, 81.9) |
| $AUC_{0-\infty}$（幾何平均, ng•h/mL）†† | 122.11 | 170.13 | 71.8 | (66.1, 78.0) |

†：ANOVA により算出した。

‡‡：90%CI が 80%～125%の範囲内にあり，同等であった。

$t_{max}$ の解析を行った結果，用法 B では用法 A と比べて $t_{max}$ の中央値は変化しなかったが，用法 C では 2 時間（$p<0.0001$），用法 D では 1 時間（$p=0.0001$）遅延した。

用法 C 及び用法 D では，用法 B と比べて，$t_{max}$ の中央値はそれぞれ 2 時間（$p<0.0001$）及び 1 時間（$p=0.0001$）遅延した。用法 D と用法 C との間には $t_{max}$ の中央値において 1 時間の差が認められたが，これは統計学的に有意ではなかった。

(5) 安全性

**表 2.7.6.9-10** に有害事象の一覧を示し，**表 2.7.6.9-11** に治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧を示した。本試験中，13/24 例（54%）において有害事象が発現した。4 つの用法のうち，有害事象の発現頻度が最も高かったのは用法 A であり，8/24 例（33%）にみられた。試験全体を通じて，頻度が高かった有害事象は咽頭炎（6/24 例，25%），鼻炎（3/24 例，13%），副鼻腔うっ血（3/24 例，13%），及び頭痛（3/24 例，13%）であった。

MedDRA の器官別大分類において最も頻度が高かったのは, 呼吸器, 胸郭及び縦隔障害であった（8/24 例，33%）。発現した有害事象の大半が軽度～中等度の事象であった。

治験責任医師によって治験薬との関連性が「可能性あり」又は「多分関連あり」と判断された有害事象は 3/24 例（13%）であった。これら有害事象の程度はすべて軽度であった。

程度が高度の有害事象のうち，治験薬との関連性が否定できない事象はなかった。また，本試験中に死亡，重篤な有害事象，あるいは治験薬投与の中止の要因となった有害事象は認められなかった。

臨床的に意義のあると判定された臨床検査の異常値はなかった。バイタルサイン，体重あるいは理学的検査においても臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.9-10　有害事象一覧

| **MedDRA (Version 5.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **MR4 カプセル 5 mg** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **用法 A**<br>**(n=24)** | **用法 B**<br>**(n=23)** | **用法 C**<br>**(n=24)** | **用法 D**<br>**(n=24)** | **合計**<br>**(n=24)** |
| **身体全体** | | | | | |
| 全有害事象 | 8 (33%) | 5 (22%) | 3 (13%) | 4 (17%) | 13 (54%) |
| **眼障害** | | | | | |
| 結膜炎 | 0 | 0 | 1 (4%) | 0 | 1 (4%) |
| **胃腸障害** | | | | | |
| 腹痛 NOS | 1 (4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 消化不良 | 1 (4%) | 1 (4%) | 1 (4%) | 0 | 1 (4%) |
| 悪心 | 0 | 1 (4%) | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 嘔吐 NOS | 0 | 1 (4%) | 0 | 0 | 1 (4%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 1 (4%) | 1 (4%) |
| 発熱 | 1 (4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | |
| 関節痛 | 1 (4%) | 0 | 0 | 1 (4%) | 2 (8%) |
| **神経系障害** | | | | | |
| 頭痛 | 2 (8%) | 1 (4%) | 1 (4%) | 1 (4%) | 3 (13%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | |
| 咳嗽 | 1 (4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 咽頭炎 | 3 (13%) | 2 (9%) | 0 | 1 (4%) | 6 (25%) |
| 湿性咳嗽 | 1 (4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 呼吸障害 NOS | 1 (4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 鼻炎 NOS | 1 (4%) | 2 (9%) | 0 | 0 | 3 (13%) |
| 副鼻腔うっ血 | 2 (8%) | 1 (4%) | 0 | 0 | 3 (13%) |

解析対象：FAS

表 2.7.6.9-11　治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧

| MedDRA (Version 5.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル 5 mg | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 用法 A<br>(n=24) | 用法 B<br>(n=23) | 用法 C<br>(n=24) | 用法 D<br>(n=24) | 合計<br>(n=24) |
| **身体全体** | | | | | |
| 全有害事象 | 3 (13%) | 1 (4%) | 2 (8%) | 1 (4%) | 3 (13%) |
| **胃腸障害** | | | | | |
| 腹痛 NOS | 1 (4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4%) |
| 消化不良 | 1 (4%) | 1 (4%) | 1 (4%) | 0 | 1 (4%) |
| **神経系障害** | | | | | |
| 頭痛 | 1 (4%) | 0 | 1 (4%) | 1 (4%) | 1 (4%) |

「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

**結論**：

MR4 カプセルの忍容性は良好であり，有害事象プロファイルはプログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの過去の単回試験で得られたものと一致した。

MR4（5 mg カプセル）の吸収は，食事により影響を受けることが確認された。すなわち，AUC で表されるタクロリムスへの全身曝露量は，食後 1.5 時間以内に投与した場合と比べ，空腹あるいは食事の 1 時間前に投与した場合に大きかった。

## 2.7.6.10　第 I 相投与時刻の影響検討試験［[redacted]-0-148］【海外】 ····· 5.3.1.1-10

**標題**：

健康成人男性を対象とした MR4 カプセルとプログラフ®カプセルの午前及び午後投与時のタクロリムス薬物動態比較試験

**目的**：

健康白人男性を対象に，MR4 カプセルを午前及び午後に単回投与した場合，また，プログラフ®カプセルを午前及び午後にそれぞれ単回投与した場合の全血中タクロリムス濃度の経時変化を検討する。

**治験責任医師**：[redacted] MD
[redacted]

**治験実施施設**：[redacted]

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 第 I 相 |

**試験方法**：

本試験は非盲検，4 順序群 4 期（ブロックデザイン）クロスオーバー単回投与試験であった。本試験では，被験者を以下の 4 種の順序群のいずれかに無作為化割付けした。

| | **第 1 期** | **第 2 期** | **第 3 期** | **第 4 期** |
|---|---|---|---|---|
| 順序 **I** | A | D | B | C |
| 順序 **II** | B | A | C | D |
| 順序 **III** | C | B | D | A |
| 順序 **IV** | D | C | A | B |

A：MR4 カプセルの午前投与

B：MR4 カプセルの午後投与

C：プログラフ®カプセルの午前投与

D：プログラフ®カプセルの午後投与

各試験期間は 6 日間とし，治験薬の各投与と投与の間隔（休薬期間）は 10～20 日間とした。各投与期間中，5 mg の MR4 カプセルあるいはプログラフ®カプセルを単回投与した。食事のタ

イミングがタクロリムスに及ぼすと考えられる影響を最小限にするため，投与 4 時間前からは絶食とした。また，午後投与は食後 4 時間の時点で行い，その後 4 時間は絶食した。採血は投与開始前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，14，24，48，72，96 及び 120 時間の合計 18 回実施した。薬物動態は全血中タクロリムス濃度に基づいて評価し，安全性は，理学的検査，治験期間中に発現した有害事象，臨床検査の結果及びバイタルサインに基づいて評価した。

**目標被験者数**：

24 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

選択基準

- 治験開始前に治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書に対する署名が得られた者
- 18～50 歳の健康な白人男性であり，体重が理想体重の±15%の範囲内である者
- 疾病がなく，心電図を含む所見にも異常がなく，医学的に正常である者
- 臨床検査値に臨床的に重要な異常がないか，正常範囲内である者
- 非喫煙者又はスクリーニング検査前 3 カ月以内に喫煙していない者
- 治験期間中に併用薬，飲酒，食事制限等の試験の規定を遵守する旨に同意している者

除外基準

- 最初の治験薬投与の 30 日前までにタクロリムス製剤又は他の治験薬を使用した者
- 本試験へ以前に参加した者，又は他の治験に参加中の者
- 日常の業務時間が 23 時以降に及ぶ者又は朝／昼／夜のいずれかを交代制で働く者
- スクリーニング検査時において臨床的に重要な既往を持つ者
- 栄養状態が異常である者
- 治験参加の 1 週間以内に急性症状を発現した者
- CYP3A4 の代謝を変える薬剤（バルビタール酸，フェノチアジン，シメチジン等）を治験薬参加の 30 日以内に使用した者
- 治験参加の 14 日以内に処方薬を使用した者
- 漢方薬又は OTC 薬を治験開始の 72 時間以内に使用した者
- アルコール飲料，グレープフルーツ含有食品，カフェイン含有食品を治験参加の 48 時間以内に摂取した者
- 治験参加の 30 日以内に 500 mL 以上を献血した者，又は治験開始の 7 日以内に血漿献血をした者
- 精神的に不安定な者，薬の乱用者，薬剤スクリーニング検査で陽性の者，治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない者

**用量及び投与方法**：

午前投与（MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル）

被験者は投与前日に治験実施施設に入院して軽食を摂り，その後水以外の飲食物の摂取を禁止した。治験薬投与前後 1 時間は摂水を禁止した。翌日（第 1 日）の午前 8 時頃，治験責任医師は割付表に従ってタクロリムス製剤（MR4 カプセル又はプログラフ®カプセル）5 mg 1 カプセルを 240 mL の水とともに被験者に経口投与した。投与後 4 時間は食事と水以外の飲料の摂取を禁止した。その後，標準の食事が正午に提供された。

午後投与（MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル）

被験者は投与日（第 1 日）の午後 3:30～4:00 の間に標準の食事を摂り，その後 4 時間は水以外の飲食物の摂取を禁止された。治験薬投与前 1 時間は摂水を禁止した。治験責任医師は，午後 8 時頃に割付表に従ってタクロリムス製剤（MR4 カプセル又はプログラフ®カプセル）5 mg 1 カプセルを 240 mL の水とともに被験者に経口投与した。投与後 4 時間は食事と水以外の飲料の摂取を禁止した。その後任意の軽食摂取を許可した。

**試験及び治療期間**：

薬物動態評価期間は 36～66 日間であった。本試験では各 6 日間の試験期間を 4 つ設け，各投与期間の第 1 日に治験薬を単回投与した。治験薬の各投与と投与の間隔（休薬期間）は 10～20 日間とした。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル，5 mg ロット番号：M5Y9004A

**評価基準**：

1. 薬物動態

$C_{max}$ 及び $t_{max}$ は全血中タクロリムス濃度データから直接求めた。濃度－時間曲線下面積($AUC_{0-24}$)及び $AUC_{0-t}$ は台形法により算出した。$AUC_{0-\infty}$は $AUC_{0-t}+C_t/K_{el}$ として推定した（ここで，$C_t$ は最終測定可能濃度，$K_{el}$ は消失速度定数）。また，消失半減期（$t_{1/2}$）は $\ln(2)/K_{el}$ として算出した。

2. 安全性・忍容性

安全性は，有害事象（MedDRA version 5.1 に従ってコード化），臨床検査，バイタルサイン及び理学的検査に基づいて評価を行った。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」の 5 段階で評価した。

統計手法：

1. 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

患者の人口統計学的及び他の基準値の特性については，全体と治療順序別に集計した。連続変数については要約統計量を算出し，カテゴリー変数については頻度を算出した。

2. 安全性及び忍容性

有害事象については，発現頻度，発現件数，程度及び治験薬との関連性別に，更に全体としても集計した。臨床検査値及びバイタルサインは，被験者ごとに試験期間別及び試験日別に集計した。各パラメータについて試験開始前からの変化を算出し，安全性について検討した。

3. 薬物動態

用法間（MR4 カプセルの午前投与に対する MR4 カプセルの午後投与，プログラフ®カプセルの午前投与に対するプログラフ®カプセルの午後投与）のバイオアベイラビリティを検討した。$C_{max}$，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の比較には分散分析（ANOVA）を用いた。また，用法間での $t_{max}$ の比較は Wilcoxon の符号付き順位検定により行った。

また，$C_{max}$，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$について，用法間（MR4 カプセルの午前投与に対する午後投与，プログラフ®カプセルの午前投与に対する午後投与）の幾何平均比の 90%CI を算出した。$C_{max}$，$AUC_{0-t}$ あるいは $AUC_{0-\infty}$の用法間の幾何平均比の 90%CI が同等の目安である 80%～125%の範囲内に含まれる場合，同等とした。

(1) 被験者の内訳

表 2.7.6.10-1 に被験者の内訳を示した。24 例の被験者が本試験に登録され，いずれかの投与群に無作為化割付けされた後，少なくとも 1 回治験薬が投与された被験者を FAS とした。安全性及び忍容性の解析には FAS のデータを用いた。薬物動態解析対象には，用法 A 及び C を受けた 24 例の被験者，及び用法 B 及び D を受けた 23 例の被験者のデータを対象とした。

表 2.7.6.10-1　被験者の内訳

| | タクロリムス 5 mg（MR4 カプセルとプログラフ®カプセル） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 順序 I (n=6) | 順序 II (n=6) | 順序 III (n=6) | 順序 IV (n=6) | 合計 (n=24) |
| 割付け後の被験者数 | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 24 (100%) |
| FAS | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 24 (100%) |
| 試験完了例数 | 6 (100%) | 5 (83%) | 6 (100%) | 5 (83%) | 22 (92%) |
| PPS | 6 (100%) | 5 (83%) | 6 (100%) | 5 (83%) | 22 (92%) |
| 中止例数 | 0 (0%) | 1 (17%) | 0 (0%) | 1 (17%) | 2 (8%) |
| 有害事象による中止 | 0 (0%) | 1 (17%)† | 0 (0%) | 1 (17%)‡ | 2 (8%) |

†：症例番号 148 001 は皮膚発疹のため中止した。‡：症例番号 148 002 は脳震盪のため中止した。

(2) 人口統計学的特性

主要な人口統計学的特性を表 2.7.6.10-2 に示した。

表 2.7.6.10-2　人口統計学的特性（FAS）

| | 順序 I (n=6) | 順序 II (n=6) | 順序 III (n=6) | 順序 IV (n=6) | 合計 (n=24) |
|---|---|---|---|---|---|
| **性別:** | | | | | |
| 男性 | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 24 (100%) |
| **人種:** | | | | | |
| 白人 | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 24 (100%) |
| **年齢（歳）:** | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 平均±標準偏差 | 35 ± 9.2 | 30 ± 8.8 | 31 ± 8.9 | 29 ± 7.7 | 31 ± 8.4 |
| 中央値 | 40 | 28 | 28 | 28 | 29 |
| 最小～最大 | 22 to 42 | 22 to 44 | 20 to 42 | 19 to 40 | 19 to 44 |
| **体重 (kg):** | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 平均±標準偏差 | 85.2 ± 4.43 | 74.4 ± 8.31 | 78.7 ± 8.23 | 79.5 ± 9.85 | 79.5 ± 8.40 |
| 中央値 | 83.7 | 74.5 | 78.8 | 81.5 | 82.1 |
| 最小～最大 | 81.7 to 93.7 | 60.0 to 83.7 | 69.7 to 88.6 | 65.0 to 92.0 | 60.0 to 93.7 |
| **身長 (cm):** | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 平均±標準偏差 | 181.7 ± 5.95 | 178.7 ± 5.01 | 180.9 ± 6.53 | 180.7 ± 6.4 | 180.5 ± 5.7 |
| 中央値 | 179.5 | 180 | 182.5 | 181.5 | 181.0 |
| 最小～最大 | 176.5 to 190.5 | 170.5 to 183.5 | 171.0 to 188.5 | 172.5 to 187.5 | 170.5 to 190.5 |

解析対象：FAS

(3) 治験薬投与

22 例が 4 期すべてを完了した。24 例が用法 A 及び C，23 例が用法 B 及び D を受けた。2 例が有害事象により治験を中止したため，第 4 期において治験薬が投与されなかった。その結果，症例番号 148 002 は用法 B（MR4 カプセルの午後投与），症例番号 148 001 は用法 D（プログラフ®カプセルの午後投与）の投与が行われなかった。

(4) 薬物動態

用法 A（MR4 カプセルの午前投与）で全血中タクロリムスが初めて検出された時間は，24 例中 23 例で投与 30 分後，1 例で投与 1 時間後であった。これに対し，用法 B（MR4 カプセルの午後投与）で初めて検出された時間は，23 例中 16 例で投与 30 分後，6 例で投与 1 時間後，1 例で投与 2 時間後であった。

プログラフ®カプセルについても午前と午後の投与後間で MR4 カプセルと同様の傾向が認められた。用法 C（プログラフ®カプセルの午前投与）では，全血中タクロリムスが初めて検出された時間は 23 例すべてで投与 30 分後であった。これに対し用法 D（プログラフ®カプセルの午後投与）で初めて検出された時間は，23 例中 18 例が投与 30 分後，5 例が投与 1 時間後であった。

表 2.7.6.10-3 に MR4 カプセルの午後投与と午前投与とのバイオアベイラビリティを比較検討した結果を示した。MR4 カプセルの午後投与では午前投与と比べて $C_{max}$（幾何平均）が約 10%低下した。また，MR4 カプセルの午後投与では，午前投与と比べて，$AUC_{0-t}$（幾何平均）及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）が約 36%低下した。

表 2.7.6.10-3　MR4 カプセル 午前投与と午後投与の薬物動態パラメータの比較結果

| | 午後投与 | 午前投与 | 午後投与/午前投与 (%) | 90%CI (%) |
|---|---|---|---|---|
| **$C_{max}$**（算術平均, ng/mL） | 6.41 | 7.29 | 87.9 | (60.0, 116) |
| **$C_{max}$**（幾何平均, ng/mL） | 6.19 | 6.93 | 89.3 | (77.5, 103) |
| | | | | |
| **$AUC_{0-t}$**（算術平均, ng•h/mL） | 106 | 162 | 65.1 | (48.5, 81.6) |
| **$AUC_{0-t}$**（幾何平均, ng•h/mL） | 96.7 | 153 | 63.3 | (55.5, 72.1) |
| | | | | |
| **$AUC_{0-\infty}$**（算術平均, ng•h/mL） | 116 | 178 | 65.2 | (48.8, 81.6) |
| **$AUC_{0-\infty}$**（幾何平均, ng•h/mL） | 106 | 167 | 63.6 | (55.8, 72.3) |

表 2.7.6.10-4 にプログラフ®カプセルの午後投与と午前投与とのバイオアベイラビリティを比較検討した結果を示した。プログラフ®カプセルの午後投与では，午前投与と比べて，$C_{max}$ 及び $C_{max}$（幾何平均）が約 60%低下した。$AUC_{0-t}$（幾何平均）及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）は約 35%低下した。

表 2.7.6.10-4　プログラフ®カプセル 午前投与と午後投与の薬物動態パラメータの比較結果

| 薬物動態パラメータ | プログラフ®カプセル 午前投与と午後投与の関係 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 午後投与 | 午前投与 | 午後投与/午前投与(%) | 90%CI (%) |
| | | | | |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 9.22 | 23.0 | 40.1 | (31.3, 48.9) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 8.38 | 21.8 | 38.5 | (33.4, 44.4) |
| | | | | |
| $AUC_{0-t}$（算術平均, ng•h/mL） | 154 | 234 | 65.8 | (54.4, 77.3) |
| $AUC_{0-t}$（幾何平均, ng•h/mL） | 136 | 211 | 64.5 | (56.6, 73.5) |
| | | | | |
| $AUC_{0-\infty}$（算術平均, ng•h/mL） | 168 | 254 | 66.0 | (54.5, 77.5) |
| $AUC_{0-\infty}$（幾何平均, ng•h/mL） | 148 | 228 | 64.8 | (56.9, 73.7) |

午前投与時と午後投与時の $t_{max}$ について比較した結果，MR4 カプセル（$t_{max}$ の中央値：それぞれ 2 時間と 2 時間，p=0.0365），プログラフ®カプセル（$t_{max}$ の中央値：それぞれ 1.52 時間と 4.00 時間，p<0.0001），いずれの製剤も午前と午後ではで統計学的に有意に異なった（Wilcoxon の符号付き順位検定）。

(5) 安全性

表 2.7.6.10-5 に有害事象の一覧を示し，表 2.7.6.10-6 に治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧を示した。

表 2.7.6.10-5　有害事象の一覧

| MedDRA (Version 5.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>午前投与<br>A (n=24) | MR4 カプセル<br>午後投与<br>B (n=23) | プログラフ®<br>カプセル<br>午前投与<br>C (n=24) | プログラフ®<br>カプセル<br>午後投与<br>D (n=23) | 合計<br>(n=24) |
|---|---|---|---|---|---|
| **全身** | | | | | |
| 全有害事象 | 10 (41.7%) | 5 (21.7%) | 6 (25%) | 6 (26.1%) | 16 (66.7%) |
| **心臓障害** | | | | | |
| 頻脈 NOS | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **耳及び迷路障害** | | | | | |
| 耳痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.3%) | 1 (4.2%) |
| 耳鳴 | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **胃腸障害** | | | | | |
| 腹部膨満 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) |
| 下痢 NOS | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.3%) | 1 (4.2%) |
| 鼓腸 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) |
| 歯肉潰瘍 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) |
| 軟便 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 流涎過多 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.3%) | 1 (4.2%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | |
| 胸痛 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 疲労 | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 浮腫 NOS | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | |
| 上気道感染 NOS | 1 (4.2%) | 1 (4.3%) | 1 (4.2%) | 1 (4.3%) | 4 (16.7%) |
| ウイルス感染 NOS | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | | |
| 背部損傷 NOS | 0 | 0 | 0 | 1 (4.3%) | 1 (4.2%) |
| 脳震盪 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 皮膚裂傷 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| サンバーン | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | |
| 関節痛 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **神経系障害** | | | | | |
| 頭痛 | 1 (4.2%) | 2 (8.7%) | 2 (8.3%) | 1 (4.3%) | 6 (25.0%) |
| 血管迷走神経性発作 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | |
| 鼻閉 | 1 (4.2%) | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 咽頭炎 | 2 (8.3%) | 1 (4.3%) | 0 | 1 (4.3%) | 4 (16.7%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | | |
| ざ瘡 NOS | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) |
| ばら色粃糠疹 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |

表 2.7.6.10-6　治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧

| **MedDRA (Version 5.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **MR4 カプセル 午前投与**<br>**A (n=24)** | **MR4 カプセル 午後投与**<br>**B (n=23)** | **プログラフ® カプセル 午前投与**<br>**C (n=24)** | **プログラフ® カプセル 午後投与**<br>**D (n=23)** | **合計**<br>**(n=24)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **全身** | | | | | |
| 全有害事象 | 2 (8.3%) | 3 (13.0%) | 2 (8.3%) | 1 (4.3%) | 6 (25.0%) |
| **心臓障害** | | | | | |
| 頻脈 NOS | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **耳及び迷路障害** | | | | | |
| 耳鳴 | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **胃腸障害** | | | | | |
| 腹部膨満 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) |
| 下痢 NOS | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 歯肉潰瘍 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) |
| 軟便 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 流涎過多 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.3%) | 1 (4.2%) |
| **神経系障害** | | | | | |
| 頭痛 | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | |
| 鼻閉 | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 咽頭炎 | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |

有害事象は，全投与期間を通じて 16/24 例（66.7%）において発現した。4 つの用法のうち，有害事象の発現頻度が最も高かったのは用法 A（MR4 カプセルの午前投与）であり，発現率は 41.7%（10/24 例）であった。試験全体を通じて高頻度に発現した有害事象は頭痛（6/24 例, 25.0%），咽頭炎（4/24 例，16.7%）及び上気道感染（ウイルス感染，4/24 例，16.7%）であった。

MedDRA の器官別大分類において最も頻度が高かったのは神経系障害であった（6/24 例，25.0%）。発現した有害事象の大半が軽度～中等度であった。

治験責任医師によって治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象は 6/24 例（25.0%）で発現した。これらすべての有害事象の程度は軽度であった。

高度の有害事象で，治験薬との関連性が否定できない事象はなかった。また，本試験中の死亡例はいなかった。試験中には症例番号 148 002 （順序 IV）で 1 件の重篤有害事象がみられた。本症例は，第 3 期と第 4 期の間に起きたバイク事故による脳震盪，浮腫（浮腫 NOS），眼の充血，眼部腫脹，皮膚裂傷，胸痛，及び動脈炎のため入院し，当該有害事象が理由で第 3 期ののちに早期中止となった。治験薬との関連性について，治験責任医師による判断は「関連性なし」であり，本症例には影響が残らず回復が認められた。

被験者 2 例が有害事象のため本試験を中止した。

臨床検査結果に関しては，全体として臨床的に重要な変化あるいは異常値は認められなかった。バイタルサイン，体重あるいは理学的検査においても，臨床的に重要な変化は認められなかった。

**結論**：

1. 薬物動態

MR4 カプセル（5 mg カプセル）及びプログラフ®カプセル（5 mg カプセル）の両方について，午前投与と午後投与を比較した結果，両製剤とも午後投与では午前投与と比べて吸収の速度及び吸収量が低下した。最大濃度到達時間の遅延及び吸収速度の低下は，プログラフ®カプセルより MR4 カプセルの方が緩やかであった。AUC で表される曝露量の低下の程度は両製剤で同程度であった。以上により，MR4 カプセルとプログラフ®カプセルは同様に，午後に比べ午前中に投与する場合の方がタクロリムスの曝露量が大きくなった。

2. 安全性

MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルともに忍容性は良好であり，これら薬剤の過去の試験で得られたものと一致した。

## 2.7.6.11　第 II 相腎移植切り換え試験［FJ-506E-KT01］【国内】 ····· 5.3.3.2-1

**標題**：

タクロリムス新規経口製剤：MR4 カプセルの腎移植患者を対象とした第 II 相臨床試験－切り換え試験－（Protocol No.: FJ-506E-KT01）

**目的**：

プログラフ®カプセルにて免疫抑制療法を実施している腎移植患者を対象に，プログラフ®カプセルから MR4 カプセルへ切り換えたときの薬物動態を比較する。また，切り換え後 3 カ月（12 週間）の安全性及び拒絶反応を検討する。

**治験責任医師**：

移植後経過観察施設：[redacted]

薬物動態測定のための入院施設：[redacted]

**治験実施施設**：4 施設

移植後経過観察施設　2 施設：[redacted]

薬物動態測定のための入院施設　2 施設：[redacted]

**治験期間**：[redacted]

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

**開発のフェーズ**：

第 II 相

**試験方法**：

腎移植後 6 カ月以上経過し，同意取得日までにプログラフ®カプセルを外来にて 3 カ月以上継続服用している患者を対象とした。治験薬としてのプログラフ®カプセル（FK506 カプセル）を 1 週間 1 日 2 回投与した後，定常状態での薬物動態を測定し，MR4 カプセルを 1 日 1 回 1 週間経口投与して定常状態での薬物動態を測定した。プログラフ®カプセルを市販のものから治験薬に切り換える時及びプログラフ®カプセルから MR4 カプセルへの切り換える時には，切り換え直前の 1 日用量は変更しないこととした。続けて安全性及び拒絶反応のデータをより長期に得るため，更に 11 週間（合計 12 週間）MR4 カプセルを投与した（図 1）。なお，安全性においては参考として治験開始前のプログラフ®カプセル投与時の有害事象を遡って調査した。調査期間は MR4 カプセル切り換え 12 週間前から切り換え 1 週間前までの 11 週間（77 日）であった。

評価項目は以下のとおり。

・薬物動態：プログラフ®カプセル投与開始第 7 日の 14 時点及び MR4 カプセル切り換え第 7

日の 13 時点の全血中タクロリムス濃度を測定し，その実測値に基づく薬物動態パラメータを算出する。

・安全性：随伴症状，体重，血圧，体温，心電図，心拍数，臨床検査値等を測定・観察し，有害事象の有無，程度，重篤度，治験薬との関連性等を評価する。

・拒絶反応：拒絶反応の有無，型，程度等を評価する。また，全血中タクロリムスのトラフ濃度を測定する。

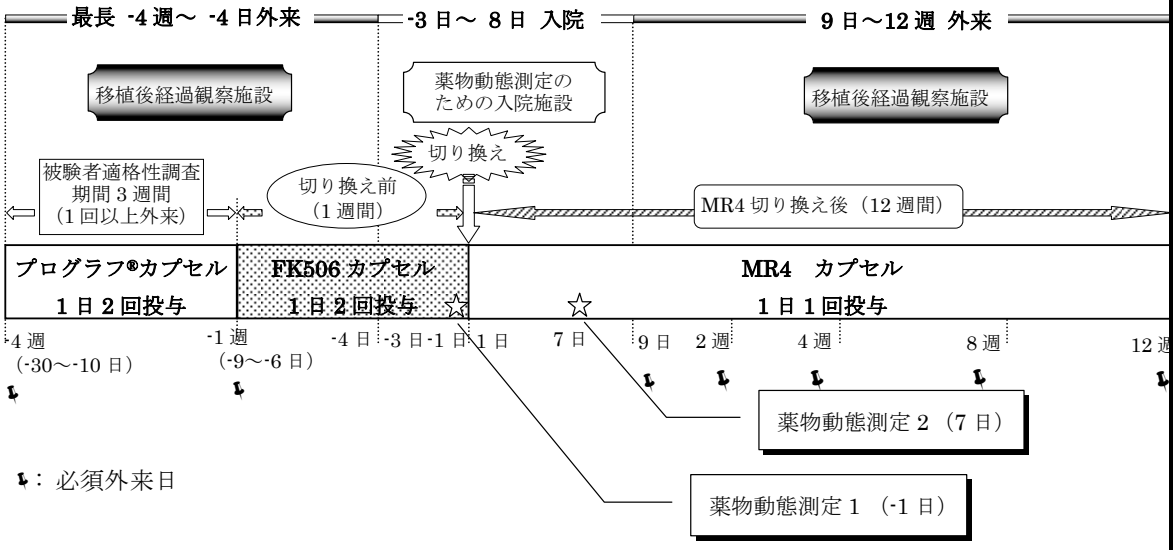



図 2.7.6.11-1　治験期間の順序と長さ

**目標被験者数**：

30 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

1) 腎移植後 6 カ月以上経過し，同意取得日に外来にてプログラフ®カプセルを 3 カ月以上継続服用している患者
2) 移植腎機能等，全身状態が安定している（目安として血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 未満）と外来施設の治験責任医師及び治験分担医師（以下，治験責任医師等とする）が判断している患者
3) 同意取得日の 1 週間前より，プログラフ®カプセルやステロイド類等免疫抑制療法に変更がない患者
4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上，65 歳未満の患者

**除外基準**

1）薬物動態の評価上の観点からの基準
・消化性潰瘍や消化管運動失調症（消化管機能障害）の合併及び既往（外科手術を要した患者のみ）を有する患者
・肝機能に障害（総ビリルビンが 1.6 mg/dL 以上若しくは AST・ALT が基準値上限の 2 倍を超える）を有する患者
・治験実施計画書中に併用禁止薬剤として規定される薬剤・飲食物を同意取得前の 1 週間の間に使用した患者（ただし，カルシウム拮抗剤については他の薬剤へ変更することが困難な場合は，用量を変更せず継続使用を可とする）
2）安全性確保及び評価上の観点からの基準
・高度な心機能障害の合併症がある患者（厚生労働省の副作用分類でグレード 3 に該当）
・膵炎の既往・合併を有する患者
・薬物治療中の糖尿病患者，及び空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上又は食後血糖が 200 mg/dL 以上，あるいはグリコヘモグロビン $A_{1c}$（$HbA_{1c}$）が 5.9%以上の患者
・悪性腫瘍の既往・合併を有する患者
・入院治療を要する程度の感染症の合併を有する患者，若しくは B，C 型肝炎及びそのキャリア，AIDS 及び HIV 感染症，梅毒の合併を有する患者
・入院加療を要する程度のアレルギー症状（移植後の拒絶反応を除く）の既往・合併を有する患者
・薬物過敏症の合併を有する患者
・妊娠あるいは授乳中の女性及び治験期間中に妊娠を希望する女性
・腎以外の臓器移植を受けた患者
3）同意取得前 6 カ月以内に他の治験又は市販後臨床試験に参加した経験のある患者
4）その他，外来施設の治験責任医師が不適当と判断した患者

下線部は適格性調査期間（MR4 カプセル切り換え第-30 日～第-10 日）に実施された臨床検査結果により判断した。

**用量及び投与方法**：

1）外来施設期間－入院前－（治験薬投与開始日～MR4 カプセル切り換え第-3 日の午前）
<プログラフ®カプセル>：直前まで投与していたタクロリムスと同用量（1 日用量は変更せず）を，朝夕 2 回，できる限り，投与間隔を 12 時間かつ食前に投与する。

2）入院施設期間（MR4 カプセル切り換え第-3 日の午後～MR4 カプセル切り換え第 8 日）
<プログラフ®カプセル>：直前まで投与していたタクロリムスと同用量のプログラフ®カプセルを，午前 8 時（朝食前 2 時間）及び午後 8 時（夕食後 2 時間）に水 150 mL とともに経口投与する。
<MR4 カプセル>：切り換え前日に投与したタクロリムスの 1 日用量と同用量の MR4 カプセルを午前 8 時（朝食前 2 時間）に水 150 mL とともに経口投与する。

3）外来施設期間－退院後－（MR4 カプセル切り換え第 9 日～MR4 カプセル切り換え第 12 週あるいは中止時）<MR4 カプセル>：退院日に投与したタクロリムスの 1 日用量を，朝 1 回できる限り食前に投与する。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

プログラフ®カプセルを 1 週間，その後 MR4 カプセルに切り換えて 12 週間投与する。

**治験薬のロット番号**：

| | |
|---|---|
| MR4 カプセル 0.5 mg | 708530K |
| MR4 カプセル 1 mg | 708630K |
| MR4 カプセル 5 mg | 708730K |
| プログラフ®カプセル 0.5 mg | 707830K |
| プログラフ®カプセル 1 mg | 707930K |
| プログラフ®カプセル 5 mg | 708030K |

**評価基準**：

**安全性**

程度は，(1）の判定基準を目安に 3 段階で判定した。重篤度は（2）の基準に従って判定した。治験薬との関連性については，外来施設の治験責任医師等が，被験者の状態，既往歴，併用療法，治験薬投与と発症との時間的関係を勘案して（3）の「有害事象と治験薬との関連性の判定の目安」を参考に 4 段階で判定し，1（あり），2（多分あり），3（可能性あり）を副作用として取り扱った。

1）有害事象の程度

| 程度 | 判定基準 |
|---|---|
| 1. 軽度 | 日常生活に支障がない程度 |
| 2. 中等度 | 日常生活に支障を来す程度 |
| 3. 高度 | 日常生活を困難にする程度 |

2）有害事象の重篤度

（1）重篤ではない

（2）重篤

①死亡

②死亡につながるおそれのあるもの

③治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの

④障害

⑤障害につながるおそれのあるもの

⑥①から⑤に準じて重篤であるもの

⑦後世代における先天性の疾病又は異常

3）有害事象と治験薬との関連性

1. あり　2. 多分あり　3. 可能性あり　4. なし

**拒絶反応**

治験薬投与開始後に発現した拒絶反応の程度につき，以下の基準を目安に 3 段階で判定する。

1. 軽　度（ステロイドパルス療法にて軽快する程度）
2. 中等度（ステロイドパルス療法以外の拒絶反応治療を必要とする程度）
3. 高　度（移植腎の機能が廃絶）

**統計手法**：

**薬物動態**

プログラフ®カプセル若しくは MR4 カプセル投与時の薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$t_{max}$，AUC 等）を算出した。プログラフ®カプセルと MR4 カプセルの薬物動態の比較は，各薬物動態パラメータの幾何平均比の 90%CI により行った。

**安全性**

有害事象（随伴症状，臨床検査値等異常変動）及び副作用について発現率を計算した。また，臨床検査について各時点の推移を示した。

**拒絶反応**

発現率を計算した。

**トラフ濃度**

各時点の推移を示した。

(1) 被験者の内訳

図 2.7.6.11-2 に被験者の内訳を示した。

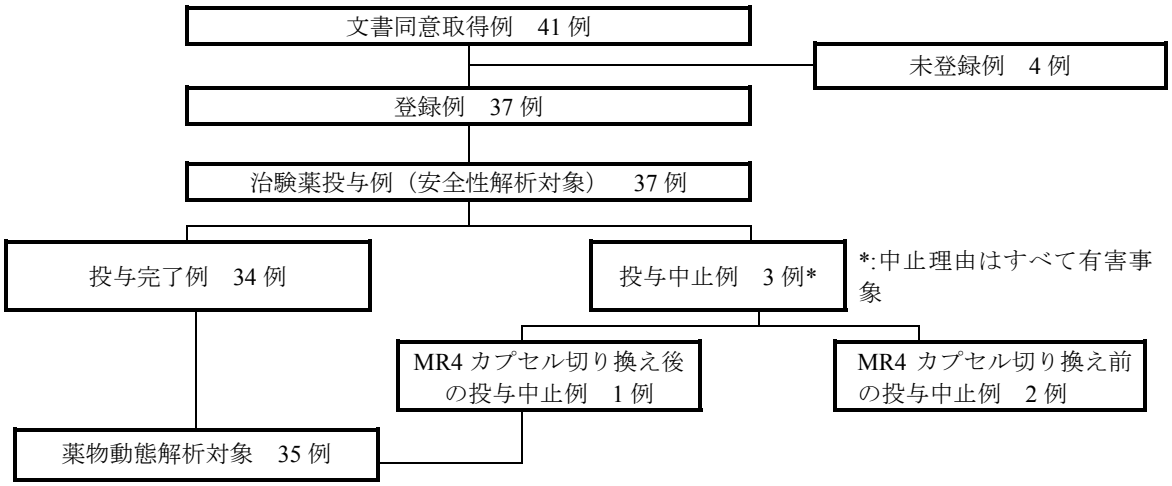



図 2.7.6.11-2　被験者の内訳

(2) 人口統計学的特性

主要な人口統計学的特性を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　人口統計学的特性

| 解析対象 | | 薬物動態解析対象例（35例） | 安全性解析対象例（37例） |
|---|---|---|---|
| 性別 | 男 | 21 (60.0) | 22 (59.5) |
| | 女 | 14 (40.0) | 15 (40.5) |
| 年齢(歳) | 平均 ± SD | 35.3 ± 9.4 | 36.3 ± 10.1 |
| | 中央値 | 33.0 | 35.0 |
| | Q1－Q3 | 27.0-41.0 | 28.0-44.0 |
| | 最小値～最大値 | 20～55 | 20～58 |
| 身長(cm) | 平均 ± SD | 163.91 ± 9.14 | 163.59 ± 9.21 |
| | 中央値 | 166.00 | 165.75 |
| | Q1－Q3 | 156.60～170.60 | 156.30～170.55 |
| | 最小値～最大値 | 142.2～180.5 | 142.2～180.5 |
| 体重(kg) | 平均 ± SD | 59.69 ± 9.68 | 59.29 ± 9.73 |
| | 中央値 | 60.00 | 59.90 |
| | Q1－Q3 | 50.80-68.30 | 50.80-67.00 |
| | 最小値～最大値 | 42.2～77.1 | 42.2～77.1 |

Q1：第 1 四分位，Q3：第 3 四分位

(3) 治験薬投与

薬物動態解析対象集団の治験薬の 1 日投与量（要約統計量）を表 2.7.6.11-2 に示した。MR4 カプセルが投与された 35 例全例において同じ 1 日用量でプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えられた。各投与日と MR4 カプセル切り換え第 1 日の投与量の差（平均値）は MR4 カプセル切り換え後の全期間を通して 0.15 mg/日以下であり，差の最大値は切り換え後 4 週であった。

表 2.7.6.11-2　薬物動態解析対象集団の治験薬の 1 日投与量（要約統計量）

| | プログラフ®カプセル（mg/日） | | MR4カプセル（mg/日） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価日 | 第-1週 | 第-1日 | 第1日 | 第8日 | 第2週 | 第4週 | 第8週 | 第12週 |
| 評価例数 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 34 | 34 | 34 |
| 1日投与量の分布 | | | | | | | | |
| ≤2.5 | 13 (37.1) | 13 (37.1) | 13 (37.1) | 12 (34.3) | 11 (31.4) | 10 (29.4) | 10 (29.4) | 11 (32.4) |
| 2.5＜～≤5 | 18 (51.4) | 18 (51.4) | 18 (51.4) | 19 (54.3) | 20 (57.1) | 20 (58.8) | 20 (58.8) | 19 (55.9) |
| 5＜ | 4 (11.4) | 4 (11.4) | 4 (11.4) | 4 (11.4) | 4 (11.4) | 4 (11.8) | 4 (11.8) | 4 (11.8) |
| 1日投与量 | | | | | | | | |
| 平均±SD | 3.23 ± 1.68 | 3.23 ± 1.68 | 3.23 ± 1.68 | 3.29 ± 1.67 | 3.37 ± 1.68 | 3.41 ± 1.69 | 3.38 ± 1.69 | 3.37 ± 1.70 |
| 中央値 | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 |
| Q1－Q3 | 2.00-4.00 | 2.00-4.00 | 2.00-4.00 | 2.00-4.00 | 2.00-4.00 | 2.00-4.00 | 2.00-4.00 | 2.00-4.00 |
| 最小値～最大値 | 1.0～8.0 | 1.0～8.0 | 1.0～8.0 | 1.0～8.0 | 1.0～8.0 | 1.0～8.0 | 1.0～8.0 | 1.0～8.0 |
| 1日投与量の差† | | | | | | | | |
| 平均±SD | | | | 0.06 ± 0.34 | 0.14 ± 0.43 | 0.15 ± 0.44 | 0.12 ± 0.41 | 0.10 ± 0.46 |
| 中央値 | | | | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Q1－Q3 | | | | 0.00-0.00 | 0.00-0.00 | 0.00-0.00 | 0.00-0.00 | 0.00-0.00 |
| 最小値～最大値 | | | | 0.0～2.0 | 0.0～2.0 | 0.0～2.0 | 0.0～2.0 | -1.0～2.0 |

†：MR4 カプセル切り換え第 1 日との差，() 内は百分率

MR4 カプセルの投与量変更例を**表 2.7.6.11-3** に示した。MR4 カプセルが投与された症例は薬物動態解析対象の 35 例であり，うち 5 例は期待する範囲の血中タクロリムス濃度を維持するために MR4 カプセル切り換え後に用量変更を行ったが，30 例（85.7%）は用量調節を必要としなかった。投与量変更回数の内訳は 3 回が 2 例，2 回が 1 例，1 回が 2 例であった。初回の変更は全例が増量であり，初回増量理由は全例がトラフ濃度を調節するためであった。2 回目以降の変更のうち，更に増量した症例は 1 例（症例番号 36）で，2 mg/日→3 mg/日→4 mg/日と増量された。2 回目以降の変更のうち，減量例は 2 例であり，1 例はトラフ濃度の調節のため，もう 1 例は有害事象の発現とトラフ濃度の調節のため減量された。

表 2.7.6.11-3　MR4 カプセルの投与量変更例

| 症例番号 | 採否 | | 投与状況 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 薬物動態 | 安全性 | 投与薬剤 | 開始日（日目） | 終了日（日目） | 投与期間（日） | 投与量（mg/day） | 開始日前のトラフ濃度(ng/mL) | 投与量変更理由 |
| 01 | 採用 | 採用 | PRG | -7 | -7 | 1 | 1‡ | — | |
| | | | PRG | -6 | -1 | 6 | 2 | 4.5 | |
| | | | MR4 | 1 | 4 | 4 | 2 | 3.2 | |
| | | | MR4 | 5 | 5 | 1 | 5 | 1.4† | トラフレベル調節のため |
| | | | MR4 | 6 | 26 | 21 | 4 | 3.0 | トラフレベル調節のため |
| | | | MR4 | 27 | 89 | 63 | 3 | 6.4 | トラフレベル調節のため |
| 07 | 採用 | 採用 | PRG | -7 | -7 | 1 | 1.5‡ | — | |
| | | | PRG | -6 | -1 | 6 | 3 | 5.8 | |
| | | | MR4 | 1 | 57 | 57 | 3 | 5.3 | |
| | | | MR4 | 58 | 85 | 28 | 3.5 | 3.4 | トラフレベル調節のため |
| 35 | 採用 | 採用 | PRG | -7 | -7 | 1 | 1.5‡ | — | |
| | | | PRG | -6 | -1 | 6 | 3 | 6.6 | |
| | | | MR4 | 1 | 8 | 8 | 3 | 5.1 | |
| | | | MR4 | 9 | 29 | 21 | 4 | 3.8 | トラフレベル調節のため |
| | | | MR4 | 30 | 57 | 28 | 3 | 10.2 | 有害事象の発現･悪化/回復･軽快及びトラフレベル調節のため |
| | | | MR4 | 58 | 92 | 35 | 2 | 8.7 | トラフレベル調節のため |
| 36 | 採用 | 採用 | PRG | -7 | -7 | 1 | 1‡ | — | |
| | | | PRG | -6 | -1 | 6 | 2 | 4.8 | |
| | | | MR4 | 1 | 8 | 8 | 2 | 4.2 | |
| | | | MR4 | 9 | 26 | 18 | 3 | 3.6 | トラフレベル調節のため |
| | | | MR4 | 27 | 82 | 56 | 4 | 3.3 | トラフレベル調節のため |
| 37 | 採用 | 採用 | PRG | -7 | -7 | 1 | 2‡ | — | |
| | | | PRG | -6 | -1 | 6 | 4 | 5.8 | |
| | | | MR4 | 1 | 8 | 8 | 4 | 5.3 | |
| | | | MR4 | 9 | 92 | 84 | 5 | 2.7 | トラフレベル調節のため |

†SRLでの測定値(参考)，PRG:プログラフ®カプセル　MR4:MR4カプセル
‡-7日は朝にプログラフ®カプセルが投与され，夕方にFK506カプセルが投与された。ここでは夕方のFK506カプセル投与量のみを示した。

### (4) 薬物動態

プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の推移（平均値±SD）を図 2.7.6.11-3 に示した。また，1 例（症例番号 01）においてプログラフ®カプセルの薬物動態評価時は 2 mg/日，MR4 カプセルの薬物動態評価時には 4 mg/日と用量に変更があったため，全血中タクロリムス濃度（平均値±SD）を投与量換算し，図 2.7.6.11-4 に示した。

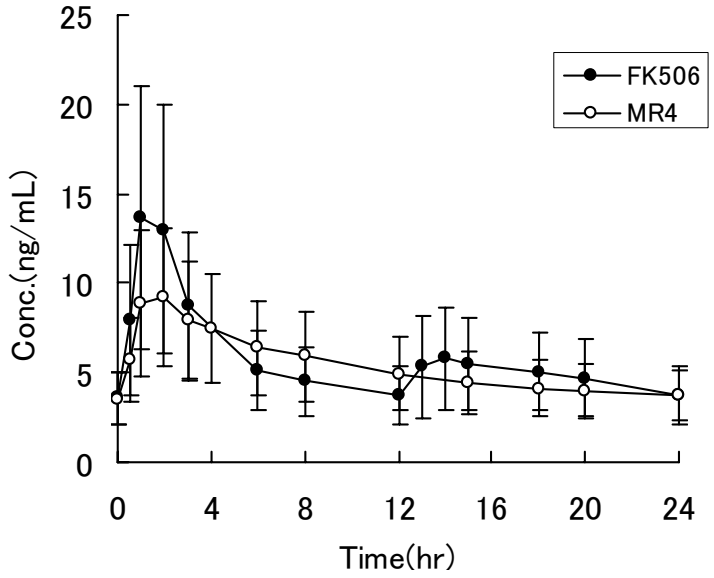



図 2.7.6.11-3　プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の推移

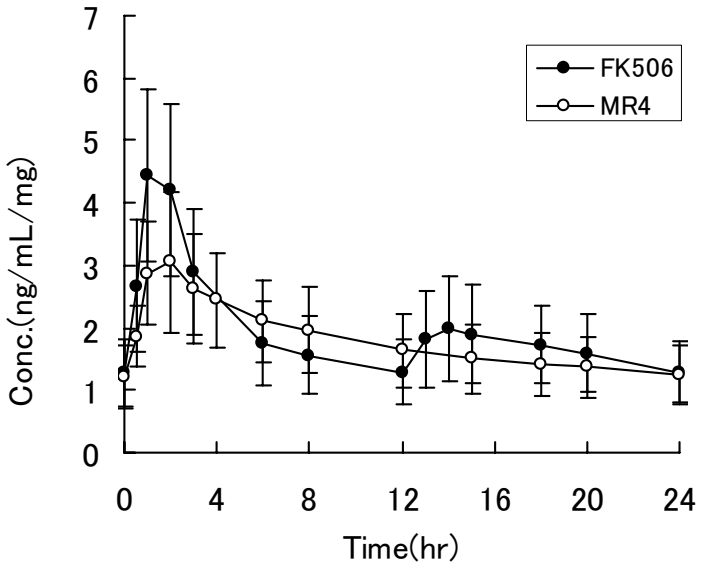



図 2.7.6.11-4　プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度（投与量換算）

薬物動態解析対象集団 35 例における MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の薬物動態パラメータを**表 2.7.6.11-4** に，各パラメータの比較を**表 2.7.6.11-5** に示した。

表 2.7.6.11-4　MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時の薬物動態パラメータ

| | 投与量 | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_{0-24}$ | $AUC_{0-12}$ | $AUC_{12-24}$ | $C_{min}$ | $C_{max}$/Dose | $AUC_{0-24}$/Dose | $C_{min}$/Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (mg/日) | (ng/mL) | (h) | (ng·h/mL) | (ng·h/mL) | (ng·h /mL) | (ng/mL) | (ng/mL/mg) | (ng·h/mL/mg) | (ng/mL/mg) |
| プログラフ®カプセル投与第 7 日(第-1 日) | | | | | | | | | | |
| n | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| 平均値 | 3.2 | 14.57 | 1.4 | 137.54 | 79.37 | 58.17 | 3.71 | 4.70 | 46.48 | 1.28 |
| SD | 1.7 | 7.48 | 0.5 | 59.40 | 35.48 | 24.62 | 1.62 | 1.34 | 16.01 | 0.51 |
| 中央値 | 3.0 | 13.75 | 1.0 | 135.71 | 77.64 | 58.07 | 3.67 | 4.56 | 44.08 | 1.10 |
| 幾何平均値 | 2.8 | 12.79 | － | 124.59 | 71.55 | 52.82 | 3.36 | 4.53 | 44.08 | 1.19 |
| MR4 カプセル投与第 7 日(第 7 日) | | | | | | | | | | |
| n | 35 | 35 | 35 | 35 | － | － | 35 | 35 | 35 | 35 |
| 平均値 | 3.3 | 9.69 | 1.9 | 130.04 | － | － | 3.71 | 3.16 | 43.27 | 1.26 |
| SD | 1.7 | 4.15 | 0.7 | 50.68 | － | － | 1.38 | 1.08 | 14.19 | 0.45 |
| 中央値 | 3.0 | 10.20 | 2.0 | 136.22 | － | － | 3.96 | 2.80 | 45.41 | 1.33 |
| 幾何平均値 | 2.9 | 8.67 | － | 118.13 | － | － | 3.39 | 3.01 | 40.97 | 1.18 |

－：算出せず

表 2.7.6.11-5　MR4 カプセル投与時（第 7 日）とプログラフ®カプセル投与時（第-1 日）の薬物動態パラメータの比較

| パラメータ | MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの比 | 90%CI | |
|---|---|---|---|
| | | 下限 | 上限 |
| $AUC_{0-24}$ | 0.95 | 0.88 | 1.03 |
| $AUC_{0-24}$/投与量 | 0.93 | 0.87 | 1.00 |
| $C_{max}$ | 0.68** | 0.62 | 0.74 |
| $C_{max}$/投与量 | 0.66** | 0.61 | 0.72 |
| $C_{min}$ | 1.01 | 0.94 | 1.09 |
| $C_{min}$/投与量 | 0.99 | 0.92 | 1.06 |

**: $p<0.01$ (ANOVA)

プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の $AUC_{0-24}$ と $C_{min}$ の関係を**図 2.7.6.11-5** に示した。$AUC_{0-24}$ と $C_{min}$ の相関係数は，プログラフ®カプセル投与時には 0.898，MR4 カプセル投与時には 0.934 であった。このように，$C_{min}$ と $AUC_{0-24}$ はプログラフ®カプセル投与時及び MR4 カプセル投与時ともに高い相関性を示した。また，$C_{min}$ と $AUC_{0-24}$ の相関性はプログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時で差がなかった（**表 2.7.6.11-6**）。

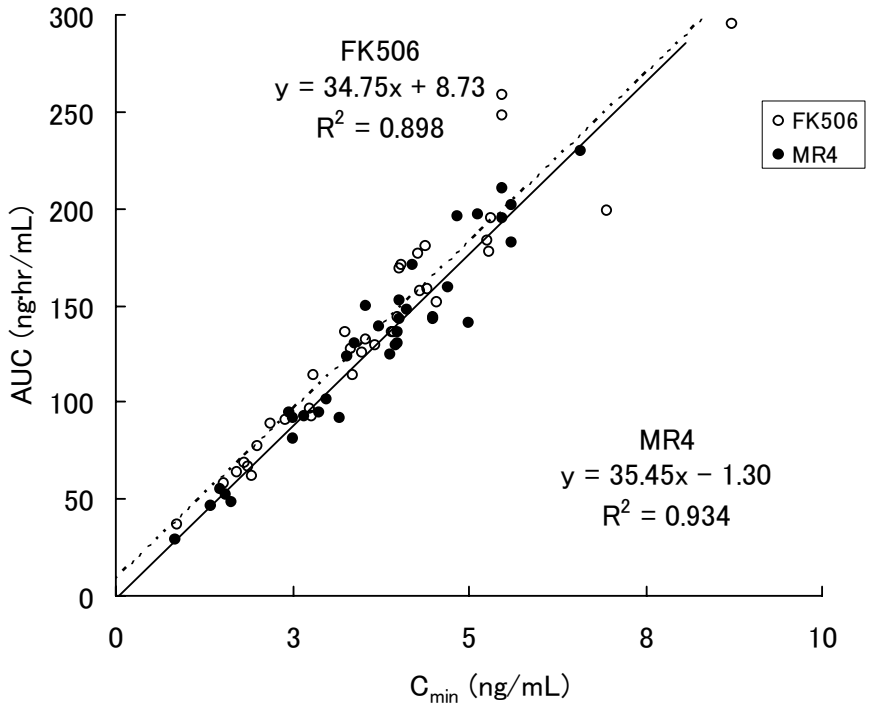



図 2.7.6.11-5　プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ の関係

表 2.7.6.11-6　プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ の相関に関する統計解析結果

| | |
|---|---|
| MR4 カプセル | $AUC_{0\text{-}24}$ = 35.45 × $C_{min}$ - 1.30 |
| プログラフ®カプセル | $AUC_{0\text{-}24}$ = 34.75 × $C_{min}$ + 8.73 |
| 統計解析 | p 値 (slope) = 0.7973　(n.s.) |
| | p 値 (intercept) = 0.3536　(n.s.) |

薬物動態解析対象集団 35 例において以下の結果が得られた。

1)　本試験の薬物動態解析対象集団のうち 85.7%（30/35 例）は，全 12 週間の MR4 カプセル投与期間において，用量調節が不要であった。

2)　定常状態の $AUC_{0\text{-}24}$ について，MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比は 0.95（90%CI : 0.88～1.03）であり，90%CI は同等の目安である 0.80～1.25 の範囲内であった。$C_{min}$ についても，MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比は 1.01（90%CI : 0.94～1.09）であり，90%CI は同等の目安である 0.80～1.25 の範囲内であった。$C_{max}$ については，プログラフ®カプセル投与時（幾何平均値 12.79 ng/mL）に比べ MR4 カプセル投与時（幾何平均値 8.67 ng/mL）の方が有意に低かった。$t_{max}$ については，プログラフ®カプセル投与時（中央値 1.0 h）に比べ，MR4 カプセル投与時（中央値 2.0 h）には有意に遅延した。

3)　薬物動態評価の期間中 1 例に用量変更があったため，投与量を 1 mg あたりに換算した。

$AUC_{0\text{-}24}$/Dose の幾何平均値について，MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 0.93（90%CI : 0.87～1.00）であり，90%CI は同等の目安である 0.80～1.25 の範囲内であった。

4) $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ の相関係数は，プログラフ®カプセル投与時には 0.898，MR4 カプセル投与時には 0.934 であり，ともに高い相関性を示した。

以上により，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の定常状態での $AUC_{0\text{-}24}$ は同等であること，MR4 カプセル投与時には $C_{max}$ は低くなり，$t_{max}$ は遅延することが示された。$AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ はプログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時でともに高い相関性を示し，MR4 カプセル切り換え後も現行のプログラフ®カプセルにおける血中タクロリムス濃度モニタリングが問題なく適応できることが示された。これらは，いずれも海外で実施された MR4 カプセルの臓器移植術後安定期切り換え試験と同様の成績であった。

(5) 安全性

1) 有害事象の概要

プログラフ®カプセル又は MR4 カプセル投与期間中に発現した全有害事象を治験薬との関連性の有無により「全事象」と「副作用」に分け，その発現率を**表 2.7.6.11-7** に示した。

**表 2.7.6.11-7　治験期間中に発生した有害事象のまとめ**

| | 全事象 | | | 副作用 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プログラフ® カプセル* | プログラフ® カプセル | MR4 カプセル | プログラフ® カプセル* | プログラフ® カプセル | MR4 カプセル |
| 投与期間 | 11 週間 | 1 週間 | 12 週間 | 11 週間 | 1 週間 | 12 週間 |
| 解析対象例数 | 37 | 37 | 35 | 37 | 37 | 35 |
| *全有害事象* | | | | | | |
| 発現件数 | － | 21 | 29 | － | 3 | 13 |
| 発現例数（発現率） | | 10 (27.0) | 17 (48.6) | | 2 (5.4) | 12 (34.3) |
| 中止例数（中止率） | | 2 (5.4) | 1 (2.9) | | 0 | 0 |
| *全有害事象の内訳* | | | | | | |
| 随伴症状（感染症以外） | | | | | | |
| 発現件数 | 2 | 17 | 16 | 0 | 0 | 3 |
| 発現例数（発現率） | 2(5.4) | 10 (27.0) | 9 (25.7) | 0 | 0 | 3 (8.6) |
| 中止例数（中止率） | － | 2 (5.4) | 1 (2.9) | － | 0 | 0 |
| 感染症 | | | | | | |
| 発現件数 | 11 | 2 | 10 | 11 | 1 | 10 |
| 発現例数（発現率） | 10(27.0) | 2 (5.4) | 9 (25.7) | 10(27.0) | 1 (2.7) | 9 (25.7) |
| 中止例数（中止率） | － | 0 | 0 | － | 0 | 0 |
| 臨床検査値異常変動 | － | | | － | | |
| 発現件数 | | 2 | 3 | | 2 | 0 |
| 発現例数（発現率） | | 1 (2.7) | 3 (8.6) | | 1 (2.7) | 0 |
| 中止例数（中止率） | | 0 | 0 | | 0 | 0 |

*：参考として治験開始前 11 週間を遡って調査したプログラフ®カプセル投与時の有害事象

－：算出せず

2) 有害事象及び副作用の発現率

有害事象（全事象）は，プログラフ®カプセル投与時（MR4 カプセル切り換え 1 週間前～切り換え前日）において 27.0%（10/37 例）21 件，MR4 カプセル投与時（MR4 カプセル切り換え

日～切り換え 12 週間後）において 48.6%（17/35 例）29 件であった。そのうち副作用は，プログラフ®カプセル投与時において 5.4%(2/37 例)3 件, MR4 カプセル投与時において 34.3%(12/35 例）13 件であった。

発現した副作用は，すべてプログラフ®カプセルの副作用として既知の事象であり，予想しうるものであった。

3) 有害事象及び副作用の詳細

随伴症状（感染症以外，全事象）の発現率はプログラフ®カプセル投与時（MR4 カプセル切り換え 1 週間前～切り換え前日）において 27.0%（10/37 例）（**表 2.7.6.11-8**），MR4 カプセル投与時（MR4 カプセル切り換え日～切り換え 12 週間後）において 25.7%（9/35 例）であった（**表 2.7.6.11-9**）。そのうち副作用の発現率は，MR4 カプセル投与時には 8.6%（3/35 例）であり，プログラフ®カプセル投与時の副作用はなかった。MR4 カプセル投与時に発現した副作用の内訳は眼痛，体位性めまい，頭痛が各 1 例で，いずれも軽度であった。なお，治験開始前，すなわち MR4 カプセル切り換え 12 週間前～1 週間前のプログラフ®カプセル投与時の随伴症状（感染症以外）は 5.4%（2/37 例）2 件であり，いずれの事象もプログラフ®カプセルとの関連性が否定された（**表 2.7.6.11-10**）。

**表 2.7.6.11-8　プログラフ®カプセル投与時に発現した随伴症状［感染症以外］**

| | | 全事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | | 37 | | | | 37 | | | |
| 発現件数 | | 17 | | | | 0 | | | |
| 発現例数（発現率） | | 10(27.0) | | | | 0 | | | |
| 投与中止例数（中止率） | | 2(5.4) | | | | 0 | | | |
| 器官別大分類 | 基本語 † | 発現例数 | 程度 | | | 発現例数 | 程度 | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 心臓障害 | 心室性期外収縮 | 1 | | 1 | | | | | |
| 胃腸障害 | 腹痛 | 1 | 1 | | | | | | |
| | 便秘 | 1 | 1 | | | | | | |
| | 舌炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| | 口内炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| | 嘔吐 | 1 | | 1 | | | | | |
| 全身障害および投与局所様態 | 熱感 | 1 | 1 | | | | | | |
| 臨床検査 | 体温上昇 | 1 | 1 | | | | | | |
| 神経系障害 | 頭痛 | 2 | 2 | | | | | | |
| | 片頭痛 | 1 | | 1 | | | | | |
| 精神障害 | 不安障害 | 1 | | 1 | | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 咽喉頭疼痛 | 1 | 1 | | | | | | |
| | 鼻漏 | 1 | 1 | | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 接触性皮膚炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| 血管障害 | 高血圧 | 2 | | 2 | | | | | |

†：MedDRA(Version6.1)
副作用：治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

表 2.7.6.11-9　MR4 カプセル投与時に発現した随伴症状（感染症以外）

| | | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | | 35 | | | | | 35 | | | | |
| 発現件数 | | 16 | | | | | 3 | | | | |
| 発現例数（発現率） | | 9(25.7) | | | | | 3(8.6) | | | | |
| 投与中止例数（中止率） | | 1(2.9) | | | | | 0 | | | | |
| 器官別大分類 | 基本語 † | 発現例数 | 程度 | | | | 発現例数 | 程度 | | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| 眼障害 | 眼痛 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| 胃腸障害 | 便秘 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 下痢 | 4 | 3 | 1 | | | | | | | |
| | 胃炎 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 全身障害および投与局所様態 | 静脈穿刺部位反応 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 移植手術における合併症 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 臨床検査 | 体重減少 | 1 | | | | 1 ‡ | | | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 背部痛 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| 神経系障害 | 脳梗塞 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| | 体位性めまい | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| | 頭痛 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| 血管障害 | 高血圧 | 1 | | 1 | | | | | | | |

†：MedDRA(Version6.1)
‡：「医薬品等の副作用の重篤度分類」外の項目のため判定なし
副作用：治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

表 2.7.6.11-10　治験開始前 11 週間のプログラフ®カプセル投与時に発現した随伴症状［感染症以外］

| | | 全事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | | 37 | | | | 37 | | | |
| 発現件数 | | 2 | | | | 0 | | | |
| 発現例数（発現率） | | 2(5.4) | | | | 0 | | | |
| 器官別大分類 | 基本語 † | 発現例数 | 程度 | | | 発現例数 | 程度 | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 胃腸障害 | 胃不快感 | 1 | 1 | | | | | | |
| 神経系障害 | 体位性めまい | 1 | 1 | | | | | | |

†：MedDRA(Version6.1)
副作用：治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

感染症（全事象）の発現率は，プログラフ®カプセル投与時（MR4 カプセル切り換え 1 週間前～切り換え前日）において 5.4%（2/37 例），MR4 カプセル投与時（MR4 カプセル切り換え日～切り換え 12 週間後）において 25.7%（9/35 例）であった（**表 2.7.6.11-11**，**表 2.7.6.11-12**）。そのうち副作用の発現率は，プログラフ®カプセル投与時に 2.7%（1/37 例）であった。発現件数は 1 件で咽喉頭疼痛であり，程度は軽度であった。MR4 カプセル投与時の副作用の発現率は 25.7%（9/35 例）であり，発現件数は 10 件であった。これらはいずれも軽度であった。MR4 カプセル投与時に複数例に発現した感染症（副作用）は鼻咽頭炎と発熱であった。なお，治験開始前のプログラフ®カプセル投与時（MR4 カプセル切り換え 12 週間前～切り換え 1 週間前）には感染症は 27.0%（10/37 例）11 件であり，いずれの事象もプログラフ®カプセルとの関連性が否定されなかった（**表 2.7.6.11-13**）。プログラフ®カプセル投与時に複数例に発現した感染症（副作用）は，鼻咽頭炎及び上気道の炎症であった。

表 2.7.6.11-11　プログラフ®カプセル投与時に発現した感染症

| | | 全事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | | 37 | | | | 37 | | | |
| 発現件数 | | 2 | | | | 1 | | | |
| 発現例数（発現率） | | 2(5.4) | | | | 1(2.7) | | | |
| 投与中止例数（中止率） | | 0 | | | | 0 | | | |
| 器官別大分類 | 基本語† | 発現例数 | 程度 | | | 発現例数 | 程度 | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 胃腸障害 | 軟便 | 1 | 1 | | | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 咽喉頭疼痛 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |

†：MedDRA(Version6.1)
副作用：治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

表 2.7.6.11-12　MR4 カプセル投与時に発現した感染症

| | | 全事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | | 35 | | | | 35 | | | |
| 発現件数 | | 10 | | | | 10 | | | |
| 発現例数（発現率） | | 9(25.7) | | | | 9(25.7) | | | |
| 投与中止例数（中止率） | | 0 | | | | 0 | | | |
| 器官別大分類 | 基本語† | 発現例数 | 程度 | | | 発現例数 | 程度 | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 全身障害および投与局所様態 | 発熱 | 2 | 2 | | | 2 | 2 | | |
| 感染症および寄生虫症 | 鼻咽頭炎 | 4 | 4 | | | 4 | 4 | | |
| | 上気道感染 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| | 尿路感染 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| | 細菌性胃腸炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 上気道の炎症 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |

†：MedDRA(Version6.1)
副作用：治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

表 2.7.6.11-13　治験開始前 11 週間のプログラフ®カプセル投与時に発現した感染症

| | | 全事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | | 37 | | | | 37 | | | |
| 発現件数 | | 11 | | | | 11 | | | |
| 発現例数（発現率） | | 10(27.0) | | | | 10(27.0) | | | |
| 器官別大分類 | 基本語† | 発現例数 | 程度 | | | 発現例数 | 程度 | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 全身障害および投与局所様態 | 発熱 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| 感染症および寄生虫症 | インフルエンザ | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | 鼻咽頭炎 | 4 | 4 | | | 4 | 4 | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 鼻漏 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| | 上気道の炎症 | 4 | 4 | | | 4 | 4 | | |

†：MedDRA(Version6.1)
副作用：治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

4) 死亡

死亡例はなかった。

5) その他の重篤有害事象

重篤な有害事象は 2 例 3 件であり，MR4 カプセル投与時においては脳梗塞の 1 件，プログラフ®カプセル投与時においては 1 例に発現した片頭痛及び嘔吐の 2 件であった。脳梗塞の重篤の分類は「障害につながるおそれのあるもの」，治験薬との関連性は「なし」と判定された。脳梗塞は MR4 カプセル切り換え第 16 日に発現し，同日に MR4 カプセルの投与を中止し，プログラフ®カプセルに切り換えられた。症状は MR4 カプセル投与中止 9 日後に軽快した。片頭痛及び嘔吐は同一症例に発現し，嘔吐は片頭痛に伴うものと判断された。重篤の分類は「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」，治験薬との関連性は「なし」と判定された。この

片頭痛及び嘔吐はプログラフ®カプセル投与開始第 7 日の午後に発現し，プログラフ®カプセルの投与は終了したが，MR4 カプセルへの切り換えを行うことなく治験が中止された。症状はプログラフ®カプセル投与終了 2 日後に回復した。

6) 治験薬の投与中止に至った有害事象

重篤な有害事象以外で，治験薬の投与が中止された症例の有害事象は不安障害の 1 件であり，プログラフ®カプセル投与時に発現した。不安障害はプログラフ®カプセル投与開始第 6 日に発現し，同日の朝投与を最後にプログラフ®カプセルの投与を中止した。症状はプログラフ®カプセル投与中止 139 日後に回復した。

7) 臨床検査

臨床検査値異常変動（全事象）の発現率はプログラフ®カプセル投与時（MR4 カプセル切り換え 1 週間前～切り換え前日）において 2.7%（1/37 例）（**表 2.7.6.11-14**），MR4 カプセル投与時（MR4 カプセル切り換え日～切り換え 12 週間後）において 8.6%（3/35 例）であった（**表 2.7.6.11-15**）。そのうち副作用の発現率はプログラフ®カプセル投与時において 2.7%（1/37 例）であり，発現件数は 2 件であった。その内訳は白血球数増加と好中球百分率増加であった。MR4 カプセル投与時には副作用は発現しなかった。

**表 2.7.6.11-14　プログラフ®カプセル投与時の臨床検査値異常変動**

| | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | 37 | | | | | 37 | | | | |
| 発現件数 | 2 | | | | | 2 | | | | |
| 発現例数（発現率） | 1(2.7) | | | | | 1(2.7) | | | | |
| 投与中止例数（中止率） | 0 | | | | | 0 | | | | |
| 基本語† | 発現例数 | 程度 | | | | 発現例数 | 程度 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| 白血球数増加 | 1 | | | | 1† | 1 | | | | 1† |
| 好中球百分率増加 | 1 | | | | 1† | 1 | | | | 1† |

†：「医薬品等の副作用の重篤度分類」外の項目のため判定なし

**表 2.7.6.11-15　MR4 カプセル投与時の臨床検査値異常変動**

| | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | 35 | | | | | 35 | | | | |
| 発現件数 | 3 | | | | | 0 | | | | |
| 発現例数（発現率） | 3(8.6) | | | | | 0 | | | | |
| 投与中止例数（中止率） | 0 | | | | | 0 | | | | |
| 基本語† | 発現例数 | 程度 | | | | 発現件数 | 程度 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| 白血球数減少 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 白血球数増加 | 1 | | | | 1† | | | | | |
| 尿中蛋白陽性 | 1 | 1 | | | | | | | | |

†：「医薬品等の副作用の重篤度分類」外の項目のため判定なし

MR4 カプセル投与時に臨床検査値異常変動例が認められた検査項目は白血球数及び尿中蛋白であった。白血球数では減少と増加が各 1 例，尿中蛋白では陽性が 1 例みられたが，白血球数の検査値の中央値はほぼ安定した推移を示しており，尿中蛋白では多くの症例において治験薬投与後の悪化を認めなかった。

タクロリムスの副作用のうち，発現頻度が高いことが報告されている腎障害，糖代謝異常等に関する項目（BUN，S-Cr，血糖，血中カリウム等）では，いずれの中央値もほぼ安定した推移を示し，特筆すべき変動を認めなかった。これらの項目以外の血液学的検査及び血液生化学的検査においても，いずれの中央値もほぼ安定した推移を示した。また，尿検査では，多くの症例において治験薬投与後の悪化は認められなかった。

以上，いずれの臨床検査値においても，プログラフ®カプセル投与時から MR4 カプセル投与時を通して臨床的に意味のある変動は認められなかった。

8) バイタルサイン

プログラフ®カプセル投与時には，血圧の異常変動が 37 例中 2 例（5.4%），体温の異常変動が 37 例中 1 例（2.7%），心電図の異常変動が 36 例中 1 例（2.8%）に発現した．MR4 カプセル投与時には血圧の異常変動が 35 例中 1 例（2.9%），体重の異常変動が 35 例中 1 例（2.9%），体温の異常変動が 35 例中 3 例（8.6%）に発現した．血圧，体重，体温及び心拍数のいずれにおいても，プログラフ®カプセル投与時から MR4 カプセル投与時を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった．

### (6) 拒絶反応

治験期間中に拒絶反応の発現や並びに腎機能が廃絶した例は認められなかった。また，臨床検査において腎機能に関する項目（BUN，血清クレアチニン等）では，いずれの中央値もほぼ安定した推移を示し，特筆すべき変動は認められなかった。

### (7) 服薬コンプライアンス

治験開始前 3 カ月のプログラフ®カプセルの服薬状況及び本治験の MR4 カプセル投与期間 12 週間の服薬状況を**表 2.7.6.11-16** に示した。いずれの期間とも，全例において服薬率は 90%以上であった。

表 2.7.6.11-16　治験薬の服用状況

| | 服薬率<br>(90%以上) | 服薬率<br>(75%以上) | 服薬率<br>(50%以上) | 服薬率<br>(50%未満) | 服薬率<br>(0%) | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プログラフ®<br>カプセル | 37<br>(100.0%) | 0<br>(0.0%) | 0<br>(0.0%) | 0<br>(0.0%) | 0<br>(0.0%) | 37 |
| MR4<br>カプセル | 35<br>(100.0%) | 0<br>(0.0%) | 0<br>(0.0%) | 0<br>(0.0%) | 0<br>(0.0%) | 35 |

調査期間はプログラフ®カプセル，MR4 カプセルとも 12 週間

本試験では，被験者が「患者さんへのアンケート」に基づいて MR4 カプセルの有用性を評価した。有用性に関するアンケートでの質問は 4 つであり，その回答結果を**表 2.7.6.11-17** に示した。

コンプライアンス，持ち運びの便利さ，保管の手間について，MR4 カプセルの方が良い傾向

にあると回答した症例（「忘れなくなった」又は「やや忘れなくなった」，「便利になった」又は「やや便利になった」，「手間が減った」又は「やや手間が減った」と回答した症例）は，それぞれ，12 例（35.3%），18 例（52.9%），12 例（35.3%）であった。また，これまでの薬と比べて「MR4 カプセルの方が良い」又は「やや良い」と回答した症例は 28 例（82.4%）であった。

**表 2.7.6.11-17 アンケートの回答結果**

質問１：このお薬（MR4カプセル）は飲む回数が１日に１回になりましたが，これによってお薬を飲むのを忘れなくなりましたか？

| 忘れなくなった | やや忘れなくなった | 変わらない | やや忘れるようになった | 忘れるようになった | 合計† |
|---|---|---|---|---|---|
| 11<br>(32.4)<br>〈32.4〉 | 1<br>(2.9)<br>〈35.3〉 | 21<br>(61.8)<br>〈97.1〉 | 1<br>(2.9)<br>〈100.0〉 | <br><br>〈100.0〉 | 34 |

（ ）：群ごとの百分率，＜ ＞：累積百分率
†： 治験を中止した症例にはアンケートは実施されなかった。

質問２：このお薬（MR4カプセル）では，一度に先生からもらうお薬の数が減りましたが，これによってお薬の持ち運びは便利になりましたか？

| 便利になった | やや便利になった | 変わらない | やや不便になった | 不便になった | 合計† |
|---|---|---|---|---|---|
| 17<br>(50.0)<br>〈50.0〉 | 1<br>(2.9)<br>〈52.9〉 | 16<br>(47.1)<br>〈100.0〉 | <br><br>〈100.0〉 | <br><br>〈100.0〉 | 34 |

（ ）：群ごとの百分率，＜ ＞：累積百分率
†： 治験を中止した症例にはアンケートは実施されなかった。

質問３：お薬を保管する手間が減りましたか？

| 手間が減った | やや手間が減った | 変わらない | やや手間が増えた | 手間が増えた | 合計† |
|---|---|---|---|---|---|
| 9<br>(26.5)<br>〈26.5〉 | 3<br>(8.8)<br>〈35.3〉 | 21<br>(61.8)<br>〈97.1〉 | 1<br>(2.9)<br>〈100.0〉 | <br><br>〈100.0〉 | 34 |

（ ）：群ごとの百分率，＜ ＞：累積百分率
†： 治験を中止した症例にはアンケートは実施されなかった。

質問４：これまでのお薬と比べて，このお薬（MR4カプセル）についてどう思われますか？

| このお薬の方がよい | ややこのお薬の方がよい | 変わらない | ややこれまでのお薬の方がよい | これまでのお薬の方がよい | 合計† |
|---|---|---|---|---|---|
| 18<br>(52.9)<br>〈52.9〉 | 10<br>(29.4)<br>〈82.4〉 | 5<br>(14.7)<br>〈97.1〉 | 1<br>(2.9)<br>〈100.0〉 | <br><br>〈100.0〉 | 34 |

（ ）：群ごとの百分率，＜ ＞：累積百分率
†： 治験を中止した症例にはアンケートは実施されなかった。

**結論：**

MR4 カプセルはプログラフ®カプセルに比べて徐放性の薬物動態を示した。すなわち，同一の 1 日用量を使用したとき，定常状態において同等の $AUC_{0\text{-}24}$ を示し，MR4 カプセルの $C_{max}$ はプログラフ®カプセルに比べて低く，$t_{max}$ は遅延した。更に $AUC_{0\text{-}24}$ は同等であった。MR4 カプセルにおいて $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ はプログラフ®カプセル同様高い相関性が認められた。MR4 カプセル投与時の安全性に関しても，プログラフ®カプセル投与時に比べて劣ることはなかった。また，MR4 カプセル切り換え後に拒絶反応の発現や腎機能の廃絶は認められなかった。これらはいずれも海外で実施された MR4 カプセルの臓器移植術後安定期切り換え試験と同様の成績であった。

以上の結果から，腎移植患者においてプログラフ®カプセル 1 日 2 回投与から同一の 1 日用量で MR4 カプセルの 1 日 1 回投与への切り換えは定常状態において同等の $AUC_{0\text{-}24}$ をもたらし，MR4 カプセル投与時においてもプログラフ®カプセルと同様の有効性と安全性が確保できると考えられた。また，MR4 カプセル切り換え後も現行のプログラフ®カプセルにおける血中タクロリムス濃度モニタリングが問題なく適応できることが示された。本試験の被験者における服薬コンプライアンスアンケート結果から，MR4 カプセルへの切り換え後の服薬コンプライアンスの向上の可能性が示唆されており，臓器生存率の向上など長期予後の改善が期待される。

本試験の結論として，腎移植患者においてプログラフ®カプセル使用時と同じ $C_{min}$ を用いたドラッグモニタリングをすることで，プログラフ®カプセルから 1 日投与量として同量の MR4 カプセルに切り換えできることが確認された。

## 2.7.6.12　第 II 相腎移植切り換え試験［[redacted]-0-131］【海外】 ····· 5.3.3.2-2

**標題**：

腎移植術後安定期患者において免疫抑制療法をプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えたときの，タクロリムスの薬物動態，長期安全性及び忍容性を検討する第 II 相非盲検多施設共同試験

**目的**：

プログラフ®カプセルを基礎免疫抑制療法として使用する腎移植後安定期の患者を対象に，プログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えたときのタクロリムスの薬物動態を比較検討する。また，副次的に長期安全性及び忍容性についても評価する。

**治験責任者**：

[redacted] M.D., Senior Medical Director, Fujisawa Healthcare, Inc.

**治験責任医師**：

[redacted] Pharm. D.; [redacted] M.D.; [redacted] M.D.; [redacted] M.D.; [redacted] M.D.; [redacted] M.D.; [redacted] M.D., [redacted] M.D.

**治験期間**：[redacted]

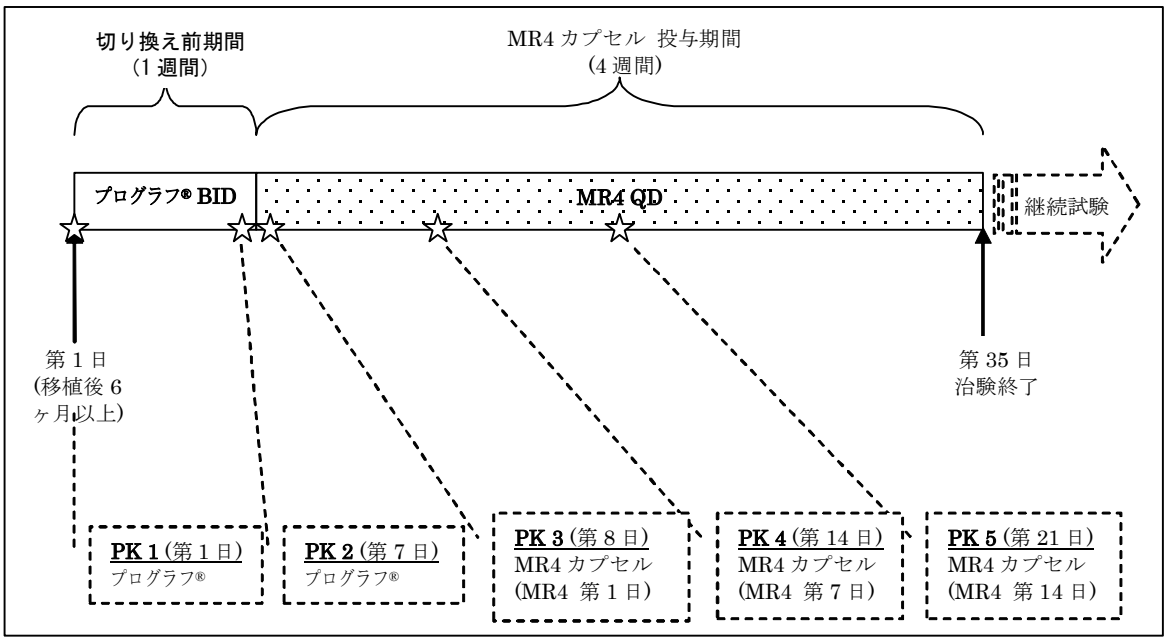
第一症例の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最終症例の評価終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

継続試験進行中

**開発のフェーズ**：第 II 相

**試験方法**：




本試験は，プログラフ®カプセルを基礎免疫療法として使用する腎移植後安定期の成人患者を対象とした第 II 相非盲検多施設共同切り換え試験であった。本試験には一定用量のプログラフ®

カプセルを 1 日 2 回服用している患者を組入れた。7 日間のプログラフ®カプセル投与後，プログラフ®カプセルと同じ 1 日用量で MR4 カプセルの 1 日 1 回投与に切り換えた。プログラフ®カプセル投与に対する MR4 カプセルへの切り換えの同等性を検討するため，プログラフ®カプセル投与中と MR4 カプセル投与中の計 5 時期で薬物動態を評価した。MR4 カプセルの薬物動態評価期間終了時に適格と判断された患者については，MR4 カプセルの長期安全性及び忍容性を検討するため，投与を継続した。

選択基準に合致した患者を試験に登録し，それまでの服用量と同用量のプログラフ®カプセルを第 1 日から第 7 日の夕方まで継続して 1 日 2 回投与した。プログラフ®カプセル投与期間中，第 1 日と第 7 日の 2 時期で全血中タクロリムス濃度が測定され，24 時間の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$，$C_{max}$，$C_{min}$ 及び $t_{max}$）を算出した。第 8 日の朝，前日まで投与したプログラフ®カプセルと同じ 1 日用量の MR4 カプセルに切り換え，以後第 35 日まで MR4 カプセルを 1 日 1 回午前中に投与した。MR4 カプセル投与期間中，第 8 日，第 14 日及び第 21 日に全血中タクロリムス濃度が測定され，3 時期の 24 時間薬物動態を検討した。全血中タクロリムストラフ濃度は第 1 日，第 7 日，第 8 日，第 14 日及び第 21 日の薬物動態評価時に加え，第 11 日，第 18 日，第 28 日及び第 35 日にも測定された。

安全性は，臨床検査，バイタルサイン及び有害事象に基づいて評価した。臨床検査（血液学，血液生化学及び血清脂質）はスクリーニング検査時と治験開始時に実施した。血液学検査と血液生化学検査は第 7 日，第 14 日，第 21 日，第 28 日及び第 35 日にも実施し，血清クレアチニン検査については更に第 11 日と第 18 日にも実施した。血清脂質検査は第 35 日に再度実施した。バイタルサインは来院時ごとに測定し，理学検査は第 1 日（治験開始時）及び第 35 日に実施した。併用薬については来院ごとに記録した。有害事象はスクリーニング検査時以外のすべての来院時に調査した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」の 5 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

**目標被験者数**：

約 60 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

1) 治験について十分な説明を受け，治験審査委員会（IRB）が承認した文書に基づき同意が得られた患者
2) 治験参加時の 6 カ月間以上前に腎移植を受けた患者
3) 18～65 歳の男性患者及び妊娠中でない女性患者
4) プログラフ®カプセルを基礎免疫抑制療法として使用中の患者
5) 治験参加直前の少なくとも 2 週間に，ステロイド類を含む使用中のすべての免疫抑制剤の用量変更をしていない患者（ステロイド類の用量は 20 mg/日以下）

6) プログラフ®カプセルの全血中トラフ濃度が安定している患者（具体的には，治験参加前の14 日間に 6 日以上間隔を空けて 2 回以上測定したとき 5～20 ng/mL の範囲内にあること）
7) スクリーニング検査時の血清クレアチニンが 3.0 mg/dL 未満である患者
8) 腎機能が安定していること（具体的には，組入れ前の 14 日間に 6 日以上間隔を空けて 2 回測定したときの血清クレアチニン値の変動が 0.5 mg/dL 未満である患者）
9) 妊娠可能な女性については，治験参加前の 14 日間以内に実施した妊娠検査で陰性である患者

除外基準

1) 腎臓以外の臓器移植を受けた患者
2) 治験参加前 90 日以内に拒絶反応を経験した患者，治験参加前 6 カ月以内に拒絶反応が発生して抗リンパ球抗体療法を必要とした患者，あるいは，移植後 12 カ月以内に拒絶反応を 2 回以上経験した患者
3) 免疫抑制剤としてシロリムスを使用中の患者
4) 本試験の妨げとなる程度の不安定な健康状態にある患者
5) 他の治験に参加中の患者，あるいは治験参加前 30 日以内に他の治験薬を投与された患者
6) タクロリムスに過敏反応を示すことが判明している患者
7) 妊娠中あるいは授乳中の患者
8) 治験実施計画書上の規定来院日を遵守できない患者
9) 薬物乱用癖のある患者，精神疾患を有する患者，治験医とのコミュニケーションが困難と判断された患者
10) 治験実施計画書で規定されている併用禁止薬を服薬中の患者
11) 肝機能異常を有する患者，具体的にはスクリーニング検査時に AST あるいは ALT が基準範囲（各治験施設で使用するもの）の上限値の 2 倍を超える患者

**用量及び投与方法**：

- MR4 カプセル：1 日 1 回，プログラフ®カプセルの 1 日用量と同量を経口投与
- プログラフ®カプセル：1 日 2 回，経口投与

**治験薬のロット番号**：

| | |
|---|---|
| タクロリムス新規経口製剤（MR4）カプセル 1.0 mg | M1Y3001B |
| | M1Y3005A |
| タクロリムス新規経口製剤（MR4）カプセル 5.0 mg | M5Y9004A |

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

薬物動態評価のための治験薬投与期間は 35 日間。最初 7 日間はプログラフ®カプセル，その

後 28 日間は MR4 カプセルが投与された。

MR4 カプセルの薬物動態評価期間 4 週間を終了した患者は，非盲検長期継続投与試験に引き続き参加できることとした。この試験は MR4 カプセルが市販されるまで，あるいは治験依頼者により治験中止が通知されるまで継続される。

**評価基準**：

曝露量に関する主要評価項目は投与後 0～24 時間の薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-24}$）とし，$AUC_{0-24}$ 及び用量補正後の $AUC_{0-24}$（$AUC_{0-24}$/Dose）について，幾何平均比の 90%CI を用いてプログラフ®カプセルと MR4 カプセル間で比較した。その他の薬物動態パラメータとして，最高全血中タクロリムス濃度（$C_{max}$），最低全血中タクロリムス濃度（$C_{min}$，トラフ濃度）及び最高全血中タクロリムス濃度到達時間（$t_{max}$）も比較した。

**統計手法**：

**患者背景及び治験開始時（ベースライン）の特性**

以下の要約統計量を集計し表にまとめた。

・治験開始時（ベースライン）のプログラフ®カプセルの 1 日用量
・移植に関する情報（移植の種類及び移植後経過時間）
・ウイルス血清検査（B 型肝炎，C 型肝炎及びサイトメガロウイルス検査）

免疫抑制剤及びすべての併用薬の使用状況，また，高血圧，高脂血症及び糖尿病治療薬の使用状況についても集計して表にまとめた。

**有効性**

薬物動態評価期間中の有効性の解析はしなかったが，腎機能廃絶あるいは急性拒絶反応の発現頻度については集計した。

**安全性**

安全性解析は，有害事象，標準的な臨床検査及びバイタルサインの測定値について行った。有害事象は MedDRA version 6.0 に従ってコード化した。治験開始時に存在していたものは前治療によるものとみなした。有害事象の発現頻度は MedDRA の器官別大分類別及び基本語別に集計した。臨床検査値及びバイタルサインについては，要約統計量に加え，治験開始時からの変化量をプログラフ®カプセル投与期間及び MR4 カプセル薬物動態評価期間別に算出した。薬物動態評価期間終了時の腎機能廃絶及び死亡の頻度についても集計した。

**薬物動態**

$C_{min}$（トラフ濃度）は薬物動態評価日の投与 24 時間後の全血中タクロリムス濃度を用いて決定した。薬物動態評価日以外については，午前の投与直前の全血中タクロリムス濃度のみをトラフ値とした。

$AUC_{0-24}$を曝露量を反映する主たる指標として取り扱い，第 1，7，8，14，21 日の$AUC_{0-24}$の要約統計量を示した。$AUC_{0-24}$及び用量補正した$AUC_{0-24}$について，90%CI を用いてプログラフ®カプセルと MR4 カプセルの薬物動態を比較した。プログラフ®カプセルについては第 1 日と第 7 日，MR4 カプセルは第 14 日と第 21 日の曝露量を用いた。$AUC_{0-24}$の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI が 80～125%の範囲に入る場合，両製剤投与時の曝露量は同等と判断した。同様に，$C_{max}$と$C_{min}$，及び用量補正した$C_{max}$と$C_{min}$についても解析した。

プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与の個々の薬物動態パラメータ（用量補正値，非換算値の両方）について，個体間及び個体内変動を評価した。また，人種，性，糖尿病合併の有無別の解析及びタクロリムスの 1 日用量を共変量として用いた解析も行った。

$t_{max}$については第 1，7，8，14，21 日，$C_{min}$については第 1，7，8，11，14，18，21，28，35 日の要約統計量を算出した。

定常状態における MR4 カプセルとプログラフ®カプセルのトラフ濃度の比較は第 1，7，14，18，21，28，35 日の$C_{min}$の繰返し測定に基づく分散分析により行った。用量補正した$C_{min}$についても同様の解析を行った。

プログラフ®カプセル投与時（第 1 日と第 7 日），MR4 カプセル投与時（第 14 日と第 21 日）の双方について，$C_{min}$と$AUC_{0-24}$との相関性についても検討した。

プログラフ®カプセルから MR4 カプセルへの切り換え直後の定常状態における曝露量については，MR4 カプセル初回投与時（第 8 日）の$AUC_{0-24}$及び$C_{max}$をプログラフ®カプセル最終投与時（第 7 日）の$AUC_{0-24}$及び$C_{max}$と比較した。用量補正値についても同様の解析を行った。

個体内変動は，特定の薬物動態パラメータの両製剤（MR4 カプセルとプログラフ®カプセル）間について，Chinchilli と Esinhart の方法を用いての検討により比較した。

### (1) 被験者の内訳

**図 2.7.6.12-1** に被験者の内訳を示した。

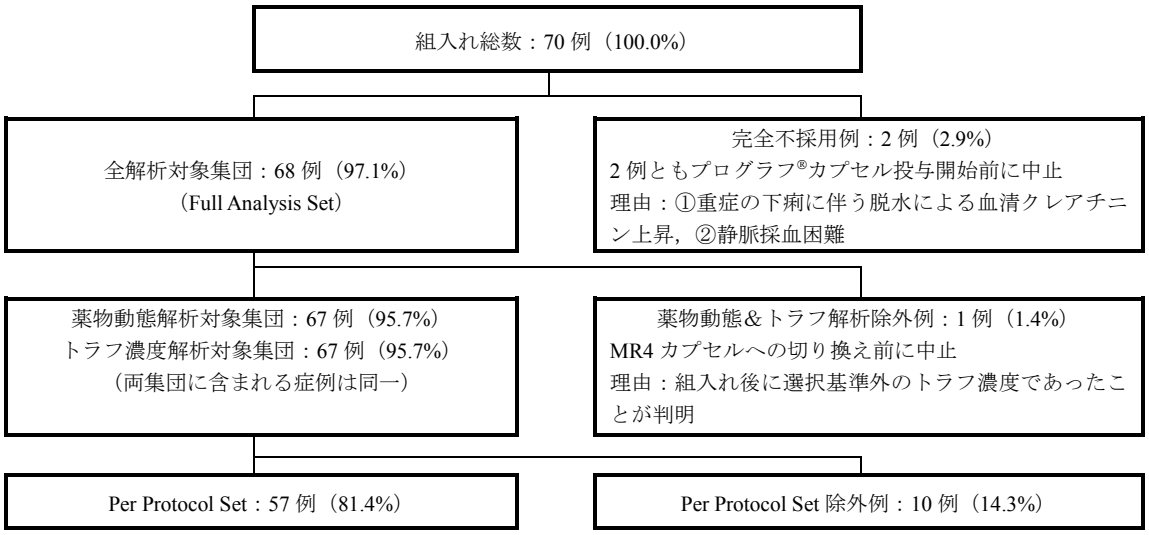



**図 2.7.6.12-1　被験者の内訳**

Full Analysis Set（FAS）：1 回以上プログラフ®カプセルが投与されたすべての症例
薬物動態解析対象集団：PK1～PK5 の 5 時期（プログラフ®カプセルが 2 時期，MR4 カプセルが 3 時期）すべてにおいて薬物動態が検討された全症例
トラフ濃度解析対象集団：プログラフ®カプセル，MR4 カプセルの両方が投与され，トラフ濃度測定された全症例
Per protocol set (PPS)：5 時期の薬物動態検討を完了し，かつ重大なプロトコル違反がなかった全症例

症例番号 131 001 は，1 日用量 4 mg のプログラフ®カプセルから 1 日用量 20 mg の MR4 カプセルに切り換えられたプロトコル違反症例であるが，解析計画書の規定に従い，PPS 以外の他のすべてのデータセットに採用された。しかし，本症例のデータは薬物動態を含むすべての解析に使用せず，以下の本文に引用した FAS，薬物動態解析集団並びに PPS の成績には本症例のデータは含まれていない。

### (2) 人口統計学的特性

**表 2.7.6.12-1** に治験開始時の人口統計学的特性をまとめた。薬物動態評価集団の 63.6%（42/66 例）は男性であり，大半が白人（53/66 例，80.3%）であった。治験開始時の年齢の平均値（± SD）は 46.9 ± 12.37 歳で，その最小値～最大値 は 22～71 歳であった。また，治験開始前のプログラフ®カプセルの 1 日用量の算術平均値±SD は 5.7 ± 3.47 mg/日で，その最小値～最大値は 1.0～18.0 mg/日であった。

表 2.7.6.12-1　治験開始時の人口統計学的特性

| | プログラフ®カプセル／MR4 カプセル | |
|---|---|---|
| | **Full Analysis Set (n=68)** | **薬物動態解析対象集団 (n=66)** |
| **性別** | | |
| 男性 | 42 (61.8%) | 42 (63.6%) |
| 女性 | 26 (38.2%) | 24 (36.4%) |
| **人種** | | |
| 白人 | 54 (79.4%) | 53 (80.3%) |
| 黒人 | 12 (17.6%) | 12 (18.2%) |
| アジア人 | 1 (1.5%) | 1 (1.5%) |
| その他† | 1 (1.5%) | 0 |
| **民族** | | |
| ヒスパニック | 13 (19.1%) | 13 (19.7%) |
| ヒスパニック以外 | 55 (80.9%) | 53 (80.3%) |
| **年齢 (歳)** | | |
| 平均 ± SD | 46.7 ± 12.57 | 46.9 ± 12.37 |
| 中央値 | 47.0 | 47.0 |
| 最小～最大 | 22.0 ～ 71.0 | 22.0 ～ 71.0 |
| **身長 (cm)** | | |
| 平均 ± SD | 172.1 ± 11.25 | 172.4 ± 11.30 |
| 中央値 | 172.4 | 172.7 |
| 最小～最大 | 149.9 ～ 195.0 | 149.9 ～ 195.0 |
| **体重 (kg)‡** | | |
| 平均 ± SD | 81.0 ± 19.75 | 81.1 ± 20.01 |
| 中央値 | 79.5 | 79.5 |
| 最小～最大 | 45.4 ～ 148.5 | 45.4 ～ 148.5 |
| **治験開始時におけるプログラフ®カプセルの 1 日投与量 (mg)** | | |
| 平均 ± SD | 5.6 ± 3.45 | 5.7 ± 3.47 |
| 中央値 | 5.0 | 5.0 |
| 最小～最大 | 1.0 ～ 18.0 | 1.0 ～ 18.0 |

†：その他: 東インド人，‡：体重は FAS では 65/68 例，薬物動態解析集団では 63/66 例のデータ

### (3) 治験薬投与状況

全解析対象集団（以下，FAS）及び薬物動態解析対象集団ともに，薬物動態評価期間中のプログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの 1 日用量（算術平均）はほぼ同量かつほぼ一定であった（**表 2.7.6.12-2**）。薬物動態解析対象集団では，第 1 日と第 7 日のプログラフ®カプセルの平均 1 日用量（±SD）は同じであった（5.8 ± 3.51 mg）。プログラフ®カプセルから MR4 カプセルへは同用量で切り換えたので，第 8 日の MR4 カプセルの平均 1 日用量（±SD）は第 7 日のプログラフ®カプセルと同じであった。第 14 日及び第 21 日の MR4 カプセルの平均 1 日用量（±SD）はそれぞれ 5.9 ± 3.34 mg, 6.1 ± 3.47 mg であった。薬物動態解析対象集団における MR4 カプセルの平均投与日数（±SD）は 27.9 ± 2.06 日（最小～最大：24～37 日）であった。

表 2.7.6.12-2　プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの投与量推移

| | プログラフ®カプセル（mg/日） | | MR4 カプセル（mg/日） | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 第 1 日 | 第 7 日 | 第 8 日 | 第 14 日 | 第 21 日 |
| **Full Analysis Set** | | | | | |
| 被験者数 | 68 | 67 | 67 | 67 | 67 |
| 平均 ± SD | 5.7 ± 3.49 | 5.7 ± 3.49 | 6.0 ± 3.89 | 6.1 ± 3.5 | 6.2 ± 3.62 |
| 中央値 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 6.0 | 6.0 |
| 最小～最大 | 1 ～ 19 | 1 ～ 19 | 1 ～ 20 | 1 ～ 17 | 1 ～ 18 |
| **薬物動態解析対象集団** | | | | | |
| 被験者数 | 66 | 66 | 66 | 66 | 66 |
| 平均 ± SD | 5.8 ± 3.51 | 5.8 ± 3.51 | 5.8 ± 3.51 | 5.9 ± 3.34 | 6.1 ± 3.47 |
| 中央値 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.5 | 5.5 |
| 最小～最大 | 1 ～ 19 | 1 ～ 19 | 1 ～ 19 | 1 ～ 17 | 1 ～ 18 |

第 8 日にプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えてから第 35 日までの間に用量変更を行った症例数と変更回数を表 2.7.6.12-3 にまとめた。薬物動態解析集団 46/66 例（69.7%）は試験期間中に用量変更の必要がなかったが，20 例（30.3%）において計 41 回の用量調整が行われた。このうち 61%（25/41 回）はタクロリムス全血中濃度が目標値（5～20 ng/mL）を下回ったことによるものであった。ただし，第 1 日の平均血中タクロリムス濃度は 6.73～6.96 ng/mL と設定値の下限に近く，もともと全血中タクロリムス濃度が比較的低かったと推定される。

表 2.7.6.12-3　プログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換え後（第 8 日～第 35 日）に用量変更を要した症例

| 投与量の調整 | プログラフ®カプセル/MR4 カプセル | |
|---|---|---|
| | Full Analysis Set (n=68) | 薬物動態解析対象集団 (n=66) |
| **投与量の調節を必要とした症例** | | |
| 調整不要 | 46 (67.6%) | 46 (69.7%) |
| 要調整 | 21 (30.9%) | 20 (30.3%) |
| MR4 カプセルを服薬せず | 1 (1.5%) | 0 |
| **MR4 カプセルの投与量調節回数** | | |
| 0 | 46 (67.6%) | 46 (69.7%) |
| 1 | 7 (10.3%) | 7 (10.6%) |
| 2 | 9 (13.2%) | 9 (13.6%) |
| 3 | 2 (2.9%) | 1 (1.5%) |
| 4 | 2 (2.9%) | 2 (3.0%) |
| 5 | 1 (1.5%) | 1 (1.5%) |
| **MR4 カプセル投与量調節の要約統計量** | | |
| 被験者数† | 67 | 66 |
| 投与量調節回数（平均 ± SD） | 0.7 ± 1.16 | 0.6 ± 1.13 |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 |
| 最小～最大 | 0 ～ 5 | 0 ～ 5 |

†：FAS 中の 1 例は MR4 カプセル投与前に中止した。

表 2.7.6.12-4 に症例ごとの変更量と変更理由をまとめた。症例番号 131 003 はヒトポリオーマウイルス感染に伴うクレアチニン上昇が理由の減量であった。（後段の安全性の項参照）

症例番号 131 002 は第 13 日に腎機能障害を理由に用量を減量したが，当該事象は有害事象にリストアップされておらず，腎生検も実施されていない。また，本症例の腎機能検査値（血

清クレアチニン及び BUN）は試験期間を通して安定しており，一旦減量されたものの，第 15 日に元の用量に戻された。

症例番号 131 005 では，第 11 日に，血清クレアチニン上昇を理由に MR4 カプセルの 1 日用量が 2 mg 減量された。本症例の血清クレアチニン値は，第 1 日（治験開始時）に 1.3 mg/dL であったが，第 14 日に 1.8 mg/dL まで上昇し，その後は 1.3～1.5 mg/dL の間で推移した。全血中タクロリムス濃度が目標値を下回ったため，最終的に第 15 日に MR4 カプセルが 1 mg 増量された。

表 2.7.6.12-4　MR4 カプセル切り換え後の用量変更の理由

| 症例番号 | 試験日 | 変更前用量 (mg) | 変更量 (mg) | 理由 |
|---|---|---|---|---|
| 131 002 | 13 | 4 | -1 | 腎機能障害† |
| | 15 | 3 | +1 | 以前の投与量に戻した |
| 131 003 | 23 | 14 | -4 | ヒトポリオーマウイルスの感染により血清クレアチニンが上昇したため |
| | 33 | 10 | -2 | ヒトポリオーマウイルスの感染により血清クレアチニンが上昇したため |
| | 34 | 8 | -8 | 飲み忘れ |
| | 35 | 0 | +8 | 以前の投与量に戻した |
| | 38 | 8 | -3 | ヒトポリオーマウイルスの感染により血清クレアチニンが上昇したため |
| 131 004 | 23 | 3 | -3 | 投与量の過誤 |
| | 24 | 0 | +3 | 以前の投与量に戻した |
| | 26 | 3 | -3 | 投与量の過誤 |
| | 27 | 0 | +3 | 以前の投与量に戻した |
| 131 005 | 11 | 19 | -2 | 血清クレアチニン上昇のため |
| | 15 | 17 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| 131 006 | 29 | 6 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| 131 007 | 23 | 9 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| | 27 | 10 | +1 | |
| 131 008 | 18 | 6 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| | 23 | 7 | +1 | |
| | 26 | 8 | +1 | |
| 131 009 | 12 | 3 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| | 38 | 4 | -1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を上回った |
| 131 010 | 15 | 3 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| | 19 | 4 | +1 | |
| 131 011 | 11 | 6 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| | 15 | 7 | +1 | |
| | 22 | 8 | +1 | |
| | 29 | 9 | -1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を上回った |
| 131 012 | 14 | 4 | +2 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| 131 013 | 14 | 4 | +2 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| | 24 | 6 | +1 | 医師の裁量による変更 |
| 131 014 | 15 | 7 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| | 24 | 8 | +1 | 医師の裁量による変更 |
| 131 015 | 14 | 3 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| 131 016 | 19 | 6 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| 131 017 | 22 | 6 | +2 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| 131 018 | 19 | 16 | +2 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| | 22 | 18 | +2 | |
| 131 019 | 12 | 8 | +2 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| 131 020 | 12 | 2 | +2 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| 131 021 | 11 | 1 | +1 | 血中タクロリムス濃度が目標範囲を下回った |
| | 13 | 2 | +2 | |

†：症例番号 131 002 は生検により腎臓障害でないことが判明し，有害事象と判定されなかった。
第 15 日にそれまでと同様の療法を再開した。

(4) 有効性

薬物動態評価期間中，腎機能廃絶あるいは死亡例は認められなかった。

薬物動態評価期間中に急性拒絶反応は発生しなかった。

腎生検により確認されたヒトポリオーマウイルス感染症を発現した 1 例(症例番号 131 003 ）を除き，腎機能はすべての患者において安定していた。

(5) 薬物動態

1) 血中薬物濃度

プログラフ®カプセル投与時の第 1 日及び第 7 日，MR4 カプセル投与時の第 14 日及び第 21 日の全血中タクロリムス濃度の時間推移を図 2.7.6.12-2 に示した。

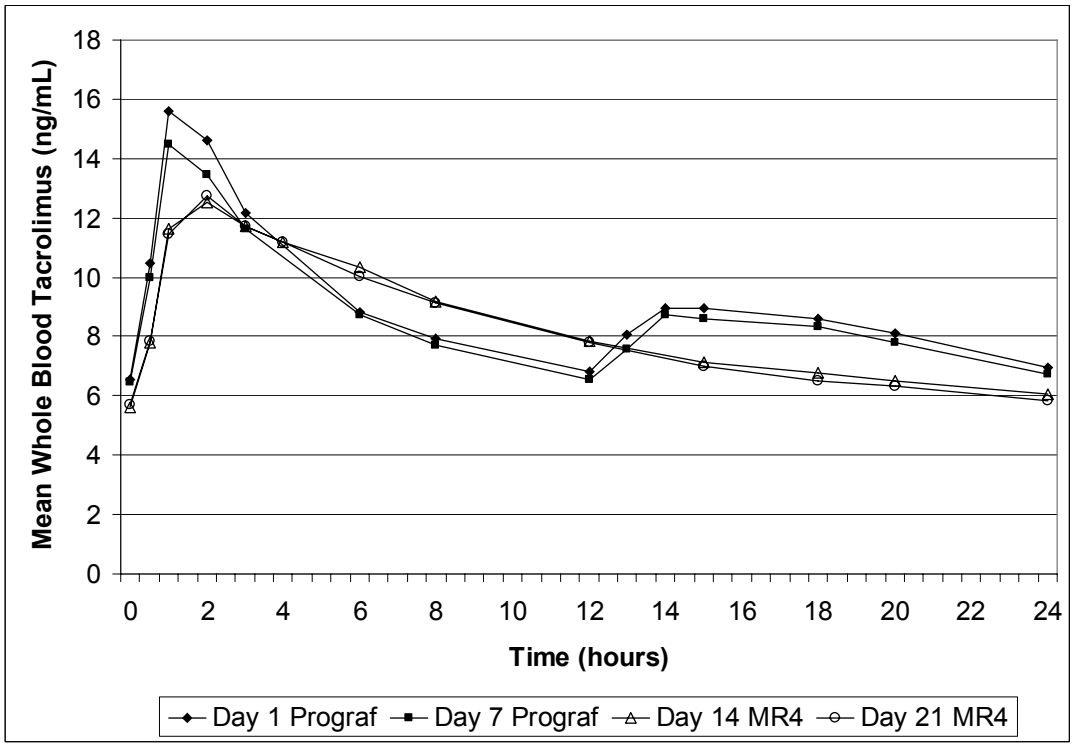



**図 2.7.6.12-2　第 1 日と第 7 日（プログラフ®カプセル）及び第 14 日と第 21 日(MR4 カプセル）の全血中平均タクロリムス濃度の推移（薬物動態解析対象集団）**

症例番号 00540142 は, 4 mg のプログラフ®カプセルから 20 mg の MR4 カプセルに切り換えられたプロトコル違反例である。薬物動態解析対象とトラフ解析対象には含めたが，本解析からは除外した。

1 日 2 回投与のプログラフ®カプセルでは, 1 回目より 2 回目投与のピーク値の方が低かった。第 1 日及び第 7 日の 1 回目の投与直前（0 時間）の全血中タクロリムス濃度の平均値（±SD）はそれぞれ 6.57 ± 2.07 ng/mL 及び 6.48 ± 1.92 ng/mL，投与 24 時間後ではそれぞれ 6.96 ± 1.90 ng/mL 及び 6.73 ± 1.99 ng/mL であった。第 1 日に測定された全血中タクロリムス濃度（個々値）のうち最高値は投与 1 時間後の 37.90 ng/mL，同一症例の 2 回目のピークは投与 13 時

間後の 22.80 ng/mL であった。第 7 日における最高値は投与 0.5 時間後の 30.70 ng/mL，同一症例の 2 回目のピークは投与 13 時間後の 26.50 ng/mL であった。

第 14 日及び第 21 日の投与直前（0 時間）の平均タクロリムス濃度（±SD）はそれぞれ 5.60 ± 1.81 ng/mL 及び 5.71 ± 1.77 ng/mL であった。第 14 日に測定されたタクロリムス濃度（個々値）の最高値は投与 2 時間後の 26.40 ng/mL，第 21 日の最高値は投与 1 時間後の 36.60 ng/mL であった。

2) トラフ濃度

トラフ濃度解析集団と PPS のタクロリムスのトラフ濃度は類似していた。トラフ濃度解析集団における平均トラフ濃度は 5.83～6.98 ng/mL の範囲であった（図 2.7.6.12-3）。全測定日を通して見たとき，平均トラフ濃度の変動幅は，用量補正なしでは 1.25 ng/mL 未満，用量補正すると 0.5 ng/mL/mg 未満であった。このデータにより，プログラフ®カプセルの現行血中濃度モニタリングシステムがプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えた患者でも有効に使えることが示された。

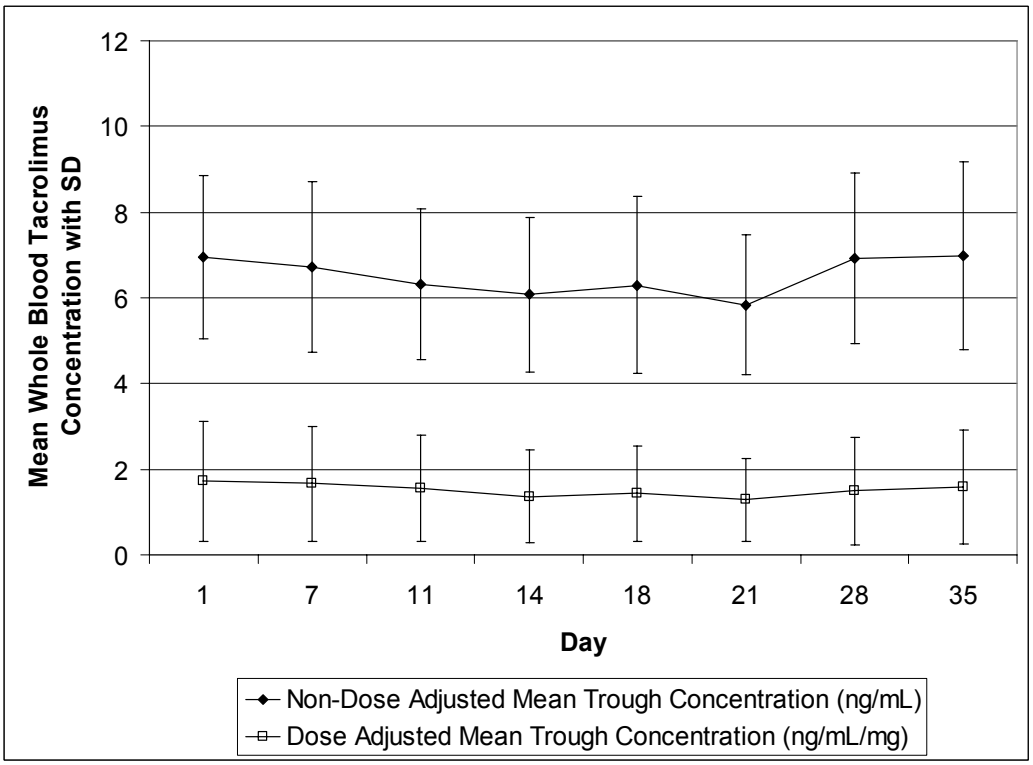



**図 2.7.6.12-3　第 1，7 日（プログラフ®カプセル），第 11，14，18，21，28，35 日(MR4) における全血中タクロリムスのトラフ濃度と用量補正したトラフ濃度の推移（薬物動態解析対象集団：投与量で除した値）**

症例番号 131 001 は 4 mg のプログラフ®カプセルから 20 mg の MR4 カプセルに切り換えられたプロトコル違反例である。薬物動態解析対象とトラフ解析対象には含めたが，本解析からは除外した。

3) 薬物動態パラメータ

表 2.7.6.12-5 にプログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの薬物動態パラメータをまとめた。$C_{max}$ の平均値は MR4 カプセルよりプログラフ®カプセルの方が高かった。

表 2.7.6.12-5　プログラフ®カプセル（第 1 日と第 7 日）及び MR4 カプセル（第 8，14，21 日）の薬物動態パラメータのまとめ（薬物動態解析対象集団）

| | $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL) | $AUC_{0\text{-}24}$/Dose (ng·h/mL/mg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max}$/Dose (ng/mL/mg) | $C_{min}$ (ng/mL) | $C_{min}$/Dose (ng/mL/mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **第 1 日 プログラフ®カプセル (n=66)** | | | | | | |
| 平均 ± SD | 215.1 ± 59.4 | 50.03 ± 29.76 | 17.2 ± 7.2 | 3.72 ± 1.96 | 6.96 ± 1.90 | 1.72 ± 1.28 |
| 中央値 | 216.4 | 41.56 | 15.8 | 3.53 | 6.97 | 1.40 |
| 最小～最大 | 98.4～333.2 | 10.06～159.80 | 6.4～37.9 | 0.85～9.00 | 2.80–13.00 | 0.29～7.96 |
| **第 7 日 プログラフ®カプセル (n=66)** | | | | | | |
| 平均 ± SD | 206.6 ± 58.4 | 49.08 ± 31.67 | 16.0 ± 6.5 | 3.53 ± 2.05 | 6.73 ± 1.99 | 1.67 ± 1.25 |
| 中央値 | 200.9 | 41.01 | 14.1 | 3.02 | 6.83 | 1.34 |
| 最小～最大 | 87.9～355.6 | 10.58～166.90 | 4.8～30.7 | 0.76～9.90 | 3.03–11.90 | 0.32～7.01 |
| **第 8 日 MR4 カプセル (n=66)** | | | | | | |
| 平均 ± SD | 204.6 ± 53.3 | 48.14 ± 30.38 | 14.8 ± 5.1 | 3.29 ± 1.95 | — | — |
| 中央値 | 202.9 | 39.07 | 13.5 | 2.98 | | |
| 最小～最大 | 89.3～331.1 | 9.88– 160.50 | 5.0～26.6 | 0.93～10.60 | | |
| **第 14 日 MR4 カプセル (n=66)** | | | | | | |
| 平均 ± SD | 200.7 ± 57.5 | 44.03 ± 27.24 | 14.3 ± 4.7 | 2.95 ± 1.56 | 6.08 ± 1.80 | 1.37 ± 0.92 |
| 中央値 | 200.8 | 35.12 | 13.3 | 2.55 | 5.89 | 1.09 |
| 最小～最大 | 92.8～364.7 | 9.54～154.10 | 5.5～26.4 | 0.89～8.80 | 2.69–10.40 | 0.25～5.03 |
| **第 21 日 MR4 カプセル (n=66)†** | | | | | | |
| 平均 ± SD | 197.6 ± 47.5 | 42.55 ± 26.07 | 14.2 ± 5.1 | 2.92 ± 1.63 | 5.83 ± 1.63 | 1.29 ± 0.90 |
| 中央値 | 195.6 | 35.96 | 13.8 | 2.37 | 5.47 | 0.96 |
| 最小～最大 | 117.0～286.5 | 11.81～141.30 | 6.8～36.6 | 0.79～9.35 | 2.88–9.73 | 0.28～4.63 |

$C_{min}$，$C_{min}$/投与量についてはトラフ解析対象集団。†：第 21 日の $C_{min}$，$C_{min}$/投与量において n=65。

症例番号 00540142 は, 4 mg のプログラフ®カプセルから 20 mg の MR4 カプセルに切り換えられたプロトコル違反例である。症例動態解析対象とトラフ解析対象には含めたが，本解析からは除外した。

薬物動態を検討した日の投与後 24 時間の全血中タクロリムス濃度をトラフ値として採用した（第 1，7，14，21 日）。第 8 日のトラフ値は算出せず。

4) 定常状態における曝露量

定常状態におけるプログラフ®カプセルと MR4 カプセルの薬物動態に関する統計解析結果を表 2.7.6.12-6 にまとめた。なお，本試験ではプログラフ®カプセルについては第 1 日と第 7 日，MR4 カプセルについては第 14 日と第 21 日を定常状態と定義し，薬物動態解析集団において各期で測定した薬物動態データ（トラフ濃度を除く）を用いて解析を行った。トラフ濃度についてはトラフ濃度解析集団のデータを用いて解析を行った。

**表 2.7.6.12-6　MR4 カプセル投与時（第 14 日，第 21 日）とプログラフ®カプセル投与時（第 1 日と第 7 日）における薬物動態パラメータの比較に関する統計解析結果の要約**

| パラメータ | MR4 カプセル（平均値†） | プログラフ®カプセル（平均値†） | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル‡ | 90%CI‡ |
|---|---|---|---|---|
| **薬物動態パラメータ（用量補正なし）(n=66)** | | | | |
| $C_{max}$ (算術平均, ng/mL) | 14.3 | 16.6 | 85.98 | 79.95～92.02 |
| $C_{max}$ (幾何平均, ng/mL) | 13.5 | 15.3 | 88.15 | 82.69～93.96 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (算術平均, ng·h/mL) | 199.1 | 210.9 | 94.44 | 90.34～98.54 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (幾何平均, ng·h/mL) | 192.3 | 202.5 | 94.97 | 90.72～99.41 |
| $C_{min}$ (算術平均, ng/mL) | 6.0 | 6.8 | 87.06 | 82.34～91.78 |
| $C_{min}$ (幾何平均, ng/mL) | 5.7 | 6.6 | 87.20 | 82.72～91.93 |
| **用量補正後の薬物動態パラメータ (n=66)** | | | | |
| $C_{max}$ (算術平均, ng/mL/mg) | 2.9 | 3.6 | 80.94 | 74.36～87.51 |
| $C_{max}$(幾何平均, ng/mL/mg) | 2.6 | 3.1 | 82.60 | 77.67～87.85 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (算術平均, ng·h/mL/mg) | 43.3 | 49.6 | 87.36 | 81.90～92.81 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (幾何平均, ng·h/mL/mg) | 36.9 | 41.5 | 89.00 | 84.83～93.37 |
| $C_{min}$ (算術平均, ng/mL/mg) | 1.3 | 1.7 | 78.87 | 71.99～85.75 |
| $C_{min}$ (幾何平均, ng/mL/mg) | 1.1 | 1.3 | 81.70 | 77.23～86.43 |

†：平均は ANOVA により算出した。‡：百分率

曝露量の指標である $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値は MR4 カプセルでは 192.3 ng·h/mL，プログラフ®カプセルでは 202.5 ng·h/mL であり，プログラフ®カプセルに対する MR4 カプセルの幾何平均比は 94.97%であった。定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$ のプログラフ®カプセルに対する MR4 カプセルの比の 90% CI は 90.72～99.41 であり，80%～125%の範囲に含まれていることから，定常状態における両製剤投与下での曝露量は同等であることが示された。なお，$AUC_{0\text{-}24}$(算術平均)を用いた比較でも同様の結果が得られた。また，用量補正した $AUC_{0\text{-}24}$ の比較においても，プログラフ®カプセルに対する MR4 カプセルの比の 90%CI（84.83～93.37）は 80%～125%の範囲に含まれていた。

定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ との相関係数は，プログラフ®カプセル投与下の第 1 日及び第 7 日でそれぞれ 0.80 及び 0.84，MR4 カプセル投与下の第 14 日及び第 21 日でそれぞれ 0.92 及び 0.86 であり，MR4 カプセルの方が相関係数が大きかった。このことから，両製剤ともトラフ濃度（$C_{min}$）と曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）には強い相関性があることが示された（表 2.7.6.12-7）。

表 2.7.6.12-7　第 1，7，14，21 日における $AUC_{0-24}$ と $C_{min}$ の関連性

| 薬物動態測定日 | 相関係数 | 回帰直線 |
|---|---|---|
| 第 1 日 (プログラフ®カプセル) | 0.80 | $AUC_{0-24} = 25.118 \cdot C_{min} + 40.407$ |
| 第 7 日 (プログラフ®カプセル) | 0.84 | $AUC_{0-24} = 24.495 \cdot C_{min} + 41.720$ |
| 第 14 日 (MR4 カプセル) | 0.92 | $AUC_{0-24} = 29.322 \cdot C_{min} + 22.364$ |
| 第 21 日 (MR4 カプセル) | 0.86 | $AUC_{0-24} = 25.287 \cdot C_{min} + 50.593$ |

表 2.7.6.12-8 に性別のプログラフ®カプセル投与時と MR4 投与時の性別の薬物動態パラメータを示した。性別で比較した結果，用量補正前の $AUC_{0-24}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は女性でそれぞれ 86.10～98.32，男性でそれぞれ 90.87～102.91 であり，いずれも 80%～125%の範囲内に含まれた。用量補正後の $AUC_{0-24}$ についても，MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は 80%～125%の範囲内に含まれた。これらのデータから，男性及び女性患者のいずれにおいても，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の定常状態における曝露量は同等であることが示された。

表 2.7.6.12-8　性別のプログラフ®カプセル投与時と MR4 投与時の薬物動態パラメータ

| | 例数 | 性別 | MR4 ｶﾌﾟｾﾙ † | プログラフ® ｶﾌﾟｾﾙ† | MR4/プログラフ®ｶﾌﾟｾﾙ比 ‡ | 90%CI ‡ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **用量補正前の薬物動態パラメータ** | | | | | | |
| $C_{max}$ (算術平均, ng/mL) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 15.4<br>13.6 | 19.6<br>14.8 | 78.20<br>91.87 | 69.55～86.85<br>83.88～99.87 |
| $C_{max}$ (幾何平均, ng/mL) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 14.6<br>12.9 | 18.3<br>13.8 | 79.74<br>93.34 | 72.21～88.05<br>86.02～101.29 |
| $AUC_{0-24}$ (算術平均, ng*h/mL) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 202.7<br>197.1 | 221.2<br>205.0 | 91.64<br>96.16 | 85.42～97.86<br>90.64～101.68 |
| $AUC_{0-24}$ (幾何平均, ng*h/mL) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 196.6<br>189.8 | 213.7<br>196.3 | 92.01<br>96.70 | 86.10～98.32<br>90.87～102.91 |
| $C_{min}$ (算術平均, ng/mL) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 5.9<br>6.0 | 6.8<br>6.9 | 86.69<br>87.29 | 78.95～94.43<br>81.13～93.44 |
| $C_{min}$ (幾何平均, ng/mL) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 5.7<br>5.7 | 6.5<br>6.6 | 87.29<br>87.17 | 80.23～94.97<br>81.31～93.46 |
| **用量補正後の薬物動態パラメータ** | | | | | | |
| $C_{max}$ (算術平均, ng/mL/mg) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 2.6<br>3.1 | 3.5<br>3.7 | 74.05<br>84.62 | 64.14～83.95<br>75.90～93.34 |
| $C_{max}$ (幾何平均, ng/mL/mg) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 2.3<br>2.7 | 3.0<br>3.2 | 76.67<br>86.20 | 69.80～84.22<br>79.50～93.46 |
| $AUC_{0-24}$ (算術平均, ng·h/mL/mg) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 34.9<br>48.1 | 40.1<br>54.9 | 87.09<br>87.47 | 78.90～95.27<br>80.40～94.54 |
| $AUC_{0-24}$ (幾何平均, ng·h/mL/mg) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 31.4<br>40.5 | 35.5<br>45.3 | 88.46<br>89.30 | 82.52～94.84<br>83.61～95.38 |
| $C_{min}$ (算術平均, ng/mL/mg) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 1.0<br>1.5 | 1.2<br>2.0 | 83.26<br>77.28 | 73.01～93.52<br>68.72～85.85 |
| $C_{min}$ (幾何平均, ng/mL/mg) | 24<br>42 | 女性<br>男性 | 0.9<br>1.2 | 1.1<br>1.5 | 83.83<br>80.50 | 75.91～92.57<br>75.03～86.37 |

†：ANOVA によって算出した幾何平均値，‡：百分率

$AUC_{0-24}$ の個体内あるいは個体間変動については，用量補正の有無に拘わらず，プログラフ®カプセルに比べ MR4 カプセルの方が変動が小さかった（有意差なし）。用量補正なしの場合，$AUC_{0-24}$ の個体内変動のプログラフ®カプセルに対する MR4 カプセルの比は 0.805（p＝0.384）

であり，用量を補正した場合には 0.701（p＝0.155）であった。一方，$AUC_{0-24}$ の個体間変動についてもプログラフ®カプセルに比べ MR4 カプセルの方が小さく（有意差なし），用量補正なしの場合の個体間変動は，MR4 カプセルが 0.054，プログラフ®カプセルが 0.062，用量補正した場合はそれぞれ 0.300 及び 0.345 であった。

$C_{max}$ 及び $C_{min}$ とについて，その個体内変動は，用量補正の有無に拘わらずプログラフ®カプセルより MR4 カプセルの方が小さかった。一方，個体間変動については，用量補正した $C_{min}$，$C_{max}$ 及び用量補正なしの $C_{max}$ はプログラフ®カプセルより MR4 カプセルの方が小さく，用量補正なしの $C_{min}$ については，MR4 カプセルとプログラフ®カプセルで同程度であった。

以上，曝露量に関する解析結果をまとめると，プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与下の $AUC_{0-24}$ は同等であること，トラフ濃度と $AUC_{0-24}$ は高い相関を示し，MR4 カプセルの方がプログラフ®カプセルより相関係数が大きかったこと，更に個体間及び個体内変動はプログラフ®カプセルより MR4 カプセルの方が小さかった（有意差なし）。このことから，同じ 1 日用量でプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えた後の定常状態では，プログラフ®カプセル投与時と比べタクロリムスの曝露量に差がないこと，及びプログラフ®カプセルの現行血中濃度モニタリングシステムが MR4 カプセルに切り換えた後もそのまま適用できると考えられた。

定常状態における $C_{min}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は，用量補正なしでは 82.72～91.93，用量補正ありでは 77.23～86.43 であった。また，定常状態の $C_{max}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は用量補正なしでは 82.69～93.96，用量補正ありでは 77.67～87.85 であった。

(6) 安全性

1) 有害事象の概要

薬物動態評価期間中に発現した有害事象のうち，治験薬との関連性を問わず 1 週間に 2 例以上の患者でみられた事象を表 2.7.6.12-9 に示した。

薬物動態評価期間に発現した有害事象件数は全体として少なく，しかも大半は 1 例の患者に 1 回のみ発現したものであった。1 週間に 2 例以上の患者でみられた有害事象は，頭痛，下痢 NOS，鼻咽頭炎及び咽喉頭疼痛であった。

表 2.7.6.12-9　治験薬との関連性を問わず週 2 例以上の患者でみられた有害事象

| MedDRA (Version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル | MR4 カプセル | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 第 1 週<br>(n=68) | 第 2 週<br>(n=67) | 第 3 週<br>(n=67) | 第 4 週<br>(n=67) | 第 5 週†<br>(n=67) |
| **全有害事象** | | | | | |
| 全有害事象 | 4 (5.9%) | 10 (14.9%) | 9 (13.4%) | 10 (14.9%) | 14 (20.9%) |
| **胃腸障害** | | | | | |
| 下痢 NOS | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.0%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 1 (1.5%) | 1 (1.5%) | 0 | 2 (3.0%) |
| **神経系障害** | | | | | |
| 頭痛 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 2 (3.0%) | 2 (3.0%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.5%) | 1 (1.5%) |

MedDRA の分類において 1 例に複数発現した場合は 1 件と数えた。NOS: Not otherwise specified
†：第 5 週では，第 29 日より薬物動態測定期間終了までに発現した有害事象を含む。

本試験で認められた有害事象の大半は軽度～中等度であったが，3 例（症例番号 131 022 ，131 023 ， 131 009 ）でみられた有害事象は高度と判断された。症例番号 131 022 では第 27 日に高度の尿路感染が発現し，薬物治療により第 30 日に消失した。本有害事象と治験薬との関連性は治験責任医師により否定された。症例番号 131 023 では第 22 日に高度の静脈穿刺部位痛が認められ，薬物治療及び非薬物治療により第 39 日に消失した。本有害事象と治験薬との関連性は治験責任医師により否定された。症例番号 131 009 では第 35 日（薬物動態評価最終日）に高度の肝機能検査値異常が認められ，その後も持続した。後に，本患者は急性 C 型肝炎（HCV）と診断された。

2) 治験薬との関連性が否定できなかった有害事象

治験期間を通じて 2 例以上でみられた有害事象のうち，「治験薬との関連性あり」と判断されたものは，第 5 週に 2 例（症例番号 131 013 及び 131 024 ）に発現した下痢 NOS（2/67 例，3.0%），及び第 2 週と第 4 週に各 1 例（症例番号 131 015 及び 131 001 ）で認められた低マグネシウム血症（各 1/67 例，1.5%）であった。これらの有害事象の程度はすべて軽度～中等度であった。これ以外に治験責任医師により治験薬と関連性ありと判断された有害事象は，腸管痙攣，悪心，肺炎 NOS，上気道感染，肝機能検査値異常，高カリウム血症，関節炎 NOS 及び睡

眠障害 NOS であるが，いずれも 1 例においてのみ発現しており，肝機能検査値異常の 1 例を除き，その程度はすべて軽度～中等度であった（表 2.7.6.12-10）。

表 2.7.6.12-10　治験薬との関連性が否定できなかった有害事象

| MedDRA (Version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル<br>第 1 週<br>(n=68) | MR4 カプセル<br>第 2 週<br>(n=67) | <br>第 3 週<br>(n=67) | <br>第 4 週<br>(n=67) | <br>第 5 週†<br>(n=67) |
|---|---|---|---|---|---|
| **全有害事象** | | | | | |
| 全有害事象 | 1 (1.5%) | 3 (4.5%) | 2 (3.0%) | 1 (1.5%) | 5 (7.5%) |
| **胃腸障害** | | | | | |
| 下痢 NOS | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.0%) |
| 腸管攣縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5%) |
| 悪心 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 0 |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | |
| 肺炎 NOS | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5%) |
| 上気道感染 NOS | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5%) |
| **臨床検査** | | | | | |
| 肝機能検査値異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | | | |
| 高カリウム血症 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 1 (1.5%) | 0 |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | |
| 関節炎 NOS | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 0 |
| **精神障害** | | | | | |
| 睡眠障害 NOS | 0 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 |

†：第 5 週では，第 29 日より薬物動態測定期間終了までに発現した有害事象を含む。NOS: Not otherwise specified

3) 死亡

薬物動態評価期間中に死亡例はなかった。

4) その他の重篤有害事象

重篤有害事象は下記 3 件が報告された。このうち 1 件（症例番号 131 025 ）は治験薬投与中に発生したものではなかったが，2 件（症例番号 131 009 及び 131 003 ）は治験薬投与期間内に発生した。

① 症例番号 131 025 ：治験開始 7 日前にサイトメガロウイルス感染症と診断され，第 21 日に消失した。入院が必要となったため重篤と判断されたが，症状は治験開始前から存在しており，治験薬との関連性は否定された。本事象の程度は中等度であり，治験薬の用量は変更されなかった。

② 症例番号 131 009 ：第 18 日に軽度の心房細動の発現のため入院となり，薬物治療により第 19 日に回復した。本事象と治験薬との関連性については治験責任医師により否定され，治験薬の用量は変更されなかった。更に，本症例では薬物動態評価期間終了日の第 35 日に肝機能検査値異常（AST 上昇及び ALT 上昇）が認められ，その後も持続した。当初，治験責任医師は本事象と治験薬との関連性について「可能性あり」と判断した。しかし，その

後の詳細な検討の結果，組入れ時のウイルス血清検査試料（20[redacted] 年）は HCV 陰性であったが，20[redacted] 年に採取した試料についてレトロスペクティブに実施した検査により HCV 陽性であったことが判明し，本患者はその後に急性 C 型肝炎と診断された。

③ 症例番号 131 003 ：血清クレアチニンの増加が認められ，第 18 日に実施した生検によりヒトポリオーマウイルス感染によるものであることが確認され，MR4 カプセルの用量が変更された。このヒトポリオーマウイルス感染に関しては治験責任医師の判断に基づき List of Kidney Dysfunction に記録され，有害事象として取り扱われなかった。なお，ヒトポリオーマウイルス感染については治験責任医師より会社に対する重篤有害事象の安全性報告の中で報告されたが，治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。

5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

薬物動態評価期間中，試験中止に至った有害事象は発生しなかった。

6) 臨床検査

薬物動態評価期間中，臨床的に有意な血液学的検査値変動はみられなかった。いずれの症例においても治験薬に起因すると考えられる血清クレアチニンあるいは BUN の増加は認められず，腎機能は安定していた。また，薬物動態評価期間中に治験薬との関連が疑われる肝機能検査値変動も認められず，移植後糖尿病と新たに診断された患者もなかった。低マグネシウム血症が 2 例（症例番号 131 001 及び 131 015 ），低カリウム血症が 1 例（症例番号 131 015 ），高カリウム血症が 1 例（症例番号 131 016 ）で認められたが，これら血液生化学検査値異常が理由で治験薬の用量が変更された症例はなかった。血清脂質についても薬物動態評価期間中に臨床的に有意な異常変動はみられなかった。

**結論**：

プログラフ®カプセルを基礎免疫抑制療法として使用中の成人腎移植患者を対象に，同じ 1 日用量にてプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えて 4 週間投与し，薬物動態及び安全性を検討する臨床試験を実施した。本試験により以下の知見が得られた。

- MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルは定常状態において同等の $AUC_{0\text{-}24}$ を示し，ほぼ同等の $C_{min}$ を示した。
- MR4 カプセル投与時の曝露量の個体間及び個体内変動は，プログラフ®カプセル投与時より，有意差はないものの小さかった。
- AUC と $C_{min}$ の相関性は高く，プログラフ®カプセルの血中濃度モニタリングシステムが切り換え後も使用できることが示された。
- MR4 カプセルを 4 週間使用したときの臨床検査及び自他覚症状データから，過剰な免疫抑制あるいは逆に不十分な免疫抑制を引き起こすことなく，プログラフ®カプセルと同等に安全に使用し得ることが示された。
- MR4 カプセル投与時の $C_{max}$ はプログラフ®カプセルより小さく，かつ変動が少なかった。

長期的に見るとこの点はベネフィットになり得る可能性がある。

以上より，プログラフ®カプセルを基礎免疫抑制療法として使用している腎移植患者では，タクロリムスの1日用量をほとんど変更することなくMR4カプセルを基礎免疫抑制剤とする療法に問題なく切り換えることができると考えられた。

## 2.7.6.13　第 II 相腎移植切り換え試験［FG-506E-12-02］【海外】 ····· 5.3.3.2-3

**標題**：

腎移植術後安定期の成人患者において免疫抑制療法をプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えたときのタクロリムスの薬物動態を評価する第 II 相非盲検多施設共同試験

**目的**：

主目的

安定期の腎移植患者における定常状態下のタクロリムスの全身曝露量（$AUC_{0-24}$）に関する MR4 カプセルとプログラフ®カプセル間の同等性を評価する。

副次的目的

プログラフ®カプセルによる免疫抑制療法から MR4 カプセルによる免疫抑制療法に切り換えた安定期の腎移植患者におけるタクロリムスの薬物動態（PK）パラメータ，安全性，及び忍容性を比較検討する。

**治験総括医師名**：

[redacted]

**治験責任医師名**：

[redacted]

**治験実施施設**：

【南アフリカ】Durban（2 施設）, Cape Town, Tygerberg, Pretoria, Johannesburg

【オランダ】Maastricht

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 第 II 相 |

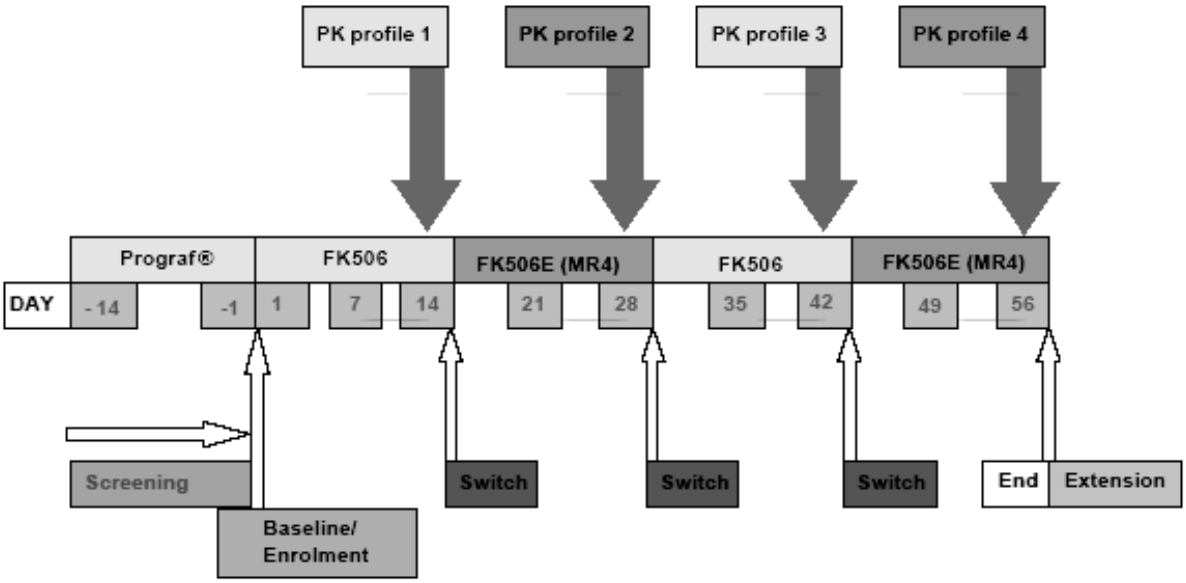
**治験方法**：

本治験は単回投与 4 期クロスオーバー薬物動態比較試験であった。移植後 6 カ月以上経過し，スクリーニング検査時にプログラフ®カプセルによる免疫抑制療法を実施中であった安定期の成人腎移植患者を対象とした。

治験組入れ後のスクリーニング検査期間 2 週間を経て治験を開始した後，タクロリムス投与に際して製剤を 3 回切り換えた。切り換え前後の 1 日用量は同じとし，各投与期間は 14 日ずつであった。第 1 日には，市販プログラフ®の 1 日 2 回投与から，治験薬としてのプログラフ®カプセルの 1 日 2 回投与に切り換えた。第 15 日には MR4 カプセルの 1 日 1 回投与に切り換え，第 29 日にはプログラフ®カプセルの 1 日 2 回投与に戻した。第 43 日には MR4 カプセルの 1 日

1 回投与へと再度切り換えた。治験終了時（第 56 日）には，再同意取得の上で長期安全性及び忍容性の確認のため MR4 カプセルの投与を継続した。

24 時間の薬物動態検討を 4 回実施し，すべての採血日は各投与期間の最終日に開始することとした。4 回の実施日の内訳は，2 回がプログラフ®カプセル投与の第 14 日及び第 42 日，もう 2 回が MR4 カプセル投与の第 28 日及び第 56 日であり，いずれも午前中に実施した。採血時期は，すべての実施日において，投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，12.5，13，14，15，16，18，20，24 時間の合計 17 期とした。投与開始後 5 日以内に用量変更を行わなかった状態を「定常状態」と定義し，定常状態での薬物動態を評価した。




**目標被験者数**：

約 60 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

1) 18 歳～65 歳の患者（性別不問。ただし，女性については，治験参加前の血清妊娠検査が陰性であり，治験期間中の避妊遵守に対し同意が得られた患者）
2) 治験参加時より 6 カ月以上前に腎臓移植を受けた患者
3) プログラフ®カプセルによる基礎免疫抑制療法を実施中である患者
4) プログラフ®カプセルを含むすべての免疫抑制療法の 1 日用量が治験参加の 2 週間以上前から変更されていない患者
5) 治験参加時の血清クレアチニン値が<3.0 mg/dL である患者
6) 治験参加に関して文書による同意が得られた患者
7) 全血中タクロリムストラフ濃度が安定しており（組入れ時より 14 日前以内に 6 日間以上の

間隔を空けて異なる 2 時期で測定した値が 5 ng/mL～15 ng/mL)，臨床的に安定した状態にあると治験責任医師が判断した患者

<u>除外基準</u>

1) 腎臓以外の移植を受けたことがある患者
2) 治験参加時より 90 日前以内に 1 回でも拒絶反応が認められた患者，6 カ月以内に抗リンパ球抗体療法を必要とする拒絶反応が認められた患者，12 カ月以内に 2 回以上の拒絶反応が認められた患者
3) 慢性腎機能障害が認められる患者
4) 治験参加時より 3 カ月前に免疫抑制療法が大幅に変更された患者
5) 治験参加時の 28 日間以内に肝酵素（ALT，AST，総ビリルビン）が著しく上昇（基準値の上限の 2 倍以上）した患者
6) 肝硬変患者及び糖尿病患者
7) 薬物乱用者，精神的に不安定な者，治験責任医師とのコミュニケーションが困難と判断された患者
8) 治験参加時の 28 日間以内に他の治験に参加した患者又は治験薬を使用した患者
9) 治験参加時の 28 日間以内に併用禁止薬剤（又は療法）を受けた患者
10) 本試験の妨げとなる程度の不安定な健康状態にある患者
11) ラパマイシンを服用中の患者
12) HIV 陽性の患者
13) 治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない患者

**用量及び投与方法**：

第 1 日～第 14 日，第 29 日～第 42 日においてプログラフ®カプセルを 1 日 2 回（約 12 時間間隔，朝夕各 1 回）投与した。第 1 日のプログラフ®カプセルの 1 日用量は，スクリーニング検査期間中に一定用量で服薬していた市販プログラフ®の 1 日用量と同量とした。第 29 日のプログラフ®カプセルの 1 日用量は，第 28 日の MR4 カプセルの 1 日用量と同量とした。

第 15 日～第 28 日，第 43 日～第 56 日において MR4 カプセルを 1 日 1 回朝に投与した。第 15 日の MR4 カプセルの 1 日用量は，第 14 日のプログラフ®カプセルの 1 日用量と同量であった。第 43 日の MR4 カプセルの 1 日用量は，第 42 日のプログラフ®カプセルの 1 日用量と同量であった。

治験期間中，トラフ濃度の目標値が 5 ng/mL～15 ng/mL の範囲内にあるか 5 ng/mL 以下であり，かつ臨床上用量変更が必要と認められなかった場合には，MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの 1 日用量を変更しないこととした。

MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルは水分（できる限り水）とともに，空腹時，又は食事の 1 時間以上前か 2～3 時間後に服用することとした。薬物動態測定のための各来院日には，治験薬投与前の 6 時間は患者を絶食状態とした。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル 0.5 mg カプセル：M0Y3002B

MR4 カプセル　1 mg カプセル：M1Y3001A

MR4 カプセル　5 mg カプセル：M5Y9007A

**併用する免疫抑制剤**：

治験参加時にプログラフ®カプセルと併用していた免疫抑制剤（例：ミコフェノール酸モフェチル，アザチオプリン，ステロイド類）の用量は，治験期間を通じて一定に維持することとしたが，臨床上の理由から用量変更が必要となった場合は，その旨を記録することとした。
治験薬以外の剤型でのタクロリムス及びラパマイシンの使用は禁止した。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

治験薬投与期間は，2 週間のスクリーニング検査期間含め最長で 10 週間。この間，計 10 回の来院日を設定。治験期間を通じて全員がタクロリムスを服薬した。

**評価基準**：

<u>有効性</u>

該当なし

<u>安全性</u>

有害事象発現率，拒絶反応，臨床検査項目，及びバイタルサインとした。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」「判定不能」の 6 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」「判定不能」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

<u>薬物動態</u>

主要評価項目は，プログラフ®カプセルの 1 日 2 回投与後又は MR4 カプセルの 1 日 1 回投与後の定常状態下のタクロリムスの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）とした。
副次的評価項目は，$C_{max}$，$t_{max}$，$C_{min}$（プログラフ®カプセルについては $C_{12}$，プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの両方については $C_{24}$）の測定，AUC と $C_{min}$ との相関性とした。

**統計手法**：

安全性の解析には FAS を用い，薬物動態の解析には薬物動態解析対象集団を用いた。要約統計量としては，原則として症例数，平均値，標準偏差，連続型変数に対する中央値，最小値，及び最大値を算出した。カテゴリー変数については，頻度及び必要に応じてパーセンテージを求めた。

薬物動態パラメータは，24 時間にわたり経時的に測定した全血中タクロリムス濃度をもとにノンコンパートメントモデルにより算出した。薬物動態パラメータの比較には幾何平均比の両側 90%CI が 80%～125%の範囲内であることを同等の目安と定義した。

### (1) 被験者の内訳

73 例をスクリーニングし，治験薬としてのタクロリムスが 1 回でも投与された症例 69 例を FAS に採用した。薬物動態解析対象集団には，4 時期での薬物動態パラメータすべてが評価可能であり，治験実施計画書中の薬物動態関連項目からの逸脱がない計 60 例を採用した。

### (2) 人口統計学的特性

**表 2.7.6.13-1** に主要な人口統計学的特性を示した。薬物動態解析対象集団においては患者のうち計 70.0%（42/60 例）が男性であり，総平均年齢は 44.4 歳（最小～最大 ：20 歳～64 歳）であった。FAS においては患者の 71.0%（49/69 例）が男性であり，総平均年齢は 44.8 歳（最小～最大 ：20 歳～65 歳）であった。患者の大半が白人であった。

**表 2.7.6.13-1　人口統計学的特性**

| | 薬物動態解析対象 (n=60)<br>例数　(%) | FAS (n=69)<br>例数　(%) |
|---|---|---|
| 男性 | 42　(70.0) | 49　(71.0) |
| 女性 | 18　(30.0) | 20　(29.0) |
| 年齢（歳）† | 44.4　(20 ~ 64) | 44.8　(20 ~ 65) |
| 身長 (cm)† | 172.4 (152 ~ 207) | 172.9 (152 ~ 207) |
| 体重 (kg)† | 77.7　(56 ~ 119) | 77.8　(56 ~ 119) |
| 白人 | 45　(75.0) | 52　(75.4) |
| 黒人 | 1　( 1.7) | 1　( 1.4) |
| アジア人 | 8　(13.3) | 8　(11.6) |
| その他 | 6　(10.0) | 8　(11.6) |
| ウイルス感染状況‡: | | |
| B 型肝炎陽性 | 0/56　( 0.0) | 0/64　( 0.0) |
| 抗 C 型肝炎陽性 | 0/37　( 0.0) | 0/44　( 0.0) |
| サイトメガロウイルス陽性 | 41/59　(69.5) | 48/67　(71.6) |
| Epstein-Barr virus 陽性 | 18/20　(90.0) | 20/22　(90.9) |
| 糖代謝異常 | 4　(6.7) | 6　(8.7) |

†：平均（最小～最大），‡：ウイルス感染状況は検査を実施した症例のみ表示した。

### (3) 治験薬投与

薬物動態解析対象集団において，個々の患者に対するタクロリムスの 1 日用量は治験期間を通じて変更がなかった。1 日用量（算術平均）は 5.18 mg/日（最小～最大 ：1.5 mg/日～16.0 mg/日）であり，体重換算値は 0.071 mg/kg/日（最小～最大 ：0.018 mg/kg/日～0.281 mg/kg/日）であった。治験実施計画書の不遵守や定常状態未達等により薬物動態解析には不採用であったが FAS に採用された 9 例においては，1 日用量は 1.0 mg/日～22.0 mg/日（体重換算値 : 0.016 mg/kg/日～0.344 mg/kg/日）であった。

(4) 薬物動態

プログラフ®カプセル投与時及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の時間推移を図 2.7.6.13-1 に示した。第 14 日及び第 42 日のプログラフ®カプセル投与後の全血中タクロリムス濃度は，両評価日ともに午前投与の初回ピークよりも午後に低い 2 回目のピークが認められた。第 28 日及び第 56 日の MR4 カプセル投与後の平均全血中タクロリムス濃度は本剤の徐放特性が示唆された。

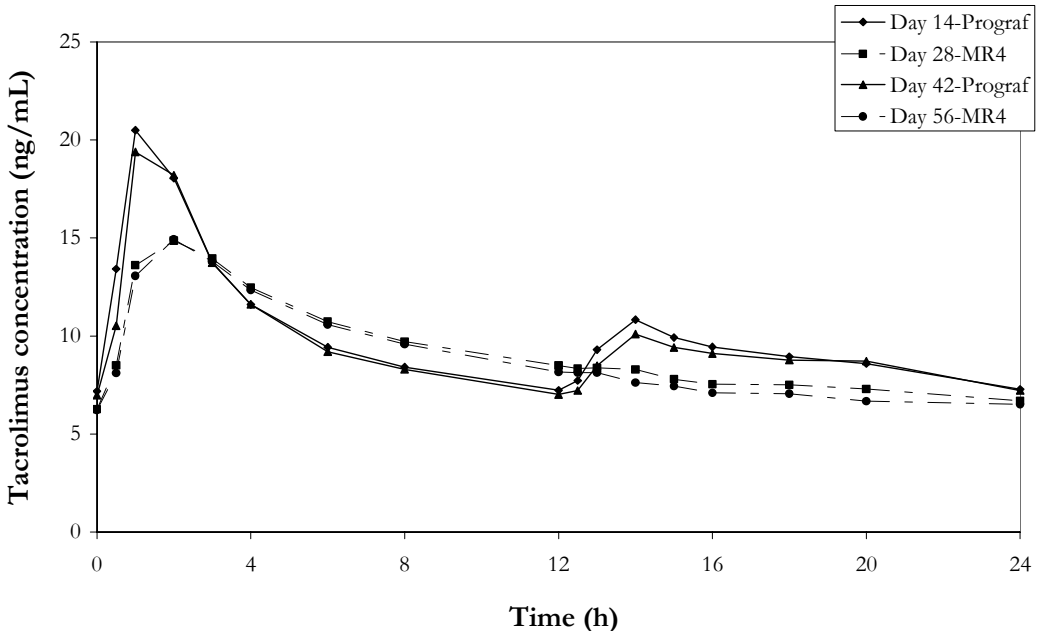



図 2.7.6.13-1　プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の時間推移

表 2.7.6.13-2 にプログラフ®カプセル（第 14 日及び第 42 日）及び MR4 カプセル（第 28 日及び第 56 日）の薬物動態パラメータの比較結果を示した。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $C_{min}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は，同等の目安である 80%～125%の範囲内であった。

表 2.7.6.13-2　プログラフ®カプセル（第 14 日及び第 42 日）及び MR4 カプセル（第 28 日及び第 56 日）の薬物動態パラメータのまとめ（薬物動態解析対象集団）

| パラメータ | MR4 カプセル | プログラフ® カプセル | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル 幾何平均比 (90%CI)‡ |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng.h/mL） | 217.75 | 234.42 | 92.9% (89.8～96.0) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng.h/mL） | 210.57 | 227.30 | 92.6% (89.7～95.7) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 15.99 | 21.84 | 73.2% (67.7～78.7) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 15.26 | 20.47 | 74.6% (70.6～78.7) |
| $C_{min}$（算術平均, ng/mL） | 6.60 | 7.26 | 90.9% (87.3～94.6) |
| $C_{min}$（幾何平均, ng/mL） | 6.36 | 7.03 | 90.5% (87.1～94.0) |

2 期での定常状態下の血中タクロリムス濃度から求めた平均値

CI=信頼区間，$C_{min}$=薬物動態用の採血当日の全血中タクロリムス濃度を用いて算出したトラフ濃度，‡：百分率

図 2.7.6.13-2 に MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0-24}$ と $C_{24}$ の関係を示した。MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルのいずれにおいても $AUC_{0-24}$ と $C_{24}$ はよく相関していた（MR4 カプセル：r=0.88，プログラフ®カプセル：r=0.82）。

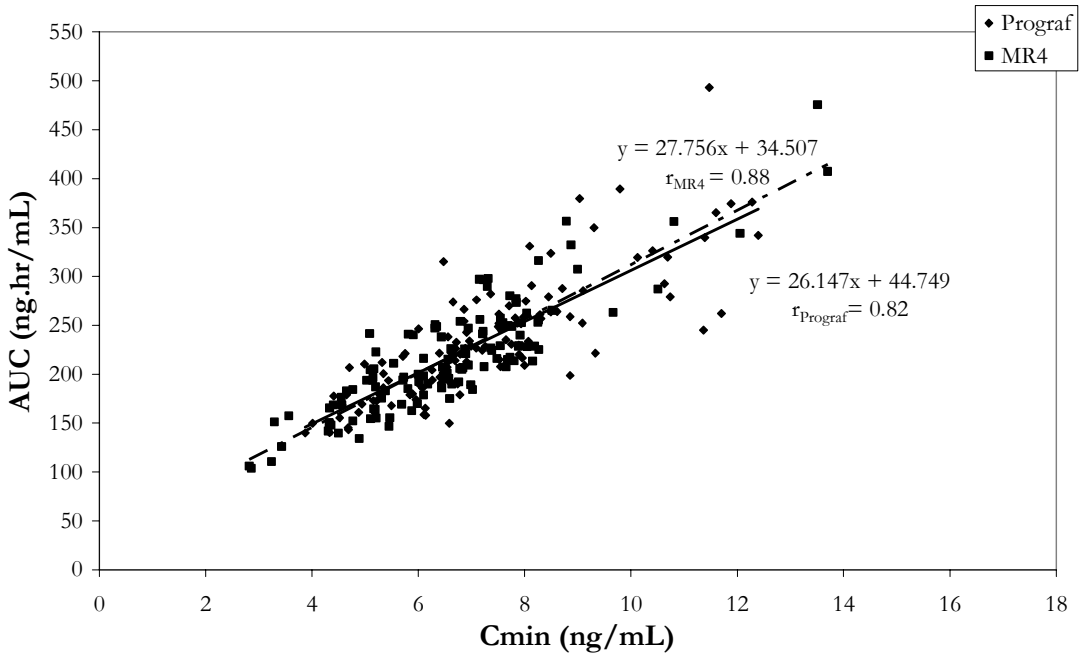



図 2.7.6.13-2　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0-24}$ と $C_{24}$ の関係

表 2.7.6.13-3 に MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0-24}$ の個体間変動及び個体内変動を示した。$AUC_{0-24}$ についての個体間変動及び個体内変動は両製剤で同程度であった。

表 2.7.6.13-3　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0-24}$ の個体間変動及び個体内変動

| | MR4 カプセル | | | | プログラフ®カプセル | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 個体間 | | 個体内 | | 個体間 | | 個体内 | |
| パラメータ | 分散 | CV | 分散 | CV | 分散 | CV | 分散 | CV |
| $AUC_{0-24}$ | 0.067 | 0.264 | 0.029 | 0.171 | 0.060 | 0.250 | 0.029 | 0.172 |

薬物動態解析対象集団。分散=$\ln(CV^2+1)$の計算式を用いて算出した変動係数（CV）

(5) 有効性

本治験中に，急性拒絶反応，死亡例，腎機能廃絶は認められなかった。

(6) 安全性

1) 有害事象

表 2.7.6.13-4 に関連性に拘わらず発現した高頻度の有害事象を示した。プログラフ®カプセル投与時には 13 例（18.8%）に 22 件の有害事象がみられた。MR4 投与時には 16 例（23.5%）に

24 件の有害事象がみられた。有害事象発現件数はプログラフ®カプセル投与時と MR4 投与時で同様であった。

表 2.7.6.13-4　関連性に拘わらず発現した高頻度の有害事象（Full Analysis Set）

| **MedDRA 器官別大分類**<br>高位語<br>*基本語* | **プログラフ®カプセル (n=69)**<br>例数　(%) | 件数 | **MR4 カプセル (n=68)**<br>例数　(%) | 件数 |
|---|---|---|---|---|
| **胃腸障害** | **1 (1.4)** | **1** | **2 (2.9)** | **2** |
| **全身障害及び投与局所様態** | **1 (1.4)** | **1** | **3 (4.4)** | **3** |
| 全身徴候及び症状 NEC | 0 | 0 | 2 (2.9) | 2 |
| *インフルエンザ様疾患* | 0 | 0 | 2 (2.9) | 2 |
| **感染症及び寄生虫症** | **2 (2.9)** | **2** | **5 (7.4)** | **5** |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 4 (5.9) | 4 |
| インフルエンザウイルス感染 | 2 (2.9) | 2 | 0 | 0 |
| *インフルエンザ* | 2 (2.9) | 2 | 0 | 0 |
| **臨床検査** | **2 (2.9)** | **4** | **0** | **0** |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | **2 (2.9)** | **3** | **2 (2.9)** | **3** |
| **神経系障害** | **3 (4.3)** | **3** | **6 (8.8)** | **6** |
| 頭痛 NEC | 3 (4.3) | 3 | 5 (7.4) | 5 |
| *頭痛* | 3 (4.3) | 3 | 5 (7.4) | 5 |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | **2 (2.9)** | **2** | **0** | **0** |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | **1 (1.4)** | **1** | **2 (2.9)** | **2** |
| 皮膚損傷及び機械的皮膚症 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 2 |
| *挫傷* | 0 | 0 | 2 (2.9) | 2 |
| **血管障害** | **2 (2.9)** | **2** | **0** | **0** |
| 高血圧性障害 NEC | 2 (2.9) | 2 | 0 | 0 |
| *高血圧 NOS* | 2 (2.9) | 2 | 0 | 0 |

少なくとも 1 群において 2.8%以上の有害事象のみを表示した。

NEC = not elsewhere classified，NOS = not otherwise specified

2) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

表 2.7.6.13-5 に治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧を示した。有害事象の報告数は少なく，両群で同程度であった。最も報告の多かった有害事象は頭痛であり，プログラフ®カプセル投与後の 2 例（2.9%）及び MR4 カプセル投与後の 5 例（7.4%）に認められた。その他の治験薬との関連性が否定できない有害事象（インフルエンザ等）はすべて 1 例のみの発現であった。

表 2.7.6.13-5　治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧（Full Analysis Set）

| **MedDRA 器官別大分類**<br>高位語<br>*基本語* | **プログラフ®カプセル (n=69)**<br>例数　(%) | 件数 | **MR4 カプセル (n=68)**<br>例数　(%) | 件数 |
|---|---|---|---|---|
| **全身障害及び投与局所様態** | 0 | 0 | **1 (1.5)** | **1** |
| 全身徴候及び症状 NEC | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| *インフルエンザ様疾患（中等度）* | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| **感染症及び寄生虫症** | 0 | 0 | **1 (1.5)** | **1** |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| *咽頭炎（軽度）* | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | 0 | 0 | **1 (1.5)** | **1** |
| 筋関連徴候及び症状 NEC | 0 | 0 | **1 (1.5)** | **1** |
| *筋痙攣（軽度）* | 0 | 0 | **1 (1.5)** | **1** |
| **神経系障害** | **2 (2.9)** | **2** | **5 (7.4)** | **5** |
| 頭痛 NEC | 2 (2.9) | 0 | 5 (7.4) | 5 |
| *頭痛（軽度）* | 2 (2.9) | 0 | 5 (7.4) | 5 |

治験薬との関連性が否定できない事象：治験責任医師に「あり」「多分あり」「可能性あり」「判定なし」と判断された事象。

NEC = not elsewhere classified

3) 死亡

死亡例はなかった。

4) その他の重篤有害事象

重篤有害事象として，プログラフ®カプセル投与中に腹部不快感が 1 件報告されたが，治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。腹部不快感は第 30 日にプログラフ®カプセルに切り換えた後，第 32 日に発現し入院した。第 32,33 日にはオンダンセトロンによる処置を施し，第 35 日に回復した。

5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

6) 臨床検査

臨床検査項目において問題となる所見は認められなかった。血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの平均値は，血糖値と同様に，治験期間を通じて安定していた。患者番号1202 001は血清クレアチニンと尿素がスクリーニング時より高く，治験期間中も上昇し，第 16 日にはクレアチニン上昇が有害事象となった。治験薬との関連性は「多分なし」と判定された。

**結論**：

腎移植術後安定期の患者において，同じ 1 日用量での切り換え後のタクロリムスの全身曝露量（$AUC_{0-24}$）は，MR4 カプセルとプログラフ®カプセルで同等であった。両製剤の全血中タクロリムストラフ濃度（$C_{24}$）は類似しており，両製剤ともに $AUC_{0-24}$ とよく相関していた。

曝露量（$AUC_{0-24}$）においてプログラフ®カプセルと MR4 カプセルが同等であったこと，また，両製剤ともに $C_{24}$ と $AUC_{0-24}$ が強く相関していたことから，プログラフ®カプセルの 1 日 2 回投与を実施中である患者は，1 日 1 回投与の MR4 カプセルへ同じ 1 日用量で安全に切り換えられると考えられた。

安定期の腎移植患者における今回の切り換え治験期間を通じて，プログラフ®カプセルと MR4 カプセルの安全性は類似していた。

## 2.7.6.14　第 II 相肝移植切り換え試験［[redacted]-0-152］【海外】 ····· 5.3.3.2-4

**標題**：

肝移植術後安定期の患者において免疫抑制療法をプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えた際の薬物動態，長期安全性及び忍容性を検討する第 II 相非盲検多施設共同試験

**目的**：

主目的

市販のプログラフ®カプセルにて免疫抑制療法を実施している肝移植術後安定期の患者を対象に，MR4 カプセルに切り換えた際のタクロリムスの薬物動態を比較検討する。

副次的目的

市販のプログラフ®カプセルにて免疫抑制療法を実施している肝移植術後安定期の患者を対象に, MR4 カプセルに切り換えた際のタクロリムスの長期安全性及び忍容性について評価する。（薬物動態評価終了後も MR4 カプセルを継続投与し，長期安全性及び忍容性に関するデータを収集した。）

**治験責任医師**：

[redacted] Pharm. D.; [redacted] M.D.; [redacted] M.D.; [redacted] M.D., [redacted] M.D.; [redacted] M.D., [redacted] M.D.; [redacted] M.D.; [redacted] M.D.; [redacted] Pharm. D.

**治験実施施設**：

米国の合計 10 施設

**治験期間（年数）**：[redacted]

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

（本治験の継続試験を現在実施中）

**開発のフェーズ**：

第 II 相

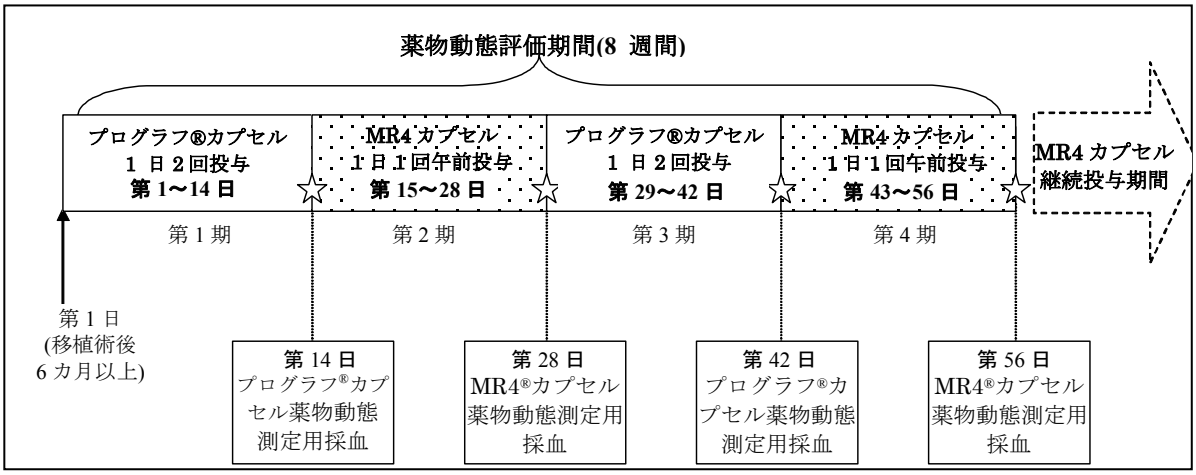
**治験方法**：

本治験は，市販のプログラフ®カプセルにて免疫抑制療法を実施している肝移植術後安定期の成人患者を対象とした非盲検，単一順序，4 期クロスオーバー，多施設共同，第 II 相の切り換え試験であった。プログラフ®カプセルを 1 日 2 回一定用量で服薬していた患者を組入れた。

薬物動態評価期間として，2 回のプログラフ®カプセル投与期間と 2 回の MR4 カプセル投与期間の合計 4 つの期間を設定した。各期間は 14 日間であり，プログラフ®カプセル（1 日 2 回），MR4 カプセル（1 日 1 回），プログラフ®カプセル（1 日 2 回），MR4 カプセル（1 日 1 回）の順に，それぞれ直前までの 1 日用量と同じ 1 日用量で切り換えた。14 日間の各投与期間終了時に全血を採取して合計 4 種類の 24 時間薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$，$C_{max}$，$C_{min}$ 及び $t_{max}$）を求

め，MR4 カプセルへ切り換えた際に同等の結果が得られる否かを検討した。全血中タクロリムス濃度のトラフ値は第 1，7，21，35，49 日，第 14，28，42，56 日の薬物動態評価時，患者が予定日以外に来院した際にもすべて測定することとした。MR4 カプセルの最終薬物動態評価期間終了時に適格と判断された患者は，MR4 カプセルの長期安全性及び忍容性を検討するため，MR4 カプセルの投与を継続した。

安全性については，評価期間中に発現した有害事象，一般臨床検査の結果及びバイタルサインに基づいて評価した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」の 5 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び血清脂質検査）はスクリーニング検査時及び第 1 日（治験開始前）及び第 56 日に実施した。血液学的検査及び血液生化学検査については，第 14，28，42，56 日にも実施した。血清脂質検査は第 56 日に再度実施した。第バイタルサインはスクリーニング検査時，第 1 日（治験開始前），第 14，28，42，56 日に測定した。理学検査は第 1 日（治験開始前）及び第 56 日に実施した。各来院時には，併用薬の使用状況について記録した。




**目標被験者数**：

合計 60 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

<u>選択基準</u>

1) 治験開始前に治験審査委員会が承認した同意説明文書に対する署名が得られている者
2) 肝移植後治験参加までに 6 カ月間以上経過している患者
3) 免疫抑制療法（ステロイド類の用量 20 mg/日を超えないこととした）を治験参加の 2 週間以上前から変更せずに継続服用している患者
4) 年齢 18～65 歳
5) 男性及び女性成人患者（妊娠中及び授乳中の女性を除く）

6) タクロリムスの全血中トラフ濃度が安定している患者（治験参加前の 14 日以内に 6 日以上の間隔を空けて 2 回以上測定した場合に 5～20 ng/mL の範囲内であること）
7) 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 未満の患者

除外基準

1) 肝臓以外の臓器移植を以前に受けたことがある患者
2) 治験参加の 90 日以内に 1 回でも拒絶反応が認められた患者
3) 6 カ月以内に 1 回でも拒絶反応が認められ，抗リンパ球抗体療法を必要とした患者
4) 12 カ月以内に拒絶反応の発現が 2 回を超えた患者
5) シロリムスによる免疫抑制療法を現時点で実施している患者
6) タクロリムス過敏症の患者
7) スクリーニング検査時の AST あるいは ALT が基準値上限の 2 倍を超える肝機能異常患者
8) タクロリムスの薬物動態との相互作用が知られている薬剤を投与されている患者
9) 全身状態が安定していない患者
10) 薬物乱用者，精神的に不安定な患者，治験責任医師とのコミュニケーションが困難と判断された患者
11) 治験参加の 30 日間以内に他の治験に参加した患者，又は他の治験薬を使用した患者
12) 治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない患者

**用量及び投与方法**：

プログラフ®カプセル（1 日 2 回）の 1 日用量と同じ 1 日用量の MR4 カプセルを 1 日 1 回経口投与した。タクロリムスの吸収は食事により影響を受けるため，食事の 1 時間から 2 時間前に治験薬を投与した。薬物動態検討のための採血日には，朝投与前の 8 時間は絶食とした。朝投与の 2 時間後には朝食を提供した。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル 0.5 mg：M0Y3002A
MR4 カプセル 1.0 mg：M1Y3001B，M1Y3005A
MR4 カプセル 5.0 mg：M5Y9004A

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

薬物動態評価期間は 56 日間とした。第 1～14 日（第 1 期）及び第 29～42 日（第 3 期）はプログラフ®カプセルを 1 日 2 回投与した。第 15～28 日（第 2 期）及び第 43～56 日（第 4 期）は，直前まで投与していたプログラフ®カプセルと同じ 1 日用量で MR4 カプセルを 1 日 1 回午前中に投与した。MR4 カプセルの最終薬物動態評価期間を終了した患者のうち適格と判断された者には MR4 カプセルを継続投与した。

**評価基準**：

曝露量の指標となる主要薬物動態パラメータを，投与後 0～24 時間の $AUC_{0\text{-}24}$ とした。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ について，幾何平均比の 90%CI によりプログラフ®カプセルと MR4 カプセルを比較した。その他の薬物動態パラメータとして，最高全血中タクロリムス濃度（$C_{max}$），最低全血中タクロリムス濃度（トラフ濃度）（$C_{min}$）及び最高薬物濃度到達時間（$t_{max}$）を設定した。

**統計手法**：

患者の人口統計学的及び他の基準値の特性のうち，以下については要約統計量を集計した。

- 治験開始前のプログラフ®カプセルの 1 日用量
- 移植に関する情報（移植の種類及び移植後経過時間）
- 患者のウイルス血清検査（B 型肝炎，C 型肝炎及びサイトメガロウイルス検査）の結果

また，以下の情報についても集計した。

- 免疫抑制剤及び併用薬の使用の有無
- 高血圧，高脂血症及び糖尿病に対する治療薬の使用の有無

本治験の薬物動態評価期間中には有効性解析を行わなかったが，移植肝機能廃絶あるいは急性拒絶反応の発現頻度については集計した。

安全性評価のため，有害事象，一般臨床試験の結果及びバイタルサインについて解析した。有害事象は MedDRA version 6.0 に従ってコード化した。治験開始前からみられる症状は前治療によるものとみなした。有害事象の発現率は MedDRA の器官別大分類別及び基本語別に集計した。臨床検査結果及びバイタルサインについては，要約統計量及び治験開始前からの変化量をプログラフ®カプセル投与期間，MR4 カプセル投与期間のそれぞれについて算出した。また，薬物動態評価期間終了時の肝機能廃絶及び死亡についても集計した。

プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの薬物動態パラメータについては要約統計量を算出した。$C_{min}$（トラフ濃度）は薬物動態評価日においては朝の投与 24 時間後の全血中タクロリムス濃度を用いた。その他のトラフ濃度測定日については，午前中の投与前全血中タクロリムス濃度のみをトラフ値とした。

曝露量の主要指標となる $AUC_{0\text{-}24}$ について第 14，28，42，56 日の値の要約統計量を求めた。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ についてのプログラフ®カプセルと MR4 カプセルとの比較は 90%CI により評価した。解析には繰り返しのある分散分析法を用いた。本治験では，定常状態の定義を，プログラフ®カプセル投与期間は第 14，42 日，また MR4 カプセル投与期間は第 28，56 日とし，各期間の定常状態における曝露量を求めた。薬物動態パラメータの 90%CI は自然対数変換値及び未変換値より求めた。幾何平均比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に含まれる場合は，両製剤投与時の曝露量は同等であると判断した。用量補正なしの $C_{max}$，$C_{min}$ 及び用量補正後の $C_{max}$，$C_{min}$ についても同様の解析を行った。

各製剤の各薬物動態パラメータ（用量補正前後の値）について，被験者間変動及び被験者内変動を推定した。また，人種，性別，糖尿病の有無別に，タクロリムスの合計 1 日用量を共変量として用いた解析も実施した。

$t_{max}$ については，第 14，28，42，56 日の値の要約統計量を算出した。また，トラフ濃度（$C_{min}$）については第 1，7，14，21，28，35，42，49，56 日の値の要約統計量を算出した。

第 1，7，14，21，28，35，42，49，56 日の全血中タクロリムス濃度（$C_{min}$）を用いて繰り返し測定値の分散分析を行い，定常状態におけるトラフ濃度を MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時とで比較した。用量補正後の $C_{min}$ についても同様の解析を行った。

また，プログラフ®カプセル投与時（第 14，42 日）及び MR4 カプセル投与時（第 28，56 日）の $C_{min}$ と $AUC_{0-24}$ との相関性についても検討した。

被験者内変動については，Chinchilli と Esinhart の方法を用いてより詳細な検討を行った。すなわち，この方法を用いて各薬物動態パラメータにおける被験者内変動が両製剤間（プログラフ®カプセルと MR4 カプセル）で同等であるか否かについて検定を行った。

### (1) 被験者の内訳

表 2.7.6.14-1 に被験者の内訳を示した。

表 2.7.6.14-1　被験者の内訳

| | 例数 |
|---|---|
| **解析対象集団** | |
| 登録例 | 70 (100.0%) |
| Full Analysis Set | 70 (100.0%) |
| 薬物動態解析対象 | 62 (88.6%) |
| トラフ濃度解析対象 | 66 (94.3%) |
| Per Protocol Set | 51 (72.9%) |
| **最終構成** | |
| 治験完了 | 65 (92.9%) |
| 治験中止 | 5 (7.1%) |
| 有害事象による治験中止 | 3 (4.3%) |
| 同意撤回 | 2 (2.9%) |

Full analysis set：プロトコルの規定に従って 1 回でもプログラフ®カプセル又は MR4 カプセルの投与を受けているすべての登録された被験者

薬物動態解析対象：プログラフ®カプセル 2 期，MR4 カプセル 2 期のすべての薬物動態データが収集できた被験者

トラフ解析対象：プログラフ®カプセル又は MR4 カプセルのトラフ濃度がそれぞれ 2 回ずつ以上測定されているすべての被験者

Per protocol set：プログラフ®カプセル 2 期，MR4 カプセル 2 期のすべての薬物動態データが収集されており，服薬状況，1:1 の切り換え，併用療法に関してプロトコル逸脱がないすべての被験者

(2) 人口統計学的特性

表 2.7.6.14-2 に人口統計学的特性を示した。

表 2.7.6.14-2　人口統計学的特性

| | プログラフ®カプセル/MR4 カプセル | |
|---|---|---|
| | Full Analysis Set (n=70) | 薬物動態解析集団 (n=62) |
| **性別** | | |
| 男性 | 40 (57.1%) | 36 (58.1%) |
| 女性 | 30 (42.9%) | 26 (41.9%) |
| **人種** | | |
| 白人 | 65 (92.9%) | 57 (91.9%) |
| 黒人 | 4 (5.7%) | 4 (6.5%) |
| その他† | 1 (1.4%) | 1 (1.6%) |
| **民族** | | |
| ヒスパニック系 | 9 (12.9%) | 6 (9.7%) |
| ヒスパニック系以外 | 61 (87.1%) | 56 (90.3%) |
| **年齢(歳)** | | |
| 平均 ± SD | 49.6 ± 9.08 | 50.3 ± 8.97 |
| 中央値 | 49.5 | 51.0 |
| 最小値～最大値 | 24.0～68.0 | 24.0～68.0 |
| **身長 (cm)** | | |
| 平均 ± SD | 171.8 ± 10.60 | 172.5 ± 10.48 |
| 中央値 | 172.7 | 172.7 |
| 最小値～最大値 | 149.9～204.3 | 149.9～204.3 |
| **体重 (kg)** | | |
| 平均 ± SD | 87.6 ± 18.21 | 87.7 ± 17.68 |
| 中央値 | 86.2 | 86.2 |
| 最小値～最大値 | 50.9～136.8 | 50.9～136.8 |
| **ドナーの種類** | | |
| 生体腎 | 3 (4.3%) | 3 (4.8%) |
| 死体腎（部分） | 3 (4.3%) | 3 (4.8%) |
| 死体腎（全体） | 64 (91.4%) | 56 (90.3%) |
| **治験開始前のプログラフ®カプセル 1 日投与量 (mg)** | | |
| 平均 ± SD | 5.5 ± 3.40 | 5.4 ± 3.52 |
| 中央値 | 4.5 | 4.0 |
| 最小値～最大値 | 1.0～18.0 | 1.0～18.0 |

†その他：太平洋諸島民

薬物動態解析対象集団では，患者の 58.1%（36/62 例）が男性であり，大半（57/62 例，91.9%）が白人患者であった。治験開始時の年齢の平均±SD は 50.3 ± 8.97 歳で，その最小値～最大値は 24～68 歳であった。また，治験開始前のプログラフ®カプセルの 1 日用量（算術平均±SD）は 5.4 ± 3.52 mg/日であり，その最小値～最大値は 1.0～18.0 mg/日であった。

(3) 治験薬投与状況

表 2.7.6.14-3 に治験薬の 1 日投与量を示した。プログラフ®カプセルと MR4 カプセルの 1 日用量（算術平均）の平均値は FAS と薬物動態解析対象集団との間で同等であり，薬物動態評価期間中を通してほぼ一定であった（表 2.7.6.14-2）。薬物動態解析対象集団では，プログラフ®カプセルの 1 日用量の平均±SD は第 14 日（5.2 ± 3.48 mg/日）と第 42 日（5.3 ± 3.36 mg）で同等であった。プログラフ®カプセルと MR4 カプセルへの切り換え時の 1 日用量は同じと規定したため，第 28，56 日の MR4 カプセルの平均±SD はそれぞれ第 14，42 日のプログラフ®

カプセルの平均値及び SD 値とほぼ同等であった。

表 2.7.6.14-3　治験薬の 1 日投与量

| | プログラフ®カプセル（mg/日） | | MR4 カプセル（mg/日） | |
|---|---|---|---|---|
| | 第 14 日 | 第 42 日 | 第 28 日 | 第 56 日 |
| **Full Analysis Set** | | | | |
| 例数 | 69 | 66 | 67 | 65 |
| 平均 ± SD | 5.3 ± 3.36 | 5.4 ± 3.29 | 5.3 ± 3.34 | 5.5 ± 3.36 |
| 中央値 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| 最小値～最大値 | 1～18 | 2～18 | 1～18 | 2～18 |
| **薬物動態解析集団** | | | | |
| 例数 | 62 | 62 | 62 | 62 |
| 平均 ± SD | 5.2 ± 3.48 | 5.3 ± 3.36 | 5.2 ± 3.41 | 5.3 ± 3.36 |
| 中央値 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| 最小値～最大値 | 1～18 | 2～18 | 1～18 | 2～18 |

SD：標準偏差

薬物動態評価期間中に用量が変更された症例数と変更回数を表 2.7.6.14-4 に示した。薬物動態解析対象集団において，多くの症例（52/62 例，83.9%）で MR4 カプセルの用量変更がなかった。プログラフ®カプセルにおいても，多くの症例（50/62 例，80.6%）で用量変更がなかった。また，MR4 カプセルの用量を変更した 10 例のうち 8 例の変更回数は 1 回又は 2 回であり，他の 2 例は 3 回であった。プログラフ®カプセルにおいても，用量を変更した 12 例のうち 10 例が 1 回又は 2 回の変更であり，他には 4 回が 1 例，5 回が 1 例であった。

表 2.7.6.14-4　薬物動態評価期間中の用量変更

| 用量変更 | プログラフ®カプセル | | MR4 カプセル（mg/日） | |
|---|---|---|---|---|
| | Full Analysis Set (n=70) | 薬物動態解析対象集団 (n=62) | Full Analysis Set (n=70) | 薬物動態解析対象集団 (n=62) |
| **用量変更した症例数** | | | | |
| 変更なし | 55 (78.6%) | 50 (80.6%) | 55 (78.6%) | 52 (83.9%) |
| 変更あり | 15 (21.4%) | 12 (19.4%) | 15 (21.4%) | 10 (16.1%) |
| **用量変更回数** | | | | |
| 0 | 55 (78.6%) | 50 (80.6%) | 55 (78.6%) | 52 (83.9%) |
| 1 | 7 (10.0%) | 5 (8.1%) | 9 (12.9%) | 5 (8.1%) |
| 2 | 6 (8.6%) | 5 (8.1%) | 3 (4.3%) | 3 (4.8%) |
| 3 | 0 | 0 | 3 (4.3%) | 2 (3.2%) |
| 4 | 1 (1.4%) | 1 (1.6%) | 0 | 0 |
| 5 | 1 (1.4%) | 1 (1.6%) | 0 | 0 |
| **変更用量** | | | | |
| 平均値 ± SD | 0.4 ± 0.94 | 0.4 ± 0.96 | 0.3 ± 0.76 | 0.3 ± 0.71 |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 最小～最大 | 0.0～5.0 | 0.0～5.0 | 0.0～3.0 | 0.0～3.0 |

SD：標準偏差

表 2.7.6.14-5 に症例ごとの変更量と変更理由をまとめた。MR4 カプセル投与期間において 3 例（症例番号 152 007 ， 152 014 ， 152 016 ）が血中タクロリムス濃度の目標範囲を下回ったため，1 mg/日の増量を行った。これらの症例は目標濃度が低く（5 ng/mL 以下）設定されてい

た。また，他の 4 例（症例番号　152 002，152 006，152 007，152 011　）は有害事象のために用量が変更され，そのうち 1 例は翌日に元の用量に戻した。プログラフ®カプセル投与期間において 3 例（症例番号　152 008，152 009，152 012　）が血中タクロリムス濃度の目標範囲を下回ったため，1～2 mg/日の増量を行った。これらの症例は目標濃度が低く（5 ng/mL 以下）設定されていた。また，他の 2 例（症例番号　152 003，152 014　）は有害事象のために用量が変更された。その他の理由は，投与量の過誤，医師の裁量，変更した投与量を以前に戻す，などであった。

表 2.7.6.14-5　投与量変更の理由（薬物動態解析対象集団）

| 症例番号 | 投与日 | 治験薬 | 変更前用量 (mg) | 変更量 (mg) | 用量変更の理由 |
|---|---|---|---|---|---|
| 152 001 | 35 | Prograf | 18 | -9 | 投与量の過誤 |
| | 36 | Prograf | 9 | +9 | 以前の投与量に戻した |
| 152 002 | 11 | Prograf | 12 | -4 | 片頭痛 NOS，悪心，嘔吐，頭痛のため |
| | 16 | Prograf | 8 | -2 | |
| | 21 | MR4 | 4 | -4 | |
| | 22 | MR4 | 0 | +4 | 以前の投与量に戻した |
| 152 003 | 31 | Prograf | 2 | +1 | 肝機能値異常 |
| 152 004 | 31 | Prograf | 3 | -3 | 投与量の過誤 |
| | 32 | Prograf | 0 | +3 | 以前の投与量に戻した |
| | 37 | Prograf | 3 | -1 | 投与量の過誤 |
| | 38 | Prograf | 2 | +1 | 以前の投与量に戻した |
| | 49 | MR4 | 3 | -3 | 投与量の過誤 |
| | 50 | MR4 | 0 | +3 | 以前の投与量に戻した |
| 152 005 | 36 | Prograf | 4 | -3 | 投与量の過誤 |
| | 37 | Prograf | 1 | +3 | 以前の投与量に戻した |
| 152 006 | 22 | MR4 | 4 | -1 | 振戦のため |
| 152 007 | 16 | MR4 | 8 | +1 | ALT 上昇のため |
| | 23 | MR4 | 9 | +1 | 血中トラフ濃度が目標範囲を下回った |
| 152 008 | 29 | Prograf | 1 | +1 | 血中トラフ濃度が目標範囲を下回った |
| | 30 | Prograf | 2 | +2 | 血中トラフ濃度が目標範囲を下回った |
| | 50 | MR4 | 4 | -1 | 医師の裁量による変更 |
| 152 009 | 36 | Prograf | 4 | +1 | 血中トラフ濃度が目標範囲を下回った |
| 152 010 | 39 | Prograf | 4 | -1 | 医師の裁量による変更 |
| 152 011 | 24 | MR4 | 14 | -2 | 血中クレアチニンの増加のため |
| 152 012 | 8 | Prograf | 3 | -2 | 投与量の過誤 |
| | 9 | Prograf | 1 | +2 | 以前の投与量に戻した |
| | 35 | Prograf | 3 | -1 | 投与量の過誤 |
| | 36 | Prograf | 2 | +1 | 以前の投与量に戻した |
| | 38 | Prograf | 3 | +1 | 血中トラフ濃度が目標範囲を下回った |
| 152 013 | 24 | MR4 | 5 | +1 | 医師の裁量による変更 |
| 152 014 | 2 | Prograf | 6 | -6 | 血中クレアチニンの増加のため |
| | 3 | Prograf | 0 | +2 | 元の投与量に少し戻した |
| | 22 | MR4 | 3 | +1 | 血中トラフ濃度が目標範囲を下回った |
| 152 015 | 15 | Prograf | 3 | -0.5 | 投与量の過誤 |
| 152 016 | 57 | MR4 | 4 | +1 | 血中トラフ濃度が目標範囲を下回った |

Prograf：プログラフ®カプセル，MR4：MR4 カプセル

(4) 薬物動態

1) 薬物濃度の経時変化

プログラフ®カプセル投与下の第 14 日及び第 42 日, MR4 カプセル投与下の第 28 日及び第 56 日の全血中タクロリムス濃度の時間推移を図 2.7.6.14-1 に示した。

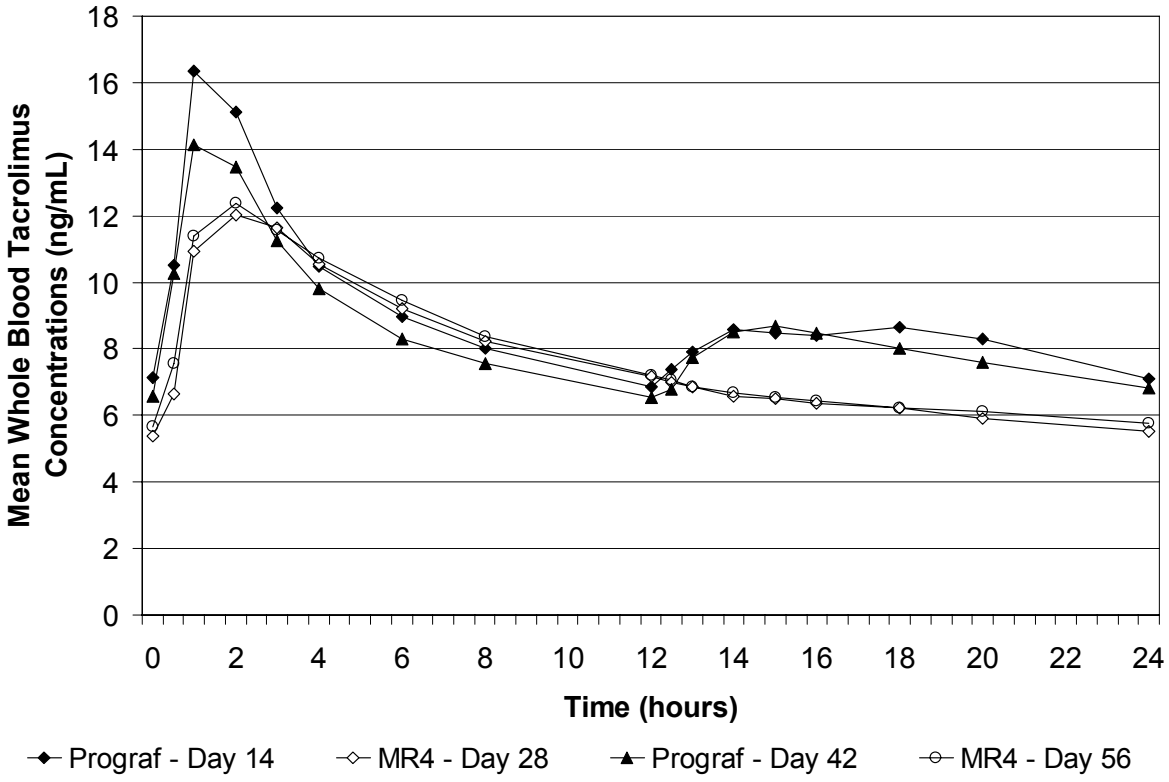



図 2.7.6.14-1　プログラフ®カプセル投与下の第 14 日及び第 42 日，MR4 カプセル投与下の第 28 日及び第 56 日の全血中タクロリムス濃度の時間推移

第 14 日及び第 42 日の投与前におけるタクロリムス濃度の平均±SD はそれぞれ 7.14 ± 2.66 ng/mL 及び 6.58 ± 2.01 ng/mL であり, 投与 24 時間後ではそれぞれ 7.11 ± 2.54 ng/mL 及び 6.81 ± 1.83 ng/mL であった。第 14 日の個々の症例において認められた全血中タクロリムス濃度の最大値は投与 1 時間後の 45.40 ng/mL であり, 2 回目のピークでは投与 12.5 時間後の 23.10 ng/mL であった。また，第 42 日の個々の症例において認められた全血中タクロリムス濃度の最大値は投与 0.5 時間後の 40.60 ng/mL であり，2 回目のピークでは投与 14 時間後の 20.90 ng/mL であった。

第 28 日及び第 56 日の MR4 カプセル投与後の平均全血中タクロリムス濃度は, 本剤の徐放特性が示唆された。第 28 日及び第 56 日の投与時におけるタクロリムス濃度の平均±SD はそれぞれ 5.39 ± 2.07 ng/mL 及び 5.67 ± 2.15 ng/mL であり, 投与 24 時間後ではそれぞれ 5.53 ± 1.78 ng/mL 及び 5.78 ± 1.75 ng/mL であった。第 28 日の個々の症例において認められた全血中タク

ロリムス濃度の最大値は投与 1 時間後の 24.90 ng/mL であった。また，第 56 日の個々の症例において認められた全血中タクロリムス濃度の最大値は，投与 1 時間後の 35.10 ng/mL であった。

2) トラフ濃度

図 2.7.6.14-2 にトラフ濃度解析対象集団におけるトラフ濃度の推移を示した。

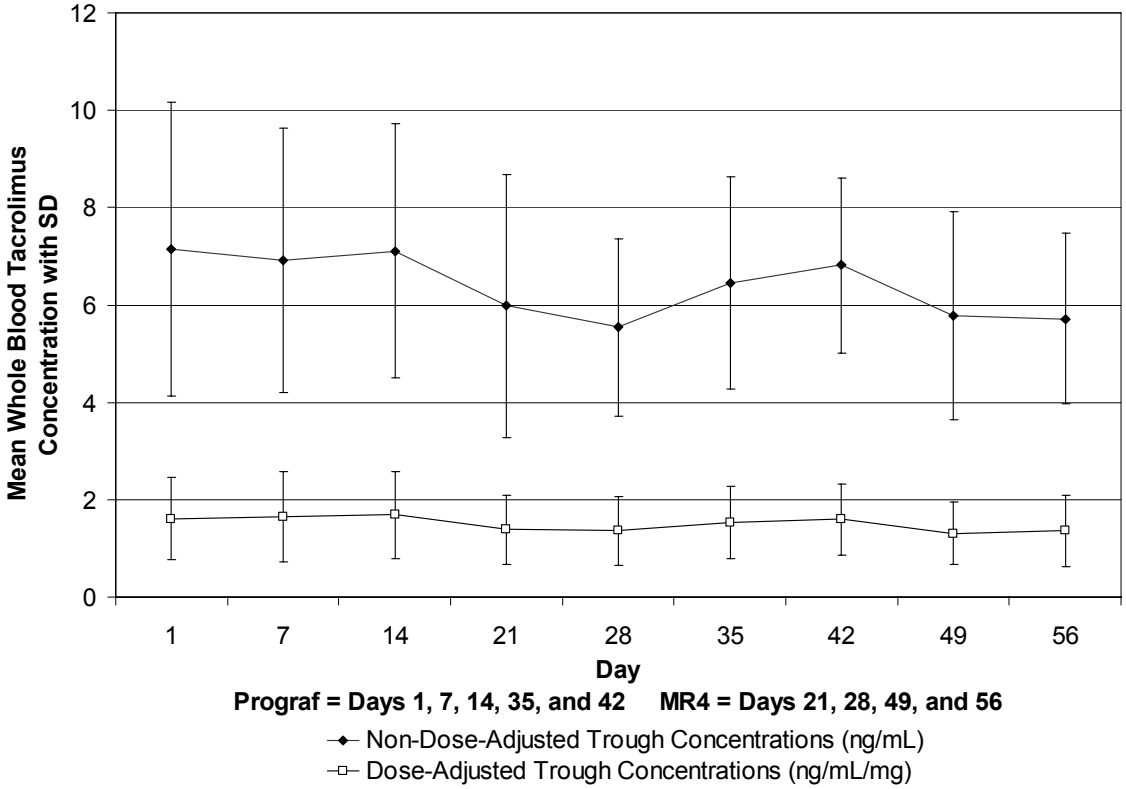



**図 2.7.6.14-2 第 1，7，14，35，42 日（プログラフ®カプセル）第 21，28，49，56 日（MR4 カプセル）におけるトラフ濃度と用量補正したトラフ濃度の推移（トラフ濃度解析対象集団）**

全血中タクロリムス濃度はトラフ濃度解析対象集団と PPS で同程度であった。タクロリムスの両製剤について，トラフ濃度解析対象集団における平均トラフ濃度は 5.54～7.15 ng/mL の範囲であった。トラフ濃度解析対象集団の個々の患者にみられたトラフ濃度の最低値は 2.12 ng/mL（第 21 日）であり，最高値は 19.40 ng/mL（第 21 日）であった。トラフ濃度解析対象集団における全投与期間中の平均トラフ濃度の変動幅は，用量補正前で 1.70 ng/mL 未満，用量補正後に 0.5 ng/mL 未満であった。これらのデータから，MR4 カプセルに切り換えた患者にも現行のプログラフ®カプセルの血中濃度モニタリングシステムを使用できることが示された。

トラフ濃度解析対象集団において，MR4 カプセル（第 21，28，49，56 日）及びプログラフ®カプセル（第 1，7，14，35，42 日）投与後の $C_{min}$ について，MR4 カプセル/プログラフ®カプ

セルの幾何平均比の 90%CI は用量補正前では 80.44～86.69，用量補正した値では 80.58～86.77 となり，双方とも 80%～125%の範囲内に含まれた。このことから，トラフ濃度は MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時において同等であることが示された。

プログラフ®カプセル投与時及び MR4 カプセル投与時の繰り返しのある分散分析を実施した結果，順序効果について有意差は認められなかった。

### 3) 薬物動態パラメータ

**表 2.7.6.14-6** に薬物動態パラメータの統計解析結果を示した。$C_{max}$ の平均値は MR4 カプセルと比べプログラフ®カプセルの方が大きかった。これらのデータにより，MR4 カプセルの徐放特性が示唆された。

**表 2.7.6.14-6　定常状態における薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）**

| パラメータ | MR4 カプセル 平均† | プログラフ® カプセル平均† | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル | 90%CI |
|---|---|---|---|---|
| **用量補正前の薬物動態データ (n=62)** | | | | |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 13.7 | 17.0 | 80.83 | 74.37～87.29 |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 12.5 | 15.1 | 82.96 | 78.69～87.45 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng·h/mL） | 186.0 | 209.0 | 88.98 | 85.11～92.86 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng·h/mL） | 176.6 | 199.0 | 88.79 | 85.42～92.29 |
| $C_{min}$（算術平均, ng/mL） | 5.7 | 7.0 | 81.27 | 77.07～85.47 |
| $C_{min}$（幾何平均, ng/mL） | 5.4 | 6.6 | 81.40 | 77.88～85.08 |
| **用量補正後の薬物動態データ (n=62)** | | | | |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL/mg） | 3.0 | 3.8 | 80.68 | 74.89～86.46 |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 2.8 | 3.4 | 82.94 | 78.97～87.10 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng·h/mL/mg） | 43.9 | 49.4 | 88.82 | 85.33～92.31 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng·h/mL/mg） | 39.6 | 44.6 | 88.77 | 85.68～91.97 |
| $C_{min}$（算術平均, ng/mL/mg） | 1.4 | 1.7 | 82.50 | 78.02～86.97 |
| $C_{min}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 1.2 | 1.5 | 81.38 | 77.95～84.97 |

定常状態 : MR4 カプセルの定常状態は第 28 日及び第 56 日，プログラフ®カプセルは第 14 日及び第 42 日のデータを使用した。
†：平均値は ANOVA により算出した。

本治験では，定常状態を MR4 カプセル投与時は第 28 日及び第 56 日，プログラフ®カプセル投与時は第 14 日及び第 42 日と定義した。曝露量の主要指標である $AUC_{0\text{-}24}$ について，MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は 85.42～92.29 であり，80%～125%の範囲内に含まれた。したがって，定常状態における曝露量はプログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時は同等であることが示された。用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI も 80%～125%の範囲内に含まれた。

$C_{min}$ について，薬物動態検討の日（第 14，28，42，56 日）に得られたデータのみを用いて解析した場合，MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は，用量補正なしでは 77.88～85.08，用量補正ありでは 77.95～84.97 であり，MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプ

セル投与時でトラフ濃度は同等でなかった。

しかし，上記の「トラフ濃度」のとおり，すべての評価日（第 1，7，14，21，28，35，42，49，56 日）のトラフ濃度を解析した結果，MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時でトラフ濃度は同等であった。

**表 2.7.6.14-7** に MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{24}$ の関係を示した。$AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ との相関係数は，第 14 日及び第 42 日（プログラフ®カプセル投与時）においてそれぞれ 0.94 及び 0.86，第 28 日及び第 56 日（MR4 カプセル投与時）においてそれぞれ 0.90 及び 0.88 であった。したがって，プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルともに，トラフ濃度（$C_{min}$）と曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）との間には強い相関性が存在することが示唆された。

**表 2.7.6.14-7　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{24}$ の関係**

| 薬物動態測定日 | 相関係数 | 回帰直線 |
|---|---|---|
| 第 14 日（プログラフ®カプセル） | 0.94 | $AUC_{0\text{-}24} = 28.86 \cdot C_{min} + 10.50$ |
| 第 28 日（MR4 カプセル） | 0.90 | $AUC_{0\text{-}24} = 31.67 \cdot C_{min} + 8.95$ |
| 第 42 日（プログラフ®カプセル） | 0.86 | $AUC_{0\text{-}24} = 24.99 \cdot C_{min} + 32.22$ |
| 第 56 日（MR4 カプセル） | 0.88 | $AUC_{0\text{-}24} = 29.32 \cdot C_{min} + 18.43$ |

$AUC_{0\text{-}24}$ の被験者内変動は，用量補正前後の値とともに，プログラフ®カプセル投与時と比べ MR4 カプセル投与時の方が小さかった。また，$AUC_{0\text{-}24}$ の被験者間変動はプログラフ®カプセル投与時と比べ MR4 カプセル投与時が大きかった。

$C_{max}$ 及び $C_{min}$ の被験者内変動は，用量補正の有無に関わらずプログラフ®カプセル投与時と比較して MR4 カプセル投与時の方が小さかった。$C_{min}$ の被験者間変動は，プログラフ®カプセル投与時と比べ MR4 カプセル投与時が大きく，$C_{max}$ の被験者間変動は，用量補正の有無に関わらずプログラフ®カプセル投与時と比べて MR4 カプセル投与時の方が小さかった。

これらのデータから，同じ 1 日用量でプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えた場合，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の定常状態における曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は同等であることが示された。また，トラフ濃度と $AUC_{0\text{-}24}$ との相関係数から，これらパラメータの間には強い相関性が存在することが示唆された。また，被験者内変動はカプセル投与時と比べ MR4 カプセル投与時の方が小さかった。

#### 4) 曝露量の人種間比較

本治験に組入れられた黒人被験者は 4 例のみであったため，人種別の統計解析は行わなかった。

#### 5) 曝露量の性別間比較

**表 2.7.6.14-8** に性別のプログラフ®カプセル投与時と MR4 投与時の性別の薬物動態パラメータを示した。性別で比較した結果，用量補正前の $AUC_{0\text{-}24}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は女性でそれぞれ 82.71～96.10，男性でそれぞれ 84.93～92.28

であり，いずれも 80%～125%の範囲内に含まれた。用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ についても，MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は 80%～125%の範囲内に含まれた。これらのデータから，男性及び女性患者のいずれにおいても，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の定常状態における曝露量は同等であることが示された。

用量補正の有無に関わらず $C_{max}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は男性患者と比べて女性患者の方が小さかった。また，用量補正の有無に関わらず $C_{min}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は男性患者と女性患者に差はなかった。

**表 2.7.6.14-8　性別のプログラフ®カプセル投与時と MR4 投与時の薬物動態パラメータ**

| | 例数 | 性別 | MR4 カプセル 平均値† | プログラフ® カプセル 平均値† | MR4 カプセル/ プログラフ®カプセル比‡ | 90%CI‡ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **用量補正前の薬物動態パラメータ** | | | | | | |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 26 | 女性 | 15.1 | 19.7 | 76.80 | 65.47～88.13 |
| | 36 | 男性 | 12.7 | 15.0 | 84.65 | 77.67～91.64 |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 26 | 女性 | 13.8 | 17.4 | 79.34 | 72.06～87.36 |
| | 36 | 男性 | 11.7 | 13.6 | 85.67 | 80.30～91.39 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng*h/mL） | 26 | 女性 | 188.5 | 212.2 | 88.83 | 81.05～96.62 |
| | 36 | 男性 | 184.1 | 206.7 | 89.10 | 85.27～92.92 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng*h/mL) | 26 | 女性 | 180.1 | 202.0 | 89.15 | 82.71～96.10 |
| | 36 | 男性 | 174.2 | 196.8 | 88.53 | 84.93～92.28 |
| $C_{min}$（算術平均, ng/mL） | 26 | 女性 | 5.6 | 6.8 | 81.94 | 73.77～90.11 |
| | 36 | 男性 | 5.7 | 7.1 | 80.80 | 76.19～85.40 |
| $C_{min}$（幾何平均, ng/mL） | 26 | 女性 | 5.3 | 6.5 | 81.94 | 75.30～89.17 |
| | 36 | 男性 | 5.5 | 6.7 | 81.01 | 77.23～84.99 |
| **用量補正後の薬物動態パラメータ** | | | | | | |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL/mg） | 26 | 女性 | 3.0 | 3.9 | 76.61 | 66.02～87.20 |
| | 36 | 男性 | 3.1 | 3.7 | 83.80 | 77.41～90.19 |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 26 | 女性 | 2.8 | 3.5 | 79.58 | 72.89～86.89 |
| | 36 | 男性 | 2.8 | 3.3 | 85.45 | 80.43～90.78 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng·h/mL/mg） | 26 | 女性 | 39.6 | 44.9 | 88.15 | 81.94～94.36 |
| | 36 | 男性 | 47.0 | 52.7 | 89.24 | 84.91～93.56 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng·h/mL/mg） | 26 | 女性 | 36.2 | 40.5 | 89.42 | 84.01～95.18 |
| | 36 | 男性 | 42.3 | 47.9 | 88.30 | 84.55～92.22 |
| $C_{min}$（算術平均, ng/mL/mg） | 26 | 女性 | 1.2 | 1.5 | 82.97 | 75.71～90.24 |
| | 36 | 男性 | 1.5 | 1.8 | 82.23 | 76.41～88.05 |
| $C_{min}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 26 | 女性 | 1.1 | 1.3 | 82.18 | 75.80～89.10 |
| | 36 | 男性 | 1.3 | 1.6 | 80.81 | 76.94～84.87 |

†：ANOVA によって算出した幾何平均値，‡：百分率

### 6) 糖尿病合併症患者における曝露量の比較

投与開始時において，移植前の糖尿病（I 型又は II 型），若しくは移植後の糖尿病の既往歴を有する患者のいずれかに分類した。糖尿病患者の $AUC_{0\text{-}24}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は用量補正なしで 79.62～91.48 となり，80%～125%の範囲内に含まれなかった（**表 2.7.6.14-9**）。用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI も 80%～125%の範囲内に含まれなかった。

糖尿病患者における $C_{max}$ 及び $C_{min}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI についても，用量補正の有無に関わらず，80%～125%の範囲内に含まれなかった。

表 2.7.6.14-9　糖尿病患者における薬物動態パラメータ

| パラメータ | MR4 カプセル 平均値† | プログラフ® カプセル 平均値† | MR4 カプセル/ プログラフ® カプセル比 | 90%CI |
|---|---|---|---|---|
| **用量補正なし (n=23)** | | | | |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 13.5 | 17.6 | 76.58 | 63.44～89.72 |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 12.4 | 15.4 | 80.10 | 73.05～87.83 |
| $AUC_{0-24}$（算術平均, ng·h/mL/mg） | 177.8 | 208.4 | 85.33 | 77.63～93.04 |
| $AUC_{0-24}$（幾何平均, ng*h/mL） | 169.1 | 198.2 | 85.35 | 79.62～91.48 |
| $C_{min}$（算術平均, ng/mL） | 5.3 | 6.9 | 77.53 | 68.81～86.26 |
| $C_{min}$（幾何平均, ng/mL） | 5.1 | 6.5 | 77.59 | 71.02～84.76 |
| **用量補正値 (n=23)** | | | | |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL/mg） | 2.8 | 3.7 | 76.08 | 64.03～88.13 |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 2.6 | 3.2 | 80.44 | 73.47～88.07 |
| $AUC_{0-24}$（算術平均, ng·h/mL/mg） | 39.6 | 47.0 | 84.39 | 77.49～91.30 |
| $AUC_{0-24}$（幾何平均, ng·h/mL/mg） | 35.8 | 41.8 | 85.71 | 79.88～91.96 |
| $C_{min}$（算術平均, ng/mL/mg） | 1.2 | 1.6 | 77.90 | 67.80～88.00 |
| $C_{min}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 1.1 | 1.4 | 77.92 | 71.23～85.22 |

薬物動態解析対象。糖尿病：I 型と II 型を含む。†：ANOVA によって算出した幾何平均値

### 7) 1 日用量を共変量として用いた曝露量の比較

プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の $AUC_{0-24}$ をタクロリムスの 1 日用量を共変量として比較した結果, MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は 85.65～92.09 となり，80%～125%の範囲内に含まれた。用量補正後の結果についても同様であった。したがって，タクロリムスの 1 日用量を共変量として用いた場合，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の定常状態における曝露量は同等であることが示された。この結果はその他すべての解析結果と一致する。

$C_{max}$ 及び $C_{min}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は，用量補正の有無に関わらず $AUC_{0-24}$ よりも低く，80%～125%の範囲内に含まれなかった。

$C_{max}$ については，分散及び変動係数から求めた被験者間及び被験者内変動は，用量補正の有無に関わらず，プログラフ®カプセル投与時と比べて MR4 カプセル投与時の方が小さかった。一方，$C_{min}$ 及び $AUC_{0-24}$ の被験者間変動は，用量補正の有無に関わらず MR4 カプセル投与時と比べてプログラフ®カプセル投与時の方が小さかった。$C_{min}$ 及び $AUC_{0-24}$ の被験者内変動は，用量補正の有無に関わらずプログラフ®カプセル投与時と比べて MR4 カプセル投与時の方が小さかった。

(5) 有効性

薬物動態評価期間中，肝機能廃絶あるいは死亡は認められなかった。薬物動態評価期間中，2例（症例番号 152 017　及び 152 018 ）において 3 件の肝機能障害が認められた。症例番号 152 017 については，第 53 日に実施した生検の結果，急性の高度拒絶反応（グレード III）と診断され，第 60 日に試験を中止した。症例番号 152 018 についても，第 43 日に実施した生検の結果，慢性胆汁うっ滞と診断され，更に第 55 日の生検でも高度胆汁うっ滞と診断された。この患者については，急性あるいは慢性の臓器拒絶反応を示す徴候は認められなかったが，第 64 日に試験を中止した。

(6) 安全性

1) 有害事象発現率

表 2.7.6.14-10 に治験薬との関連性に関わらず発現した有害事象の一覧を示した。概して，有害事象の発現頻度は MR4 カプセル投与期間中とプログラフ®カプセル投与期間中で同等であった（プログラフ®カプセル：46 件，MR4 カプセル：47 件）。最も頻度の高かった有害事象は頭痛であった。

表 2.7.6.14-10　治験薬との関連性に関わらず発現した有害事象（FAS）

| MedDRA (Version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | 第 1~14 日<br>プログラフ®カプセル<br>(n=70) | 第 15~28 日<br>MR4 カプセル<br>(n=69) | 第 29~42 日<br>プログラフ®カプセル<br>(n=67) | 第 43~56 日<br>MR4 カプセル<br>(n=67) |
|---|---|---|---|---|
| **全有害事象** | | | | |
| 全有害事象 | 26 (37.1%) | 25 (36.2%) | 20 (29.9%) | 22 (32.8%) |
| **胃腸障害** | | | | |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 2 (3.0%) | 0 |
| 下痢 NOS | 1 (1.4%) | 4 (5.8%) | 0 | 1 (1.5%) |
| 軟便 | 0 | 2 (2.9%) | 0 | 2 (3.0%) |
| 悪心 | 1 (1.4%) | 0 | 3 (4.5%) | 2 (3.0%) |
| 嘔吐 NOS | 1 (1.4%) | 2 (2.9%) | 2 (3.0%) | 1 (1.5%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 疲労 | 0 | 1 (1.4%) | 1 (1.5%) | 3 (4.5%) |
| 末梢性浮腫 | 3 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (1.5%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 耳感染 NOS | 2 (2.9%) | 0 | 0 | 0 |
| **臨床検査** | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (2.9%) | 1 (1.4%) | 0 | 1 (1.5%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 高カリウム血症 | 0 | 0 | 2 (3.0%) | 0 |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 筋痙攣 | 0 | 1 (1.4%) | 2 (3.0%) | 0 |
| **神経系障害** | | | | |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 2 (3.0%) | 0 |
| 頭痛 | 1 (1.4%) | 7 (10.1%) | 4 (6.0%) | 3 (4.5%) |
| 振戦 | 1 (1.4%) | 3 (4.3%) | 0 | 0 |
| **精神障害** | | | | |
| 不安 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.0%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 1 (1.4%) | 2 (2.9%) | 1 (1.5%) | 1 (1.5%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.0%) |

いずれかの期間において 2 例以上に発現した有害事象のみを記載した。

2) 治験薬との関連性が否定できなかった有害事象

表 2.7.6.14-11 に治験薬との関連性が否定できなかった有害事象の一覧を示した。治験薬との関連性が否定できなかった有害事象のうち，高頻度（3 例以上）にみられた事象は下痢 NOS，軟便，悪心，頭痛，振戦であった。

表 2.7.6.14-11　治験薬との関連性が否定できなかった有害事象（FAS）

| MedDRA (Version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | 第 1~14 日<br>プログラフ®カプセル<br>(n=70) | 第 15~28 日<br>MR4 カプセル<br>(n=69) | 第 29~42 日<br>プログラフ®カプセル<br>(n=67) | 第 43~56 日<br>MR4 カプセル<br>(n=67) |
|---|---|---|---|---|
| **全事象** | | | | |
| 全事象 | 4 (5.7%) | 9 (13.0%) | 6 (9.0%) | 7 (10.4%) |
| **胃腸障害** | | | | |
| 下痢 NOS | 1 (1.4%) | 1 (1.4%) | 0 | 1 (1.5%) |
| 消化不良 | 0 | 1 (1.4%) | 0 | 1 (1.5%) |
| 軟便 | 0 | 2 (2.9%) | 0 | 2 (3.0%) |
| 悪心 | 1 (1.4%) | 0 | 2 (3.0%) | 0 |
| 嘔吐 NOS | 1 (1.4%) | 0 | 1 (1.5%) | 0 |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5%) |
| びくびく感 | 0 | 1 (1.4%) | 0 | 1 (1.5%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 限局性感染 | 1 (1.4%) | 0 | 0 | 0 |
| **臨床検査** | | | | |
| ALT 増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5%) |
| AST 増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5%) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 1 (1.5%) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 1 (1.4%) | 0 | 1 (1.5%) |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (1.4%) | 0 | 0 |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 高カリウム血症 | 0 | 0 | 2 (3.0%) | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.5%) | 0 |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 四肢痛 | 0 | 1 (1.4%) | 0 | 1 (1.5%) |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | 1 (1.4%) | 2 (2.9%) | 1 (1.5%) | 1 (1.5%) |
| 片頭痛 NOS | 1 (1.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 1 (1.4%) | 3 (4.3%) | 0 | 0 |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | 1 (1.4%) | 0 | 1 (1.5%) |

治験薬との関連性が「あり」「多分あり」「可能性あり」を記載した。

3) 死亡例

薬物動態評価期間中，肝機能廃絶例及び死亡例はなかった。

4) 重篤有害事象及び拒絶反応

薬物動態評価期間中，5 例（症例番号　152 002，152 018，152 019，152 020，152 021　）において 7 件の重篤有害事象が発現した。これらの重篤な有害事象のうち 2 例（症例番号①

152 002 ，② 152 021 ）に発現した 3 件（嘔吐，頭痛，高カリウム血症）は，治験責任医師によって治験薬との関連性が否定できない（「可能性あり」,「多分あり」,「あり」）と判断された。

① 症例番号 152 002 では，第 15 日に悪心（第 22 日に消失），第 15 日に嘔吐（第 24 日に消失），更に第 16 日に頭痛が発現した（第 24 日に消失）。本症例は嘔吐及び頭痛のため入院した。これら 3 件の有害事象の程度はすべて中等度であり，治験責任医師によって治験薬との関連性は「多分あり」と判断された。本症例は更に，第 17 日に低ホスファターゼ血症，筋痙攣，尿道感染 NOS 及び低マグネシウム血症，第 18 日に副鼻腔炎を発現したが，これら有害事象については，治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。本症例は第 17 日まで MR4 カプセルが投与されていなかったため，認められた悪心，頭痛及び嘔吐 NOS はすべてプログラフ®カプセル投与に起因すると考えられた。本症例のプログラフ®カプセル用量は第 11 日に 12 mg/日から 8 mg/日に減量され，第 16 日には更に 6 mg/日に減量されていた。これら有害事象は後遺症を残すことなく消失した。

② 症例番号 152 021 では，第 43 日に高カリウム血症が発現したが（プログラフ®カプセル投与）第 45 日に消失した。本有害事象の程度は高度であり，治験責任医師により治験薬との関連性が「可能性あり」と判断された。本症例は高カリウム血症のため入院した。本症例では更に第 43 日に低マグネシウム血症が発現し，その後も持続した。本有害事象の程度は軽度であり，治験責任医師により治験薬との関連性が「可能性あり」と判断された。これら有害事象による治験薬の用量調整は行わなかった。高カリウム血症は後遺症を残すことなく消失した。低マグネシウム血症は薬物動態評価期間終了時も継続していた。

③ 症例番号 152 017 では，第 53 日に拒絶反応の新規発現が疑われたため生検が行われ，その結果，グレード III の高度の拒絶反応と診断された。本症例は第 60 日に治験を中止した。

5) 試験中止例

薬物動態評価期間中，3 例（症例番号① 152 017 ，② 152 018 ，③ 152 022 ）が有害事象のため試験を中止した。

① 症例番号 152 017 では第 53 日に拒絶反応の発現が疑われたため生検が行われ，その結果，グレード III の高度拒絶反応と診断された。本症例のプレドニゾン用量は第 55 日に 5 mg/日から 20 mg/日に増量され，MR4 カプセルの用量も第 55 日に 6 mg/日から 7 mg/日に増量された。第 53 日には 1000 mg のメチルプレドニゾロンが静脈内投与された。本症例は第 60 日に治験を中止した。

② 症例番号 152 018 では，第 41 日に血中ビリルビンが増加し，その後も持続した。本事象は，治験責任医師によって治験薬との関連性を「あり」と判断された。第 43 日に拒絶反応の新規発現が疑われたため生検が行われ，メルカプトプリンによる慢性胆汁うっ滞及び非アルコール性脂肪肝炎と診断された。両事象については治験責任医師によって治験薬との関連性が否定され，患者は入院となった。第 55 日にも拒絶反応の新規発現が疑われたため生検が行われたが，高度の胆汁うっ滞と診断された。この胆汁うっ滞についても，治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。この期間中に本症例では多くの有害事象が

発現したが，いずれについても治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。本症例は試験への組入れ時に黄疸及び脂肪肝炎の既往歴を有していた。本症例は第 64 日に治験を中止した。

③ 症例番号 152 022 では，第 16 日に血圧上昇，口渇，振戦及び尿量増加が認められ，第 17 日に消失した。これらの事象の程度は軽度であった。振戦については，治験責任医師によって治験薬との関連性が「多分あり」と判断され，血圧上昇については治験薬との関連性が「可能性あり」と判断された。また，口渇及び尿量増加については，治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。本症例は第 17 日に試験を中止した。なお，第 1 日及び第 14 日における本症例の臨床検査結果は正常範囲内であり，本治験への組入れ時に高血圧の既往歴を有していなかった。

**6) 程度が高度の事象**

本治験で認められた有害事象の大半が軽度～中等度の事象であった。2 例（症例番号① 152 021 ，② 152 019 ）に認められた有害事象は高度と判断された。

① 症例番号 152 021 では，第 43 日に高度の高カリウム血症（血清カリウム＝7.3 mmol/L，第 42 日）が発現した。本事象は薬物治療により，第 45 日（血清カリウム＝4.5 mmol/L，第 56 日）に消失した（上記以外の血清カリウム値については担当の治験責任医師からの報告なし）。本有害事象については，治験責任医師により治験薬との関連性が「可能性あり」と判断された。

② 症例番号 152 019 では第 38 日に高度の気管支拡張症 NOS 及び肺小結節が認められたが，これらの事象は治療を必要とすることなく第 39 日に消失した。これらの有害事象については，治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。

**7) 治験薬との関連性が否定できない高頻度の有害事象**

治験責任医師により治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象のうち，高頻度（3 例以上）の事象は，下痢 NOS，軟便，悪心，頭痛及び振戦であった。これらのうち，頭痛，軟便及び振戦の発現頻度は第 2 期（MR4 カプセル投与時）にわずかに高かったが，頭痛及び振戦の発現頻度は第 3 期（プログラフ®カプセル投与時）及び第 4 期（MR4 カプセル投与時）とで同等であった。

治験責任医師によって MR4 カプセルとの関連性が否定できないと判断されたその他の有害事象は，消化不良，疲労，びくびく感，ALT 増加，AST 増加，血清クレアチニン増加，血圧上昇，四肢痛及び洞うっ血であった。これらはすべて 1 例あるいは 2 例の患者においてのみ認められた。

**8) 臨床検査値異常変動**

薬物動態評価期間中の血液学的検査における異常変動は，2 例の患者（症例番号 152 023 ［ヘモグロビン減少］)， 152 010 ［白血球数減少］）において認められた。しかし，いずれの変動に

ついても治験薬との関連性は否定され，治験薬の用量変更が必要となった患者もいなかった。

薬物動態評価期間中の血清化学検査における異常変動あるいは有害事象と判断された変動は，症例番号　152 024，152 025，152 017，152 018，　① 152 011，② 152 013，③ 152 021，152 014　及び　152 015　に認められた。

① 症例番号　152 011　では，第 21 日（MR4 カプセル投与後）に血清クレアチニンの増加が認められ，第 29 日に消失した。本事象の程度は中等度であり，タクロリムスの用量が減量された。本症例における血清クレアチニン値は，治験開始前に 1.7 mg/dL，第 14 日に 1.4 mg/dL，第 28 日に 1.2 mg/dL であった（第 21 日の血清クレアチニン値については担当の治験責任医師からの報告なし）。この血清クレアチニンの増加については，治験責任医師によって治験薬との関連性が「多分あり」と判断された。本事象は後遺症を残すことなく消失した。

② 症例番号　152 013　では，第 35 日（プログラフ®カプセル投与後）に高カリウム血症が発現し，第 42 日に消失した。本事象の程度は中等度であり，タクロリムスの用量調整は行われなかった。本症例におけるカリウム値は，第 28 日に 4.3 mmol/L，第 42 日に 4.9 mmol/L であった。本事象については，治験責任医師によって治験薬との関連性を「可能性あり」と判断された。本事象は後遺症を残すことなく消失した。

③ 症例番号　152 021　では，第 43 日に低マグネシウム血症（プログラフ®カプセル投与に起因，その後も持続）及び高カリウム血症増悪（第 45 日に消失），第 57 日に高トリグリセリド血症（MR4 カプセル投与後に発生，その後も持続）が発現した。低マグネシウム血症及び高カリウム血症については，治験責任医師により治験薬との関連性が「可能性あり」と判断された。一方，高トリグリセリド血症については，治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。本症例の血清マグネシウム値は第 42 日に 1.2 mg/dL，第 56 日に 1.4 mg/dL であった。また，カリウム値は第 14 日に 4.9 mmol/L，第 28 日に 5.2 mmol/L，第 42 日に 7.3 mmol/L，第 56 日に 4.5 mmol/L であった。トリグリセリド値は治験開始前に 121 mg/dL，第 57 日に 277 mg/dL であった。

症例番号　152 017　及び　152 018　についての詳細は治験中止例の項に記載したとおりである。症例番号　152 024　（血清クレアチニン上昇），　152 025　（ALT 上昇，AST 上昇，γ-GTP 上昇），152 014　（血清クレアチニン上昇）及び　152 015　（ALT 上昇，AST 上昇，γ-GTP 上昇）において認められた検査値の異常変動については，治験薬との関連性が否定された。

なお，薬物動態評価期間中の血清脂質検査には臨床的に意味のある変動は認められなかった。

### 9) バイタルサイン

薬物動態評価期間中，3 例（症例番号　152 024，152 026　及び 152 022　）において，有害事象と判断されたバイタルサイン測定値が認められた。症例番号　152 022　については治験中止例の項に記載したとおりである。症例番号　152 024　及び　152 026　において認められた異常バイタルサイン測定値（血圧上昇）については，治験責任医師により治験薬との関連性が否定された。

上記の患者以外に，薬物動態評価期間中，臨床的に意味のある変動がバイタルサインに認められた患者はなかった。

**結論**：

同じ 1 日用量でプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えたとき，以下の結果が得られた。

- 定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$ はプログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時において同等である。
- 定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$ の被験者内変動は，プログラフ®カプセル投与時と比べ MR4 カプセル投与時の方が小さい。
- $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ との間にはプログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時のいずれにおいても強い相関性が認められる。このことにより，現行のプログラフ®カプセルにおける血中濃度モニタリングシステムが MR4 カプセルへ切り換えた後も適用できることが示された。
- プログラフ®カプセルと MR4 カプセル間での切り換えを行った 8 週間における臨床検査結果及び自他覚症状のデータより，過剰あるいは不十分な免疫抑制が示唆される症例はなく，MR4 カプセルの安全性はプログラフ®カプセルと変わらなかった。
- MR4 カプセル投与時にはプログラフ®カプセル投与時と比較して $C_{max}$ が低く，全血中タクロリムスの被験者内変動も小さかった。

以上より，肝移植患者では，タクロリムスの合計 1 日用量をほとんど変更することなく，プログラフ®カプセルから MR4 カプセルへ切り換えることができると考えられた。

## 2.7.6.15　第 II 相小児肝移植切り換え試験［[redacted]-0-160］【海外】 ····· 5.3.3.2-5

**標題**：

肝移植術後安定期の小児患者において免疫抑制療法をプログラフ®カプセルから MR4 カプセルへ切り換えた際の薬物動態，長期安全性及び忍容性を検討する第 II 相非盲検多施設共同試験

**目的**：

主目的

市販のプログラフ®カプセルにて免疫抑制療法を実施している肝移植術後安定期の小児患者を対象に，MR4 カプセルに切り換えた際のタクロリムスの薬物動態を比較検討する。

副次的目的

市販のプログラフ®カプセルにて免疫抑制療法を実施している肝移植術後安定期の小児患者を対象に，MR4 カプセルに切り換えた際のタクロリムスの長期安全性及び忍容性について評価する。

**治験責任医師**：

[redacted] M.D., [redacted] M.D., [redacted] M.D., [redacted] M.D., [redacted], M.D.

**治験実施施設**：

米国の合計 5 施設

**治験期間（年数）**：[redacted]

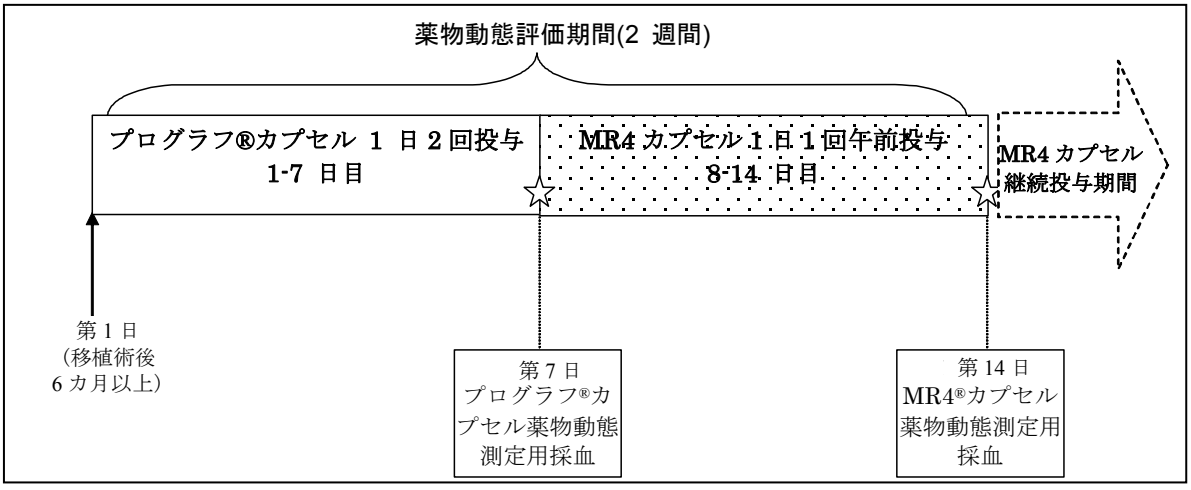
最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

（本試験の継続試験を現在実施中）

**開発のフェーズ**：第 II 相

**治験方法**：




本試験は，肝移植を受け，市販のプログラフ®カプセルにて免疫抑制療法を実施している小児を対象とした第 II 相非盲検多施設共同切り換え試験であった。

第 1 日に，組入れ基準を満たした患者を本試験に登録し，継続してプログラフ®カプセルを 1 日 2 回投与した。第 1～7 日まではプログラフ®カプセルの 1 日 2 回投与を継続した。第 8 日の朝に，直前まで投与していたプログラフ®カプセルと同じ 1 日用量の MR4 カプセルに切り換え，以降は MR4 カプセルを 1 日 1 回午前中に投与することとした。

薬物動態評価期間は 2 週間とした（プログラフ®カプセルを 1 週間投与した後，MR4 カプセルを 1 週間投与）。2 週間の薬物動態評価期間を終了した患者は，長期の安全性及び忍容性を検討するため，MR4 カプセルを継続投与した。MR4 カプセル継続投与は第 15 日から開始し，治験薬が市販されるまで，あるいは治験依頼者が試験全体の中止を通知するまで継続する予定である。

薬物動態測定のための全血試料は，第 7 日（プログラフ®カプセル投与時）の投与前，投与後 0.5，1，2，3，6，8，12，13，14，15，18，20，24 時間の計 14 回，第 14 日（MR4 カプセル投与時）の投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，15，18，20，24 時間の計 13 回採取した。

安全性は，発現した有害事象，一般臨床検査，理学的検査の結果及びバイタルサインに基づいて評価した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」の 5 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

**目標被験者数**：

16 例

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

1) 患者の代諾者に十分説明し，IRB が承認した文書に基づき同意が得られている。7～12 歳の患者には本人に十分な説明をし，IRB が承認した文書に基づき同意が得られている。
2) 肝移植後登録までに 6 カ月間以上経過している患者
3) プログラフ®カプセルによる免疫抑制療法（ステロイド類の用量 20 mg/日を超えないこととした）を登録の 2 週間以上前から変更しないで継続服用している患者
4) 12 歳以下の患者
5) タクロリムスの全血中トラフ濃度が安定している患者（登録前 30 日以内に 6 日以上の間隔を空けて 2 回以上測定した場合に 5 ng/mL～20 ng/mL の範囲内）
6) 月経を開始した女性のうち，登録の 14 日以内の尿又は血清妊娠検査が陰性の患者

**除外基準**

1) 肝臓以外の臓器移植を過去に受けたことがある患者
2) 登録の 90 日以内に拒絶反応が認められた患者
3) 6 カ月以内に拒絶反応が認められ，抗リンパ球抗体療法を必要とした患者
4) 12 カ月以内に拒絶反応の発現が 2 回を超えた患者

5) シロリムスによる免疫抑制療法を現時点で実施している患者
6) タクロリムス過敏症の患者
7) スクリーニング検査時の AST あるいは ALT が基準値上限の 2 倍を超える肝機能異常患者
8) タクロリムス（の薬物動態）と相互作用があることが知られている薬剤を投与している患者
9) 全身状態が安定していない患者
10) 皮膚の非転移性基底細胞癌及び扁平上皮癌の治療例を除く悪性腫瘍の合併又は既往を持つ患者，活性が高度であるか再発である感染症患者，その他治験責任医師により試験参加の妨げとなる精神的状態又は疾患を有すると判断された患者
11) 腎機能が異常（Schwartz 式で求めたクレアチニンクリアランスが< 50 mL/min/$m^2$）である患者
12) 他の治験に参加している患者，あるいは登録前 30 日以内に他の治験薬を投与された患者
13) 妊娠中又は授乳中の患者
14) 治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない患者

**用量及び投与方法**：

1 日 2 回投与のプログラフ®カプセルの 1 日用量と同用量の MR4 カプセルを 1 日 1 回経口投与した。プログラフ®カプセルは各患者が治験開始前に使用していた市販のものを引き続き使用した。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル 0.5 mg　M0Y3002A
MR4 カプセル 1.0 mg　M1Y3001B
MR4 カプセル 5.0 mg　M5Y9004A

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

薬物動態評価期間は 14 日間とした。プログラフ®カプセルを第 1～7 日まで 1 日 2 回投与し，第 8～14 日までは，直前まで投与していたプログラフ®カプセルの 1 日用量と同用量の MR4 カプセルを 1 日 1 回午前中に投与した。薬物動態評価期間中の MR4 カプセル最終投与を終了した患者は，長期安全性及び忍容性の検討のため，投与を継続した。

**評価基準**：

曝露量の指標となる主要薬物動態パラメータは，投与後 0～24 時間の $AUC_{0\text{-}24}$ とした。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ における幾何平均比の 90%CI について，プログラフ®カプセルと MR4 カプセルを比較した。その他の薬物動態パラメータとして，タクロリムスの最高全血中タクロリムス濃度（$C_{max}$）及び最低全血中タクロリムス濃度（トラフ濃度）（$C_{min}$）を設定した。

**統計手法**：

患者の人口統計学的及び他の基準値の特性については，以下の要約統計量を集計し，表にまとめた。

・治験開始前のプログラフ®カプセルの 1 日用量
・移植に関する情報（移植の種類及び移植後経過時間）
・患者のウイルス血清検査の結果

また，次の情報について集計し，表にまとめた。

・免疫抑制剤（ステロイド類及びミコフェノール酸モフェチル）の使用の有無
・高血圧，高脂血症及び糖尿病に対する治療薬の使用の有無

本試験の薬物動態評価期間中には有効性解析を行わなかったが，移植肝機能廃絶あるいは急性拒絶反応の発現頻度については集計した。

安全性については，有害事象，一般臨床試験の結果及びバイタルサインについて解析し，有害事象は MedDRA version 6.1 に従ってコード化した。治験開始前からみられる症状は前治療によるものとみなした。有害事象の発現頻度は MedDRA の器官別大分類別及び基本語別に集計した。臨床検査結果及びバイタルサインについては，要約統計量及び治験開始前からの変化量をプログラフ®カプセル薬物動態評価期間及び MR4 カプセル薬物動態評価期間のそれぞれについて算出した。薬物動態評価期間中の移植肝機能廃絶及び死亡を集計し，急性拒絶反応の発現頻度についても集計した。

プログラフ®カプセルと MR4 カプセルの薬物動態パラメータについては要約統計量を算出した。$C_{min}$（トラフ濃度）は薬物動態評価日の投与 24 時間後の全血中タクロリムス濃度を用いた。その他すべて試験日については，午前中の投与前全血中タクロリムス濃度のみをトラフ値とした。

曝露量の指標となる主要薬物動態パラメータは，$AUC_{0\text{-}24}$ とした。$AUC_{0\text{-}24}$ については，第 7 日（プログラフ®カプセル）及び第 14 日（MR4 カプセル）の値の要約統計量を記載した。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ については，プログラフ®カプセルと MR4 カプセル間で統計比較を行い，Schiurmann の 2 つの別個の片側検定法に類似した 90%CI により検討した。定常状態の定義をプログラフ®カプセルでは第 7 日，MR4 カプセルでは第 14 日とし，そのときの曝露量を算出した。$AUC_{0\text{-}24}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に完全に含まれる場合は，これら両製剤投与時の曝露量は同等であると判断した。用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$，$C_{max}$，及び用量補正後の $C_{max}$ についても同様の解析を行った。更に，$C_{min}$ 及び用量補正後の $C_{min}$ について，薬物動態評価日に得られたデータを用いて同様の解析を行った。

$t_{max}$については，第7日及び第14日の値の要約統計量を算出した。また，トラフ濃度（$C_{min}$）については第1，7，10，12，14日の値の要約統計量を算出した。トラフ濃度は，薬物動態評価日の投与24時間後の全血中タクロリムス濃度と定義した。その他すべて試験日については，午前中の投与前全血中タクロリムス濃度をトラフ値とした。

また，人種別及び性別による解析も行った。更に，主要薬物動態パラメータについて，タクロリムスの1日用量を共変量として用いた統計解析も行った。人種あるいは性別等のその他の共変量は，必要に応じて，副次的解析として統計モデルに含めた。

(1) 被験者の内訳

表 2.7.6.15-1 に被験者の内訳を示した。

表 2.7.6.15-1　被験者の内訳

| | 例数 |
|---|---|
| **解析対象集団** | |
| 登録例 | 19 (100.0%) |
| Full Analysis Set | 19 (100.0%) |
| 薬物動態解析対象 | 18 (94.7%) |
| トラフ濃度解析対象 | 18 (94.7%) |
| Per Protocol Set | 17 (89.5%) |
| **最終構成** | |
| 治験完了 | 18 (94.7%) |
| 治験中止 | 1 (5.3%) |

Full analysis set：プロトコルの規定に従って 1 回でもプログラフ®カプセル又は MR4 カプセルの投与を受けているすべての登録された被験者

薬物動態解析対象：プログラフ®カプセル，MR4 カプセル双方において $AUC_{0\text{-}24}$，$C_{max}$，及び $C_{min}$ 等の薬物動態パラメータが適切に算出されているすべての被験者

トラフ解析対象：プログラフ®カプセル又は MR4 カプセルのトラフ濃度が繰り返し測定されているすべての被験者

Per protocol set：プロトコル逸脱がないすべての薬物動態解析対象の被験者

(2) 人口統計学的特性

表 2.7.6.15-2 に人口統計学的特性を示した。本試験では，女性患者（13/19 例，68.4%）の方が男性患者（6/19 例，31.6%）よりも多く，白人患者（11/19 例，57.9%）の方が黒人患者（8/19 例，42.1%）よりもやや多かった。身長及び体重の平均値及び標準偏差（SD）は，FAS と薬物動態解析対象集団との間で同等であった。治験開始前のプログラフ®カプセルの 1 日用量の算術平均±SD は，FAS で 5.3 ± 3.19 mg，薬物動態解析対象集団で 5.3 ± 3.27 mg であった。また，年齢の平均±SD は FAS で 8.5 ± 2.29 歳であり，薬物動態解析対象集団と同等であった。思春期前の患者が大半（16/19 例，84.2%）を占め，Tanner Pubertal Assessment Scale に従って成人とみなされた患者はいなかった。

表 2.7.6.15-2　人口統計学的特性

| | Full Analysis Set (n=19) | 薬物動態解析集団 (n=18) |
|---|---|---|
| **性別** | | |
| 男性 | 6 (31.6%) | 5 (27.8%) |
| 女性 | 13 (68.4%) | 13 (72.2%) |
| **人種** | | |
| 白人 | 11 (57.9%) | 11 (61.1%) |
| 黒人 | 8 (42.1%) | 7 (38.9%) |
| **年齢（歳）** | | |
| 平均 ± SD | 8.5 ± 2.29 | 8.6 ± 2.28 |
| 中央値 | 9.0 | 9.0 |
| 最小値～最大値 | 5.0～13.0 | 5.0～13.0 |
| **身長 (cm)** | | |
| 平均 ± SD | 131.0 ± 15.65 | 132.1 ± 15.39 |
| 中央値 | 131.0 | 131.5 |
| 最小値～最大値 | 110.4～158.8 | 110.4～158.8 |
| **体重 (kg)** | | |
| 平均 ± SD | 32.9 ± 14.70 | 34.3 ± 13.85 |
| 中央値 | 30.8 | 31.3 |
| 最小値～最大値 | 8.5～62.2 | 18.5～62.2 |
| **ドナーの種類** | | |
| 生体肝 | 4 ( 21.1%) | 4 ( 22.2%) |
| 死体肝（部分） | 5 ( 26.3%) | 4 ( 22.2%) |
| 死体肝（全体） | 10 ( 52.6%) | 10 ( 55.6%) |
| **治験開始前のプログラフ®カプセル 1 日投与量 (mg)** | | |
| 平均 ± SD | 5.3 ± 3.19 | 5.3 ± 3.27 |
| 中央値 | 4.0 | 4.5 |
| 最小値～最大値 | 2.0～14.0 | 2.0～14.0 |

(3) 治験薬投与

表 2.7.6.15-3 に治験薬の 1 日投与量の推移を示した。プログラフ®カプセルと MR4 カプセルの 1 日用量（算術平均）は FAS と薬物動態解析対象集団との間で同程度であり，薬物動態評価期間中を通してほぼ一定であった。薬物動態解析対象集団では，プログラフ®カプセルの 1 日用量の算術平均±SD は第 1 日と第 7 日で変化しなかった（5.3 ± 3.27 mg/日）。プログラフ®カプセルから MR4 カプセルへの切り換えは同じ 1 日用量で行ったため，第 8 日の MR4 カプセルの平均±SD（5.3 ± 3.34 mg/日）は第 7 日のプログラフ®カプセルの平均±SD とほぼ同等であった。第 14 日の MR4 カプセルの 1 日用量は，第 7 日のプログラフ®カプセルの 1 日用量と比較してわずかに増加した（5.4 ± 3.40 mg/日）。

表 2.7.6.15-3　治験薬の 1 日用量（算術平均）

| | プログラフ®カプセル（mg/日） | | MR4 カプセル（mg/日） | |
|---|---|---|---|---|
| | 第 1 日† | 第 7 日 | 第 8 日‡ | 第 14 日 |
| **Full Analysis Set** | | | | |
| 例数 | 19 | 18 | 18 | 18 |
| 平均 ± SD | 5.3 ± 3.19 | 5.3 ± 3.27 | 5.3 ± 3.34 | 5.4 ± 3.40 |
| 中央値 | 4.0 | 4.5 | 4.5 | 4.5 |
| 最小値～最大値 | 2.0～14.0 | 2.0～14.0 | 1.0～14.0 | 2.0～14.0 |
| **薬物動態解析集団** | | | | |
| 例数 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 平均 ± SD | 5.3 ± 3.27 | 5.3 ± 3.27 | 5.3 ± 3.34 | 5.4 ± 3.40 |
| 中央値 | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.5 |
| 最小値～最大値 | 2.0～14.0 | 2.0～14.0 | 1.0～14.0 | 2.0～14.0 |

†：FAS において，第 1 日は n=19。

‡：第 8 日に症例番号 00190603 は不慮の誤投与により MR4 カプセル 1 mg を服用したが，翌日から 1:1 切り換えの用量（2 mg）に戻った。

表 2.7.6.15-4 に薬物動態評価期間中に用量が変更された症例数と変更回数を示した。薬物動態解析対象集団において，多くの症例（15/18 例，83.3%）で MR4 カプセルの用量が変更されなかった。MR4 カプセルの用量が変更された 3 例のうち，2 例が 1 回の変更であり，1 例が 2 回の変更であった。

表 2.7.6.15-4　薬物動態評価期間中の用量変更

| | Full Analysis Set 及び薬物動態解析対象集団 (n=18) |
|---|---|
| **用量を変更した症例数** | |
| 変更なし | 15 (83.3%) |
| 変更あり | 3 (16.7%) |
| **用量変更回数** | |
| 0 | 15 (83.3%) |
| 1 | 2 (11.1%) |
| 2 | 1 (5.6%) |
| **変更用量** | |
| 平均 ± SD | 0.2 ± 0.55 |
| 中央値 | 0.0 |
| 最小～最大 | 0.0～2.0 |

### (4) 薬物動態

#### 1) 薬物濃度の経時変化

第 7 日のプログラフ®カプセル投与後の全血中タクロリムス濃度は，夕方の投与後に初回ピークよりも小さい 2 回目のピークが認められた。第 7 日の投与開始時におけるタクロリムス濃度の平均±SD は 6.03 ± 3.95 ng/mL であり，投与 24 時間後では 5.90 ± 2.91 ng/mL であった。第 7 日の個々の患者における全血中タクロリムス濃度の最大値は 58.00 ng/mL（投与 1 時間後）であった（図 2.7.6.15-1）。

第 14 日の MR4 カプセル投与後の平均全血中タクロリムス濃度は，本剤の徐放特性が示唆された。第 14 日の投与開始時におけるタクロリムス濃度の平均±SD は 4.86 ± 1.88 ng/mL であ

り，投与 24 時間後では 5.36 ± 2.61 ng/mL であった。

平均全血中タクロリムス濃度はプログラフ®カプセル投与期間中に最大となった（第 7 日の投与 1 時間後）。この所見は，MR4 カプセル投与時と比較してプログラフ®カプセル投与時に $C_{max}$ が大きかったことと一致する。

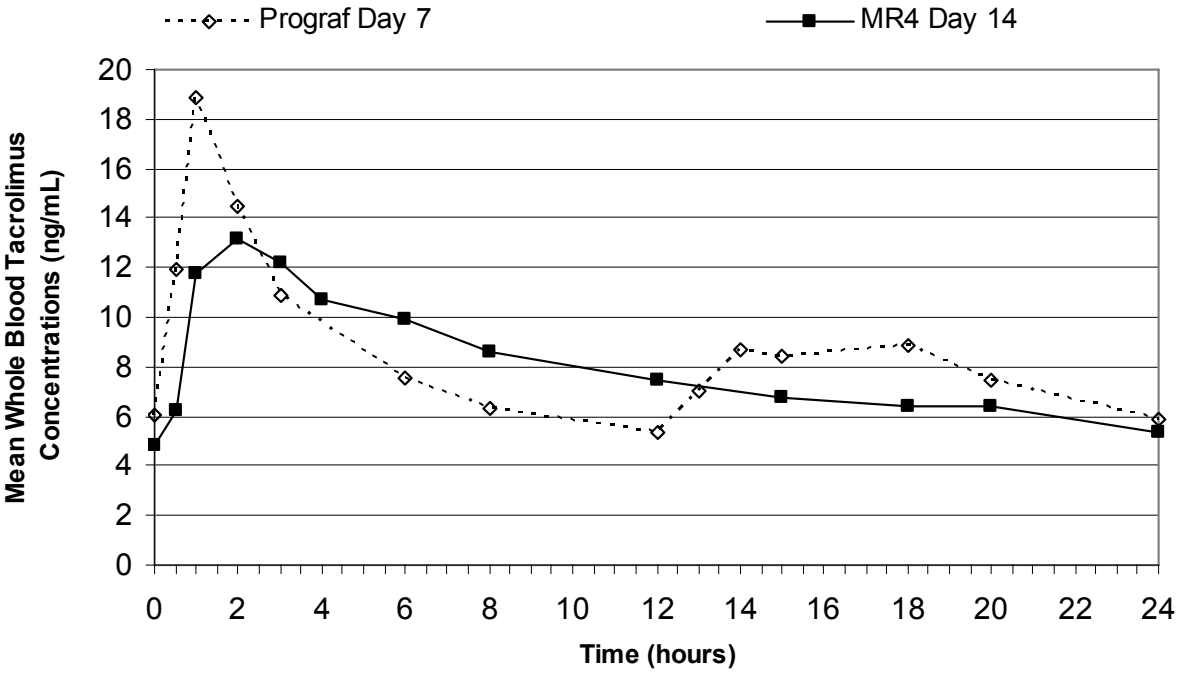



図 2.7.6.15-1　プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度推移

2) トラフ濃度

タクロリムスの両製剤について，薬物動態解析対象集団における平均トラフ濃度は 5.36～5.90 ng/mL の範囲であった。薬物動態解析対象集団の個々の患者において認められたトラフ濃度の最低値は 1.5 ng/mL（第 12 日）であり，最高値は 14.0 ng/mL（第 14 日）であった。薬物動態解析対象集団における全投与期間中の平均トラフ濃度の変動幅は，用量による補正前で 0.6 ng/mL 未満，用量による補正後に 0.2 ng/mL/mg 未満であった（図 2.7.6.15-2）。

薬物動態解析対象集団において，MR4 カプセル（第 14 日）及びプログラフ®カプセル（第 7 日）投与後の定常状態でのタクロリムス曝露量について統計解析を行った結果，$C_{min}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は，用量補正前で 82.6～102.2%，用量補正後で 81.7～100.7%となり，双方とも 80%～125%の範囲内に含まれた。PPS についても同様の結果が得られた。このことから，定常状態では MR4 カプセル投与時とプログラフ®カプセル投与時のトラフ濃度は同等であることが示された。また，これらのデータから，小児患者においてプログラフ®カプセルから MR4 カプセルへ切り換えた後も，現行のプログラフ®カプセルにおける血中濃度モニタリングシステムを適用できることが示された。

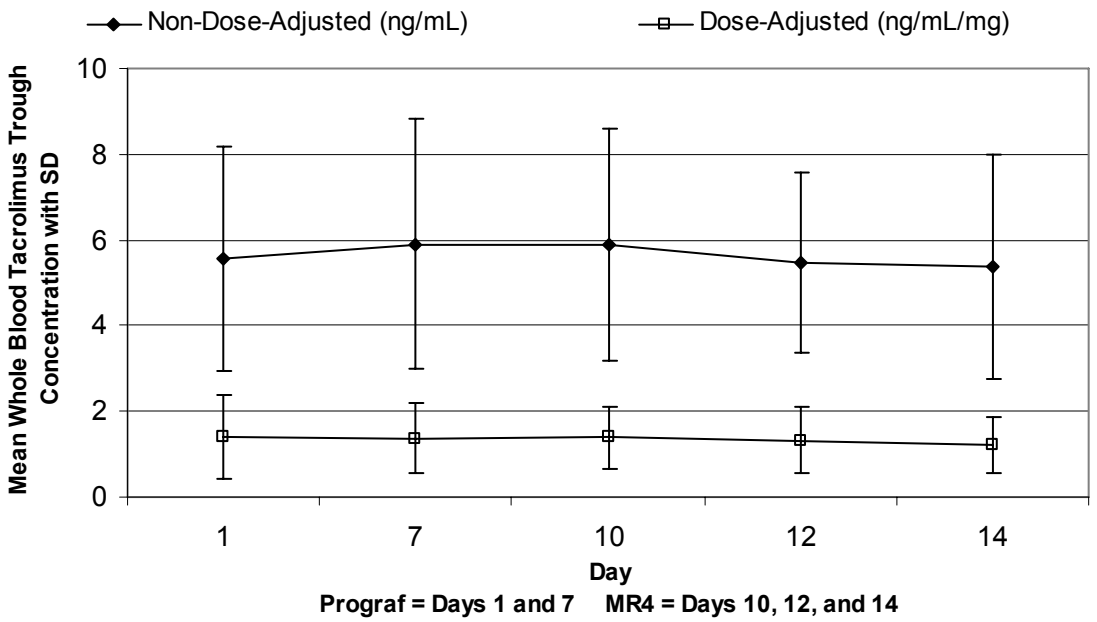



図 2.7.6.15-2 プログラフ®カプセル投与時（第 1，7 日）及び
MR4 カプセル投与時（第 10，12，14 日）のトラフ濃度並びに用量補正したトラフ濃度の推移

第 1，10，12 日のトラフ濃度は治験実施施設内で使用されている方法で測定された値。第 7 日及び第 14 日は LC/MS/MS 法において確認された測定値。
第 1，10，12 日のトラフ濃度は朝の投与前の値。第 7 日及び第 14 日は薬物動態測定日の投与後 24 時間の値。用量補正は全血中タクロリムス濃度を各患者の 1 日用量で除することにより求めた。
SD：標準偏差

### 3) 薬物動態パラメータ

$t_{max}$ の中央値はプログラフ®カプセルで 1.0 時間，MR4 カプセルで 2.0 時間であった。$C_{max}$ の平均値は MR4 カプセル（15.2 ng/mL）と比べてプログラフ®カプセル（20.7 ng/mL）の方が大きかった（表 2.7.6.15-5）。これらのデータにより，MR4 カプセルの徐放特性が示唆された。薬物動態パラメータの詳細な考察については以下に示した。

表 2.7.6.15-5　薬物動態パラメータの要約統計量

| | $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL) | $AUC_{0\text{-}24}$/用量 (ng·h/mL/mg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max}$/用量 (ng/mL/mg) | $C_{min}$ (ng/mL) | $C_{min}$/用量 (ng/mL/mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **第 7 日 プログラフ®カプセル (n=18)** | | | | | | |
| 平均 ± SD | 198.2 ± 99.2 | 44.6 ± 22.5 | 20.7 ± 13.3 | 4.3 ± 2.0 | 5.9 ± 2.9 | 1.37 ± 0.8 |
| 中央値 | 159.1 | 37.4 | 18.3 | 4.0 | 5.1 | 1.04 |
| 最小値 – 最大値 | 99.3～426.4 | 13.1～96.2 | 7.3～58.0 | 1.0～8.9 | 2.6～12.5 | 0.4～3.1 |
| **第 14 日 MR4 カプセル (n=18)** | | | | | | |
| 平均 ± SD | 193.0 ± 78.0 | 42.9 ± 18.1 | 15.2 ± 5.7 | 3.5 ± 1.7 | 5.3 ± 2.6 | 1.21 ± 0.64 |
| 中央値 | 157.0 | 39.3 | 13.4 | 3.3 | 4.8 | 1.09 |
| 最小値 – 最大値 | 128.2～386.2 | 14.0～79.6 | 7.2～24.9 | 0.84～7.35 | 2.2～14.0 | 0.37～2.74 |

SD：標準偏差

4) 定常状態における曝露量の比較

曝露の主要指標である $AUC_{0\text{-}24}$ について，薬物動態解析対象集団での定常状態における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は 90.8～112.1%であり，80%～125%の範囲内に含まれた（表 2.7.6.15-6）。したがって，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の定常状態における曝露量は同等と考えられた。用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI も 80%～125%の範囲内に含まれた。

表 2.7.6.15-6　定常状態のプログラフカプセル（第 7 日）と MR4 カプセル（第 14 日）の曝露量の比較

| パラメータ | MR4 カプセル 平均† | プログラフ® カプセル平均† | MR4/プログラフ® カプセル‡ | 90%CI‡ |
|---|---|---|---|---|
| **用量補正前の薬物動態データ (n=18)** | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng·h/mL） | 181.22 | 179.58 | 100.9 | 90.8～112.1 |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 14.24 | 17.43 | 81.7 | 69.7～95.8 |
| $C_{min}$（幾何平均, ng/mL） | 4.91 | 5.35 | 91.8 | 82.6～102.2 |
| **用量補正後の薬物動態データ (n=18)** | | | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng·h/mL/mg） | 39.29 | 39.42 | 99.7 | 90.1～110.3 |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 3.09 | 3.83 | 80.7 | 69.0～94.4 |
| $C_{min}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 1.07 | 1.17 | 90.7 | 81.7～100.7 |

†：平均は ANOVA により算出した，‡：百分率

定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ との相関係数は，第 7 日（プログラフ®カプセル投与時）において 0.94，第 14 日（MR4 カプセル投与時）において 0.90 であった（**表 2.7.6.15-7**）。したがって，プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの双方の投与期間において，トラフ濃度（$C_{min}$）と曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）との間の強い相関性が示された。

**表 2.7.6.15-7　定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ の関係**

| 治験薬 | 相関係数 | 回帰直線 |
|---|---|---|
| プログラフ®カプセル | 0.94 | $AUC_{0\text{-}24} = 31.949 \cdot C_{min} + 9.728$ |
| MR4 カプセル | 0.90 | $AUC_{0\text{-}24} = 26.759 \cdot C_{min} + 49.576$ |

### 5) 曝露量の人種間の比較

曝露量を示す主要指標 $AUC_{0\text{-}24}$ の定常状態における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は黒人と白人でそれぞれ 84.5～119.1 及び 86.9～118.1 であり，双方ともに 80%～125%の範囲内に含まれた。また，用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ の結果からも，人種によらず MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に含まれることが示された。これらのデータから，黒人と白人のいずれについても，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の定常状態における曝露量は同等と考えられた。

### 6) 曝露量の性別間比較

プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ を性別で比較した結果，$AUC_{0\text{-}24}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は女性で 96.2～117.5，男性で 63.0～123.4 であった。これらのデータから，女性患者では，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の定常状態における曝露量は同等と考えられた。一方，男性患者の 90%CI は 80%～125%の範囲内に含まれなかった。用量補正後の $AUC_{0\text{-}24}$ についても結果は同様であった。ただし，本解析に含められた男性患者は 5 例と少なかった。

### 7) 曝露量の 1 日用量（算術平均）を共変量として用いた比較

プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ をタクロリムスの 1 日用量を共変量として用いて比較した結果，$AUC_{0\text{-}24}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は 90.3～110.9%となり，80%～125%の範囲内に含まれた。このデータから，タクロリムスの 1 日用量を共変量として用いた場合，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の定常状態における曝露量は同等と考えられた。この結果はその他すべての解析結果と一致した。

(5) 有効性

薬物動態評価期間中，急性拒絶反応，肝機能障害，肝機能廃絶あるいは死亡は認められなかった。

(6) 安全性

1) 有害事象

表 2.7.6.15-8 に関連性に関わらず発現したすべての有害事象の一覧を示した。薬物動態評価期間中の有害事象の発現は少数であり，みられた有害事象の程度はすべて軽度から中等度であった。

プログラフ®カプセル投与期間中，2 例（症例番号 160 001 及び 160 002 ）において有害事象が発現した。症例番号 160 001 では第 5 日に爪剥離が発現し，第 14 日まで継続した。また，症例番号 160 002 では第 5 日に悪心及び嘔吐が発現し，薬物動態評価期間終了時まで継続した。

MR4 カプセル投与期間中，4 例（症例番号 160 003，160 004，160 005，160 006 ）において有害事象が発現した。症例番号 160 003 では，発熱，頭痛及び上気道感染が発現した。症例番号 160 004 では第 9 日に振戦が発現し，その後も継続した。症例番号 160 005 では第 19 日に蕁麻疹が発現した。症例番号 160 006 では第 14 日に挫傷及び嘔吐が発現した。

表 2.7.6.15-8 関連性に関わらず発現した有害事象

| MedDRA (Version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル<br>第 1 日～第 7 日<br>(n=19) | MR4 カプセル<br>第 8 日～第 14 日<br>(n=18) |
|---|---|---|
| **全有害事象** | | |
| 全有害事象 | 2 (10.5%) | 4 (22.2%) |
| **胃腸障害** | | |
| 悪心 | 1 (5.3%) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (5.3%) | 1 (5.6%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 発熱 | 0 | 1 (5.6%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| 上気道感染 | 0 | 1 (5.6%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | |
| 挫傷 | 0 | 1 (5.6%) |
| **神経系障害** | | |
| 頭痛 | 0 | 1 (5.6%) |
| 振戦 | 0 | 1 (5.6%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (5.6%) |
| **外科及び内科処置** | | |
| 抜爪 | 1 (5.3%) | 0 |

同一被験者に同じ分類される事象が複数件認められた場合，すべての件数が算出された。
全有害事象：有害事象が発現したすべての被験者の数

2) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

プログラフ®カプセル投与期間中に治験責任医師が治験薬との関連性が否定できない（「可能

性あり」,「多分あり」,「あり」）と判断した有害事象はなかった。

MR4 カプセル投与期間中には，2 例（症例番号 160 003 及び 160 004 ）において，治験薬との関連性が否定できないと治験責任医師が判断した有害事象が発現した。症例番号 160 003 では第 16 日に軽度の頭痛が発現し，治験薬との関連性は「多分あり」と判断された。更に第 13 日には発熱，第 8～10 日まで上気道感染，及び第 16 日にも上気道感染が発現し，その後も継続した。ただし，これら有害事象と治験薬との関連性は治験責任医師によって否定された。この患者は，頭痛に対してAcetaminophen，第16日の上気道感染（咳）に対してSalbutamolを服用した。その後，MR4 カプセルの用量変更を行うことなく頭痛は消失し，後遺症も認められなかった。症例番号 160 004 では振戦が発現し（治験責任医師の記録では第 9 日の投与 10 時間後），治験薬との関連性は「多分あり」と判断され，その後も持続した。振戦は軽度であり，MR4 カプセルの用量は変更されなかった。

3) 死亡

薬物動態評価期間中に死亡した患者はいなかった。

4) その他の重篤な有害事象

薬物動態評価期間中に重篤な有害事象を発現した患者はいなかった。

5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

薬物動態評価期間中に試験の中止に至った有害事象を発現した患者はいなかった。

6) 臨床検査

薬物動態評価期間中，全体的にヘモグロビン値，ヘマトクリット値及び血小板数が低下したが，これら低下の大半がプログラフ®カプセル投与期間中に認められたものであった。血液学的検査に関連する有害事象は認められず，また，これらの検査値には，治験開始前からの臨床的に有意な変動が認められなかった。

血液生化学検査に関連する有害事象は認められず，これらの検査値に臨床的に有意な変動は認められなかった。腎機能のパラメータである血清 BUN 値及びクレアチニン値は薬物動態評価期間中を通して安定しており，肝機能も安定していた。血清グルコース値についても異常は認められなかった。

脂質に関連する有害事象は認められず，これらの検査値には，治験開始前からの臨床的に有意な変動は認められなかった。

薬物動態評価期間中，$HbA_{1c}$ 値に異常は認められず，本試験の患者母集団に糖尿病患者がいないことが示された。

7) バイタルサイン

症例番号 160 003 では第 13 日に発熱がみられた。口腔温は第 12 日に 36.8℃, 第 14 日に 37.1℃

であった。この患者では，薬物動態評価期間中に上気道感染が認められており，治験責任医師により発熱と治験薬との関連性が否定された。この他に薬物動態評価期間中のバイタルサインに異常は認められず，臨床的に有意な変動はみられなかった。

**結論**：

本試験で得られた所見からは，プログラフ®カプセル投与時と MR4 カプセル投与時の曝露量は同程度であり，$C_{min}$ と曝露量との間には強い相関性が認められた。このことから，小児患者においてプログラフ®カプセルから MR4 カプセルへの切り換えた場合においても，現行のプログラフ®カプセルの血中濃度モニタリングが適用できることが示された。MR4 カプセル投与時にはプログラフ®カプセル投与時と比較して $C_{max}$ が小さかった。MR4 カプセルの安全性はプログラフ®カプセルと同程度であると考えられた。

## 2.7.6.16　第 II 相心移植切り換え試験［FG-506-15-02］【海外】 ····· 5.3.3.2-6

**標題**：

心移植術後安定期の患者において基礎免疫抑制療法をプログラフ®カプセルから MR4 カプセルに切り換えたときのタクロリムスの薬物動態，安全性，及び忍容性を検討する第 II 相非盲検多施設共同試験

**目的**：

プログラフ®カプセルによる免疫抑制療法から MR4 カプセルによる免疫抑制療法に切り換えた心移植術後安定期の患者におけるタクロリムスの薬物動態パラメータを，プログラフ®カプセルと MR4 カプセルの製剤間にて比較検討する。

**治験総括医師名**：

[redacted]

**治験責任医師名**：

[redacted]

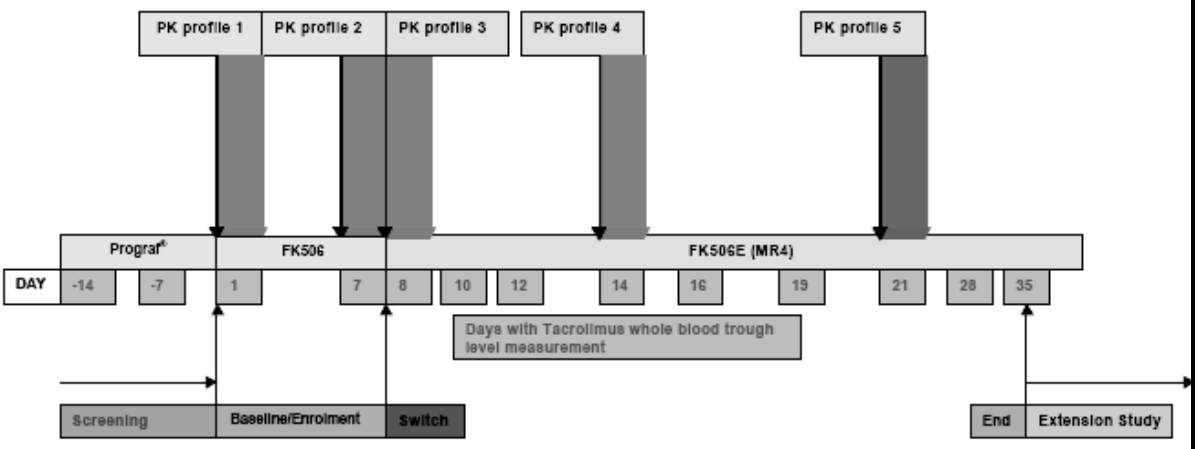
**治験実施施設**：

【米国】Cincinnati　【スペイン】Madrid（2 カ所）, Oviedo, Pamplona, Barcelona
【デンマーク】Aarhus　【オーストリア】Vienna　【カナダ】Ottawa, Edmonton, Montreala
【ドイツ】Hannover, Bad Oeynhausen　【フランス】Nantes　【ベルギー】Leuven
【英国】Manchester

| **治験期間**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 第 II 相 |

**試験方法**：

本試験は，非盲検多施設共同の第 II 相薬物動態比較試験であった。心移植術後 6 カ月以上経過して状態が安定しており，スクリーニング検査時にプログラフ®カプセルによる免疫抑制療法を実施中の成人患者を対象とした。



患者は，登録後の約 2 週間のスクリーニング期間中，市販プログラフ®カプセルを一定用量にて服薬し，全血中タクロリムストラフ濃度を治療上適切な範囲内に維持した。第 1 日には，市販プログラフ®カプセル 1 日 2 回投与を，治験薬としてのプログラフ®カプセル（FK506）1 日 2 回投与に切り換えた。第 8 日には同じ 1 日用量（算術平均）で MR4 カプセルの 1 日 1 回投与に切り換え，4 週間投与した。治験終了後，再同意を取得した上で，MR4 カプセルの投与を継続した。

24 時間の薬物動態検討は合計 5 回実施し，うち 4 回を定常状態下（定義：「薬物動態検討前の少なくとも 3 日間一定用量を投与することで定常状態に達する」）で実施した。採血の実施日は，プログラフ®カプセル投与時の定常状態下では第 1 日及び第 7 日の 2 回，MR4 カプセル投与時の定常状態下では第 14 日及び第 21 日の 2 回であり，いずれも午前中に実施した。定常状態以外の測定日として第 8 日（MR4 カプセル投与初日）にも採血を実施した。第 1 日と第 7 日の採血時期は，投与前，投与後 0.5，1，2，3，6，8，12，13，14，15，18，20，24 時間であり，第 8 日，第 14 日，第 21 日は，投与前及び投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，15，18，20，24 時間であった。

安全性は，発現した有害事象，一般臨床検査，理学的検査の結果及びバイタルサインに基づいて評価した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」「判定不能」の 6 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」「判定不能」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

**目標被験者数**：

計画時の目標例数は 60 例であったが，薬物動態解析対象集団として適切な例数を確保するため治験実施計画書を改訂し，75 例に再設定した。

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

1) 18 歳～65 歳の患者
2) 妊娠の可能性のある女性で，治験参加前の血清妊娠検査で陰性であること及び治験期間中の避妊に同意している患者
3) 治験参加時より 6 カ月以上前に心臓移植を受けた患者
4) プログラフ®カプセルによる基礎免疫抑制療法を実施中である患者
5) 全血中タクロリムストラフ濃度が安定しており（スクリーニング検査期間中に異なる[6 日以上間隔を空けた]2 期で測定した値が 5 ng/mL～15 ng/mL），臨床的に安定した状態にあると治験責任医師が判断した患者
6) 本治験の目的及びリスクを理解しており，治験参加に関して文書にて同意した患者

**除外基準**

1) 皮膚の非転移性基底細胞癌及び扁平上皮癌の成功治療例を除く悪性腫瘍の合併又は 5 年以

内の既往を持つ患者
2) 治療を要する全身感染症患者
3) タクロリムスの吸収に影響を与える可能性のある高度の下痢，嘔吐，消化性潰瘍，胃腸障害を合併する患者
4) 治験参加時より 3 カ月以内に急性拒絶反応が認められた患者
5) 慢性拒絶が認められている患者
6) 膠李組織学的検査により肝硬変が認められた患者
7) 治験参加時の 28 日間以内に肝酵素（ALT，AST，総ビリルビン）が著しく上昇（基準値上限の 3 倍以上）している患者
8) 血清クレアチニンが 200 μmol/L を超える患者
9) 左心室駆出率（LVEF）が 30%未満の患者
10) 補助人工心臓を利用している患者
11) 薬物乱用者，精神的に不安定な者，治験責任医師とのコミュニケーションが困難と判断された患者
12) 治験参加時の 28 日間以内に他の治験に参加した患者，又は他の治験薬を使用した患者
13) 治験参加時の 28 日間以内に未承認薬を使用した患者
14) 妊娠中又は授乳中の患者
15) HIV 陽性の患者

**用量及び投与方法**：

第 1 日～第 7 日はプログラフ®カプセルを 1 日 2 回（約 12 時間間隔，朝夕各 1 回）投与した。第 1 日のプログラフ®カプセルの 1 日用量（算術平均）は，スクリーニング検査期間中に一定用量で服薬していた市販プログラフ®カプセルの 1 日用量と同量とした。

第 8 日以降は，MR4 カプセルを 1 日 1 回朝に投与した。MR4 カプセルの 1 日用量は，第 7 日に一定用量で服薬していたプログラフ®カプセルの 1 日用量と同量とした。

MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの 1 日用量は，治験責任医師が必要と判断した場合に限り変更を可能としたが，全血中タクロリムストラフ濃度は 5 ng/mL～15 ng/mL 以内で維持することとした。

プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルは水分（できる限り水）とともに，空腹時，又は食事の 1 時間以上前か 2～3 時間後に服用することとした。

**治験薬のロット番号**：

MR4 カプセル 0.5 mg：M0Y3002B
MR4 カプセル 1 mg：M1Y3001A
MR4 カプセル 5 mg：M5Y9007A

**併用する免疫抑制剤**：

治験参加時にプログラフ®カプセルと併用していたすべての免疫抑制剤（例：ミコフェノール酸モフェチル，アザチオプリン，ステロイド類）は，臨床上の理由から用量変更が必要と認められない限り，試験期間を通じて一定用量にて維持することとした。
治験薬以外の剤型でのタクロリムス及びラパマイシンの使用は禁止した。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

治験薬投与期間は，2 週間のスクリーニング検査期間含め最長で 7 週間。この間，計 11 回の来院日を設定。治験期間を通じて，全員がタクロリムスを服薬した。

**評価基準**：

**主要評価項目**

プログラフ®カプセルの 1 日 2 回投与又は MR4 カプセルの 1 日 1 回投与による定常状態下のタクロリムスの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）。

**副次評価項目**

$C_{max}$，$t_{max}$，$C_{12}$ 又は $C_{24}$（$C_{min}$）の測定，有害事象発現率，臨床検査項目，バイタルサイン。

**統計手法**：

安全性の解析対象には FAS を用い，薬物動態の解析には，薬物動態解析対象集団及び拡大薬物動態解析対象集団を用いた。要約統計量としては，原則として，症例数，平均値，標準偏差，連続型変数に対する中央値，最小値，及び最大値を算出した。カテゴリー変数については，頻度及び必要に応じてパーセンテージを求めた。

薬物動態パラメータは，24 時間にわたり経時的に測定した全血中タクロリムス濃度をもとにノンコンパートメントモデルを用いて算出した。薬物動態パラメータの比較において幾何平均比の両側 90%CI が 80%～125%の範囲内であることを同等の目安と定義した。

統計的比較を行うにあたり，拡大薬物動態解析対象集団のうち用量変更のあった患者については，第 1 日時点での用量（mg/kg）あたりの値に補正した。

### (1) 被験者の内訳

表 2.7.6.16-1 に被験者の内訳を示した。

89 例を登録しスクリーニングした結果, 治験薬としてのタクロリムスを 1 回でも服薬した 85 例を FAS に採用した。FAS 症例のうち, 5 回の薬物動態パラメータのすべてが評価可能であり, 治験実施計画書中の薬物動態関連項目からの大幅な逸脱がない患者は計 45 例であった（薬物動態解析対象集団）。

本治験では，薬物動態検討前の少なくとも 3 日間一定用量を投与することで定常状態に達すると定義した。この定義による定常状態が未達であるが，5 回の薬物動態パラメータのすべてが評価可能な症例 14 例を追加し，59 例を拡大 PK 解析対象集団とした。

表 2.7.6.16-1　被験者の内訳

| | |
|---|---|
| スクリーニング検査を受けた被験者 | 89 (100%) |
| FAS | 85 (95.5%) |
| 拡大 PK 解析対象集団 | 59 (66.3%) |
| 薬物動態解析対象集団 | 45 (50.6%) |

### (2) 人口統計学的特性

表 2.7.6.16-2 に主要な人口統計学的特性を示した。薬物動態解析対象集団においては 39/45 例（86.7%）が男性であり，総平均年齢は 54.0 歳（最小値～最大値：30 歳～65 歳）であった。用量変更があった症例を含む拡大 PK 解析対象集団においては 50/59 例（84.7%）が男性であり，総平均年齢は 51.9 歳（最小値～最大値:23 歳～65 歳）であった。FAS においては 69/85 例（81.2%）が男性であり，総平均年齢は 51.2 歳（最小値～最大値：23 歳～65 歳）であった。患者の大半が白人であった。

表 2.7.6.16-2　人口統計学的特性

| | **薬物動態解析対象集団 (n=45) 例数 (%)** | **拡大 PK 解析対象集団 (n=59) 例数 (%)** | **Full Analysis Set (n=85) 例数 (%)** |
|---|---|---|---|
| 男性 | 39 (86.7) | 50 (84.7) | 69 (81.2) |
| 女性 | 6 (13.3) | 9 (15.3) | 16 (18.8) |
| 年齢（歳）† | 54.0 (30～65) | 51.9 (23～65) | 51.2 (23～65) |
| 身長 (cm)† | 170.5 (151～188) | 170.2 (151～188) | 170.1 (151～188) |
| 体重 (kg)† | 85.7 (61～135) | 82.7 (46～135) | 82.1 (46～135) |
| 白人 | 41 (91.1) | 55 (93.2) | 79 (92.9) |
| 黒人 | 4 ( 8.9) | 4 ( 6.8) | 6 ( 7.1) |
| ウイルス感染状況‡: | | | |
| B 型肝炎陽性 | 1/40 ( 2.5) | 2/53 ( 3.8) | 2/76 ( 2.6) |
| 抗 C 型肝炎陽性 | 1/38 (2.6) | 1/51 ( 2.0) | 2/75 ( 2.7) |
| サイトメガロウイルス陽性 | 20/40 (50.0) | 27/53 (50.9) | 43/78 (55.1) |
| Epstein Barr virus 陽性 | 30/33 (90.9) | 35/40 (87.5) | 51/62 (82.3) |
| 糖代謝異常 | 13 (28.9) | 15 (25.4) | 23 (27.1) |

†：平均（最小値～最大値），‡：全症例の確認はされていない

(3) 治験薬投与

表 2.7.6.16-3 にタクロリムスの 1 日用量（算術平均，体重換算値）を示した。薬物動態解析対象集団については，投与前日から薬物動態検討の最終日までほぼ変更がなく，平均 1 日用量は約 0.060 mg/kg/日であった。最終の採血完了後は 5/45 例（11.1%）に対して増量があり，内訳は，増量 1 回が 4 例，増量 2 回が 1 例であった。

拡大 PK 解析対象集団については，プログラフ®カプセルの平均 1 日用量は約 0.065 mg/kg/日であり，MR4 カプセルへの切り換え後は，第 21 日までに 0.069 mg/kg/日へ増量された。MR4 カプセルの投与期間中に用量が調整された患者は 18/59 例（30.5%）であり，増量が 17 例，減量が 1 例であった。

FAS 症例については，MR4 カプセルの 1 日用量の範囲は 1.0 mg/日～24.0 mg/日であった（体重換算値 : 0.0102 mg/kg/日～0.2632 mg/kg/日）。MR4 カプセルの投与期間中に用量が調整された患者は 27/82 例（32.9%）であった。

表 2.7.6.16-3　薬物動態解析対象集団におけるタクロリムスの 1 日用量
（算術平均，体重換算値）

| | 薬物動態解析対象集団 | | 拡大 PK 解析対象集団 | | Full Analysis Set | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | 1 日用量 (mg/kg) | n | 1 日用量 (mg/kg) | n | 1 日用量 (mg/kg) |
| 市販プログラフ®カプセル | | | | | | |
| スクリーニング検査時 | 44 | 0.0621 ± 0.0338 | 58 | 0.0662 ± 0.0401 | 83 | 0.0694 ± 0.0463 |
| 投与前日 | 45 | 0.0605 ± 0.0341 | 59 | 0.0648 ± 0.0400 | 85 | 0.0681 ± 0.0463 |
| プログラフ®カプセル(治験薬) | | | | | | |
| 第 1 回来院日/第 1 日 | 45 | 0.0605 ± 0.0341 | 59 | 0.0648 ± 0.0400 | 85 | 0.0681 ± 0.0465 |
| 第 2 回来院日/第 7 日 | 45 | 0.0600 ± 0.0336 | 59 | 0.0647 ± 0.0396 | 82 | 0.0682 ± 0.0469 |
| MR4 カプセル | | | | | | |
| 第 3 回来院日/第 8 日 | 45 | 0.0605 ± 0.0341 | 59 | 0.0652 ± 0.0401 | 82 | 0.0680 ± 0.0471 |
| 第 6 回来院日/第 14 日 | 45 | 0.0604 ± 0.0341 | 59 | 0.0674 ± 0.0438 | 81 | 0.0697 ± 0.0493 |
| 第 9 回来院日/第 21 日 | 45 | 0.0598 ± 0.0328 | 59 | 0.0690 ± 0.0442 | 81 | 0.0713 ± 0.0495 |
| 第 11 回来院日/第 35 日 | | | | | 81 | 0.0736 ± 0.0506 |

(4) 薬物動態

プログラフ®カプセル投与時，及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の時間推移を図 2.7.6.16-1 に示した。第 1 日と第 7 日のプログラフ®カプセル投与時にはいずれも投与後 2 時間にピークが認められるが，朝投与に比べ夕方投与の方が低かった。第 8 日，第 14 日，第 21 日の MR4 カプセル投与時はプログラフ®カプセルに比べピークが低く，吸収時間の遅延が認められており，徐放製剤の特性を示した。

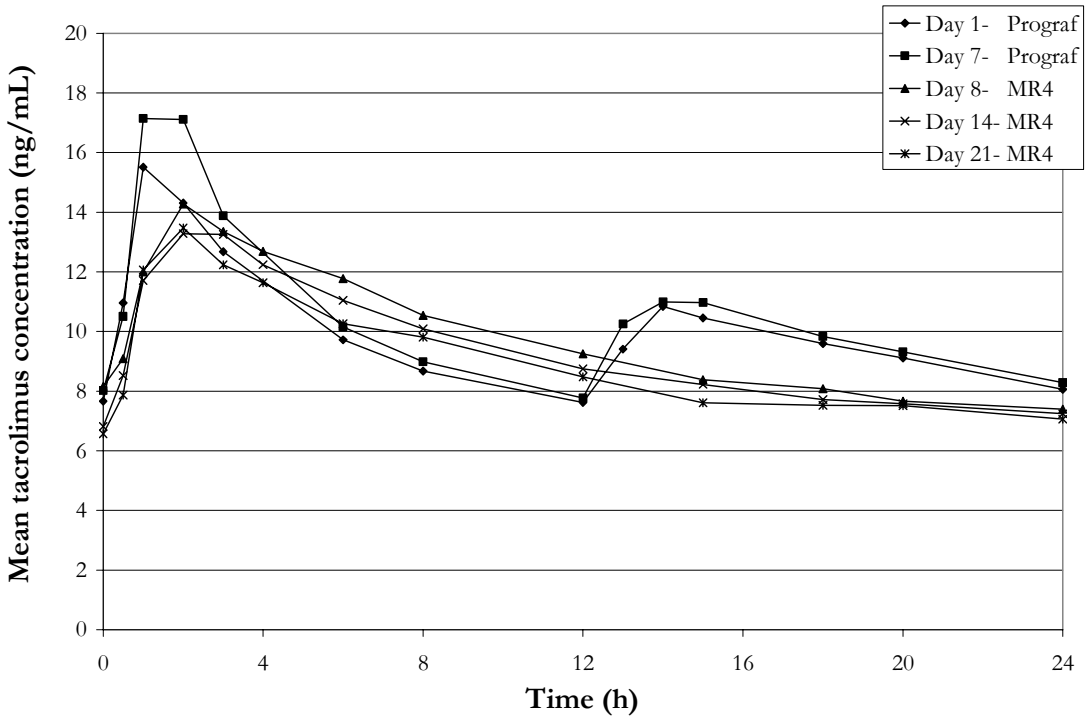



**図 2.7.6.16-1　プログラフ®カプセル投与時及び MR4 カプセル投与時における全血中タクロリムス濃度の時間推移（薬物動態解析対象集団）**

**表 2.7.6.16-4** に薬物動態パラメータの比較に関する統計解析結果を示した。薬物動態解析対象集団（n=45）におけるタクロリムスの $AUC_{0\text{-}24}$ について，プログラフ®カプセルと MR4 カプセルでは類似した結果が得られ，$AUC_{0\text{-}24}$ に対する MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は，同等の範囲である 80%～125%に含まれていた。

**表 2.7.6.16-4　薬物動態パラメータの比較に関する統計解析結果（薬物動態解析対象集団）**

| パラメータ | MR4 カプセル | プログラフ® カプセル | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル比 (90%CI)‡ |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng.h/mL） | 219.77 | 242.86 | 90.5% (86.4～94.6) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng.h/mL） | 210.33 | 232.50 | 90.5% (86.8～94.3) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 14.75 | 18.57 | 79.4% (73.0～85.9) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 14.04 | 17.33 | 81.0% (76.3～86.0) |
| $C_{24}$（算術平均, ng/mL） | 7.15 | 8.17 | 87.4% (82.9～92.0) |
| $C_{24}$（幾何平均, ng/mL） | 6.75 | 7.77 | 86.9% (82.6～91.4) |

2 期での定常状態下の平均値（プログラフ®カプセル：第 1 日と第 7 日，MR4 カプセル：第 14 日と第 21 日）。
‡：百分率

**図 2.7.6.16-2** に MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{24}$ の関係を示した。MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルのいずれにおいても，$AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{24}$ はよく相関していた（MR4 カプセル：r=0.94，プログラフ®カプセル：r=0.91）。両製剤における回帰直線の傾きも同様であった。

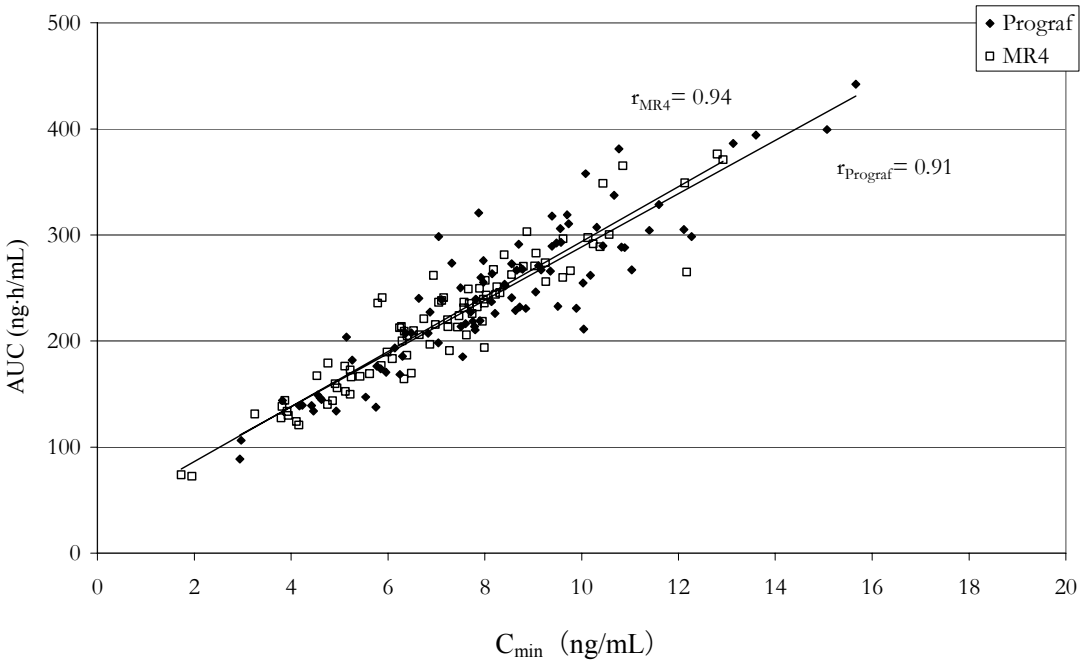



**図 2.7.6.16-2　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の AUC0-24 と C24 の関係**

MR4: y = 25.937x + 34.387; プログラフ®: y = 25.135x + 37.421

$AUC_{0\text{-}24}$についての個体間変動及び個体内変動は，MR4 カプセルとプログラフ®カプセルで同程度であった（**表 2.7.6.16-5**）。

**表 2.7.6.16-5　$AUC_{0\text{-}24}$についての個体間変動及び個体内変動**

| | MR4 カプセル | | | | プログラフ®カプセル | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 個体間 | | 個体内 | | 個体間 | | 個体内 | |
| パラメータ | 分散 | CV | 分散 | CV | 分散 | CV | 分散 | CV |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (幾何平均) | 0.096 | 0.318 | 0.024 | 0.156 | 0.094 | 0.314 | 0.026 | 0.162 |

薬物動態解析対象集団

分散=ln($CV^2$+1)を用いて算出した変動係数（CV）

用量変更があった症例を含む拡大 PK 解析対象集団においては，用量補正なし及び用量による補正値の両方について解析した（**表 2.7.6.16-6**）。用量による補正後のタクロリムスの $AUC_{0\text{-}24}$ 値のいずれについても MR4 カプセルとプログラフ®カプセルは類似しており，$AUC_{0\text{-}24}$ に対する MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は，同等の範囲である 80%～125%に含まれていた。

表 2.7.6.16-6　薬物動態パラメータの比較に関する統計解析結果（拡大 PK 解析対象集団）

A) 用量による補正前の値

| パラメータ | MR4 カプセル | プログラフ® カプセル | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル 比 (90%CI)‡ |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng·h/mL） | 220.49 | 238.80 | 92.3% (88.4～96.5) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng·h/mL） | 212.02 | 228.56 | 92.8% (89.0～96.7) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 15.27 | 18.32 | 83.3% (76.9～90.1) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 14.48 | 16.90 | 85.7% (80.5～91.2) |
| $C_{24}$（算術平均, ng/mL） | 7.04 | 8.07 | 87.3% (83.1～91.8) |
| $C_{24}$（幾何平均, ng/mL） | 6.70 | 7.69 | 87.2% (83.1～91.4) |

B) 用量による補正後の値†

| パラメータ | MR4 カプセル | プログラフ® カプセル | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル 比 (90%CI)‡ |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng.h/mL/(mg/kg)） | 210.30 | 237.78 | 88.4% (85.0～92.4) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng.h/mL/(mg/kg)） | 200.96 | 226.97 | 88.5% (85.2～92.0) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL/(mg/kg)） | 14.51 | 18.26 | 79.5% (73.7～85.9) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL/(mg/kg)） | 13.73 | 16.78 | 81.8% (77.5～86.4) |
| $C_{24}$（算術平均, ng/mL/(mg/kg)） | 6.73 | 8.03 | 83.7% (79.7～88.3) |
| $C_{24}$（幾何平均, ng/mL/(mg/kg)） | 6.35 | 7.63 | 83.2% (79.2～87.4) |

2 期での定常状態下の平均値（プログラフ®カプセル：第 1 日と第 7 日，MR4 カプセル：第 14 日と第 21 日）。
自然対数値は常数に変換した上で表示した。‡：百分率
†：用量変更のあった症例については，第 1 日以前の時点での投与量（mg/kg）あたりの値に補正した。

### (5) 有効性

本試験中，急性拒絶反応，死亡，及び心臓機能の廃絶は認められなかった。

### (6) 安全性

1) 有害事象

表 2.7.6.16-7 に治験薬との関連性に関わらず発現した高頻度の有害事象を示した。プログラフ®カプセル投与時には 10/85 例（11.8%）に 10 件の有害事象がみられた。MR4 投与時には 22/82 例（26.8%）に 32 件の有害事象がみられた。プログラフ®カプセル投与時に比べ MR4 カプセル投与時に多くの有害事象がみられたが，これはプログラフ®カプセルの投与期間が 1 週間であるのに対し，MR4 カプセルの投与期間が 4 週間であることに起因すると考えられた。

表 2.7.6.16-7　関連性に関わらず発現した高頻度の有害事象（Full Analysis Set）

| **MedDRA**<br>**器官別大分類**<br>高位語<br>*基本語* | **プログラフ®カプセル (n=85)**<br>**例数 (%)** | **件数** | **MR4 カプセル (n=82)**<br>**例数 (%)** | **件数** |
|---|---|---|---|---|
| **胃腸障害** | **0** | **0** | **7 (8.5)** | **11** |
| 下痢（感染症を除く） | 0 | 0 | 3 (3.7) | 3 |
| *下痢* | 0 | 0 | 3 (3.7) | 3 |
| 消化不良徴候及び症状 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| *消化不良* | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| 悪心及び嘔吐症状 | 0 | 0 | 3 (3.7) | 5 |
| *悪心* | 0 | 0 | 3 (3.7) | 3 |
| *嘔吐* | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| **全身障害及び投与局所様態** | **0** | **0** | **2 (2.4)** | **2** |
| **感染症及び寄生虫症** | **0** | **0** | **8 (9.8)** | **8** |
| 腹部及び消化管感染 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| *胃腸炎* | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 4 (4.9) | 4 |
| *鼻咽頭炎* | 0 | 0 | 3 (3.7) | 3 |
| **代謝及び栄養障害** | **3 (3.5)** | **3** | **0** | **0** |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | **0** | **0** | **4 (4.9)** | **4** |
| 筋関連徴候及び症状 NEC | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| **神経系障害** | **1 (1.2)** | **1** | **2 (2.4)** | **2** |
| 頭痛 NEC | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| *頭痛* | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| **精神障害** | **0** | **0** | **2 (2.4)** | **2** |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | **1 (1.2)** | **1** | **2 (2.4)** | **2** |
| 咳嗽及び関連症状 | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| *咳嗽* | 0 | 0 | 2 (2.4) | 2 |
| **血管障害** | **2 (2.4)** | **2** | **0** | **0** |
| 高血圧性障害 NEC | 2 (2.4) | 2 | 0 | 0 |
| *高血圧* | 2 (2.4) | 2 | 0 | 0 |

発現率 2.4%以上の有害事象についてのみ表示した。

2) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

**表 2.7.6.16-8** に治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧を示した。治験薬との関連性が否定できない有害事象は，いずれも 1 例にみられた事象であった。

表 2.7.6.16-8　治験薬との関連性が否定できない有害事象の一覧（Full Analysis Set）

| **MedDRA**<br>**器官別大分類**<br>高位語<br>*基本語* | **プログラフ®カプセル (n=85)** | | **MR4 カプセル (n=82)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **例数 (%)** | **件数** | **例数 (%)** | **件数** |
| **胃腸障害** | **0** | **0** | **2 (2.4)** | **3** |
| 消化不良徴候及び症状 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| *消化不良* | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| 悪心及び嘔吐症状 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 2 |
| *悪心* | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| *嘔吐* | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| **感染症及び寄生虫症** | **0** | **0** | **1 (1.2)** | **1** |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| *尿路感染* | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| **代謝及び栄養障害** | **1 (1.2)** | **1** | **0** | **0** |
| 高血糖 NEC | 1 (1.2) | 1 | 0 | 0 |
| *高血糖* | 1 (1.2) | 1 | 0 | 0 |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | **0** | **0** | **1 (1.2)** | **1** |
| 筋関連徴候及び症状 NEC | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| *夜間痙攣* | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| **神経系障害** | **0** | **0** | **1 (1.2)** | **1** |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| *頭痛* | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| **精神障害** | **0** | **0** | **1 (1.2)** | **1** |
| 不安症状 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| *不安症状* | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| **腎及び尿路障害** | **0** | **0** | **1 (1.2)** | **1** |
| 腎不全及び腎機能障害 | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |
| *腎機能障害* | 0 | 0 | 1 (1.2) | 1 |

治験薬との関連性が否定できない事象：治験責任医師に「あり」「多分あり」「可能性あり」「不明」と判断された事象。

3) 死亡

死亡例はなかった。

4) その他の重篤な有害事象

スクリーニング検査期間中の市販プログラフ®カプセル投与後の重篤な有害事象として腸管閉塞 1 件がみられた。当該事象は治験薬投与 25 日前に発現し，被験者が入院したために重篤有害事象と判定された。治験薬投与 22 日前に自発的に回復した。治験薬との関連性は「なし」と判定された。当被験者はその後有害事象もなく治験を完了した。

5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

6) 臨床検査

臨床検査項目において問題となる所見は認められなかった。血清クレアチニン及びクレアチ

ニンクリアランスは治験期間を通じて安定していた。血糖値も治験期間を通じて安定していた。

**結論：**

安定期の心移植患者において, 同じ 1 日用量で切り換えた後のタクロリムスの曝露量は, MR4 カプセルとプログラフ®カプセルで同等と考えられた。両製剤の全血中タクロリムストラフ濃度も類似しており，両製剤ともに AUC とよく相関していた。

MR4 カプセルとプログラフ®カプセルの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）が同等と考えられたこと，また，両製剤ともに $C_{min}$ と $AUC_{0\text{-}24}$ が強く相関していたことから，プログラフ®カプセルの 1 日 2 回投与を実施中である患者は，1 日 1 回投与の MR4 カプセルへ同じ 1 日用量で問題なく切り換えられることが判明した。

安定期の心移植患者における今回の切り換え試験期間を通じて，プログラフ®カプセル及び MR4 カプセルの安全性プロファイルはほぼ同じであった。

## 2.7.6.17　第 II 相プライマリー腎移植試験［FG-506E-12-01］【海外】 ····· 5.3.3.2-7

**標題**：

プログラフ®カプセル又は MR4 カプセルにて免疫抑制療法を実施する新規の腎移植患者を対象としたタクロリムス薬物動態比較試験

**目的**：

新規の腎移植後患者において，MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの初回投与後及び定常状態下におけるタクロリムスの薬物動態（PK）パラメータを検討及び比較する。

有効性及び安全性データを収集する。

**治験責任医師名**：

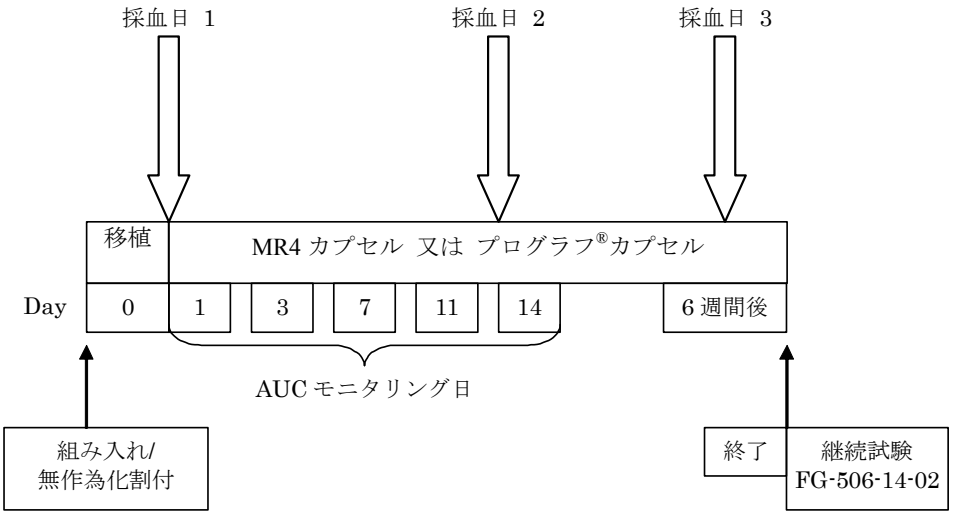
[redacted]

**治験実施施設**：

【ベルギー】Brussels（2 カ所）, Leuven　【イタリア】Padova, Rome, Bologna　【フランス】Nantes
【スイス】Zurich　【オーストラリア】Sydney, Woodville, Melbourne
【ドイツ】Munich, Regenburg, Berlin, Essen　【スペイン】Barcelona（2 カ所），Madrid
【ポーランド】Szczecin, Bydgoszcz

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 第 II 相 |

**試験方法**：




本試験は，新規の腎移植患者を対象にした非盲検多施設共同第 II 相薬物動態比較試験であった。

移植患者を 2 群に無作為化割付けし，MR4 カプセル又はプログラフ®カプセルのいずれかによる免疫抑制療法を実施した。被験者は，移植当日（第 0 日），投与開始日（第 1 日），第 3，7，

11，14 日及び 4 週間後，6 週間後の 8 回来院することとした。試験期間中に 24 時間の薬物動態検討用の採血を 3 回実施し，実施時点の内訳は以下のとおりであった。

1 回目：タクロリムスの初回投与後

2 回目：移植後 14 日後（定常状態下：+7 日をタイムウィンドウとして設定した）

3 回目：移植後第 6 週（定常状態下：±7 日をタイムウィンドウとして設定した）

採血時点は，いずれの実施日においても，投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，12.5，13，14，15，16，18，20，24 時間であった。タクロリムスのトラフ濃度のモニタリングは，移植後 2 週間は毎日，その後は 1 週間ごとの来院日に実施した。採血回数を限定した AUC のモニタリングを第 1，3，7，11，14 日及び投与量変更の判断に必要なときに実施した。AUC のモニタリングのための採血時点は，投与前，投与後 2，4，8，12 時間であった。

有効性は，拒絶反応発現率，腎機能廃絶発現率，患者生存率に基づいて評価した。急性拒絶反応は「生検で確認したもの」と「疑診」に分け，生検で確認した急性拒絶反応については，更に以下の 3 種に分類した。

自発的回復：　タクロリムス又は MMF の用量変更の有無に拘わらず，ステロイド類，抗体及びその他の薬の新規追加併用又は増量することがない。

ステロイド感受性：タクロリムス又は MMF の用量変更の有無に拘わらず，ステロイド類の新規追加併用又は増量のみによって回復する。

ステロイド抵抗性：タクロリムス又は MMF の用量変更の有無に拘わらず，ステロイド類による回復がみられなかった場合，拒絶反応後最初の処置として，ステロイド類ではなく抗体による治療のみを選択した場合も含まれる。

安全性は，有害事象，臨床検査及びバイタルサインに基づいて評価した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」「判定なし」の 6 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

**目標被験者数**：

3 回の薬物動態の評価が可能な症例（32 例以上）を確保することを目的として，計画時の目標症例数を 80 例（40 例／1 群）とした。

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

1) 18 歳～65 歳の男性患者又は女性患者
2) 妊娠の可能性のある女性で，組み入れ前の血清妊娠検査で陰性であること及び治験期間中の避妊に同意している患者
3) 末期腎臓病患者であり，腎移植候補として適切な患者（免疫学的理由により 1 年以内に臓器を廃絶した患者を除く）
4) 血液の ABO 型が適合する 5～65 歳の死体腎ドナー又は生体腎ドナー（HLA 非適合）より腎移植を受けた患者

5) 本治験のリスクを理解し，治験参加に関して文書による同意が得られた患者

<u>除外基準</u>

1) 既存抗体検査において免疫学上のリスクが過去 6 カ月間で 50%を超える患者, 又は過去に受けた臓器の寿命が免疫学上の理由により 1 年未満である患者
2) 心停止したドナーより移植を受けた患者
3) ドナー腎の冷阻血時間が 40 時間を越える場合
4) 腎以外の移植を受けた経験があるか現在受けている患者
5) タクロリムスの投与が禁忌である患者
6) 皮膚の非転移性基底細胞癌及び扁平上皮癌の成功治療例を除く悪性腫瘍の合併又は 5 年以内の既往を持つ患者
7) 治療を必要とする全身感染症患者
8) タクロリムスの吸収に影響を与える可能性のある高度の下痢，嘔吐，消化性潰瘍，胃腸障害を合併する患者
9) 重要な肝臓病があり，治験参加の 28 日間以内に ALT，AST，又は総ビリルビンが基準値の上限 3 倍を超える患者
10) 肝硬変患者
11) 糖尿病患者
12) 薬物乱用者，統合失調症患者，治験責任医師とのコミュニケーションが困難と判断された患者
13) 治験参加の 28 日間以内に他の治験に参加した患者，又は治験薬を服用した患者
14) 治験参加の 28 日間以内に未承認薬を服用した患者
15) 妊娠中又は授乳中の患者
16) HBV，HCV，又は HIV 陽性の患者（ドナーも含む）
17) 治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない患者

**用量及び投与方法**：

MR4 カプセル群及びプログラフ®カプセル群ともに, タクロリムスの初回推奨経口用量は 0.20 mg/kg/日であった。

MR4 カプセルの初回投与は, 移植翌日の朝に実施する再灌流から 24 時間以内に行った。以降, MR4 カプセルは 1 日 1 回朝に経口投与した。

プログラフ®カプセルの初回 1 日用量は 2 回に分けて（0.10 mg/kg を 1 日 2 回 ; 約 12 時間間隔で朝夕各 1 回投与），移植翌日の朝に実施する再灌流から 24 時間以内に投与開始することとした。以降，プログラフ®カプセルは 1 日 2 回経口投与した。

MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルは水分（できる限り水）とともに，空腹時，又は食事の 1 時間以上前か 2～3 時間後に服用することとした。カプセルの嚥下ができない患者には，経鼻胃チューブにて MR4 カプセル又はプログラフ®カプセルの内容物を投与した。

タクロリムスの用量は，全血中タクロリムス濃度のモニタリング（AUC 測定）の結果に基づき，臨床症状によって調節した。全血中タクロリムスの目標トラフ濃度は，移植後第 1 日～第 14 日が 10 ng/mL～20 ng/mL，移植後第 15 日～第 6 週が 5 ng/mL～15 ng/mL であった。

**被験薬のロット番号**：

【MR4 カプセル】0.5 mg：M0Y3002B
1 mg：M1Y3001A
5 mg：M5Y9007A

**併用する免疫抑制剤**：

メチルプレドニゾロン（又はこれと同等の薬剤）500 mg～1000 mg を，再灌流前に静脈内急速投与した。2 回目の静注は，タクロリムス（MR4 カプセル又はプログラフ®カプセル）の初回投与と同時に 125 mg～250 mg にて実施した。プレドニゾン（又はこれと同等の薬剤）の経口投与については，試験開始後 1 カ月間の推奨用量を 15 mg/日～20 mg/日とし，その後は暫時減量することとした。

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は，初回投与量 2 g/日で開始し，第 14 日以降は，安定した臨床状態にある患者に対しては投与量を 1 g/日に減量した。

抗 CD25 抗体は各施設の慣行によって使用可とした。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

治験薬投与期間は最長で 6 週間（±7 日）。この間，計 8 回の来院日を設定。試験期間を通じて全員が MR4 カプセル又はプログラフ®カプセルを服薬した。

**評価基準**：

<u>主要評価項目</u>

移植後第 1 日，第 14 日，第 6 週のタクロリムスの全身曝露（$AUC_{0\text{-}24}$：投与後 24 時間までの血中タクロリムス濃度－時間曲線下面積）。

<u>副次評価項目</u>

$C_{max}$，$t_{max}$，$C_{12}$ 又は $C_{24}$（$C_{min}$）の測定，生検で確認した急性拒絶反応の発現率及び発現までに要した時間，拒絶反応の発現頻度，生検で確認した急性拒絶反応のグレード，患者生存率及び臓器の生存率，有害事象の発現率。

**統計手法**：

有効性及び安全性の解析には FAS を用い，薬物動態の解析には薬物動態解析対象集団を用いた。要約統計量としては，原則として，症例数，平均値，標準偏差，連続変数に対する中央値，最小値，及び最大値を算出した。カテゴリー変数については，頻度及び必要に応じてパーセンテージを求めた。

薬物動態パラメータは，24 時間にわたり経時的に測定した全血中タクロリムス濃度をもとにノンコンパートメントモデル解析により算出した。薬物動態パラメータの比較においては，幾何平均比の両側 90%CI が 80%～125%の範囲内であることを同等の目安と定義した。

### (1) 被験者の内訳

**表 2.7.6.17-1** に被験者の内訳を示した。

最終的に計 122 例（MR4 群：63 例，プログラフ®群：59 例）が登録された（**表 2.7.6.17-1**）。3 例は治験薬が投与されなかったため，Full Analysis Set（FAS）は 119 例（MR4 群：60 例，プログラフ®群：59 例）となった。薬物動態評価には，治験薬投与をすべて完了し，3 回の薬物動態が評価可能であり，治験実施計画書中の薬物動態関連項目からの逸脱がない 66 例（MR4 群：34 例，プログラフ®群：32 例）を採用した。

**表 2.7.6.17-1　解析対象集団**

| | MR4 カプセル<br>例数　(%) | プログラフ®カプセル<br>例数　(%) | 合計<br>例数　(%) |
|---|---|---|---|
| 無作為化割付けされた被験者 | 63 | 59 | 122 |
| 投薬を受けなかった被験者 | 3　(4.8) | 0 | 3　(2.5) |
| Full Analysis Set† | 60　(95.2) | 59　(100.0) | 119　(97.5) |
| 薬物動態解析対象集団‡ | 34　(54.0) | 32　( 54.2) | 66　(54.1) |

†：1 回でも治験薬が投与された被験者

‡：3 回の薬物動態が評価可能であり，治験実施計画書中の薬物動態関連項目からの大幅な逸脱がない被験者

**表 2.7.6.17-2** に中止例の内訳を表示した。中止理由は MR4 群とプログラフ®群でほぼ同様であった。治験期間中の死亡はなかった。

**表 2.7.6.17-2　症例の構成**

| | MR4 カプセル<br>(n=60)<br>例数　(%) | プログラフ®カプセル<br>(n=59)<br>例数　(%) | 合計<br>(n=119)<br>例数　(%) |
|---|---|---|---|
| **試験完了数** | **47　(78.3)** | **45　(76.3)** | **92　(77.3)** |
| **死亡例** | **0** | **0** | **0** |
| **中止例** | **13　(21.7)** | **14　(23.7)** | **27　(22.7)** |
| 有害事象 | 2　( 3.3) | 1　( 1.7) | 3　( 2.5) |
| 同意の撤回 | 1　( 1.7) | 2　( 3.4) | 3　( 2.5) |
| プロトコル不遵守 | 0 | 1　( 1.7) | 1　( 0.8) |
| 併用療法違反 | 1　( 1.7) | 2　( 3.4) | 3　( 2.5) |
| その他 | 9　(15.0) | 8　(13.6) | 17　(14.3) |

### (2) 人口統計学的特性

薬物動態解析対象集団において，プログラフ®群では MR4 群に比べて男性患者が多かった（p=0.015，$\chi^2$ 検定）が，他の人口統計学的特性については両群で類似していた。FAS においても，プログラフ®群の男性患者が MR4 群より多かった点を除いて，人口統計学的特性において

両群は類似していた。患者の大半は白人男性であった（**表 2.7.6.17-3**，**表 2.7.6.17-4**）。

**表 2.7.6.17-3　人口統計学的特性（薬物動態解析対象）**

| | MR4 カプセル (n=34) 被験者数 (%) | プログラフ®カプセル (n=32) 被験者数 (%) |
|---|---|---|
| 男性 | 18 (52.9)‡ | 26 (81.3) |
| 女性 | 16 (47.1) | 6 (18.8) |
| 年齢（歳）† | 44.3 (22～58) | 43.3 (21～65) |
| 身長 (cm)† | 167.7 (149～193) | 170.2 (155～183) |
| 体重 (kg)† | 70.4 (42～115) | 71.2 (46～100) |
| 白人 | 33 (97.1) | 32 (100) |
| 黒人 | 0 | 0 |
| アジア人 | 0 | 0 |
| その他 | 1 ( 2.9) | 0 |
| 糖代謝異常 | 1 ( 2.9) | 0 |

†：平均値（最小値～最大値），‡：p=0.015（$\chi^2$ 検定）

**表 2.7.6.17-4　人口統計学的特性（FAS）**

| | MR4 カプセル (n=60) 被験者数 (%) | プログラフ®カプセル (n=59) 被験者数 (%) |
|---|---|---|
| 男性 | 34 (56.7)‡ | 44 (74.6) |
| 女性 | 26 (43.3) | 15 (25.4) |
| 年齢（歳）† | 44.0 (19～66) | 43.6 (21～65) |
| 身長 (cm)† | 169.3 (149～193) | 168.9 (148～184) |
| 体重 (kg)† | 70.2 (41～115) | 69.3 (40～100) |
| 白人 | 58 (96.7) | 59 (100) |
| 黒人 | 0 | 0 |
| アジア人 | 0 | 0 |
| その他 | 2 ( 3.3) | 0 |
| 糖代謝異常 | 1 ( 1.7) | 1 ( 1.7) |

†：平均値（最小値～最大値），‡：p=0.040（$\chi^2$ 検定）

また，**表 2.7.6.17-5** にドナーの人口統計学的特性を示した。ドナーの人口統計学的特性と冷阻血時間は，MR4 群とプログラフ®群ともに類似していた。

表 2.7.6.17-5　ドナーの人口統計学的特性と冷阻血時間（FAS）

| | MR4 カプセル (n=60) | | プログラフ®カプセル (n=59) | |
|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 例数 | (%) |
| ドナーの年齢（歳）† | 41.7 | (12～64) | 41.9 | (13～65) |
| 男性 | 34 | (56.7) | 34 | (57.6) |
| 女性 | 26 | (43.3) | 25 | (42.4) |
| 死体腎 | 58 | (96.7) | 57 | (96.6) |
| 生体腎 | 2 | (3.3) | 2 | (3.4) |
| 冷阻血時間（時間）† | 15.9 | (3.0～35.2)§ | 15.8 | (2.9～33.9)‡ |
| 温阻血時間（時間）† | 0.6 | (0.3～1.4)§ | 0.6 | (0.2～1.1)‡ |

†：平均（最小値～最大値），‡：評価臓器数 50 例，§：評価臓器数 52 例

### (3) 治験薬投与

試験期間を通じて，MR4 群及びプログラフ®群ではいずれも 1 日用量（算術平均）に大幅な変更はなく，移植後 7 日間は類似した用量であったが，それ以降は，MR4 カプセルの 1 日用量の方がプログラフ®カプセルに比べてやや高かった。

薬物動態解析対象集団における 1 日用量は，MR4 カプセルで第 1 日が 0.189 mg/kg，第 6 週が 0.175 mg/kg，プログラフ®カプセルで第 1 日が 0.185 mg/kg，第 6 週が 0.164 mg/kg であった（**表 2.7.6.17-6**）。

表 2.7.6.17-6　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの 1 日用量（算術平均値±SD）

| 来院／投与日 | n | MR4 カプセル (mg/kg) | n | プログラフ®カプセル (mg/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 第 1 回来院／第 0 日 | 0 | 0 | 2 | 0.191, 0.193† |
| 第 2 回来院／第 1 日 | 34 | 0.189 ± 0.010 | 32 | 0.185 ± 0.024 |
| 第 3 回来院／第 3 日 | 34 | 0.177 ± 0.030 | 32 | 0.180 ± 0.039 |
| 第 4 回来院／第 7 日 | 34 | 0.175 ± 0.038 | 32 | 0.177 ± 0.046 |
| 第 5 回来院／第 11 日 | 34 | 0.195 ± 0.044 | 32 | 0.186 ± 0.051 |
| 第 6 回来院／第 14 日 | 34 | 0.203 ± 0.046 | 32 | 0.190 ± 0.063 |
| 第 7 回来院／4 週間後 | 34 | 0.192 ± 0.055 | 32 | 0.169 ± 0.058 |
| 第 8 回来院／6 週間後 | 34 | 0.175 ± 0.057 | 32 | 0.164 ± 0.065 |

†：個別の値，薬物動態解析対象集団

また，本試験並びにその継続試験におけるプロトコールで定められた来院日（visit）を基にした 12 カ月までの投与量推移を**表 2.7.6.17-7** 及び**図 2.7.6.17-1** に示した。なお，本試験においても，6 週目以降はプログラフ®群のデータは収集しておらず，MR4 群の結果のみを示した。

投与量に関しては，6 週目までは MR4 群及びプログラフ®群ではいずれも 1 日用量に大幅な変更はなく，製剤間で類似した用量であった。6 週目以降 MR4 群の用量は徐々に減量されていった。

表 2.7.6.17-7　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの 1 日用量*（FAS）

| 来院／投与日 | 測定例数 | MR4 カプセル（n=60） | 測定例数 | プログラフ®カプセル（n=59） |
|---|---|---|---|---|
| 第 1 回来院／第 0 日 | 1 | 0.410 | 2 | 0.192 ± 0.001 |
| 第 2 回来院／第 1 日 | 59 | 0.191 ± 0.010 | 58 | 0.186 ± 0.025 |
| 第 3 回来院／第 3 日 | 59 | 0.181 ± 0.032 | 53 | 0.186 ± 0.047 |
| 第 4 回来院／第 7 日 | 58 | 0.183 ± 0.046 | 53 | 0.180 ± 0.069 |
| 第 5 回来院／第 11 日 | 54 | 0.199 ±0.050 | 53 | 0.189 ± 0.074 |
| 第 6 回来院／第 14 日 | 52 | 0.206 ± 0.055 | 49 | 0.196 ± 0.073 |
| 第 7 回来院／4 週間後 | 49 | 0.198 ± 0.072 | 49 | 0.170 ± 0.067 |
| 第 8 回来院／6 週間後† | 47 | 0.176 ± 0.071 | 45 | 0.163 ± 0.070 |
| | 継続試験（n=47） | | | |
| 1～3 カ月 | 47 | 0.147 ± 0.072 | | |
| 4～6 カ月 | 47 | 0.120 ± 0.060 | | |
| 7～9 カ月 | 46 | 0.108 ± 0.054 | | |
| 10～12 カ月 | 44 | 0.103 ± 0.055 | | |

*：算術平均 ± SD（mg/kg）

†：完了者のみ

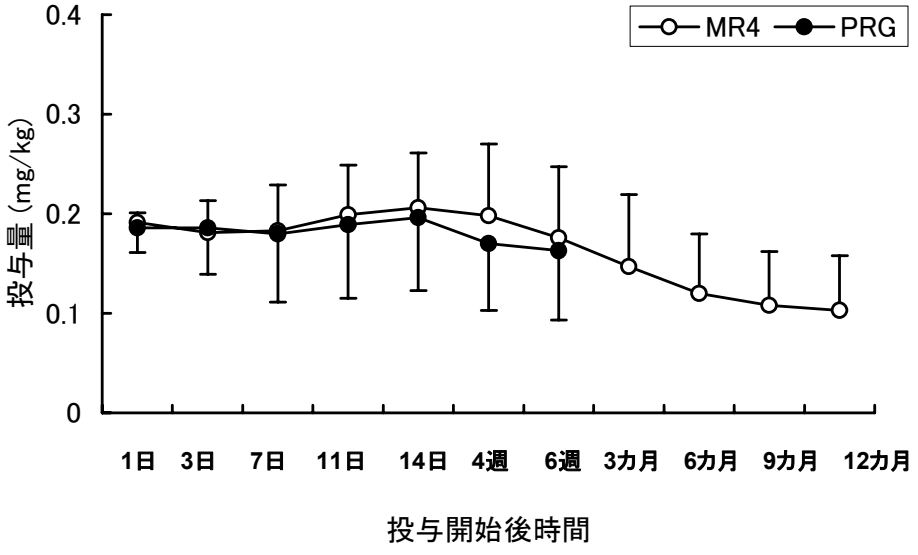



図 2.7.6.17-1　1 日投与量推移（継続投与期間含む，FAS）

(4) 薬物動態

図 2.7.6.17-2，図 2.7.6.17-3，図 2.7.6.17-4 にプログラフ®カプセル投与時及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の時間推移を示した。

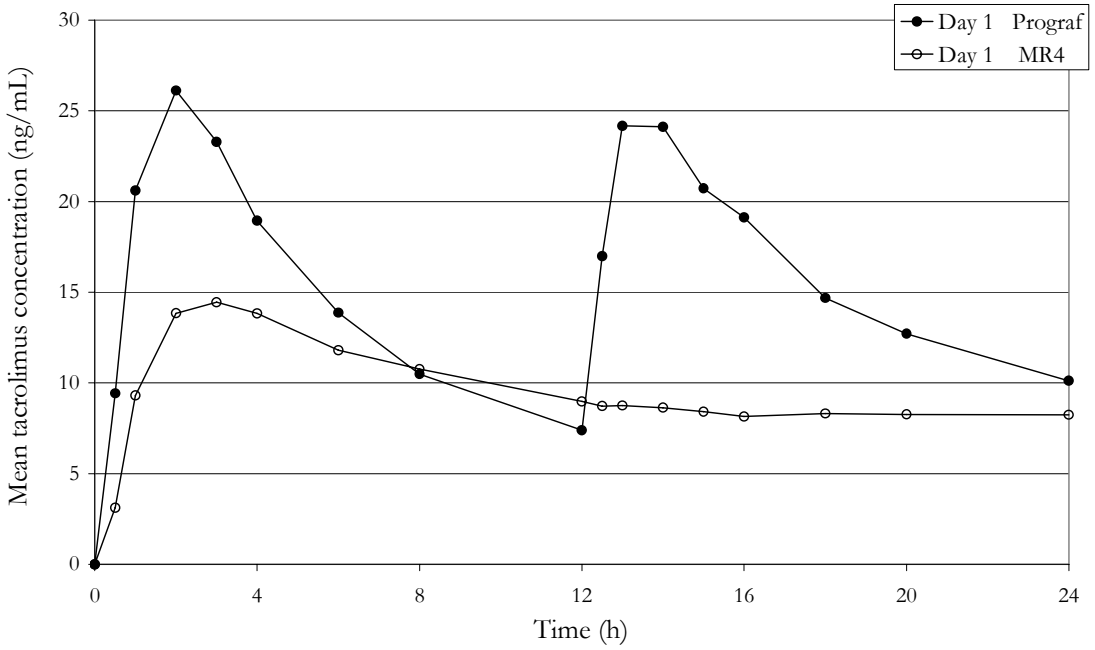



図 2.7.6.17-2　第 1 日のプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の時間推移

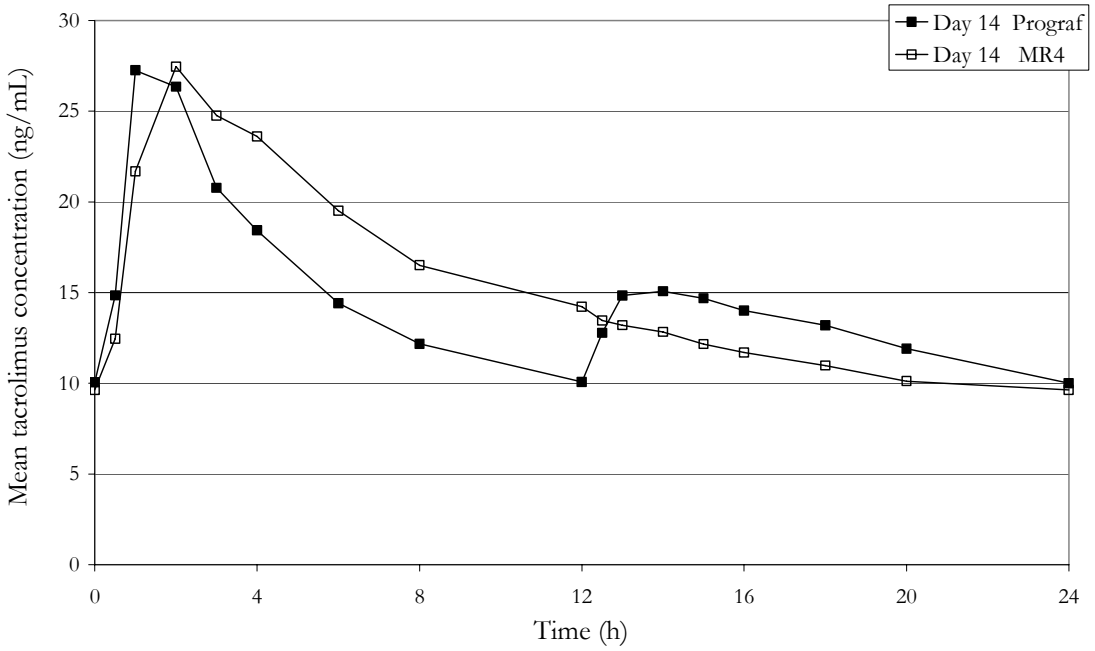



図 2.7.6.17-3　第 14 日のプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の時間推移

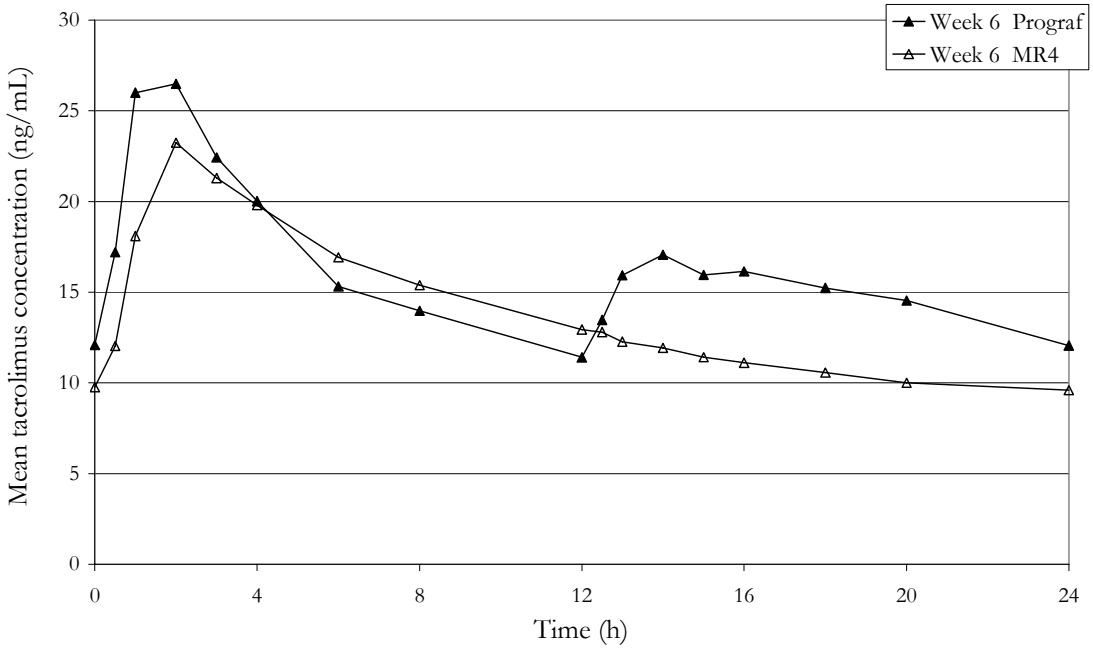



図 2.7.6.17-4　6 週間後のプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の
全血中タクロリムス濃度の時間推移

表 2.7.6.17-8 にプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の薬物動態パラメータの統計解析結果を示した。第 1 日の 1 日用量（算術平均）は MR4 カプセル 0.189 mg/kg，プログラフ®カプセル 0.185 mg/kg であったが，$AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均は MR4 群の方がプログラフ®群に比べて約 32%低かった。第 14 日と第 6 週の $AUC_{0\text{-}24}$ は MR4 群とプログラフ®群は類似しており，第 14 日の $AUC_{0\text{-}24}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は同等性の目安である 80%～125%の範囲内であった。第 6 週における信頼区間の下限は 78.7%であり，80%～125%の範囲からわずかに外れていた。

表 2.7.6.17-8　プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の薬物動態パラメータの比較

| 第 1 日<br>薬物動態パラメータ | 平均値 | | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル<br>比（90%CI） |
|---|---|---|---|
| | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL/mg） | 231.91 | 361.49 | 64.2% (45.2～83.1) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL/mg） | 210.43 | 311.21 | 67.6% (54.9～83.3) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL/mg） | 18.24 | 34.16 | 53.4% (40.0～66.7) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 16.82 | 31.25 | 53.8% (45.1～64.2) |
| $C_{24}$（算術平均, ng/mL/mg） | 8.25 | 10.12 | 81.5% (56.9～106.0) |
| $C_{24}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 6.94 | 8.14 | 85.2% (65.3～111.1) |

1 日用量（第 1 日，算術平均）：MR4 群=0.189 mg/kg，プログラフ®群=0.185 mg/kg

| 第 14 日<br>薬物動態パラメータ | 平均値 | | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル<br>比（90%CI） |
|---|---|---|---|
| | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL/mg） | 363.93 | 343.69 | 105.9% (93.8～118.0) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL/mg） | 350.36 | 327.34 | 107.0% (94.3～121.4) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL/mg） | 29.87 | 31.74 | 94.1% (79.6～108.6) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 28.42 | 29.06 | 97.8% (83.5～114.6) |
| $C_{24}$（算術平均, ng/mL/mg） | 9.64 | 10.02 | 96.2% (83.3～109.1) |
| $C_{24}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 9.04 | 9.52 | 94.9% (81.9～110.1) |

1 日用量（第 14 日，算術平均）：MR4 群=0.203 mg/kg，プログラフ®群=0.190 mg/kg

| 第 6 週<br>薬物動態パラメータ | 平均値 | | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル<br>比（90%CI） |
|---|---|---|---|
| | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL/mg） | 331.49 | 382.60 | 86.6% (72.2～101.1) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL/mg） | 320.23 | 359.50 | 89.1% (78.7～100.9) |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL/mg） | 26.38 | 33.04 | 79.8% (66.8～92.9) |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 25.29 | 30.86 | 81.9% (71.3～94.2) |
| $C_{24}$（算術平均, ng/mL/mg） | 9.60 | 12.06 | 79.6% (63.8～95.3) |
| $C_{24}$（幾何平均, ng/mL/mg） | 9.17 | 11.22 | 81.8% (71.2～93.9) |

1 日投与量（第 6 週，算術平均）：MR4 群=0.175 mg/kg，プログラフ®群=0.164 mg/kg
薬物動態解析対象集団

$AUC_{0\text{-}24}$ を投与量（0.1 mg/kg に補正した用量）で補正して比較した（表 2.7.6.17-9）。$AUC_{0\text{-}24}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比は，第 14 日と第 6 週においてそれぞれ 98.0%及び 82.4%であった。

表 2.7.6.17-9　投与量による補正後のプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の曝露量の比較

| | 平均値 | | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル |
|---|---|---|---|
| | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル | 幾何平均比（90%CI） |
| 第 1 日　薬物動態パラメータ | | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL/mg） | 122.27 | 196.34 | 62.3% (43.7～80.8) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL/mg） | 111.57 | 169.98 | 65.6% (53.6～80.4) |
| 第 14 日　薬物動態パラメータ | | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL/mg） | 192.18 | 194.96 | 98.6% (82.5～114.6) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL/mg） | 177.80 | 181.49 | 98.0% (83.1～115.4) |
| 第 6 週　薬物動態パラメータ | | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL/mg） | 215.58 | 260.71 | 82.7% (63.5～101.9) |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL/mg） | 194.75 | 236.40 | 82.4% (68.8～98.7) |

薬物動態解析対象集団

**図 2.7.6.17-5** に MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ の関係を示した。MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルのいずれにおいても，$AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ とはよく相関していた（MR4 カプセル：r=0.83，プログラフ®カプセル：r=0.94）。

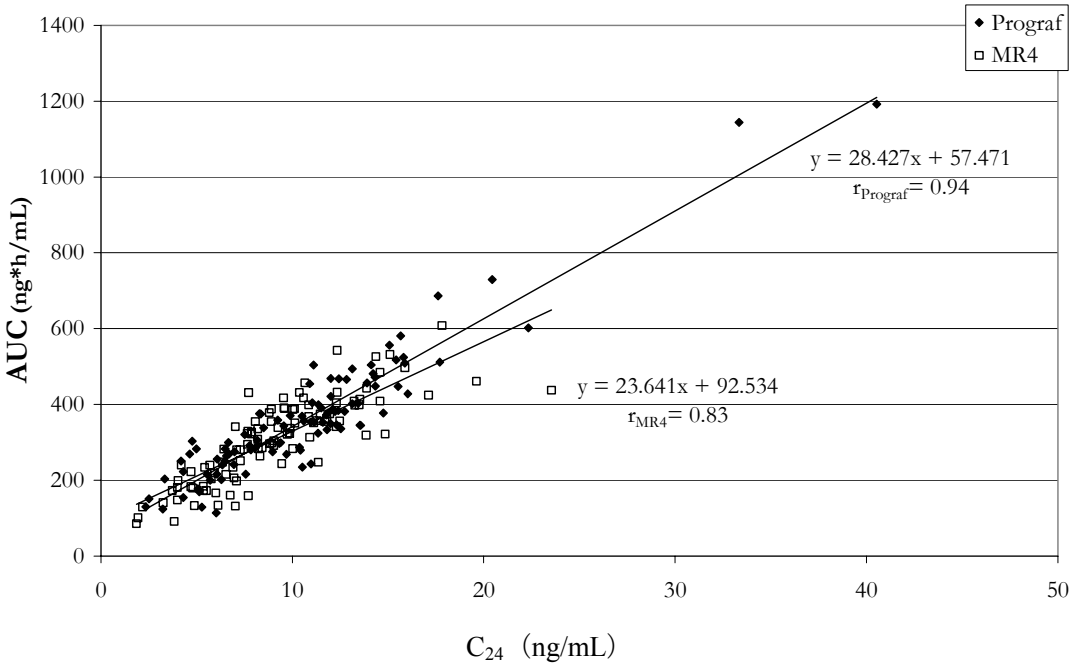



図 2.7.6.17-5　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{24}$ の関係（薬物動態解析対象集団）

トラフ濃度は両群でほぼ同程度であった。6 週目以降 MR4 群のトラフ濃度は用量の減量に伴い緩やかに減少した。

また，投与時期別のトラフ濃度と 1 日用量（mg/kg）の関係を**表 2.7.6.17-10** 及び**図 2.7.6.17-6** に示した。初回 1 日用量は 0.20 mg/kg を推奨しており，第 3 日の個体間での用量のバラツキは比較的小さかったが，トラフ濃度は MR4 群とプログラフ®群のいずれもバラツキが大きかった。第 7 日以降は個体間での用量のバラツキが大きくなったが，トラフ濃度のバラツキは小さくなった。6 週目までの MR4 群とプログラフ®群のトラフ濃度と 1 日用量（mg/kg）の関係は概ね類似していた。

**表 2.7.6.17-10　全血中タクロリムストラフ濃度*の推移（FAS）**

| 来院／投与日 | 測定例数 | MR4 カプセル（n=60） | 測定例数 | プログラフ®カプセル（n=59） |
|---|---|---|---|---|
| 第 1 回来院／第 0 日 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第 2 回来院／第 1 日 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第 3 回来院／第 3 日 | 49 | 14.5 ± 6.6 | 41 | 15.7 ± 8.6 |
| 第 4 回来院／第 7 日 | 49 | 11.2 ± 4.1 | 48 | 13.1 ± 5.5 |
| 第 5 回来院／第 11 日 | 40 | 10.7 ± 3.6 | 43 | 12.6 ± 4.6 |
| 第 6 回来院／第 14 日 | 43 | 12.5 ± 4.1 | 40 | 13.4 ± 4.3 |
| 第 7 回来院／4 週間後 | 43 | 12.8 ± 4.8 | 46 | 13.6 ± 7.9 |
| 第 8 回来院／6 週間後† | 38 | 12.9 ± 6.1 | 41 | 13.1 ± 4.3 |
| | 継続試験（n=47） | | | |
| 1～3 カ月 | 46 | 11.6 ± 2.7 | | |
| 4～6 カ月 | 45 | 9.9 ± 3.4 | | |
| 7～9 カ月 | 41 | 9.0 ± 2.6 | | |
| 10～12 カ月 | 40 | 8.9 ± 3.3 | | |

*：算術平均 ± SD（ng/mL）

†：完了者のみ集計

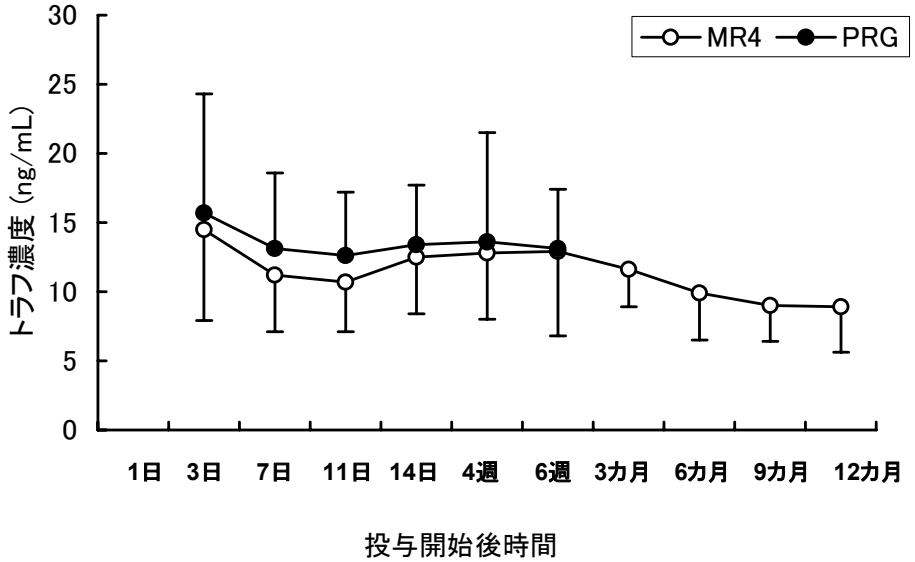



**図 2.7.6.17-6　トラフ濃度推移（継続投与期間含む，FAS）**

(5) 有効性

**表 2.7.6.17-11** に急性拒絶反応の発現率，**表 2.7.6.17-12** に生検で確認された急性拒絶反応の発現率を示した。FAS 症例において，生検で確認された急性拒絶反応の 6 週間での発現頻度は両群で類似しており，MR4 群で 13.3%，プログラフ®群で 15.3%であった。

**表 2.7.6.17-11　急性拒絶反応の発現率**

| | MR4 カプセル (n=60) | | プログラフ®カプセル (n=59) | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 (%) | 件数 | 被験者数 (%) | 件数 |
| 急性拒絶反応 | 12 (20.0) | 12 | 10 (16.9) | 10 |
| 自発的回復 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ステロイド感受性 | 10 (16.7) | 10 | 7 (11.9) | 7 |
| ステロイド抵抗性 | 2 ( 3.3) | 2 | 3 ( 5.1) | 3 |
| 生検未確認の急性拒絶反応 | 4 ( 6.7) | 4 | 1 ( 1.7) | 1 |

Full Analysis Set

**表 2.7.6.17-12　生検で確認された急性拒絶反応の発現率**

| | MR4 カプセル (n=60) | | プログラフ®カプセル (n=59) | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 (%) | 件数 | 被験者数 (%) | 件数 |
| 急性拒絶反応 | 8 (13.3) | 8 | 9 (15.3) | 9 |
| 自発的回復 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ステロイド感受性 | 6 (10.0) | 6 | 6 (10.2) | 6 |
| ステロイド抵抗性 | 2 ( 3.3) | 2 | 3 ( 5.1) | 3 |

Full Analysis Set

6 週時点における累積急性拒絶反応非発現率を Kaplan-Meier 法により算出した結果も両群で類似しており，MR4 群で 86.2%，プログラフ®群で 83.1%であった（**表 2.7.6.17-13**）。MR4 群では第 3 週以降の急性拒絶反応はみられなかった。

**表 2.7.6.17-13　急性拒絶反応の累積非発現率（Kaplan-Meier 法）**

| | MR4 カプセル (n=60) | | | プログラフ®カプセル (n=59) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現例数 | リスク | 非発現率 | 発現例数 | リスク | 非発現率 |
| 第 1 週 | 4 | 54 | 0.9313 | 2 | 52 | 0.9645 |
| 第 2 週 | 4 | 45 | 0.8623 | 5 | 45 | 0.8702 |
| 第 3 週 | 0 | 45 | 0.8623 | 1 | 43 | 0.8504 |
| 第 4 週 | 0 | 44 | 0.8623 | 1 | 41 | 0.8306 |
| 第 5 週 | 0 | 41 | 0.8623 | 0 | 38 | 0.8306 |
| 第 6 週 | 0 | 16 | 0.8623 | 0 | 18 | 0.8306 |

6 週間の治験期間中に，長期透析の再開又は透析の継続，臓器の機能発現の遅延又は腎機能廃絶, 血清クレアチニン値, クレアチニンクリアランスの 4 項目に基づいて腎機能を評価した。

透析を受けたのは，MR4 群が 10/60 例（16.7%）で透析期間が 8.5 日間（中央値），プログラフ®群が 13/59 例（22.0%）で透析期間が 6.0 日間（中央値）であった。長期透析（定義：最終日まで透析継続，再移植，腎摘出術又は死亡）は 2 例（3.4%）がプログラフ®群のみでみられた。

移植腎の機能の遅延の定義は「移植後第 0～7 日の間に 1 日以上透析を受けたこと」とした。移植腎の機能遅延は MR4 群で 7/60 例（11.7%），プログラフ®群で 12/59 例（20.3%）であった。治験期間中の臓器機能廃絶はみられなかった。

両群ともに，血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランスは，一般的な腎移植患者と同様に，基準値を大きく上回っていた。腎の生着につれて両群ともに徐々に血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランス値が回復し，6 週間後には臓器の機能を反映した値に近づいた。第 6 週の血清クレアチニン値のみが MR4 群で有意に低かった（**表 2.7.6.17-14**）。腎機能廃絶の頻度は低く，Kaplan-Meier 法により第 6 週の累積臓器生着率を算出した結果，MR4 群で 98.3%，プログラフ®群で 93.1%であった。試験中の死亡例はなかった。

**表 2.7.6.17-14　腎機能関連検査**

| | n | MR4 カプセル (n=60) | n | プログラフ®カプセル (n=59) |
|---|---|---|---|---|
| **血清クレアチニン (µmol/L)** | | | | |
| 第 1 回来院/第 0 日 | 60 | 754.4 ± 277.9 | 59 | 740.8 ± 272.9 |
| 第 2 回来院/第 1 日 | 59 | 618.7 ± 271.2 | 59 | 631.4 ± 280.7 |
| 第 3 回来院/第 3 日 | 59 | 456.4 ± 322.1 | 55 | 483.1 ± 346.2 |
| 第 4 回来院/第 7 日 | 58 | 335.5 ± 295.7 | 54 | 346.8 ± 305.4 |
| 第 5 回来院/第 11 日 | 56 | 271.4 ± 246.3 | 53 | 284.3 ± 244.2 |
| 第 6 回来院/第 14 日 | 52 | 212.4 ± 181.2 | 49 | 208.6 ± 154.3 |
| 第 7 回来院/第 4 週 | 49 | 159.4 ± 123.0 | 49 | 154.9 ± 68.1 |
| 第 8 回来院/第 6 週† | 47 | 138.7 ± 59.8 * | 45 | 169.7 ± 104.2 |
| **クレアチニンクリアランス（mL/分）** | | | | |
| 第 1 回来院/第 0 日 | 60 | 11.3 ± 4.3 | 59 | 12.1 ± 5.4 |
| 第 2 回来院/第 1 日 | 59 | 14.9 ± 6.5 | 59 | 15.5 ± 8.4 |
| 第 3 回来院/第 3 日 | 59 | 28.2 ± 21.1 | 55 | 29.3 ± 22.6 |
| 第 4 回来院/第 7 日 | 58 | 38.0 ± 21.6 | 54 | 40.9 ± 25.8 |
| 第 5 回来院/第 11 日 | 56 | 43.3 ± 21.2 | 53 | 43.3 ± 22.5 |
| 第 6 回来院/第 14 日 | 52 | 48.9 ± 19.6 | 49 | 49.1 ± 20.4 |
| 第 7 回来院/第 4 週 | 49 | 56.3 ± 18.2 | 49 | 55.7 ± 19.0 |
| 第 8 回来院/第 6 週† | 47 | 60.0 ± 17.3 | 45 | 54.3 ± 19.5 |

基準値：血清クレアチニン（<133 µmol/L），クレアチニンクリアランス（91～130 mL/分）

* p=0.016（Wilcoxon の順位和検定），n=被験者数，†：完了した症例のみ

### (6) 安全性

1) 有害事象の発現頻度

有害事象の発現頻度は，新規移植患者で予測されたとおり，MR4 群及びプログラフ®群のいずれも高く，それぞれ 93.3%と 98.3%であった。重篤有害事象の発現率は MR4 群及びプログラフ®群においてそれぞれ 28.3%と 18.6%であった（**表 2.7.6.17-15**）。

表 2.7.6.17-15　有害事象の発現率

| | MR4 カプセル (n=60) | | | プログラフ®カプセル (n=59) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | 件数 | n | (%) | 件数 |
| 有害事象 | 56 | (93.3) | 220 | 58 | (98.3) | 238 |
| 重篤有害事象 | 17 | (28.3) | 24 | 11 | (18.6) | 14 |
| 治験薬との関連性が否定できない有害事象† | 26 | (43.3) | 60 | 27 | (45.8) | 57 |
| 治験薬との関連性が否定できない重篤有害事象† | 5 | ( 8.3) | 5 | 3 | ( 5.1) | 5 |

Full Analysis Set，n=被験者数

†：治験薬との関連性が否定できない事象：治験責任医師により関連性が「あり」「多分あり」「あり」と判断された事象

2) 有害事象

表 2.7.6.17-16 に治験薬との関連性に拘わらず高頻度に発現した有害事象（少なくとも一方の群で，基本語において 10.2%以上）を示した。MR4 群及びプログラフ®群において比較的よくみられた有害事象（MedDRA 高位語）は，貧血 NEC（MR4 群：31.7%，プログラフ®群：30.5%），部位不明の処置合併症（MR4 群：21.7%，プログラフ®群：27.1%），カリウムバランス障害（MR4 群：16.7%，プログラフ®群：20.3%），高血圧性障害 NEC（MR4 群：10.0%，プログラフ®群：22.0%）であった。高血圧性障害 NEC は MR4 群に比べプログラフ®群の頻度が約 2 倍であったが，その他には特筆すべき差は両群間に認められなかった。

表 2.7.6.17-16　治験薬との関連性に拘わらず高頻度に発現（少なくとも一方の群で，基本語において 10.2%以上）した有害事象（FAS）

| MedDRA 高位語<br>*MedDRA 基本語* | プログラフ®カプセル (n=59) | | | MR4 カプセル (n=60) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 件数 | 例数 | (%) | 件数 |
| カリウムバランス障害 | 12 | (20.3) | 15 | 10 | (16.7) | 10 |
| *高カリウム血症* | 8 | (13.6) | 9 | 5 | ( 8.3) | 5 |
| *低カリウム血症* | 6 | (10.2) | 6 | 5 | ( 8.3) | 5 |
| 高血糖 NEC | 6 | (10.2) | 6 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| 貧血 NEC | 18 | (30.5) | 18 | 19 | (31.7) | 20 |
| *貧血 NOS* | 15 | (25.4) | 15 | 16 | (26.7) | 17 |
| 下痢（感染症を除く） | 9 | (15.3) | 9 | 6 | (10.0) | 6 |
| *下痢 NOS* | 9 | (15.3) | 9 | 6 | (10.0) | 6 |
| 消化管アトニー及び運動低下障害 NEC | 4 | ( 6.8) | 5 | 7 | (11.7) | 7 |
| *便秘* | 4 | ( 6.8) | 4 | 7 | (11.7) | 7 |
| 腎不全及び腎機能障害 | 8 | (13.6) | 9 | 6 | (10.0) | 6 |
| *腎機能障害 NOS* | 8 | (13.6) | 8 | 6 | (10.0) | 6 |
| 腎血管障害及び虚血障害 | 6 | (10.2) | 6 | 5 | ( 8.3) | 5 |
| 膀胱及び尿道症状 | 6 | (10.2) | 6 | 2 | ( 3.3) | 2 |
| 尿道感染 | 7 | (11.9) | 7 | 7 | (11.7) | 7 |
| *尿道感染 NOS* | 7 | (11.9) | 7 | 6 | (10.0) | 6 |
| 部位不明の処置合併症 | 16 | (27.1) | 19 | 13 | (21.7) | 15 |
| *移植片機能不全* | 9 | (15.3) | 9 | 8 | (13.3) | 9 |
| 肝機能検査 | 8 | (13.6) | 8 | 10 | (16.7) | 11 |
| *肝機能検査値異常* | 6 | (10.2) | 6 | 7 | (11.7) | 7 |
| 高血圧性障害 NEC | 13 | (22.0) | 13 | 6 | (10.0) | 6 |
| *高血圧 NOS* | 13 | (22.0) | 13 | 6 | (10.0) | 6 |

Fisher の直接確率計算法において，MR4 群とプログラフ®群の間に有意差（$p<0.05$）は認められなかった。

NEC = not elsewhere classified，NOS = not otherwise specified

注：少なくとも一方の群で，高位語において 10.2%以上に認められた有害事象のみを記載した。

3) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

**表 2.7.6.17-17** に高頻度（少なくとも一方の群で，高位語において 3.4%以上）に発現した，治験薬との関連性が否定できない有害事象を示した。治験薬との関連性が否定できない有害事象（MedDRA 高位語）のうち比較的よくみられたものは，肝機能検査値異常，高血糖 NEC，振戦（先天性振戦を除く），尿道感染であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の頻度について，特筆すべき差は両群間に認められず，プログラフ®カプセルの既知の安全性プロファイルと一致していた。

**表 2.7.6.17-17　高頻度（少なくとも一方の群で，高位語において 3.4%以上）に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象（FAS）**

| MedDRA 高位語 | プログラフ®カプセル (n=59) | | | MR4 カプセル (n=60) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *MedDRA 基本語* | 例数 | (%) | 件数 | 例数 | (%) | 件数 |
| 高血糖 NEC | 6 | ( 10.2) | 6 | 2 | ( 3.3) | 2 |
| *高血糖 NOS* | 5 | ( 8.5) | 5 | 2 | ( 3.3) | 2 |
| コレステロール上昇 | 1 | ( 1.7) | 1 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| *高コレステロール血症* | 1 | ( 1.7) | 1 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| 尿道感染 | 4 | ( 6.8) | 4 | 4 | ( 6.7) | 4 |
| *尿道感染 NOS* | 4 | ( 6.8) | 4 | 4 | ( 6.7) | 4 |
| サイトメガロウイルス感染 | 1 | ( 1.7) | 1 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| *サイトメガロウイルス感染* | 1 | ( 1.7) | 1 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| 感染症 NEC | 0 | ( 0.0) | 0 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| カンジダ感染 | 2 | ( 3.4) | 2 | 0 | ( 0.0) | 0 |
| *カンジダ感染 NOS* | 2 | ( 3.4) | 2 | 0 | ( 0.0) | 0 |
| 振戦（先天性振戦を除く） | 5 | ( 8.5) | 5 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| *振戦* | 5 | ( 8.5) | 5 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| 頭痛 NEC | 3 | ( 5.1) | 3 | 1 | ( 1.7) | 1 |
| *頭痛* | 3 | ( 5.1) | 3 | 1 | ( 1.7) | 1 |
| 肝機能検査 | 4 | ( 6.8) | 4 | 5 | ( 8.3) | 6 |
| *肝機能検査値異常* | 3 | ( 5.1) | 3 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| 高血圧性障害 NEC | 4 | ( 6.8) | 4 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| *高血圧 NOS* | 4 | ( 6.8) | 4 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| 下痢（感染症を除く） | 1 | ( 1.7) | 1 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| *下痢 NOS* | 1 | ( 1.7) | 1 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| 貧血 NEC | 2 | ( 3.4) | 2 | 0 | ( 0.0) | 0 |
| *貧血 NOS* | 2 | ( 3.4) | 2 | 0 | ( 0.0) | 0 |
| 血小板減少 | 2 | ( 3.4) | 2 | 0 | ( 0.0) | 0 |
| *血小板減少症* | 2 | ( 3.4) | 2 | 0 | ( 0.0) | 0 |

治験薬との関連性が否定できない有害事象：治験責任医師が関連性を「あり」「多分あり」「あり」と判断した事象

n = 被験者数，NEC = not elsewhere classified，NOS = not otherwise specified

注：少なくとも一方の群で，高位語において 3.4%以上に認められた有害事象のみを記載した。

4) 死亡

死亡例はなかった。

5) その他の重篤有害事象

**表 2.7.6.17-18** に高頻度（少なくとも一方の群で，高位語において 3.3%以上）にみられた重篤な有害事象を示した。高頻度にみられた重篤な有害事象は，移植片機能不全，移植片血栓症，術中出血，処置合併症などの部位不明の処置合併症であり，MR4 群で 4 例（6.7%），プログラフ®群で 1 例（1.7%）報告された。

**表 2.7.6.17-18　高頻度に発現した重篤有害事象（FAS）**

| **MedDRA 器官別大分類**<br>MedDRA 高位語<br>*MedDRA 基本語* | プログラフ®カプセル (n=59) | | | MR4 カプセル (n=60) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | (%) | 件数 | 例数 | (%) | 件数 |
| **感染症及び寄生虫症** | 4 | ( 6.8) | 4 | 4 | ( 6.7) | 4 |
| 感染症 NEC | 0 | ( 0.0) | 0 | 4 | ( 6.7) | 4 |
| *創傷感染* | 0 | ( 0.0) | 0 | 3 | ( 5.0) | 3 |
| **腎及び尿路障害** | 3 | ( 5.1) | 3 | 5 | ( 8.3) | 5 |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | 1 | ( 1.7) | 1 | 6 | ( 10.0) | 7 |
| 部位不明の処置合併症 | 1 | ( 1.7) | 1 | 4 | ( 6.7) | 5 |
| *移植片機能不全* | 0 | ( 0.0) | 0 | 2 | ( 3.3) | 2 |
| **代謝及び栄養障害** | 1 | ( 1.7) | 2 | 2 | ( 3.3) | 2 |
| 真性糖尿病（亜型を含む） | 1 | ( 1.7) | 1 | 2 | ( 3.3) | 2 |
| **胃腸障害** | 0 | ( 0.0) | 0 | 2 | ( 3.3) | 2 |
| 胃炎（感染症を除く） | 0 | ( 0.0) | 0 | 2 | ( 3.3) | 2 |

Fisher の直接確率計算法において，MR4 群とプログラフ®群の間に有意差（$p<0.05$）は認められなかった。
n = 被験者数，NEC = not elsewhere classified，NOS = not otherwise specified
注：少なくとも一方の群で，高位語において 3.3%以上に認められた有害事象のみを記載した。

6) 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により投与中止に至った症例は 3 例であり，2 例が MR4 群，1 例がプログラフ®群であった。症例番号 1201 001(MR4 群）は第 4 日にカンジダ感染に発現し，第 5 日に治験を中止した。治験薬との関連性は否定された。症例番号 1201 002(MR4 群）は第 10 日に移植腎静脈血栓症が発現し，当日中に治験を中止した。治験薬との関連性は「可能性あり」と判断された。症例番号1201 003(プログラフ®群）は腎動脈血栓のために第 3 日に治験を中止した。治験薬との関連性は否定された。

なお，投与中止の理由が「その他」に分類されているが，有害事象との関係があるものは以下の 3 例であった。症例番号 1201 004(プログラフ®群）は第 1 日に糖尿病を合併していることが判明しプロトコル逸脱により治験中止した。ただし，当症例は第 1 日に心筋梗塞（重篤有害事象）が発現している。症例番号1201 005(プログラフ®群）は腎尿細管壊死が発現したため血液透析を実施し，治験を中止した。症例番号1201 006(プログラフ®群）は移植腎血栓（重篤有害事象）が発現し，臓器廃絶となり，治験を中止した。

7) 臨床検査値異常変動

臨床検査値の異常変動は，有害事象として取り扱ったため，上記の有害事象の記述に含まれている。血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランスについては有効性の項目で詳述した。

**結論：**

MR4 カプセルの初回投与後の $AUC_{0-24}$ はプログラフ®カプセルの初回投与後に比べて約 32%低かったが，第 14 日にはプログラフ®カプセルに比べて 105.9%であり，$AUC_{0-24}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は同等の目安である 80%～125%に含まれていた。6 週間後では 86.6%であり，$AUC_{0-24}$ における MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は 80%～125%の範囲からわずかに外れていた。用量補正した $AUC_{0-24}$ の幾何平均比（MR4 カプセル/プログラフ®カプセル）は，投与第 1 日，第 14 日，第 6 週で，それぞれ 65.6%，98.0%，82.4%であった。両製剤ともに，タクロリムスのトラフ濃度と AUC はよく相関していた。

6 週間の治験期間中，生検で確認した急性拒絶反応の発現率において MR4 群とプログラフ®群に差はなく，患者生存率及び臓器生着率は両群で類似していた。

両群とも治験期間内に腎機能が漸次改善し，試験終了時には MR4 群がやや良かった。

6 週間の本試験において, MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの安全性はおおむね同程度であった。試験中に報告された有害事象は，プログラフ®カプセルの既知の安全性プロファイルと一致していた。

## 2.7.6.18 第 II 相プライマリー肝移植試験［FG-506-11-01］【海外】 ····· 5.3.3.2-8

**標題**：

プログラフ®カプセル又は MR4 カプセルにて免疫抑制療法を実施する新規の肝移植患者を対象としたタクロリムスの薬物動態比較試験

**目的**：

新規の肝移植後患者において，MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの初回投与後及び定常状態下におけるタクロリムスの薬物動態（PK）パラメータを検討及び比較する。更に，有効性及び安全性データを収集する。

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 第 II 相 |

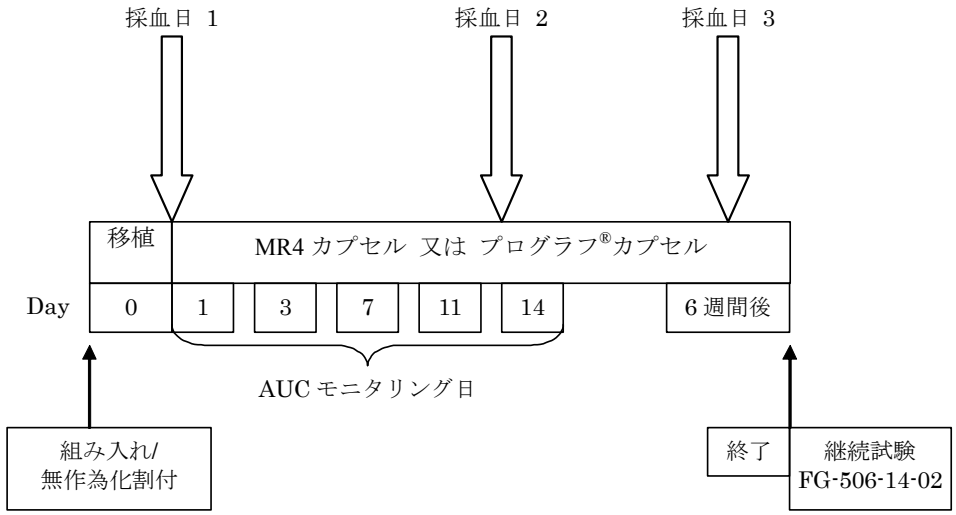
**治験責任医師名**：

[redacted]

**治験実施施設**：

【スウェーデン】Gothenburg, Stockholm　【イタリア】Padua, Bergamo
【オーストラリア】Brisbane, Sydney　【スペイン】Barcelona, Barakaldo, Santiago de Compostela
【オーストリア】Innsbruck　【ベルギー】Liege　【ドイツ】Berlin, Hamburg
【イギリス】London　【フランス】Rennes, Montpellier, Villejuif
【カナダ】Montreal（2 カ所）, Vancouver　【チェコ】Prague

**試験方法**：




本試験は，新規の肝移植患者を対象にした非盲検多施設共同第 II 相薬物動態比較試験であった。

移植患者を 2 群に無作為化割付けし，MR4 カプセル又はプログラフ®カプセルのいずれかによる免疫抑制療法を実施した。被験者は，移植当日（第 0 日），投与開始日（第 1 日），第 3，7，

11，14 日及び 4 週後，6 週後の 8 回来院することとした。試験期間中に 24 時間の薬物動態検討用採血を 3 回実施した。実施時点の内訳は以下のとおりであった。

1 回目：タクロリムスの初回投与後

2 回目：移植後 14 日後（定常状態下：±7 日をタイムウィンドウとして設定した）

3 回目：移植後第 6 週（定常状態下：+7 日をタイムウィンドウとして設定した）

採血時点は，いずれの実施日においても，投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，12.5，13, 14, 15, 16, 18, 20, 24 時間であった。タクロリムスのトラフ濃度のモニタリング（Therapeutic Drug Monitoring）を移植後 2 週間の毎日，及び 4 週後，6 週後の来院日に実施した。採血回数を限定した AUC のモニタリングを第 1，3，7，11，14 日及び投与量変更の判断に必要なときに実施した。AUC のモニタリングのための採血時点は投与後 2，4，8，12 時間であった。

有効性は，拒絶反応，臓器廃絶，患者生存率に基づいて評価した。急性拒絶反応は「生検で確認したもの」と「疑診」に分け，生検で確認した急性拒絶反応は，更に以下の 3 種に分類した。

自発的回復：　タクロリムス又は MMF の用量変更の有無に拘わらず，ステロイド類，抗体及びその他の薬の追加併用又は増量することがない。

ステロイド感受性：タクロリムス又は MMF の用量変更の有無に拘わらず，ステロイド類の新規追加併用又は増量のみによって回復する。

ステロイド抵抗性：ステロイド類による回復がみられなかった場合，拒絶反応後最初の処置として，ステロイド類ではなく抗体による治療を選択した場合も含まれる。

安全性は，有害事象，臨床検査及びバイタルサインに基づいて評価した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」「判定不能」の 6 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」「判定不能」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

**目標被験者数**：

3 回の薬物動態が評価可能な症例を 1 群 32 例以上確保することを目的として，計画時の目標症例数を 80 例（40 例／1 群）とした。

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

1) 18 歳～65 歳の男性又は女性患者
2) 妊娠の可能性がある女性では，治験参加前の血清妊娠検査が陰性であること及び治験期間中の避妊に同意している患者
3) 初回の肝臓移植又は部分肝移植の患者
4) 皮膚縫合後 12 時間（～18 時間）以内にタクロリムス及びステロイド類を初回投与し，その後試験期間を通じてタクロリムスによる基礎免疫抑制療法を予定している患者

5) 治験参加に関して文書による同意が得られた患者

<u>除外基準</u>

1) 肝臓以外の移植を受けたことがある，又は現在受けている患者
2) ABO 非適合の肝臓及び部分肝を移植した患者
3) タクロリムス又はステロイド類の投与が禁忌である患者
4) 皮膚の非転移性基底細胞癌及び扁平上皮癌の成功治療例を除く悪性腫瘍の合併又は 5 年以内の既往を持つ患者
5) 悪性肝臓腫瘍により肝臓移植を受ける患者のうち，腫瘍が 1 つで腫瘍径 5 cm 以上又は腫瘍が複数でそのうちの 1 つ以上の腫瘍径が 3 cm 以上である患者
6) 治療を必要とする全身感染症患者（肝ウイルス感染を除く）
7) タクロリムスの吸収に影響を与える可能性のある高度の下痢，嘔吐，消化性潰瘍，胃腸障害を合併する患者
8) 血清クレアチニン値が 175 μmol/L を超える患者
9) 抗体導入療法を必要とする患者
10) 薬物乱用者，統合失調症患者，治験責任医師とのコミュニケーションが困難と判断された患者
11) 移植の 28 日間以内に他の治験に参加した患者又は治験薬を服用した患者
12) 試験中に投薬される薬剤以外の免疫抑制剤を服用した患者
13) 妊娠中又は授乳中の患者
14) HIV 陽性の患者（ドナーも含む）
15) 治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない患者

**用量及び投与方法**：

MR4 カプセル群及びプログラフ®カプセル群ともに，タクロリムスの初回推奨経口用量は 0.10 mg/kg/日～0.15 mg/kg/日の範囲内とした。

MR4 カプセルの初回投与は，皮膚縫合（移植の翌朝）後 6～12 時間（最高で 18 時間）以内とした。以降，MR4 カプセルは 1 日 1 回朝に経口投与した。

プログラフ®カプセルの初回 1 日用量は 2 回に分けて（0.05 mg/kg～0.075 mg/kg を 1 日 2 回；約 12 時間間隔で，朝夕各 1 回投与），皮膚縫合（移植の翌朝）後 6～12 時間（最高で 18 時間）以内に投与開始した。以降，プログラフ®カプセルは 1 日 2 回経口投与した。

MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルは水分（できる限り水）とともに，空腹時，又は食事の 1 時間以上前か 2～3 時間後に服用することとした。カプセルの服用ができない患者には，経鼻胃チューブにて MR4 カプセル又はプログラフ®カプセルの内容物を投与した。

タクロリムスの用量は，全血中タクロリムスのトラフ濃度及び臨床症状に基づいて調整した。移植後 3 カ月間の全血中タクロリムスの目標トラフ濃度は 10 ng/mL～20 ng/mL とした。

**併用する免疫抑制剤**：

メチルプレドニゾロン 500 mg～1000 mg を再灌流前に静脈内急速投与した。再灌流から初回タクロリムス製剤の投与までが 12 時間以上の場合には 100 mg～200 mg を第 2 回静脈内投与時の用量とした。以降のステロイド類は，試験開始後 1 カ月間は 15 mg～20 mg の推奨用量にて経口用プレドニゾン（又はこれと同等の薬剤）として投与し，その後は暫時減量とした。アザチオプリンは各施設の慣行によって許可したが，他の免疫抑制剤の使用は不可とした。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

治験薬投与期間は 6 週間（最長で 7 週間）。この間，計 8 回の来院日を設定した。試験期間を通じて全被験者に MR4 カプセル又はプログラフ®カプセルを投与した。

**治験薬のロット番号**

| **MR4 カプセル** | ロット番号 |
|---|---|
| 0.5 mg カプセル | M0Y 300 2B |
| 1 mg カプセル | M1Y 300 1A |
| 5 mg カプセル | M5Y 900 5A, M5Y 900 7A |

**評価基準**：

**有効性**

該当なし

**安全性**

該当なし

**主要評価項目**

移植後第 1 日，第 14 日，第 6 週におけるタクロリムスの全身曝露（$AUC_{0\text{-}24}$：投与後 24 時間までの全血中タクロリムス濃度―時間曲線下面積）。

**副次評価項目**

$C_{max}$（最高全血中タクロリムス濃度），$t_{max}$（最高全血中タクロリムス濃度到達時間），$C_{12}$（投与後 12 時間の全血中タクロリムス濃度）又は $C_{24}$（投与後 24 時間の全血中タクロリムス濃度）の評価，生検で確認した急性拒絶反応の発現率及び発現までに要した時間，急性拒絶反応の発現頻度，急性拒絶反応の重篤度，患者生存率及び臓器生着率，有害事象発現率。

**統計手法**：

有効性及び安全性の解析には FAS を用い，薬物動態の解析には薬物動態解析対象集団を用いた。要約統計量としては，原則として，症例数，平均値，標準偏差，連続変数に対する中央値，最小値，及び最大値を算出した。カテゴリー変数については，頻度及び必要に応じてパーセン

テージを求めた。

薬物動態パラメータは，24 時間にわたり経時的に測定した全血中タクロリムス濃度をもとにノンコンパートメントモデル解析により算出した。薬物動態パラメータの比較においては幾何平均比の両側 90%CI が 80%～125%の範囲内であることを同等の目安と定義した。

### (1) 被験者の内訳

**表 2.7.6.18-1** に被験者の内訳を示した。

最終的に計 133 例（MR4 群：69 例，プログラフ®群：64 例）を登録した（**表 2.7.6.18-1**）。4 例は治験薬が投与されなかったため，FAS は 129 例（MR4 群：67 例，プログラフ®群：62 例）となった。薬物動態評価には，治験薬投与をすべて完了し，3 回の薬物動態が評価可能であり，治験実施計画書中の薬物動態関連項目からの大幅な逸脱がない 77 例（MR4 群：45 例，プログラフ®群：32 例）を採用した。

**表 2.7.6.18-1　解析対象集団**

| | MR4 カプセル (n=69) 被験者数 | (%) | プログラフ®カプセル (n=64) 被験者数 | (%) | 合計 (n=133) 被験者数 | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 無作為化割付けされた被験者 | 69 | | 64 | | 133 | |
| 投薬を受けなかった被験者 | 2 | (2.9) | 2 | (3.1) | 4 | (3.0) |
| Full Analysis Set† | 67 | (97.1) | 62 | (96.9) | 129 | (97.0) |
| 薬物動態解析対象集団‡ | 45 | (65.2) | 32 | (50.0) | 77 | (57.9) |

†：1 回でも治験薬が投与された被験者

‡：3 回時点の薬物動態評価が完了し，治験実施計画書中の薬物動態関連項目からの大幅な逸脱がない被験者

**表 2.7.6.18-2** に中止例の内訳を表示した。中止理由は MR4 群とプログラフ®群でほぼ同様であり，わずかにプログラフ®群の方が中止例が多かった。各群 1 例が治験中に死亡した。

**表 2.7.6.18-2　Full Analysis Set の症例構成**

| | MR4 カプセル (n=67) 被験者数 | (%) | プログラフ®カプセル (n=62) 被験者数 | (%) | 合計 (n=129) 被験者数 | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験完了数 | 51 | (76.1) | 42 | (67.7) | 93 | (72.1) |
| 死亡例† | 1 | (1.5) | 1 | (1.6) | 2 | (1.6) |
| 中止例 | 15 | (22.4) | 19 | (30.6) | 34 | (26.4) |
| 再移植 | 1 | (1.5) | 3 | (4.8) | 4 | (3.1) |
| 有害事象 | 3* | (4.5) | 4 | (6.5) | 7 | (5.4) |
| 同意の撤回 | 1 | (1.5) | 1 | (1.6) | 2 | (1.6) |
| 事後検査時に来院せず | 0 | | 1 | (1.6) | 1 | (0.8) |
| 併用禁忌療法 | 6 | (9.0) | 8 | (12.9) | 14 | (10.9) |
| その他 | 4 | (6.0) | 2 | (3.2) | 6 | (4.7) |

†：試験中

*：急性拒絶反応発現例 1 例を含む。

### (2) 人口統計学的特性

**表 2.7.6.18-3** に薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性を示した。プログラフ®群の平均年齢は MR4 群より高かったが（p=0.044，Student の t 検定），年齢分布は両群で類似していた。他の人口統計学的特性については両群で同様であった。FAS においても，両群の人口統計学的特性は同様であった。患者の大半は白人男性であった（**表 2.7.6.18-4**）。

表 2.7.6.18-3　人口統計学的特性（薬物動態解析対象）

| | MR4 カプセル (n=45) 被験者数 (%) | プログラフ®カプセル (n=32) 被験者数 (%) |
|---|---|---|
| 男性 | 34 (75.6) | 24 (75.0) |
| 女性 | 11 (24.4) | 8 (25.0) |
| 年齢（歳）† | 48.6 (26～64) | 52.7 (35～65) |
| 身長 (cm)† | 172.6 (150～192) | 172.2 (150～190) |
| 体重 (kg)† | 78.2 (40～127) | 78.9 (48～142) |
| 白人 | 45 (100) | 32 (100) |
| ウイルス感染状況 | | |
| B 型肝炎陽性 | 5 (11.1) | 4 (12.5) |
| 抗 C 型肝炎陽性 | 13 (28.9) | 8 (25.0) |
| 糖代謝異常 | 13 (28.9) | 6 (18.8) |

†：平均値（最小～最大）

表 2.7.6.18-4　人口統計学的特性（FAS）

| | MR4 カプセル (n=67) 被験者数 (%) | プログラフ®カプセル (n=62) 被験者数 (%) |
|---|---|---|
| 男性 | 49 (73.1) | 45 (72.6) |
| 女性 | 18 (26.9) | 17 (27.4) |
| 年齢（歳）† | 49.4 (24～65) | 52.4 (27～68) |
| 身長 (cm)† | 172.5 (150～192) | 170.8 (150～190) |
| 体重 (kg)† | 78.0 (40～127) | 77.5 (48～142) |
| 白人 | 65 (97.0) | 61 (98.4) |
| 黒人 | 1 ( 1.5) | 0 |
| アジア人 | 0 | 1 ( 1.6) |
| その他 | 1 ( 1.5) | 0 |
| ウイルス感染状況 | | |
| B 型肝炎陽性 | 6 ( 9.0) | 5 ( 8.1) |
| 抗 C 型肝炎陽性 | 21 (31.3) | 19 (30.6) |
| 糖代謝異常 | 19 (28.4) | 21 (33.9) |

†：平均値（最小～最大）

また，**表 2.7.6.18-5** にドナーの人口統計学的特性を示した。ドナーの人口統計学的特性と冷阻血時間は MR4 群とプログラフ®群ともに類似していた。

表 2.7.6.18-5　ドナーの人口統計学的特性（FAS）

| | MR4 カプセル (n=67) 被験者数 | (%) | プログラフ®カプセル (n=62) 被験者数 | (%) |
|---|---|---|---|---|
| ドナー年齢（歳）† | 41.2 | ( 6～78 ) | 45.2 | ( 15～81 ) |
| 男性 | 43 | (64.2) | 35 | (56.5) |
| 女性 | 24 | (35.8) | 27 | (43.5) |
| 部分肝移植 | 7 | (10.4) | 8 | (12.9) |
| 移植肝の状態 | | | | |
| 大変良い/良い | 61 | (91.0) | 56 | (90.3) |
| 可/悪い/記録なし | 6 | ( 9.0) | 6 | ( 9.7) |
| 冷阻血時間（時間）† | 8.2 | (2.2～16.3) § | 8.2 | (2.0～16.0) ‡ |

†：平均値（最小～最大）

評価臓器数：‡ n=58; § n=63

### (3) 治験薬投与

移植後 1 週間程度までは，MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルともに 1 日用量（算術平均）は増加した。初回投与日を除いては，試験期間を通じて，プログラフ®カプセルに比べて MR4 カプセルの平均 1 日用量の方が高かった。

薬物動態解析対象集団において，MR4 カプセルの 1 日用量は第 1 日は 0.118 mg/kg であり，第 14 日には 0.221 mg/kg へ増量された。プログラフ®カプセルの平均 1 日用量は第 1 日は 0.112 mg/kg であり，第 14 日には 0.176 mg/kg に増量された（表 2.7.6.18-6）。

表 2.7.6.18-6　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの 1 日用量（算術平均±SD）

| 来院／投与日 | n | MR4 カプセル (mg/kg) | n | プログラフ®カプセル (mg/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 来院 1／第 0 日 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 来院 2／第 1 日 | 45 | 0.118 ± 0.023 | 32 | 0.112 ± 0.034 |
| 来院 3／第 3 日 | 45 | 0.136 ± 0.056 | 32 | 0.099 ± 0.043 |
| 来院 4／第 7 日 | 45 | 0.154 ± 0.075 | 32 | 0.139 ± 0.051 |
| 来院 5／第 11 日 | 45 | 0.199 ± 0.095 | 32 | 0.172 ± 0.075 |
| 来院 6／第 14 日 | 45 | 0.221 ± 0.097 | 32 | 0.176 ± 0.079 |
| 来院 7／4 週後 | 45 | 0.225 ± 0.110 | 32 | 0.168 ± 0.077 |
| 来院 8／6 週後 | 45 | 0.209 ± 0.095 | 32 | 0.165 ± 0.076 |

薬物動態解析対象集団

また，本試験並びにその継続試験におけるプロトコールで定められた来院日（visit）を基にした 12 カ月までの投与量推移を表 2.7.6.18-7 及び図 2.7.6.18-1 に示した。なお，本試験においては，6 週目以降はプログラフ®群のデータは収集しておらず，MR4 群の結果のみを示した。

投与量に関しては，移植後初期には MR4 群及びプログラフ®群とともに 1 日用量は増加した。MR4 群の 1 日用量はプログラフ®群に比べて高い傾向があった。6 週目以降 MR4 の用量は徐々に減量されていった。

表 2.7.6.18-7　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの 1 日用量*（FAS）

| 来院／投与日 | 測定例数 | MR4 カプセル（n=67） | 測定例数 | プログラフ®カプセル（n=62） |
|---|---|---|---|---|
| 第 1 回来院／第 0 日 | 1 | 0.135 | 2 | 0.108 ± 0.001 |
| 第 2 回来院／第 1 日 | 65 | 0.117 ± 0.024 | 62 | 0.110 ± 0.028 |
| 第 3 回来院／第 3 日 | 63 | 0.136 ± 0.053 | 58 | 0.092 ± 0.050 |
| 第 4 回来院／第 7 日 | 62 | 0.163 ± 0.081 | 56 | 0.128 ± 0.058 |
| 第 5 回来院／第 11 日 | 59 | 0.207 ± 0.110 | 54 | 0.158 ± 0.071 |
| 第 6 回来院／第 14 日 | 58 | 0.226 ± 0.105 | 50 | 0.162 ± 0.078 |
| 第 7 回来院／4 週間後 | 53 | 0.232 ± 0.110 | 44 | 0.164 ± 0.074 |
| 第 8 回来院／6 週間後† | 51 | 0.210 ± 0.101 | 42 | 0.159 ± 0.077 |
| | 継続試験（n=47） | | | |
| 1～3 カ月 | 47 | 0.168 ± 0.105 | | |
| 4～6 カ月 | 45 | 0.124 ± 0.093 | | |
| 7～9 カ月 | 44 | 0.108 ± 0.099 | | |
| 10～12 カ月 | 42 | 0.096 ± 0.073 | | |

*：算術平均 ± SD（mg/kg）

†：完了者のみ

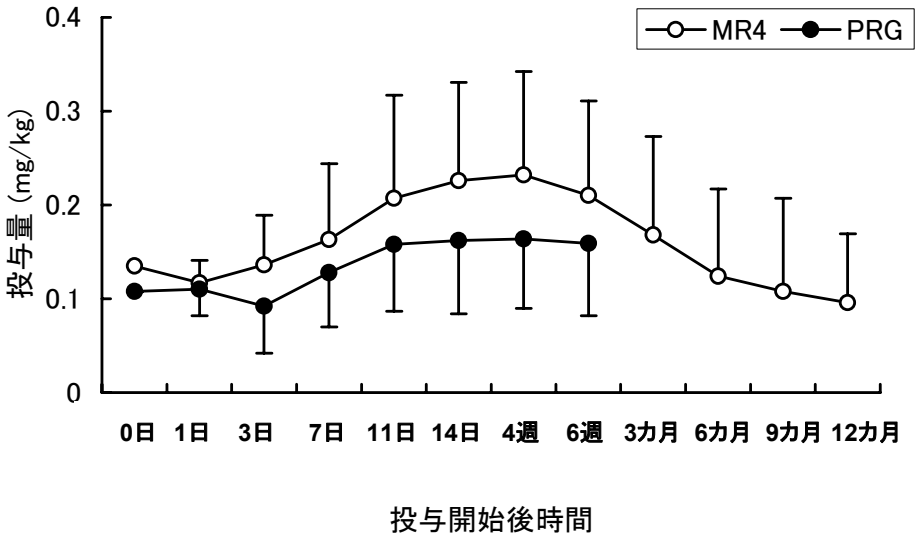



図 2.7.6.18-1　1 日投与量推移（継続投与期間含む，FAS）

(4) 薬物動態

図 2.7.6.18-2，図 2.7.6.18-3，図 2.7.6.18-4 にプログラフ®カプセル投与時及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の時間推移を示した。

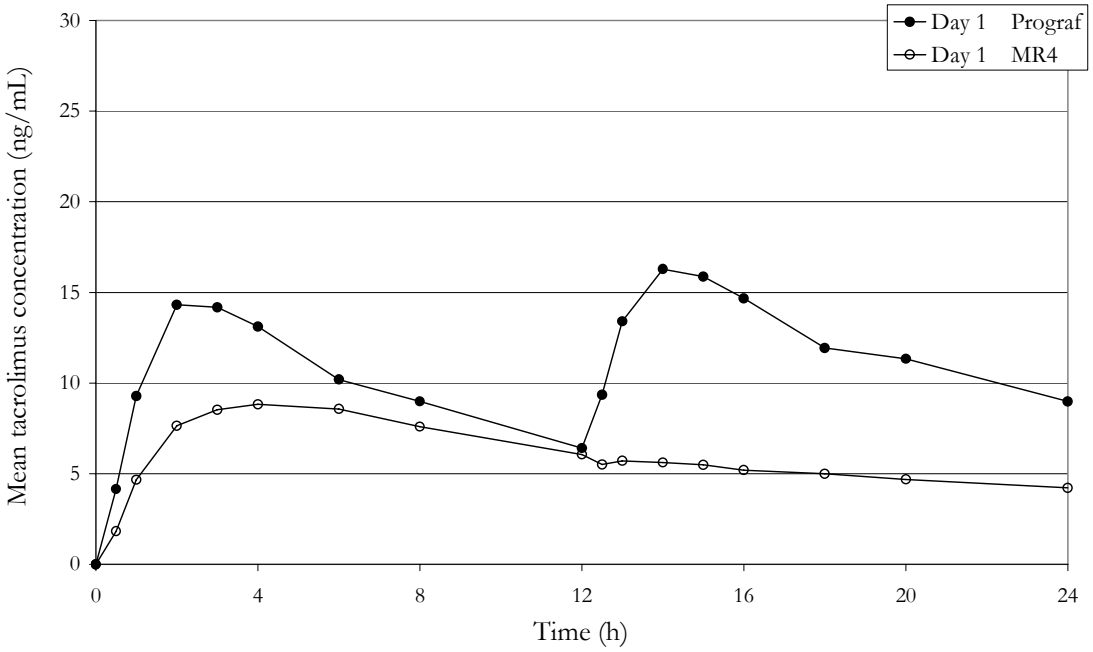



図 2.7.6.18-2　第 1 日プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の
全血中タクロリムス濃度の時間推移

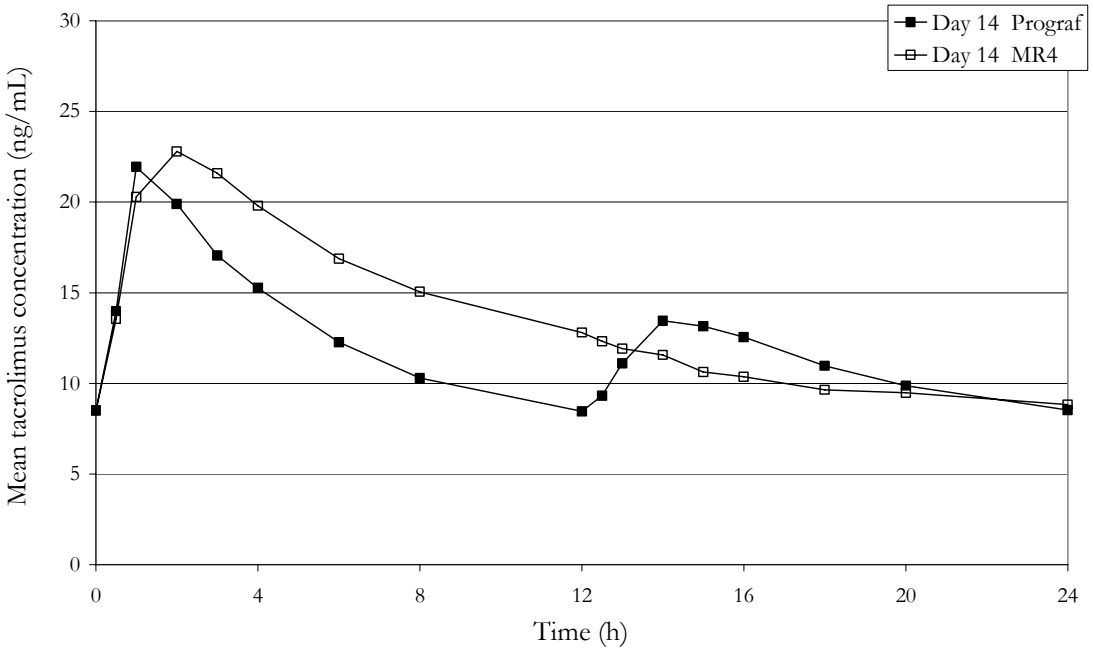



図 2.7.6.18-3　第 14 日のプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の
全血中タクロリムス濃度の時間推移

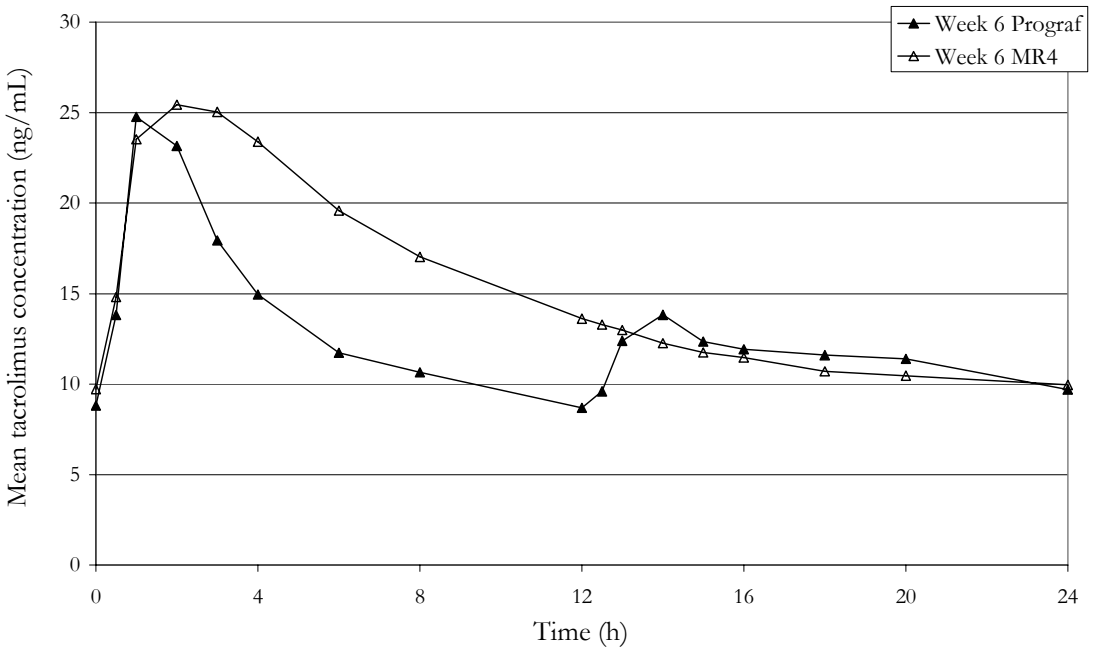



**図 2.7.6.18-4　6 週後のプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度の時間推移**

**表 2.7.6.18-8** にプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の薬物動態パラメータの統計解析結果を示した。第 1 日において両製剤の 1 日用量（算術平均）は同等であったが，タクロリムスの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は MR4 群の方がプログラフ®群に比べて約 50%低かった。

第 14 日及び 6 週後での MR4 カプセルの $AUC_{0\text{-}24}$ は，プログラフ®カプセルに比べてそれぞれ 13%及び 21%高く，$AUC_{0\text{-}24}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は，生物学的同等性を示す 80%～125%をわずかに逸脱したのみであった。しかし，第 14 日と 6 週後の薬物動態を比較すると，MR4 カプセルの平均 1 日用量は，プログラフ®カプセルに比べ約 25%高かった。

表 2.7.6.18-8　プログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の薬物動態パラメータの比較

| 第 1 日<br>薬物動態パラメータ | 平均値<br>MR4 カプセル | <br>プログラフ®カプセル | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル<br>幾何平均比（90%CI） |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL） | 145.97 | 263.82 | 55.3%　（36.9 : 73.8） |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL） | 114.07 | 226.62 | 50.3%　（39.0 : 65.0） |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 10.59 | 19.75 | 53.6%　（39.4 : 67.8） |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 8.77 | 18.18 | 48.3%　（38.9 : 59.9） |
| $C_{24}$（算術平均, ng/mL） | 4.21 | 8.98 | 46.9%　（27.3 : 66.5） |
| $C_{24}$（幾何平均, ng/mL） | 3.11 | 6.73 | 46.2%　（32.9 : 64.9） |

1 日用量（第 1 日，算術平均）：MR4 群=0.118 mg/kg，プログラフ®群=0.112 mg/kg

| 第 14 日<br>薬物動態パラメータ | 平均値<br>MR4 カプセル | <br>プログラフ®カプセル | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル<br>幾何平均比（90%CI） |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL） | 324.19 | 286.99 | 113.0%　（98.6 : 127.4） |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL） | 304.71 | 273.42 | 111.4%　（97.6 : 127.3） |
| $C_{max}$（算術平均, g/mL） | 25.65 | 25.07 | 102.3%　（84.2 : 120.5） |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 23.41 | 22.55 | 103.8%　（87.4 : 123.4） |
| $C_{24}$（算術平均, ng/mL） | 8.82 | 8.53 | 103.4%　（89.6 : 117.1） |
| $C_{24}$（幾何平均, ng/mL） | 8.27 | 8.08 | 102.2%　（89.0 : 117.5） |

1 日用量（第 14 日，算術平均）：MR4 群=0.221 mg/kg，プログラフ®群=0.176 mg/kg

| 6 週後<br>薬物動態パラメータ | 平均値<br>MR4 カプセル | <br>プログラフ®カプセル | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル<br>幾何平均比（90%CI） |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL） | 364.28 | 301.10 | 121.0%　（109.1 : 132.9） |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL） | 347.89 | 295.00 | 117.9%　（106.1 : 131.0） |
| $C_{max}$（算術平均, ng/mL） | 29.20 | 28.52 | 102.4%　（87.8 : 117.0） |
| $C_{max}$（幾何平均, ng/mL） | 27.43 | 26.16 | 104.9%　（90.1 : 122.1） |
| $C_{24}$（算術平均, ng/mL） | 9.96 | 9.70 | 102.7%　（89.2 : 116.2） |
| $C_{24}$（幾何平均, ng/mL） | 9.39 | 9.33 | 100.6%　（89.0 : 113.7） |

1 日用量（6 週後，算術平均）：MR4 群=0.209 mg/kg，プログラフ®群=0.165 mg/kg
薬物動態解析対象集団

$AUC_{0\text{-}24}$ を投与量（用量を 0.1 mg/kg に補正）で比較した。投与量で補正したときの $AUC_{0\text{-}24}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比は, 第 14 日が 88.3%, 6 週後が 91.4%であった（表 2.7.6.18-9）。

**表 2.7.6.18-9　投与量による補正後のプログラフ®カプセル及び MR4 カプセル投与時の曝露量の比較**

| | 平均値 | | MR4 カプセル/プログラフ®カプセル 幾何平均比（90%CI） |
|---|---|---|---|
| | MR4 カプセル | プログラフ®カプセル | |
| 第 1 日　薬物動態パラメータ | | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL） | 125.53 | 235.00 | 53.4%　（35.8 : 71.1） |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL） | 97.30 | 203.98 | 47.7%　（37.0 : 61.6） |
| 第 14 日　薬物動態パラメータ | | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL） | 166.83 | 190.77 | 87.4%　（71.0 : 103.9） |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL） | 152.10 | 172.31 | 88.3%　（74.4 : 104.7） |
| 6 週後　薬物動態パラメータ | | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（算術平均, ng•h/mL） | 200.13 | 239.88 | 83.4%　（62.4 : 104.5） |
| $AUC_{0\text{-}24}$（幾何平均, ng•h/mL） | 185.04 | 202.53 | 91.4%　（76.1 : 109.6） |

薬物動態解析対象集団，0.1 mg/kg に補正した用量での数値

図 2.7.6.18-5 に MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{24}$ の関係を示した。MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルのいずれにおいても，$AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{24}$ はよく相関していた（MR4 カプセル：r=0.92，プログラフ®カプセル：r=0.83）。

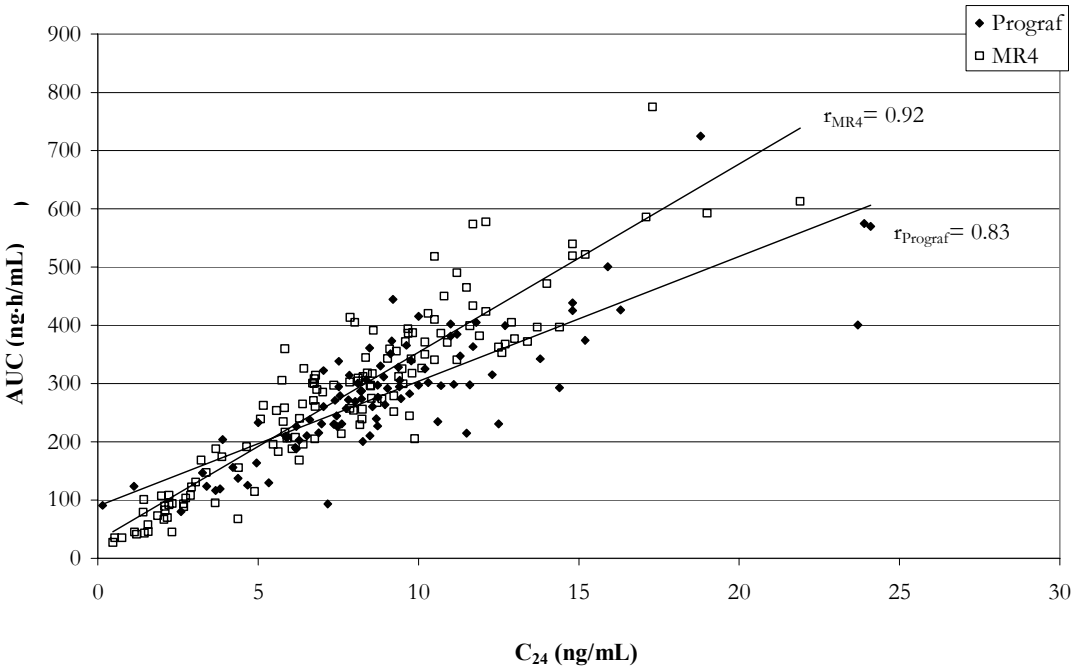



**図 2.7.6.18-5　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{24}$ の関係**
**薬物動態解析対象集団**
回帰直線：MR4 カプセル：y = 32.345x + 30.239; プログラフ®カプセル：y = 21.433x + 89.557

トラフ濃度については，移植後 3 日までは，プログラフ®群が MR4 群より高かったが，第 7 日以降は両群でほぼ同様であった。6 週目以降 MR4 群のトラフ濃度は緩やかに減少した。

また，投与時期別のトラフ濃度の関係を**表 2.7.6.18-10** 及び**図 2.7.6.18-6** に示した。初回 1 日用量は 0.10～0.15 mg/kg を推奨しており，第 1 及び 3 日の用量の個体間のバラツキは比較的小さかったが，トラフ濃度は MR4 群とプログラフ®群のいずれも個体間のバラツキが大きかった。第 7 日以降は個体間での用量のバラツキが大きくなったが，トラフ濃度のバラツキは小さくなった。MR4 群に用量を多く必要とする患者がプログラフ®群よりやや多かったが，6 週目までの 1 日用量（mg/kg）と血中トラフ濃度の関係は製剤間で概ね類似していた。

**表 2.7.6.18-10　全血中タクロリムストラフ濃度の推移*（FAS）**

| 来院／投与日 | 測定例数 | MR4 カプセル（n=67） | 測定例数 | プログラフ®カプセル（n=62） |
|---|---|---|---|---|
| 第 1 回来院／第 0 日 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第 2 回来院／第 1 日 | 4 | 7.3 ± 3.7 | 7 | 19.8 ± 7.6 |
| 第 3 回来院／第 3 日 | 63 | 8.9 ± 5.6 | 57 | 14.6 ± 8.1 |
| 第 4 回来院／第 7 日 | 60 | 10.1 ± 4.9 | 53 | 9.6 ± 3.6 |
| 第 5 回来院／第 11 日 | 56 | 10.2 ± 6.2 | 50 | 11.4 ± 3.5 |
| 第 6 回来院／第 14 日 | 53 | 11.1 ± 4.7 | 50 | 12.0 ± 4.8 |
| 第 7 回来院／4 週間後 | 41 | 13.1 ± 4.0 | 35 | 12.3 ± 2.9 |
| 第 8 回来院／6 週間後† | 47 | 12.7 ± 5.4 | 34 | 11.4 ± 2.2 |
| | 継続試験（n=47） | | | |
| 1～3 カ月 | 47 | 11.6 ± 2.8 | | |
| 4～6 カ月 | 45 | 10.6 ± 2.9 | | |
| 7～9 カ月 | 40 | 9.4 ± 3.0 | | |
| 10～12 カ月 | 38 | 8.7 ± 2.7 | | |

*：算術平均 ± SD（ng/mL）

†：完了者のみ

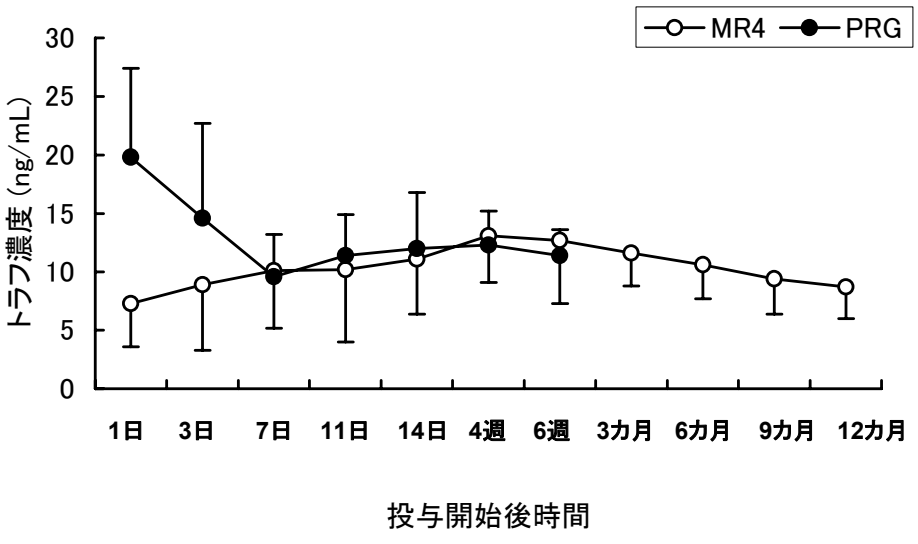



**図 2.7.6.18-6　トラフ濃度推移（継続投与期間含む，FAS）**

プロットはプロトコールで定められた来院日（visit）を基にした。なお，プログラフ®は 6 週以降のデータは収集していない。

(5) 有効性

**表 2.7.6.18-11** に急性拒絶反応の発現率, **表 2.7.6.18-12** に生検で確認した急性拒絶反応の発現率を示した。FAS 症例において，生検で確認した急性拒絶反応の 6 週間での発現頻度は両群で類似しており，MR4 群で 26.9%，プログラフ®群で 27.4%であった。

**表 2.7.6.18-11　急性拒絶反応の発現率**

| | MR4 カプセル (n=67) | | プログラフ®カプセル (n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験者数　(%) | 件数 | 被験者数　(%) | 件数 |
| 急性拒絶反応 | 19　(28.4) | 20 | 18　(29.0) | 19 |
| 自発的回復 | 4　( 6.0) | 4 | 4　( 6.5) | 4 |
| ステロイド感受性 | 10　(14.9) | 10 | 8　(12.9) | 8 |
| ステロイド抵抗性 | 6　( 9.0) | 6 | 5　( 8.1) | 5 |
| その他の急性拒絶反応 | 0 | 0 | 2　( 3.2) | 2 |
| 生検未確認の急性拒絶反応 | 1　( 1.5) | 1 | 1　( 1.6) | 1 |

Full Analysis Set

**表 2.7.6.18-12　生検で確認した急性拒絶反応の発現率**

| | MR4 カプセル (n=67) | | プログラフ®カプセル (n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験者数　(%) | 件数 | 被験者数　(%) | 件数 |
| 急性拒絶反応 | 18　(26.9) | 19 | 17　(27.4) | 18 |
| 自発的回復 | 4　(6.0) | 4 | 4　(6.5) | 4 |
| ステロイド感受性 | 9　(13.4) | 9 | 7　(11.3) | 7 |
| ステロイド抵抗性 | 6　(9.0) | 6 | 5　(8.1) | 5 |
| その他の急性拒絶反応 | 0 | 0 | 2　(3.2) | 2 |

Full Analysis Set

6 週後の時点における累積急性拒絶反応非発現率を Kaplan-Meier 法により算出した結果も両群で類似しており，MR4 群で 70.1%，プログラフ®群で 68.8%であった（**表 2.7.6.18-13**）。MR4 群において，急性拒絶反応の増加は認められなかった。

**表 2.7.6.18-13　生検で確認した急性拒絶反応の累積非発現率（Kaplan-Meier 法）**

| | MR4 カプセル (n=67) | | | プログラフ®カプセル (n=62) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現例数 | リスク | 非発現率 | 発現例数 | リスク | 非発現率 |
| 第 1 週 | 8 | 54 | 0.8712 | 5 | 52 | 0.9136 |
| 第 2 週 | 3 | 49 | 0.8219 | 6 | 43 | 0.8038 |
| 第 3 週 | 5 | 42 | 0.7361 | 2 | 37 | 0.7664 |
| 第 4 週 | 2 | 39 | 0.7007 | 1 | 35 | 0.7457 |
| 第 5 週 | 0 | 36 | 0.7007 | 0 | 33 | 0.7457 |
| 第 6 週 | 0 | 13 | 0.7007 | 2 | 18 | 0.6878 |

肝機能廃絶とは「再移植又は死亡」と定義した。プログラフ®群では 3 例，MR4 群では 1 例に臓器廃絶が発現した。その内訳はプログラフ®群では移植片機能不全，肝動脈血栓症（移植片虚血），及び肺炎であり，MR4 群は心停止であった。治験期間の臓器の機能廃絶は少なく，Kaplan-Meier 法により 6 週後の時点における累積臓器生着率を算出した結果，プログラフ®群で

93.3%，MR4 群で 96.9%であった（**表 2.7.6.18-14**）。MR4 群では 1 週後以降，プログラフ®群では 3 週間以降の肝機能廃絶はみられなかった。

**表 2.7.6.18-14　累積臓器生着率（Kaplan-Meier 法）**

| | MR4 カプセル (n=67) | | | プログラフ®カプセル (n=62) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現例数 | リスク | 累積生存率 | 発現例数 | リスク | 累積生存率 |
| 第 1 週 | 2 | 61 | 0.9688 | 3 | 56 | 0.9505 |
| 第 2 週 | 0 | 59 | 0.9688 | 0 | 54 | 0.9505 |
| 第 3 週 | 0 | 56 | 0.9688 | 1 | 50 | 0.9326 |
| 第 4 週 | 0 | 55 | 0.9688 | 0 | 49 | 0.9326 |
| 第 5 週 | 0 | 52 | 0.9688 | 0 | 44 | 0.9326 |
| 第 6 週 | 0 | 19 | 0.9688 | 0 | 26 | 0.9326 |

MR4 群及びプログラフ®群で各 1 例の死亡が認められた。2 例とも臓器移植後早期であった。Kaplan-Meier 法により算出した累積患者生存率はプログラフ®群で 98.1%，MR4 群で 98.4%であり，両群で同様であった（**表 2.7.6.18-15**）。

**表 2.7.6.18-15 累積患者生存率（Kaplan-Meier 法）**

| | MR4 カプセル (n=67) | | | プログラフ®カプセル (n=62) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現例数 | リスク | 累積生存率 | 発現例数 | リスク | 累積生存率 |
| 第 1 週 | 1 | 61 | 0.9841 | 0 | 56 | 1.0000 |
| 第 2 週 | 0 | 59 | 0.9841 | 0 | 54 | 1.0000 |
| 第 3 週 | 0 | 56 | 0.9841 | 1 | 50 | 0.9811 |
| 第 4 週 | 0 | 55 | 0.9841 | 0 | 49 | 0.9811 |
| 第 5 週 | 0 | 52 | 0.9841 | 0 | 44 | 0.9811 |
| 第 6 週 | 0 | 19 | 0.9841 | 0 | 26 | 0.9811 |

### (6) 安全性

1) 有害事象発現率

有害事象の発現頻度は，MR4 群及びプログラフ®群のいずれも高く，MR4 群では 95.5%（64/67 例）に 637 件，プログラフ®群では 100%（62/62 例）に 550 件であった。重篤有害事象の発現率は MR4 群及びプログラフ®群においてそれぞれ 47.8%（32/67 例）と 35.5%（22/62 例）であった

2) 有害事象

**表 2.7.6.18-16** に治験薬との関連性に拘わらず高頻度（少なくとも一方の群で，高位語において 16.4%以上）に発現した有害事象の一覧（MedDRA 高位語及び基本語）を示した。治験薬との関連性に拘わらず，MR4 群及びプログラフ®群において高頻度にみられた有害事象（MedDRA 高位語）は，腎不全及び腎機能障害，貧血 NEC，高血糖 NEC，部位不明の処置合併症 NEC，気胸及び胸水 NEC，高血圧性障害 NEC であった。MR4 の発現率が高かった腹部異常所見（基本語：腹水）及び感染症 NEC 以外には，MR4 群とプログラフ®群の有害事象発現率に著明な差はみられなかった。腹水の発現率は MR4 群において 22.4%（15/67 例）であり，プログラフ®群

では 1.6%（1/62）例であった（p<0.01，Fisher の直接確率計算法）。MR4 群において治験薬との関連性が否定されなかった腹水は 3 例であった。MR4 群における腹水発現例 15 例のうち，8 例は移植時に既に腹水の合併が認められていた。6 例は治験期間中に回復し，その他の症例は最終時点においても症状が継続していた。プログラフ®群の腹水症例 1 例は移植時に腹水を有していなかった。

**表 2.7.6.18-16　治験薬との関連性に拘わらず高頻度に発現した有害事象**

| MedDRA 高位語<br>*基本語* | MR4 カプセル (n=67) | | プログラフ®カプセル (n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 (%) | 件数 | 被験者数 (%) | 件数 |
| 高血糖 NEC | 17 (25.4) | 17 | 21 (33.9) | 21 |
| *高血糖 NOS* | 17 (25.4) | 17 | 20 (32.3) | 20 |
| 真性糖尿病（サブタイプ含む） | 15 (22.4) | 17 | 17 (27.4) | 19 |
| *インスリン依存性糖尿病* | 11 (16.4) | 12 | 14 (22.6) | 14 |
| カリウムバランス障害 | 9 (13.4) | 10 | 11 (17.7) | 12 |
| 蛋白代謝障害 NEC | 9 (13.4) | 9 | 11 (17.7) | 11 |
| *低アルブミン血症* | 9 (13.4) | 9 | 11 (17.7) | 11 |
| マグネシウム代謝障害 NEC | 5 (7.5) | 5 | 11 (17.7) | 13 |
| *低マグネシウム血症* | 5 (7.5) | 5 | 11 (17.7) | 13 |
| 悪心及び嘔吐症状 | 12 (17.9) | 17 | 13 (21.0) | 17 |
| 下痢（感染症を除く） | 16 (23.9) | 18 | 11 (17.7) | 11 |
| *下痢 NOS* | 16 (23.9) | 18 | 11 (17.7) | 11 |
| 消化管痛及び腹部痛（口腔内痛及び咽頭痛を除く） | 11 (16.4) | 11 | 6 (9.7) | 6 |
| 腹部異常所見 | 15* (22.4) | 15 | 1 (1.6) | 1 |
| *腹水* | 15* (22.4) | 15 | 1 (1.6) | 1 |
| 貧血 NEC | 24 (35.8) | 25 | 25 (40.3) | 25 |
| *貧血 NOS* | 16 (23.9) | 17 | 21 (33.9) | 21 |
| 感染症 NEC | 14* (20.9) | 16 | 5 (8.1) | 5 |
| 部位不明の処置合併症 | 16 (23.9) | 19 | 21 (33.9) | 26 |
| 部位不明の損傷 NEC | 11 (16.4) | 11 | 13 (21.0) | 13 |
| *移植組織の壊死性保存時障害* | 10 (14.9) | 10 | 11 (17.7) | 11 |
| 気胸及び胸水 | 19 (28.4) | 21 | 14 (22.6) | 15 |
| *胸水* | 12 (17.9) | 13 | 11 (17.7) | 11 |
| 入眠及び睡眠維持障害 | 15 (22.4) | 15 | 12 (19.4) | 12 |
| *不眠症* | 15 (22.4) | 15 | 12 (19.4) | 12 |
| 腎不全及び腎機能障害 | 27 (40.3) | 34 | 25 (40.3) | 27 |
| *腎不全 NOS* | 17 (25.4) | 18 | 16 (25.8) | 16 |
| 胆汁うっ滞及び黄疸 | 16 (23.9) | 17 | 14 (22.6) | 15 |
| 高血圧性障害 NEC | 20 (29.9) | 21 | 13 (21.0) | 13 |
| *高血圧* | 18 (26.9) | 19 | 8 (12.9) | 8 |
| 疼痛及び不快感 NEC | 13 (19.4) | 13 | 12 (19.4) | 12 |
| *疼痛* | 11 (16.4) | 11 | 10 (16.1) | 10 |
| 筋骨格系及び結合組織徴候及び症状 NEC | 11 (16.4) | 11 | 11 (17.7) | 13 |

Full Analysis Set，*：p<0.05（Fisher の直接確率計算法），

n = 被験者数，NEC = not elsewhere classified，NOS = not otherwise specified

注：少なくとも一方の群で，高位語において 16.4%以上に認められた有害事象のみを記載した。

感染症 NEC の発現率は MR4 群（20.9%）のほうがプログラフ®群（8.1%）よりも有意に高かった（p<0.05，Fisher の直接確率計算法）。**表 2.7.6.18-17** に高頻度にみられた感染症の発現率を示した。創傷感染及びヘルペスウイルス感染において MR4 群のほうが高頻度であったが，敗血症，菌血症，ウイルス血症，下気道感染，肺感染等の重篤な感染症においては MR4 群とプログラフ®群の発現率は同程度であった。

**表 2.7.6.18-17　高頻度にみられた感染症の発現率**

| MedDRA 高位語<br>*基本語* | MR4 カプセル (n=67)<br>被験者数 (%) | | プログラフ®カプセル (n=62)<br>被験者数 (%) | |
|---|---|---|---|---|
| 感染 NEC | 14* | (20.9) | 5 | (8.1) |
| *創傷感染* | 6 | (9.0) | 2 | (3.2) |
| *カテーテル関連感染* | 3 | (4.5) | 1 | (1.6) |
| *感染 NOS* | 3 | (4.5) | 1 | (1.6) |
| *感染性肝炎 NOS* | 2 | (3.0) | 1 | (1.6) |
| *気道感染 NOS* | 1 | (1.5) | 0 | |
| 敗血症、菌血症及びウイルス血症 | 4 | (6.0) | 6 | (9.7) |
| *敗血症 NOS* | 2 | (3.0) | 2 | (3.2) |
| *敗血症性ショック* | 1 | (1.5) | 2 | (3.2) |
| *菌血症* | 1 | (1.5) | 0 | |
| *カテーテル敗血症* | 0 | | 1 | (1.6) |
| *尿路性敗血症* | 0 | | 1 | (1.6) |
| 下気道及び肺感染 | 5 | (7.5) | 4 | (6.5) |
| *肺炎* | 3 | (4.5) | 4 | (6.5) |
| *下気道感染 NOS* | 1 | (1.5) | 0 | |
| *肺感染 NOS* | 1 | (1.5) | 0 | |
| カンジダ感染 | 3 | (4.5) | 3 | (4.8) |
| *カンジダ感染 NOS* | 2 | (3.0) | 1 | (1.6) |
| *口腔カンジダ症* | 0 | | 2 | (3.2) |
| *消化器カンジダ症* | 1 | (1.5) | 0 | |
| サイトメガロウイルス感染 | 4 | (6.0) | 2 | (3.2) |
| サイトメガロウイルス感染 | 3 | (4.5) | 2 | (3.2) |
| *サイトメガロウイルス性肺炎* | 1 | (1.5) | 0 | |
| ブドウ球菌感染 | 2 | (3.0) | 4 | (6.5) |
| *ブドウ球菌性敗血症* | 1 | (1.5) | 1 | (1.6) |
| *ブドウ球菌性肺炎* | 1 | (1.5) | 0 | |
| *ブドウ球菌性菌血症* | 0 | | 1 | (1.6) |
| *ブドウ球菌感染* | 0 | | 1 | (1.6) |
| *ブドウ球菌性創感染* | 0 | | 1 | (1.6) |
| 尿路感染 | 3 | (4.5) | 3 | (4.8) |
| *尿路感染 NOS* | 3 | (4.5) | 3 | (4.8) |
| 腹部及び消化管感染 | 4 | (6.0) | 1 | (1.6) |
| *胃腸炎 NOS* | 1 | (1.5) | 1 | (1.6) |
| *腹部膿瘍 NOS* | 1 | (1.5) | 0 | |
| *腹部感染* | 1 | (1.5) | 0 | |
| *感染性下痢* | 1 | (1.5) | 0 | |
| ヘルペスウイルス感染 | 5 | (7.5) | 0 | |
| *単純ヘルペス* | 5 | (7.5) | 0 | |
| クロストリジウム感染 | 2 | (3.0) | 0 | |
| *クロストリジウム性大腸炎* | 2 | (3.0) | 0 | |

Full Analysis Set，*：p<0.05（Fisher の直接確率計算法），

n = 被験者数，NEC = not elsewhere classified，NOS = not otherwise specified

3) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

**表 2.7.6.18-18** に治験薬との関連性が否定できない有害事象を示した。治験薬との関連性が否定できない有害事象のうち，MR4 群及びプログラフ®群において高頻度（高位語において 7.5%以上）にみられた事象は MedDRA 高位語では，腎不全及び腎機能障害，糖代謝障害（糖尿病を含む），高血圧性障害 NEC，高血糖 NEC であり，MedDRA 基本語では腎不全，インスリン依存性糖尿病，高血圧 NOS，高血糖 NOS であった。MR4 群とプログラフ®群の有害事象発現率に著明な差はみられなかった。これらの有害事象の内容と発現率は，現在までに確立されているプログラフ®カプセルの安全性特性と同様であった。

**表 2.7.6.18-18　治験薬との関連性が否定できない有害事象**

| MedDRA 高位語<br>*基本語* | MR4 カプセル (n=67) | | | プログラフ®カプセル (n=62) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 (%) | | 件数 | 被験者数 (%) | | 件数 |
| 糖代謝障害（糖尿病を含む） | 12 | (17.9) | 13 | 15 | (24.2) | 16 |
| *インスリン依存性糖尿病* | 10 | (14.9) | 10 | 12 | (19.4) | 12 |
| 高血糖 NEC | 6 | ( 9.0) | 6 | 10 | (16.1) | 10 |
| *高血糖 NOS* | 6 | ( 9.0) | 6 | 9 | (14.5) | 9 |
| マグネシウム代謝障害 NEC | 3 | ( 4.5) | 3 | 8 | (12.9) | 8 |
| *低マグネシウム血症* | 3 | ( 4.5) | 3 | 8 | (12.9) | 8 |
| 感染症 NEC | 9 | (13.4) | 10 | 3 | ( 4.8) | 3 |
| 腎不全及び腎機能障害 | 22 | (32.8) | 26 | 18 | (29.0) | 19 |
| *腎不全 NOS* | 14 | (20.9) | 15 | 12 | (19.4) | 12 |
| 振戦（先天性振戦を除く） | 6 | ( 9.0) | 6 | 8 | (12.9) | 8 |
| *振戦* | 6 | ( 9.0) | 6 | 7 | (11.3) | 7 |
| 頭痛 NEC | 5 | ( 7.5) | 6 | 1 | ( 1.6) | 1 |
| *頭痛* | 5 | ( 7.5) | 6 | 1 | ( 1.6) | 1 |
| 肝機能検査 | 5 | ( 7.5) | 5 | 2 | ( 3.2) | 2 |
| 高血圧性障害 NEC | 11 | (16.4) | 12 | 9 | (14.5) | 9 |
| *高血圧 NOS* | 10 | (14.9) | 11 | 6 | ( 9.7) | 6 |
| 悪心及び嘔吐症状 | 1 | ( 1.5) | 1 | 5 | ( 8.1) | 5 |
| 貧血 NEC | 6 | ( 9.0) | 6 | 2 | ( 3.2) | 2 |
| *貧血 NOS* | 5 | ( 7.5) | 5 | 2 | ( 3.2) | 2 |

Full Analysis Set，n = 被験者数，NEC = not elsewhere classified，NOS = not otherwise specified

Fisher の直接確率計算法において MR4 群とプログラフ®群の間に有意差（$p<0.05$）は認められなかった。

注：少なくとも一方の群で，高位語において 7.5%以上に認められた有害事象のみを記載した。

4) 死亡

本治験中に 2 例が死亡した。1 例は MR4 群，もう 1 例はプログラフ®群であった。症例番号 1101 001（MR4 群）は心停止のため第 3 日に死亡した。治験薬との関連性は「多分なし」と判定された。症例番号 1101 002（プログラフ®群）は第 14 日に肺炎 NOS が発現し，第 19 日に死亡した。治験薬との関連性は「可能性あり」と判定された。

5) その他の重篤有害事象

**表 2.7.6.18-19** に，治験薬との関連性に拘わらず高頻度（少なくとも一方の群で，高位語において 3.2%以上）に発現した重篤有害事象の一覧を示した。治験薬との関連性が否定できない有害事象のうち，MR4 群及びプログラフ®群において高頻度にみられた事象は MedDRA 高位語では，腎不全及び腎機能障害，肝血管障害，呼吸不全（新生児を除く），胆管の構造及びその他の障害症であり，MedDRA 基本語では処置後胆汁漏出，腎不全 NOS，胆管狭窄であった。

**表 2.7.6.18-19　治験薬との関連性に拘わらず高頻度に発現した重篤有害事象**

| MedDRA 高位語<br>*基本語* | MR4 カプセル (n=67)<br>被験者数 (%) | <br>件数 | プログラフ®カプセル (n=62)<br>被験者数 (%) | <br>件数 |
|---|---|---|---|---|
| 下気道及び肺感染 | 2 (3.0) | 2 | 2 (3.2) | 2 |
| *肺炎 NOS* | 1 (1.5) | 1 | 2 (3.2) | 2 |
| 敗血症，菌血症及びウイルス血症 | 1 (1.5) | 1 | 3 (4.8) | 3 |
| *敗血症性ショック* | 1 (1.5) | 1 | 2 (3.2) | 2 |
| 感染症 NEC | 3 (4.5) | 3 | 0 | 0 |
| 肝血管障害 | 3 (4.5) | 3 | 3 (4.8) | 3 |
| *肝動脈血栓症* | 1 (1.5) | 1 | 2 (3.2) | 2 |
| 胆管の構造及びその他の障害 | 4 (6.0) | 4 | 2 (3.2) | 2 |
| *胆管狭窄* | 4 (6.0) | 4 | 2 (3.2) | 2 |
| 呼吸不全（新生児を除く） | 5 (7.5) | 5 | 1 (1.6) | 1 |
| 肺血栓及び塞栓症 | 0 | 0 | 2 (3.2) | 2 |
| *肺塞栓症* | 0 | 0 | 2 (3.2) | 2 |
| 消化管及び肝胆道系処置合併症 | 1 (1.5) | 1 | 3 (4.8) | 3 |
| *処置後胆汁漏出* | 1 (1.5) | 1 | 3 (4.8) | 3 |
| 部位不明の処置合併症 | 2 (3.0) | 2 | 3 (4.8) | 3 |
| 腎不全及び腎機能障害 | 4 (6.0) | 4 | 4 (6.5) | 5 |
| *腎不全 NOS* | 2 (3.0) | 2 | 2 (3.2) | 2 |
| 発作及びてんかん発作 NEC | 0 | 0 | 3 (4.8) | 3 |
| *てんかん NOS* | 0 | 0 | 2 (3.2) | 2 |

Full Analysis Set，n = 被験者数，NEC = not elsewhere classified，NOS = not otherwise specified

Fisher の直接確率計算法において MR4 群とプログラフ群の間に有意差（$p<0.05$）は認められなかった。

注：少なくとも一方の群で，高位語において 3.2%以上に認められた有害事象のみを記載した。

6) 中止に至った有害事象

治験の中止に至った事象を**表 2.7.6.18-20** に示した。中止に至った症例は少なく，MR4 群とプログラフ®群の間に著明な差はみられなかった。

**表 2.7.6.18-20　治験の中止に至った事象**

| MedDRA 高位語<br>*基本語* | MR4 カプセル (n=67) | | プログラフ®カプセル (n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 (%) | 件数 | 被験者数 (%) | 件数 |
| 下気道及び肺感染 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 |
| *肺炎 NOS* | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 |
| 敗血症，菌血症及びウイルス血症 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 |
| 敗血症 *NOS* | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 |
| 神経系障害 NEC | 1 (1.5) | 1 | 1 (1.6) | 1 |
| *神経毒性 NOS* | 1 (1.5) | 1 | 1 (1.6) | 1 |
| 精神障害 NEC | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 |
| *精神状態変化* | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 |
| 腎不全及び腎機能障害 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 |
| *腎不全 NOS* | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 |

Full Analysis Set，n = 被験者数，NEC = not elsewhere classified，NOS = not otherwise specified

Fisher の直接確率計算法において MR4 群とプログラフ群の間に有意差（$p<0.05$）は認められなかった。

7) 臨床検査評価

治験期間を通じて血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。肝機能関連検査変動の要約を表 2.7.6.18-21 に示した。肝移植後初期の段階の一般的な特徴として，すべての肝機能関連検査が，ほぼ治験期間を通して基準値外の値であった。MR4 群とプログラフ®群の間に著明な差はみられなかった。

表 2.7.6.18-21　肝機能関連検査の要約

| | N | MR4 (N=67) | N | Prograf (N=62) |
|---|---|---|---|---|
| **SGOT/AST (U/L)** | | | | |
| 移植当日 | 66 | 82.4 ± 54.2 | 60 | 80.1 ± 45.6 |
| 第 1 日 | 65 | 957.3 ± 1196.7 | 62 | 915.3 ± 1177.7 |
| 第 14 日 | 58 | 34.7 ± 29.5 | 51 | 41.6 ± 83.4 |
| 第 4 週 | 53 | 36.0 ± 47.2 | 44 | 41.4 ± 78.8 |
| 第 6 週† | 51 | 34.9 ± 53.6 | 42 | 37.7 ± 50.2 |
| **SGPT/ALT (U/L)** | | | | |
| 移植当日 | 66 | 60.9 ± 48.1 | 62 | 58.2 ± 42.7 |
| 第 1 日 | 63 | 708.0 ± 848.0 | 60 | 832.4 ± 1091.6 |
| 第 14 日 | 58 | 78.4 ± 83.5 | 50 | 109.7 ± 232.7 |
| 第 4 週 | 53 | 78.3 ± 153.8 | 44 | 99.0 ± 217.1 |
| 第 6 週† | 51 | 68.4 ± 138.8 | 42 | 77.8 ± 138.3 |
| **γ-GT (U/L)** | | | | |
| 移植当日 | 61 | 99.2 ± 79.5 | 57 | 131.3 ± 146.1 |
| 第 1 日 | 59 | 77.5 ± 60.9 | 55 | 78.7 ± 68.9 |
| 第 14 日 | 57 | 191.9 ± 131.1 | 48 | 228.3 ± 231.9 |
| 第 4 週 | 53 | 149.5 ± 157.4 | 41 | 161.7 ± 163.5 |
| 第 6 週† | 49 | 134.2 ± 201.7 | 41 | 112.2 ± 162.3 |
| **Alkaline Phosphatase (U/L)** | | | | |
| 移植当日 | 54 | 169.5 ± 90.2 | 51 | 220.7 ± 182.0 |
| 第 1 日 | 62 | 93.5 ± 53.2 | 60 | 104.7 ± 57.0 |
| 第 14 日 | 56 | 195.8 ± 126.8 | 48 | 200.1 ± 170.5 |
| 第 4 週 | 52 | 172.7 ± 170.8 | 44 | 155.4 ± 92.1 |
| 第 6 週† | 50 | 132.8 ± 123.9 | 41 | 115.2 ± 80.3 |
| **Total Bilirubin (µmol/L)** | | | | |
| 移植当日 | 64 | 76.12 ± 122.34 | 62 | 55.96 ± 51.99 |
| 第 1 日 | 64 | 72.17 ± 83.74 | 61 | 51.41 ± 30.66 |
| 第 14 日 | 58 | 41.08 ± 75.57 | 51 | 22.84 ± 13.09 |
| 第 4 週 | 51 | 23.39 ± 30.65 | 44 | 16.79 ± 11.04 |
| 第 6 週† | 50 | 17.44 ± 12.10 | 41 | 18.17 ± 22.89 |

基準値: SGOT/AST 0 to 35 U/L; SGPT/ALT 0 to 35 U/L; γ-GT < 30 U/L;
Alkaline phosphatase 30 to 120 U/L; Total bilirubin 5.1 to 17 µmol/L

† 完了例のみ集計

腎機能関連検査変動の要約を表 2.7.6.18-22 に示した。血清クレアチニンとクレアチニンクリアランス値において MR4 群とプログラフ®群の間に著明な差はみられなかった。治験期間を通じて緩やかな悪化の傾向がみられ，腎不全及び腎機能障害が高頻度にみられたことを反映していた。その他の臨床検査パラメータにおいては特に重要な変化は見られなかった。

表 2.7.6.18-22　腎機能関連検査の要約

| | N | MR4 (N=67) | N | Prograf (N=62) |
|---|---|---|---|---|
| **Serum creatinine (µmol/L)** | | | | |
| 移植当日 | 67 | 78.9 ± 21.7 | 62 | 82.0 ± 26.6 |
| 第 1 日 | 65 | 93.0 ± 33.0 | 62 | 96.1 ± 32.9 |
| 第 14 日 | 58 | 98.2 ± 40.6 | 51 | 97.0 ± 46.0 |
| 第 4 週 | 53 | 98.9 ± 26.8 | 43 | 99.8 ± 51.8 |
| 第 6 週† | 51 | 99.5 ± 30.7 | 42 | 99.2 ± 48.8 |
| **Creatinine clearance (mL/min)** | | | | |
| 移植当日 | 67 | 111.7 ± 39.4 | 62 | 106.4 ± 38.6 |
| 第 1 日 | 65 | 100.3 ± 45.0 | 62 | 93.2 ± 36.2 |
| 第 14 日 | 58 | 90.2 ± 34.3 | 51 | 93.5 ± 38.1 |
| 第 4 週 | 53 | 84.2 ± 27.7 | 43 | 86.4 ± 28.4 |
| 第 6 週† | 51 | 83.3 ± 31.7 | 42 | 85.5 ± 25.7 |

**結論**：

初回投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ は，プログラフ®カプセルに比べて MR4 カプセルの初回投与後の方が約 50%低かった。第 14 日及び 6 週後での MR4 カプセルの $AUC_{0\text{-}24}$ は，プログラフ®カプセルに比べてそれぞれ 13%及び 21%高く，$AUC_{0\text{-}24}$ の MR4 カプセル/プログラフ®カプセルの幾何平均比の 90%CI は，同等性の目安である 80%～125%をわずかに逸脱したのみであった。

MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルのいずれも，タクロリムスのトラフ濃度と AUC はよく相関していた。

6 週間の治験期間中，生検で確認した急性拒絶反応の発現率において MR4 群とプログラフ®群に差はなく，患者生存率及び臓器生着率は両群で類似していた。

6 週間の試験期間において, MR4 カプセルとプログラフ®カプセルの安全性プロファイルは同等であり，試験中に報告された有害事象は，プログラフ®カプセルの既知の安全性プロファイルと一致していた。

## 2.7.6.19　第 III 相プライマリー腎移植試験［[redacted]-0-158］【海外】 ····· 5.3.5.1-1

**標題**：

新規腎移植患者においてプログラフ®カプセル+ミコフェノール酸モフェチル（MMF），MR4 カプセル+MMF，[redacted]（シクロスポリン）+MMF の安全性と有効性を検討するための第 III 相非盲検多施設共同試験

**目的**：

<u>主要目的</u>

プログラフ®カプセル+MMF（以下，「プログラフ®群」）とシクロスポリン +MMF（以下，「シクロスポリン 群」），及び MR4 カプセル+MMF（以下，「MR4 群」）とシクロスポリン群の安全性と有効性を新規腎移植患者において比較する。

<u>副次的目的</u>

MR4 群とプログラフ®群の安全性と有効性を新規腎移植患者において比較する。

**治験期間（年数）**：[redacted]
最初の患者組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終評価日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

**開発のフェーズ**：
第 III 相

**治験責任医師名**：

【米国】
[redacted] M.D.　他略

【カナダ】
[redacted] 他略

【ブラジル】
[redacted] M.D.　他略

**治験実施施設**：

米国：50 施設，カナダ：5 施設，ブラジル：5 施設

**試験方法**：

本試験は，第 III 相無作為化非盲検比較多施設共同非劣性検討試験であり，米国，カナダ，ブラジルの計 60 施設にて実施した。患者約 660 例の組入れ後，1:1:1 の比率にて，プログラフ®群，MR4 群，シクロスポリン群の 3 群のうちいずれかに無作為化割付けを行った。試験期間を通じて，全員が MMF を 1 日 2 回 1 g にて服用した（黒人患者には 1.5 g の 1 日 2 回投与を許可）。忍容性に問題がみられた場合は，同等の用量に相当する 1 日 2 回投与，1 日 3 回投与，又は 1 日 4 回投与も可とした。更に，全員に対してバシリキシマブ導入療法及びステロイド類の投与も行った。投与中止の要因となる有害事象や重度の難治性拒絶反応が認められた場合，MR4 群を除いた他

の投与群への移行を許可し，他の投与群へ移行した患者の経過については，試験期間を通じて観察した。治験責任医師が「患者にとって最善」と考えた際には MMF 投与を中止する場合もあり，MMF 投与中止例の経過は，試験期間を通じて観察した。

**目標被験者数**：
660 例（220 例／群，計 3 群）

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

1) 治験審査委員会（IRB）が承認した文書に基づき同意が得られた患者
2) 死体腎又は HLA 非適合の生体腎の新規又は再移植を受ける患者
3) 12 歳以上の患者
4) 移植後 48 時間以内に割付けられた治験薬を服用した患者
5) 妊娠可能な女性については, 組入れ前又は入院前の 7 日間以内に実施した血清妊娠検査で陰性であること

**除外基準**

1) 腎臓以外の臓器移植を受けた，又は現在受けている患者
2) 心停止したドナーより移植を受けた患者
3) 血液の ABO 型が適合しないドナーの腎を移植した患者
4) 血清 HIV 反応が陽性であることが知られている患者（ドナーも含む）
5) 皮膚の非転移性基底細胞癌及び扁平上皮癌の成功治療例を除く悪性腫瘍の合併又は 5 年以内の既往を持つ患者
6) 重要な肝臓病があり，治験開始の 28 日間以内に ALT，AST，又は総ビリルビンが基準値の上限 3 倍を超える患者
7) コントロール不能の感染症を合併症として持つ患者, あるいは治験の目的の阻害要因になりうる医学的に不安定状態にある患者
8) 移植後 30 日間以内に他の治験薬を服用したか，現在服用中である患者
9) 治験期間中にエベロリムス又は MMF の腸溶剤を使用した患者
10) タクロリムス，シクロスポリン，MMF 又はステロイド剤に対して感受性を有する患者
11) 妊娠中あるいは授乳中の患者
12) 治験実施計画書上の規程来院日を遵守できない患者
13) 薬物乱用癖のある患者，精神疾患を有する患者，治験医とのコミュニケーションが困難と判断された患者
14) ドナー腎の冷阻血時間が 36 時間を超える場合
15) 死体腎のドナーの年齢が 60 歳を超える場合

割付け前又は割付け後 48 時間以内に静注免疫グロブリン療法を受けた患者

用量及び投与方法：

プログラフ®カプセル

初回投与量は 0.075 mg/kg～0.10 mg/kg（1 日 2 回投与）の範囲内で，移植前又は移植完了後 48 時間以内に初回の経口投与を実施した。以降は同用量にて 1 日 2 回経口投与した。投与量は，有効性に関する臨床所見，有害事象発現，及び全血中タクロリムストラフ濃度に基づいて調整した。全血中タクロリムストラフ濃度測定用採血は，治験実施計画書で規定した試験スケジュールに基づき，夕方投与の 11～13 時間後に実施した。追加分の濃度モニタリングは治験責任医師の判断により実施した。全血中タクロリムスの目標トラフ濃度の範囲は，第 0～90 日が 7 ng/mL～16 ng/mL，第 90 日以降が 5 ng/mL～15 ng/mL とした。

MR4 カプセル

初回投与量は 0.15 mg/kg/日～0.20 mg/kg/日の範囲内で，移植前又は移植完了後 48 時間以内に初回の経口投与を実施した。以降，1 日 1 回朝に経口投与した。投与量は，臨床症状，有害事象発現，及び全血中タクロリムストラフ濃度に基づいて調整した。全血中タクロリムスのトラフ濃度測定のための採血は，治験実施計画書で規定した試験スケジュールに基づき，投与より 22～26 時間後に実施した。追加分の濃度モニタリングは治験責任医師の判断により実施した。全血中タクロリムスの目標トラフ濃度の範囲は，第 0～90 日が 7 ng/mL～16 ng/mL，第 90 日以降が 5 ng/mL～15 ng/mL とした。

[redacted]（シクロスポリン）

初回投与量は 4 mg/kg～5 mg/kg（1 日 2 回投与）の範囲内で，移植前又は移植完了後 48 時間以内に初回の経口投与を実施した。以降は同用量にて 1 日 2 回経口投与した。投与量は，臨床症状，有害事象発現，及びシクロスポリンのトラフ濃度に基づいて調整した。全血中シクロスポリントラフ濃度測定用の採血は，治験実施計画書で規定した試験スケジュールに基づき，夕方投与より 11～13 時間後に実施した。追加分の濃度モニタリングは治験責任医師の判断により実施した。全血中シクロスポリンの目標トラフ濃度の範囲は，第 0～90 日が 125 ng/mL～400 ng/mL，第 90 日以降が 100 ng/mL～300 ng/mL とした。

MMF

MMF は，全員の患者に対して 1.0 g の 1 日 2 回投与としたが，黒人患者に対しては，必要に応じて 1.5 g の 1 日 2 回投与を許可した。MMF の初回投与は，移植前又は移植完了後 48 時間以内に経口か静注にて行い，それ以降は経口投与とした。忍容性に問題がみられた場合，上記と同等の用量にての 1 日 3 回投与や 1 日 4 回投与も可とした。有害事象発現が理由である臨床所見が認められた場合，治験責任医師の判断によって用量を変更した。ミコフェノール酸（MPA）濃度のモニタリングは 1，6，12 カ月後に実施したが，MPA の目標トラフ濃度が確認できなかったため，MPA のトラフ濃度を参照せず用量調整を実施した。

市販品のバシリキシマブ，MMF，及びステロイド類は，治験実施施設より提供された。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

本試験では 1 年間の初期投与期間を設け，その後は，安全性データ監視委員会や治験依頼者の規程がない限り，最短で 2 年間か MR4 カプセルの市販開始までの期間を継続投与期間として設けた。

**評価基準**：

**有効性**

**主要評価項目**

無効率。「無効」の定義は，死亡例，腎機能廃絶（継続的な[30 日以上の]透析療法の再開，又は再移植），生検で確認した急性拒絶反応（BCAR，Banff グレードで I に相当），及び追跡調査不能例とした。

**初回投与期間 1 年間における副次評価項目**

患者の 1 年生存率及び臓器の 1 年生存率，6 カ月及び 12 カ月での BCAR（Banff グレードで I 以上に相当）発現率，初回の急性拒絶反応発現までに要した時間，拒絶反応治療としての抗リンパ球抗体療法の実施回数，拒絶反応の重篤度，拒絶反応が複数回認められた症例数，処置を講じた急性拒絶反応の件数，（12 カ月までの）治験薬無効例数，治験薬無効のため投与群を変更した例数，腎機能評価。

**安全性**

有害事象，一般臨床検査値，バイタルサインに基づいて評価した。有害事象と治験薬との関連性は「あり」「多分あり」「可能性あり」「多分なし」「なし」の 5 段階で評価し，「あり」「多分あり」「可能性あり」を関連性が否定できない有害事象として集計した。

**統計手法**：

有意水準は特に断らない限り両側 5%とした。

**人口統計学的及び他の基準値の特性**

年齢，体重，身長，冷阻血時間，及び既存抗体（PRA：Panel Reactive Antibody）は，要約統計量（症例数，平均値，標準偏差[SD]，最小値，中央値，最大値）を算出し，一元配置分散分析を用いて 3 群間の分布の比較を実施した。性別，人種，ドナーの種類，移植歴，ドナー／患者間の血清検査，ヒト白血球抗原（HLA）適合検査，移植の原因は，各項目の症例数と割合を集計し，$\chi^2$ 検定を用いて 3 群間の分布の比較を実施した。

**併用薬及び治験薬の投与日数**

有害事象発現のため併用薬を使用した症例数と割合は，Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類を用いて投与群別に集計した。降圧剤，抗高脂血薬，糖尿病用薬剤／療法を併用した症例

数と割合を算出し，$\chi^2$ 検定を用いて 3 群間の分布を比較した。ステロイド類の投与日数及び総投与量を集計した。ステロイド類の薬剤／療法を併用した症例数には$\chi^2$ 検定，その投与日数及び総投与量の集計には一元配置分散分析を用いて，3 群間の分布を比較した。

<u>有効性主要評価項目</u>

1 年無効率について，被験薬投与群と対照薬投与群の差，すなわち（[プログラフ®群]－[シクロスポリン群]）及び（[MR4 群]－[シクロスポリン群]）にて算出した。解析には第 365 日までのデータのみを使用した。主解析では，正規近似を用いて無効率の群間差の両側 95.2%CI を求めた。なお，95.2%CI を用いた理由は，安全性評価委員会による中間解析の多重性の影響を調整するためである。更に，主目的とする群間比較が 2 つ存在するため，Hochberg の方法に基づく手順で多重性の調整を行った。本試験における非劣性限界は事前に 10%と定めた。発現率の比較は$\chi^2$ 検定でも行った。

副次評価として，MR4 群とプログラフ®群の無効率を比較した。無効率の解析は，FAS と同一の手法で PPS でも実施した。更に，追跡調査最終日を打ち切りとして，無効例発現までの時間の Kaplan-Meier 解析を行い，ログランク検定を用いて群間比較を行った。また，無作為化された薬剤の最終投与日を打ち切りとした Kaplan-Meier 解析も同様に行った。また，ドナーの種類（死体移植又は生体移植）別に無効例の割合を求め，ドナーの種類で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて群間を比較した。投与群と層の交互作用は，オッズ比の均質性に関する Breslow-Day 検定を用いて検討した。ドナーの種類（死体移植又は生体移植）及び試験実施地域（米国／カナダ，又はブラジル）による層別分析を$\chi^2$ 検定を用いて実施した。

<u>有効性副次評価項目</u>

腎機能の評価には，投与 1，2，3 週後，投与 1，2，4，6，8，10，12 カ月後における血清クレアチニン値とクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault の式に基づく），及び投与 1 カ月後の来院日以降の測定値のうち最も好ましくない値（血清クレアチニン値：最高値，クレアチニンクリアランス：最低値）を用いた。各測定時点で，治験薬及び試験実施施設を因子とした二元配置分散分析を用いて 3 群間を比較した。BCAR 発現率，抗リンパ球抗体療法，拒絶反応の再発，処置が講じられた急性拒絶反応，無効例，無効例と判断され投与群を移行した患者，急性拒絶反応のグレード，臓器機能遅延がみられた症例数，腎廃絶の理由の解析には$\chi^2$ 検定を用いた。更に，投与 6 カ月後と 12 カ月後での BCAR 発現率も$\chi^2$ 検定により解析した。死亡，移植腎喪失，及び初回の BCAR 発現の時期の分析には Kaplan-Meier 法を用い，群間比較にはログランク検定を用いた。透析の実施回数及び実施日数は，投与した治験薬と試験実施施設を因子とした二元配置分散により分析した。

<u>安全性</u>

有害事象は MedDRA version 6.1 によりコード化した。試験開始前からみられる症状は前治療

によるものとして有害事象を判定し，MedDRA の器官別大分類及び基本語を用いて，全症例を表にまとめて集計した。Fisher の直接確率計算法を用いて 3 群間の差を検討し，必要に応じて，発現率と Fisher の直接確率計算法により，試験中にみられた有害事象を探索した。カルシニューリン阻害剤の既知の安全性プロファイルに関する有害事象，また，臨床的に関連のあるサブグループについては，更なる解析を実施した。臨床検査値についても必要に応じて解析を実施した。有害事象は，程度別，治験薬との関連性別，重篤度別，投与中止の有無，用量変更別によって集計し，細菌感染，ウイルス感染，真菌感染が考えられた患者の割合も集計した。耐糖能障害の基準に一つでも該当した症例数を投与群別に集計し，2 型糖尿病の既往歴がない患者に対する耐糖能障害発現例の割合を，$\chi^2$ 検定を用いて 3 群間を比較した。

臨床検査値及びバイタルサインは投与群ごとに要約統計量を算出し，一元配置分散分析を用いて 3 群間を比較した。腎機能，肝機能，血液学的，脂質系の臨床検査値について，治験開始時に対するシフトテーブルを作成した。バイタルサインについては治験開始時の投与群ごとに要約統計量を算出し，一元配置分散分析を用いて 3 群間を比較した。血圧について治験開始時に対するシフトテーブルを作成した。

(1) 被験者の内訳

表 2.7.6.19-1 に被験者の内訳を示した。

登録された被験者のうち計 668 例を無作為化割付けし，少なくとも 1 回は治験薬が投与された 638/668 例（95.5%）を Full Analysis Set（FAS）に採用した。また，治験実施計画書からの大幅な逸脱がなかった，あるいは解析用のデータが評価不可能となるような事象が認められなかった 629/668 例（94.2%）は Per Protocol Set（PPS）に採用した。

表 2.7.6.19-1　解析対象集団

| 解析対象集団 | プログラフ®群 (n=219) | MR4 群 (n=226) | シクロスポリン群 (n=223) | 合計 (n=668) |
|---|---|---|---|---|
| 無作為化割付けされた症例 | 219 (100.0%) | 226 (100.0%) | 223 (100.0%) | 668 (100.0%) |
| Full Analysis Set | 212 (96.8%) | 214 (94.7%) | 212 (95.1%) | 638 (95.5%) |
| Per Protocol Set | 209 (95.4%) | 211 (93.4%) | 209 (93.7%) | 629 (94.2%) |
| クロスオーバー† | 6 (2.7%) | 10 (4.4%) | 39 (17.5%) | 55 (8.2%) |

†：クロスオーバー：無作為化割付けされた投与法から別の投与法に移行した症例。ただし，MR4 群への移行は禁止とした。試験期間中に別の治療群に移行した患者においては，移行後も各 visit 毎にプロトコルで規定された評価を行い，有効性及び安全性のデータを収集した。有効性解析では，移行後に発生した事象も全て最初に割り付けられた治療群において発生した事象として扱い，安全性解析では，最初に割り付けられた治験薬の投与期間（投与開始から最終投与日の 10 日後まで）に発生した事象のみ集計した。

FAS の 513/638 例が試験を完了した（表 2.7.6.19-2）。割付けられた療法を中止した理由の多くは有害事象の発現であった。有害事象により中止した症例は，MR4 群に比べシクロスポリン群において有意に多くみられ（p=0.010，Fisher の直接確率計算法），プログラフ®群と比べても有意差はないもののシクロスポリン群において該当症例が多くみられた。拒絶反応により中止した症例は MR4 群及びプログラフ®群に比べシクロスポリン群において有意に多くみられた（いずれも p<0.001，Fisher の直接確率計算法）。治験中の死亡例は 19 例であり，そのうち 2 例は割付けられた療法を実施中，17 例は割付けられた療法の中止後に死亡した。

表 2.7.6.19-2　FAS における症例構成

| 症例構成 | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン群 (n=212) | 合計 (n=638) |
|---|---|---|---|---|
| 割付けられた療法を 1 年間完了した症例 | 179 (84.4%) | 183 (85.5%) | 151 (71.2%) | 513 (80.4%) |
| 割付けられた療法を中止した症例 | 33 (15.6%) | 31 (14.5%) | 61 (28.8%) | 125 (19.6%) |
| 有害事象のため | 23 (10.8%) | 19 (8.9%) | 37 (17.5%) | 79 (12.4%) |
| 拒絶反応のため | 0 | 1 (0.5%) | 16 (7.5%) | 17 (2.7%) |
| 服薬不遵守のため | 4 (1.9%) | 2 (0.9%) | 5 (2.4%) | 11 (1.7%) |
| 移植片機能廃絶 | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) | 6 (0.9%) |
| 同意の撤回 | 0 | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) | 5 (0.8%) |
| 追跡不能‡ | 1 (0.5%) | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| その他§ | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) | 6 (0.9%) |

‡：追跡不能症例の治験責任医師の最終評価は，最終の CRF 上には反映されている。

§その他：治験責任医師の裁量によるラパマイシンへの切り換え，腎尿細管壊死，治験薬の誤投与，治験責任医師

の裁量による毒性の判断，治験薬の吸収異常，すい臓移植

### (2) 人口統計学的特性

**表 2.7.6.19-3** に人口統計学的特性を示した。FAS 内の人口統計学的特性について，3 群間に有意差は認められなかった。PPS 内の人口統計学的特性についても 3 群間の有意差は認められず，FAS と PPS 間では，当該項目に関して特記すべき差はなかった。FAS においては男性患者（404/638 例，63.3%）が女性患者（234/638 例，36.7%）の約 2 倍を占め，全症例の約 4 分の 3（475/638 例，74.5%）が白人であり，大半が 65 歳未満（平均 ± SD, 48.03 ± 12.921 歳）であった。治験実施計画書では下限を 12 歳とした若年患者も対象として定めたが，最年少患者のベースライン年齢は 17 歳であった。

**表 2.7.6.19-3　人口統計学的特性（FAS）**

| | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン群<br>(n=212) | 合計<br>(n=638) |
|---|---|---|---|---|
| 性 | | | | |
| 男性 | 136 (64.2%) | 138 (64.5%) | 130 (61.3%) | 404 (63.3%) |
| 女性 | 76 (35.8%) | 76 (35.5%) | 82 (38.7%) | 234 (36.7%) |
| 人種 | | | | |
| 白人 | 152 (71.7%) | 160 (74.8%) | 163 (76.9%) | 475 (74.5%) |
| 黒人 | 51 (24.1%) | 41 (19.2%) | 36 (17.0%) | 128 (20.1%) |
| アジア人 | 5 (2.4%) | 5 (2.3%) | 8 (3.8%) | 18 (2.8%) |
| その他† | 4 (1.9%) | 8 (3.7%) | 5 (2.4%) | 17 (2.7%) |
| 民族 | | | | |
| ヒスパニック | 29 (13.7%) | 31 (14.5%) | 31 (14.6%) | 91 (14.3%) |
| 非ヒスパニック | 183 (86.3%) | 183 (85.5%) | 181 (85.4%) | 547 (85.7%) |
| 年齢（歳） | | | | |
| 平均 ± SD | 48.62 ± 12.855 | 47.84 ± 12.995 | 47.63 ± 12.953 | 48.03 ± 12.921 |
| 中央値 | 50.50 | 48.00 | 48.50 | 49.00 |
| 最小～最大 | 19.0-74.0 | 17.0-77.0 | 17.0-77.0 | 17.0-77.0 |
| 年齢層（歳） | | | | |
| <65 | 189 (89.2%) | 190 (88.8%) | 192 (90.6%) | 571 (89.5%) |
| ≥65 | 23 (10.8%) | 24 (11.2%) | 20 (9.4%) | 67 (10.5%) |

†その他：ブラジルーインド混血（4），フィリピン人（6），東インド人（2），インド人（2），ハワイー太平洋諸島混血（2），インド亜大陸（1）

**表 2.7.6.19-4** にドナー及び移植患者背景の特性を示した。生体/死体腎を含む基礎値の特性すべてについて，3 群間に有意差は認められなかった。試験参加時には患者の大半（614/638 例，96.2%）が初回腎移植を受けた状態であり，以前に移植を受けた経験のある患者は 24 例のみであった。患者の大半（491/638 例，77.0%）において HLA 非適合数が 3 以上であった。死体腎移植例と生体腎移植例が約半数ずつであった。

表 2.7.6.19-4　ドナー及び移植患者背景の特性（FAS）

| | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン群 (n=212) | 合計 (n=638) |
|---|---|---|---|---|
| **移植歴** | | | | |
| なし | 205 (96.7%) | 206 (96.3%) | 203 (95.8%) | 614 (96.2%) |
| あり | 7 (3.3%) | 8 (3.7%) | 9 (4.2%) | 24 (3.8%) |
| **HLA 非適合数** | | | | |
| 0 | 6 (2.8%) | 12 (5.6%) | 15 (7.1%) | 33 (5.2%) |
| 1 | 7 (3.3%) | 10 (4.7%) | 12 (5.7%) | 29 (4.5%) |
| 2 | 27 (12.7%) | 31 (14.5%) | 27 (12.7%) | 85 (13.3%) |
| ≥3 | 172 (81.1%) | 161 (75.2%) | 158 (74.5%) | 491 (77.0%) |
| **原疾患** | | | | |
| 腎硬化症 / 高血圧性腎症 | 54 (25.5%) | 56 (26.2%) | 43 (20.3%) | 153 (24.0%) |
| 糖尿病性腎症 | 46 (21.7%) | 38 (17.8%) | 46 (21.7%) | 130 (20.4%) |
| 慢性糸球体腎炎 | 44 (20.8%) | 43 (20.1%) | 43 (20.3%) | 130 (20.4%) |
| 多嚢胞腎 | 20 (9.4%) | 26 (12.2%) | 20 (9.4%) | 66 (10.3%) |
| 腎尿細管/間質性腎 | 9 (4.2%) | 5 (2.3%) | 16 (7.5%) | 30 (4.7%) |
| 全身血管炎 | 9 (4.2%) | 10 (4.7%) | 7 (3.3%) | 26 (4.1%) |
| 先天性/後天性腎症 | 7 (3.3%) | 7 (3.3%) | 13 (6.1%) | 27 (4.2%) |
| 逆流 | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (0.3%) |
| 不明 | 17 (8.0%) | 24 (11.2%) | 17 (8.0%) | 58 (9.1%) |
| その他† | 5 (2.4%) | 5 (2.3%) | 6 (2.8%) | 16 (2.5%) |
| **死体・生体腎** | | | | |
| 生体 | 106 (50.0%) | 103 (48.1%) | 111 (52.4%) | 320 (50.2%) |
| 死体 | 106 (50.0%) | 111 (51.9%) | 101 (47.6%) | 318 (49.8%) |
| **冷阻血時間（Cold Ischemia Time）（時間）** | | | | |
| 平均 ± SD | 19.41 ± 7.267 | 17.88 ± 7.732 | 18.44 ± 7.109 | 18.56 ± 7.388 |
| 中央値 | 19.57 | 17.87 | 18.00 | 18.02 |
| 最小～最大 | 0.5～37.3 | 0.8～34.8 | 2.3～38.0 | 0.5～38.0 |
| **既存抗体 (%)** | | | | |
| 平均 ± SD | 2.72 ± 11.343 | 2.49 ± 10.668 | 4.09 ± 13.315 | 3.10 ± 11.819 |
| 中央値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 最小～最大 | 0.0～78.0 | 0.0～87.0 | 0.0～95.0 | 0.0～95.0 |

†その他：閉塞性尿路疾患（4 例）,高血圧/糖尿病，大動脈瘤破裂続発，高度の腎動脈硬化症及び巣状性分節性糸球体硬化症，慢性腎結石症，慢性腎盂腎炎，両側尿管狭窄及び水腎症，膀胱尿路逆流，神経因性膀胱，膜性増殖性糸球体腎炎 I 型，コレステロール塞栓症及びアテローム硬化症，膀胱流出路閉塞及び良性前立腺肥大続発，腎石灰沈着症（各 1 例）

治験開始前の高血圧，1 型又は 2 型糖尿病，高脂血症の合併の有無については，3 群間で有意差が認められなかった。無作為化された患者のうち，治験開始前に移植後糖尿病（PTDM）が認められた症例はなかった。治験開始前の透析の有無，種類，期間について，臨床的に重要な差は 3 群間に認められなかった。患者の大半（539/638 例，84.5%）が試験参加以前に何らかの透析（血液透析，腹膜透析，又は 2 種共）を受けており，治験開始前の透析実施期間は 29 カ月（中央値）であった。

ドナーの性別は 3 群間で有意差が認められた（p=0.0381，$\chi^2$ 検定）。ドナーに関する他の人口統計学的項目（人種，年齢，年齢層）のうち，3 群間での有意差が認められたものはなかった。

なお，プログラフ®群では「女性ドナー→男性患者」の例が多く（85/136 例，62.5%），MR4 群では 68/138 例（49.3%），シクロスポリン群 では 73/130 例（56.2%）であった。

ドナー／患者間の血清の組み合わせについて，臨床的に重要な差は 3 群間に認められなかった。ドナーと患者のいずれも大半（444/638 例，69.6%）が B 型肝炎抗体検査及び C 型肝炎抗体検査で陰性反応を示し，「陰性反応ドナー→陰性反応患者」の組み合わせが最多であった。B 型肝炎抗体検査以外では，「陽性反応ドナー→陰性反応患者」の移植の割合が最も低かった。（B 型肝炎抗体に関しては，「陽性反応ドナー→陽性反応患者」の組み合わせが最少であった。）Epstein-Barr ウイルスについては，ドナーと患者のウイルス血清マーカ検査結果に関するドナーと患者の情報の大半が欠測（ドナー及び／又は患者のデータが欠測）であった。

### (3) 治験薬投与

#### 1) トラフ濃度

治験薬（プログラフ®カプセル，MR4 カプセル，シクロスポリン ）投与時のタクロリムス又はシクロスポリンの血中トラフ濃度が目標範囲内であった患者数の割合を図 2.7.6.19-1 に示した。

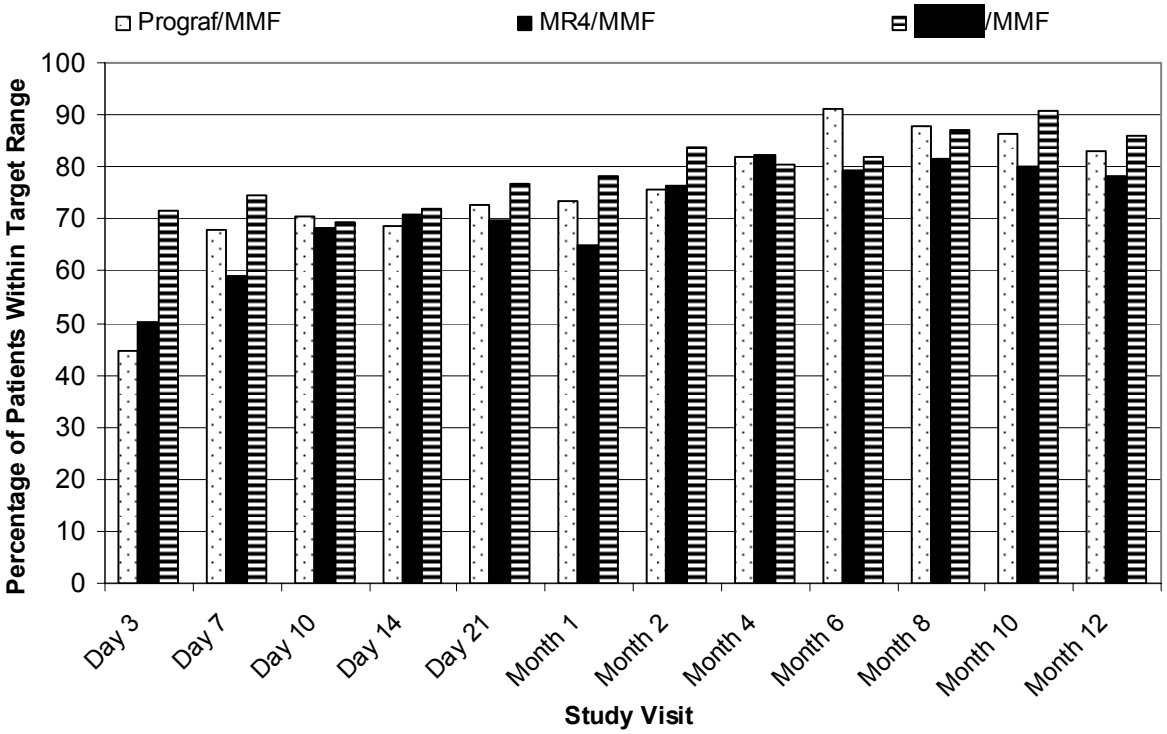



図 2.7.6.19-1　タクロリムス又はシクロスポリンの血中トラフ濃度が
目標範囲内にあった割合（百分率）

第 3 日は MR4 群，プログラフ®群，シクロスポリン 群のそれぞれで 50.3%，44.8%，71.5%であったが，その後は 3 群間で類似していた。

タクロリムスの血中トラフ濃度が目標範囲内であった患者数について，MR4 群とプログラ

フ®群では，一定の傾向は特にみられなかった。第 3 日を除いては，治験薬のトラフ濃度が目標範囲上限を超えた症例数は，シクロスポリン 群の方が他の 2 群よりも多かった（有意差なし）。一方，トラフ濃度が目標範囲の下限未満であった症例数は，MR4 群とプログラフ®群の方がシクロスポリン群よりも多かった（有意差なし）。なお，全体的にみて，目標範囲を下回った症例，目標範囲内の症例，目標範囲を上回った症例，当該時点までに中止・脱落した症例の割合に関して，MR4 群とプログラフ群の間に大きな差はなかったと判断している（**図 2.7.6.22-1**，**表 2.7.6.22-1** 参照）。

また，投与時期別の血中トラフ濃度を**表 2.7.6.19-5** 及び**図 2.7.6.19-2** に示した。トラフ濃度については，移植直後は MR4 群がプログラフ群に比べてやや低いものの，7 日以降は MR4 群及びプログラフ群のトラフ濃度推移は類似していた。

MPA のトラフ濃度を分析したところ，MMF の服薬状況に関する問題はみられず，現在の臨床現場での使用状況と変わりなかった。

**表 2.7.6.19-5　全血中タクロリムストラフ濃度*の推移（FAS）**

| 来院／投与日 | 測定例数 | MR4 カプセル群（n=214） | 測定例数 | プログラフ®カプセル群（n=212） |
|---|---|---|---|---|
| 第 3 日 | 189 | 11.28 ± 7.257 | 172 | 12.99 ± 8.784 |
| 第 7 日 | 173 | 9.98 ± 5.027 | 153 | 10.71 ± 5.350 |
| 第 10 日 | 167 | 9.99 ± 4.248 | 146 | 10.53 ± 4.728 |
| 第 14 日 | 167 | 10.65 ± 4.452 | 153 | 11.72 ± 4.668 |
| 第 21 日 | 183 | 10.51 ± 4.449 | 162 | 11.08 ± 5.104 |
| 1 カ月 | 182 | 11.16 ± 4.907 | 166 | 11.18 ± 4.631 |
| 2 カ月 | 181 | 10.15 ± 3.944 | 165 | 10.06 ± 3.857 |
| 4 カ月 | 174 | 9.02 ± 3.906 | 151 | 8.80 ± 3.388 |
| 6 カ月 | 169 | 7.97 ± 3.158 | 148 | 8.61 ± 3.035 |
| 8 カ月 | 167 | 7.82 ± 3.141 | 139 | 8.06 ± 2.768 |
| 10 カ月 | 159 | 7.57 ± 3.117 | 139 | 7.92 ± 3.139 |
| 12 カ月 | 165 | 7.45 ± 3.644 | 148 | 7.75 ± 2.987 |

*：算術平均 ± SD（ng/mL）

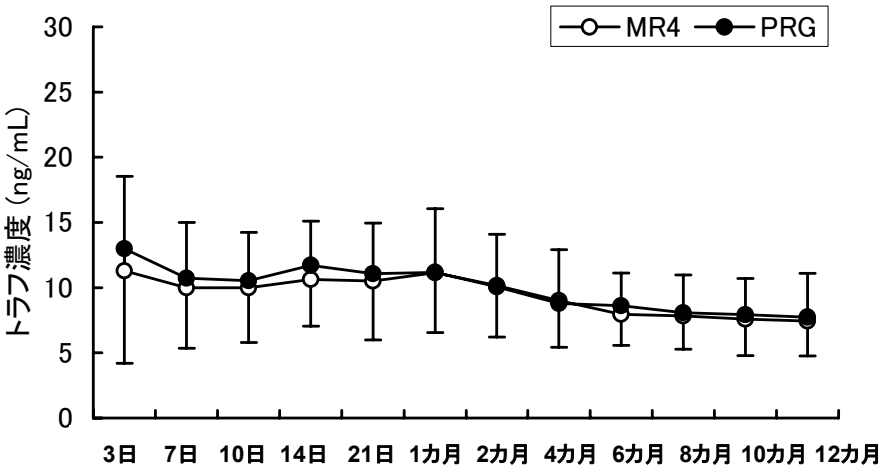



図 2.7.6.19-2　トラフ濃度推移（継続投与期間含む）

2) 治験薬投与期間

表 2.7.6.19-6 に治験薬の投与期間を示した。平均投与期間は，プログラフ®カプセルと MR4 カプセル（最初に割付けられた基礎免疫抑制剤）で類似していた。シクロスポリン群の平均投与期間は，有意でなかったものの他の 2 群よりも少なく，シクロスポリン 群の投与中止例が他の 2 群に比べて多かったことを示している。

MMF の平均投与期間は，基礎免疫抑制剤に比べて若干少なかったが，基礎免疫抑制剤と同じ傾向がみられ，シクロスポリン 群での平均日数が他群より低い結果であった。

ステロイド類の平均投与期間は，プログラフ®群で最短，またシクロスポリン群で最長であったが，臨床的に重要な差とは考えられなかった。ステロイド類の用量（プレドニゾン換算値）の中央値は 3 群間で実質的に同等であり，重要な差は認められなかった。

表 2.7.6.19-6　治験薬の投与期間（FAS）

| | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン群<br>(n=212) |
|---|---|---|---|
| **基礎免疫抑制剤** | | | |
| 例数 | 212 | 214 | 212 |
| 平均 ± SD | 327.67 ± 98.979 | 326.94 ± 104.481 | 297.15 ± 124.460 |
| 中央値 | 362.50 | 363.00 | 361.50 |
| 最小～最大 | 1.0～422.0 | 4.0～427.0 | 1.0～397.0 |
| **免疫抑制補助剤(MMF)** | | | |
| 例数 | 211 | 214 | 211 |
| 平均 ± SD | 301.88 ± 115.067 | 304.26 ± 118.775 | 283.21 ± 129.652 |
| 最小～最大 | 0.0～422.0 | 0.0～427.0 | 0.0～396.0 |
| **ステロイド** | | | |
| 例数 | 212 | 214 | 211 |
| 平均 ± SD | 328.22 ± 94.764 | 336.83 ± 92.129 | 340.55 ± 81.840 |
| 中央値 | 362.00 | 364.00 | 364.00 |
| 最小～最大 | 1.0～423.0 | 3.0～429.0 | 2.0～412.0 |

MMF は治験期間を通じて投与されたため，中央値を算出していない。

3) 平均 1 日用量

表 2.7.6.19-7 に投与 1, 6, 12 カ月後における免疫抑制剤の 1 日用量を示した。また図 2.7.6.19-3 に 1 年間の MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの 1 日用量の推移を示した。

最初に割付けられた免疫抑制剤（プログラフ®カプセル，MR4 カプセル，シクロスポリン）の平均 1 日用量は，投与 1～12 カ月の間で減量した。全般的に，MR4 カプセルの平均 1 日用量はプログラフ®カプセルより若干多かったが，臨床的に重要な差とは考えられなかった。投与 1 カ月目以降，両製剤の用量は徐々に減量されていった。

表 2.7.6.19-7　MR4 カプセル及びプログラフ®カプセルの 1 日用量*（FAS）

| 来院／投与日 | 測定例数 | MR4 カプセル（n=214） | 測定例数 | プログラフ®カプセル（n=212） |
|---|---|---|---|---|
| 第 3 日 | 214 | 0.14 ± 0.044 | 209 | 0.11 ± 0.052 |
| 第 7 日 | 213 | 0.14 ± 0.058 | 208 | 0.12 ± 0.071 |
| 第 10 日 | 210 | 0.15 ± 0.065 | 208 | 0.12 ± 0.076 |
| 第 14 日 | 207 | 0.15 ± 0.072 | 206 | 0.12 ± 0.078 |
| 第 21 日 | 206 | 0.15 ± 0.073 | 205 | 0.12 ± 0.076 |
| 1 カ月 | 202 | 0.14 ± 0.073 | 204 | 0.12 ± 0.077 |
| 2 カ月 | 197 | 0.13 ± 0.071 | 201 | 0.11 ± 0.076 |
| 4 カ月 | 196 | 0.12 ± 0.067 | 195 | 0.10 ± 0.068 |
| 6 カ月 | 190 | 0.11 ± 0.062 | 191 | 0.10 ± 0.063 |
| 8 カ月 | 189 | 0.10 ± 0.060 | 185 | 0.09 ± 0.060 |
| 10 カ月 | 188 | 0.10 ± 0.056 | 184 | 0.09 ± 0.060 |
| 12 カ月 | 187 | 0.09 ± 0.055 | 181 | 0.08 ± 0.060 |

*：算術平均 ± SD（mg/kg）

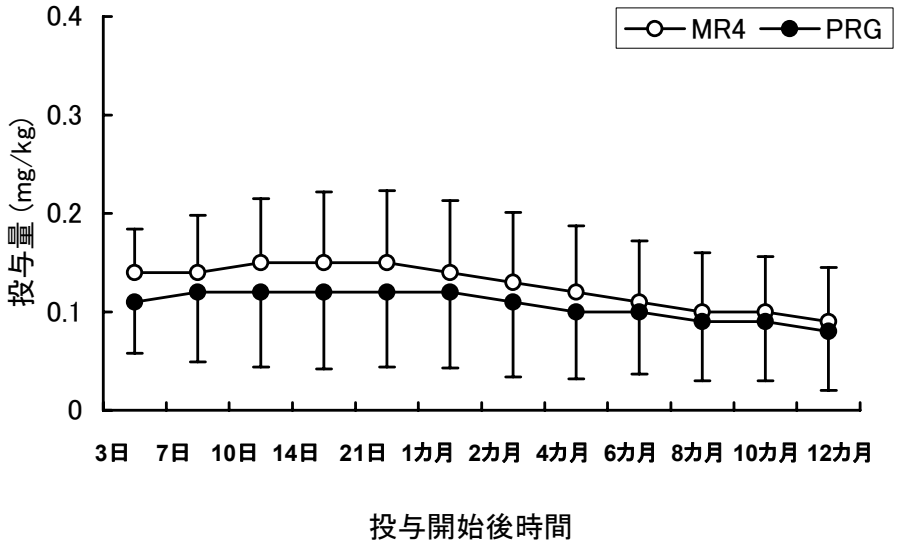



図 2.7.6.19-3　1 日用量（算術平均）の推移

### (4) 有効性

#### 1) 有効性主要評価項目

**無効率**

表 2.7.6.19-8 に移植から 1 年後の無効率を示した。無効率に関しては，MR4 群（30/214 例，14.0%）及びプログラフ®群（32/212 例，15.1%）がシクロスポリン群（36/212 例，17.0%）よりも低かった（有意差なし）。無効率の差の信頼区間を（[MR4 群]－[シクロスポリン群]）及び（[プログラフ®群]－[シクロスポリン群]）に対して求めたところ，その上限は非劣性限界の 10%未満であった。この結果から，MR4 群及びプログラフ®群のいずれも，主要評価項目においてシクロスポリン群に対して非劣性であると示された。第 365 日以降に 2 例が死亡し（症例番号 158 001［シクロスポリン群］，症例番号 158 002［プログラフ®群］），臓器廃絶が 1 例（症例番号 158 003［シクロスポリン群］），BCAR の初回発現が 2 例（症例番号 158 004 ， 158 005［ともに MR4 群］）でみられたが，安全性評価及び有効性評価の対象としなかった。

表 2.7.6.19-8　移植から 1 年後の無効率（FAS）

| | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン群<br>(n=212) |
|---|---|---|---|
| **無効率** | 32 (15.1%) | 30 (14.0%) | 36 (17.0%) |
| 死亡 | 9 | 3 | 5 |
| 臓器廃絶 | 9 | 5 | 4 |
| BCAR（施設評価） | 16 | 22 | 29 |
| 追跡不能 | 4 | 3 | 1 |
| 相対リスク | 0.89 | 0.83 | |
| 無効率の差 | -1.9% | -3.0% | |
| [97.6%CI] | [-9.9%, 6.2%] | [-10.9%, 4.9%] | |
| [95.2%CI] | [-8.9%, 5.2%] | [-9.9%, 4.0%] | |

追跡不能例：少なくとも 335 日以上の追跡検査の結果情報がない症例
相対リスクと無効率の差はシクロスポリン群に対する値
複数の基準に該当する場合でも 1 例につき 1 回までカウントした。
臓器廃絶：継続的（30 日以上）な透析療法を再開した症例又は再移植した症例

表 2.7.6.19-9 にドナー腎の種類（死体腎又は生体腎）で調整した 1 年後の無効率を示した。主解析結果と類似した値となり，主解析結果を裏付けるものであった。

表 2.7.6.19-9　ドナー腎の種類（死体腎又は生体腎）で調整した 1 年後の無効率（FAS）

| | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン 群 (n=212) |
|---|---|---|---|
| **無効率** | 32 (15.1%) | 30 (14.0%) | 36 (17.0%) |
| 死亡 | 9 | 3 | 5 |
| 臓器廃絶 | 9 | 5 | 4 |
| BCAR（施設評価） | 16 | 22 | 29 |
| 追跡不能 | 4 | 3 | 1 |
| 相対リスク | 0.87 | 0.81 | |
| 無効率の差 | -2.2% | -3.3% | |
| [97.6%CI] | [-10.1%, 5.8%] | [-11.2%, 4.6%] | |
| [95.2%CI] | [-9.1%, 4.8%] | [-10.2%, 3.6%] | |

追跡不能例：少なくとも 335 日以上の追跡検査の結果情報がない症例
相対リスクと無効率の差はシクロスポリン群に対する値
複数の基準に該当する場合でも 1 例につき 1 回までカウントした。
臓器廃絶：継続的（30 日以上）な透析療法を再開した症例又は再移植した症例

PPS と FAS で得られた結果は類似しており，主解析の結果を裏付けるものであった。ログランク検定を用いて Kaplan-Meier 法による生存曲線を検討及び比較した結果，MR4 群対シクロスポリン群（p=0.386）及びプログラフ®群対シクロスポリン群（p=0.544）のいずれの群間でも有意差が認められなかった。

移植腎生検所見を盲検下で中央判定し，無効率の差の信頼区間を（[MR4 群]－[シクロスポリン群]）及び（[プログラフ®群]－[シクロスポリン群]）それぞれの群間に対して求めたところ，その上限は 10%未満であり，MR4 群とプログラフ®群は，当該評価項目においてシクロスポリン群と同程度と考えられた。

なお，MR4 群とプログラフ®群の無効率の差について，（[MR4 群]－[プログラフ®群]）の 95.2%CI は[-7.8%, 5.7%]であり，両群の無効率は同程度であった。

### 2) 有効性副次評価項目

**患者の生存率及び臓器生着率**

**表 2.7.6.19-10** に患者生存率及び臓器生着率を示した。患者生存率と臓器生着率の差の 95%CI を（[MR4 群]－[シクロスポリン群]）及び（[プログラフ®群]－[シクロスポリン群]）に対して求めたところ，その下限は-10%より高く，MR4 群及びプログラフ®群のいずれも，当該評価項目においてはシクロスポリン群と同程度であると考えられた。

表 2.7.6.19-10　患者生存率及び臓器生着率（FAS）

| | 投与群 | | | p 値† | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン群 (n=212) | プログラフ®群 対 シクロスポリン群 | MR4 群 対 シクロスポリン群 |
| **患者生存率** | 199 (93.9%) | 208 (97.2%) | 206 (97.2%) | 0.100 | 0.987 |
| 相対リスク | 0.97 | 1.00 | | | |
| 生存率の差 | -3.3% | 0.0% | | | |
| [95.0%CI] | [-7.2%, 0.6%] | [-3.1%, 3.2%] | | | |
| **臓器生着率** | 194 (91.5%) | 204 (95.3%) | 202 (95.3%) | 0.118 | 0.983 |
| 相対リスク | 0.96 | 1.00 | | | |
| 臓器生着率の差 | -3.8% | 0.0% | | | |
| [95.0%CI] | [-8.5%, 0.9%] | [-4.0%, 4.1%] | | | |

†：$\chi^2$ 検定
相対リスクと無効率の差はシクロスポリン群に対する値
患者の生存：死亡しておらず，追跡検査を完了した症例
臓器の生存：死亡しておらず，臓器廃絶を起こさず，追跡検査を完了した症例

BCAR 発現率

表 2.7.6.19-11 に BCAR 発現率を示した。6 カ月後と 1 年後における BCAR 発現率は，MR4 群はシクロスポリン群と同程度であると考えられた。また，当該評価項目において，プログラフ® 群はシクロスポリン群よりも有意に低かった。1 年 BCAR 発現率をドナー腎の種類（死体腎又は生体腎）で調整した結果，主解析結果と類似した値となり，主解析結果を裏付けるものであった。追跡調査最終日を打ち切りとするデータを用いて，累積 1 年 BCAR 発現率を Kaplan-Meier 法により算出したところ，主解析結果と同様であった。無作為化された薬剤の最終投与日を打ち切りとした場合の解析でも同様の結果が得られた。

移植腎生検所見を盲検下にて中央判定したところ，BCAR 発現率は，MR4 群及びプログラフ®群の方がシクロスポリン群よりも少なかった（有意差なし）。また，中央判定では，BCAR の大半が，投与群に拘わらず Banff グレードの IA，IB，又は IIA に相当することが示された。

表 2.7.6.19-11　生検で確認した急性拒絶反応（BCAR）発現率（FAS）

| | 投与群 | | | p 値† | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン群 (n=212) | プログラフ®群 対 シクロスポリン群 | MR4 群 対 シクロスポリン群 |
| **移植から 6 カ月後** | 8 (3.8%) | 17 (7.9%) | 25 (11.8%) | 0.002 | 0.183 |
| 相対リスク | 0.32 | 0.67 | | | |
| 発生率の差 | -8.0% | -3.8% | | | |
| [95.0% CI] | [-13.1%, -3.0%] | [-9.5%, 1.8%] | | | |
| **移植から 1 年後** | 16 (7.5%) | 22 (10.3%) | 29 (13.7%) | 0.040 | 0.280 |
| 相対リスク | 0.55 | 0.75 | | | |
| 発生率の差 | -6.1% | -3.4% | | | |
| [95.0% CI] | [-12.0%, -0.3%] | [-9.6%, 2.8%] | | | |
| **急性拒絶反応の（最大）グレード** | | | | | |
| I-A | 8 | 11 | 14 | | |
| I-B | 4 | 3 | 6 | | |
| II-A | 3 | 6 | 6 | | |
| II-B | 1 | 1 | 1 | | |
| III | 0 | 1 | 2 | | |

†：$\chi^2$ 検定，365 日間の事象のみを解析に用いた。相対リスクと無効率の差はシクロスポリン群に対する値

以下の 3 項目について，追跡最終調査日を打ち切りとした Kaplan-Meier 法による生存曲線をログランク検定を用いて検討及び比較した。

・累積 1 年患者生存率

MR4 群対シクロスポリン群（p=0.469）及びプログラフ®群対シクロスポリン群（p=0.276）のいずれでも有意差は認められなかった。

・累積 1 年臓器生着率

MR4 群対シクロスポリン群（p=0.591）及びプログラフ®群対シクロスポリン群（p=0.210）のいずれでも有意差は認められなかった。

・累積 1 年 BCAR 発現率

プログラフ®群対シクロスポリン群に有意差が認められ（p=0.042），プログラフ®群の優越性が示された。同様の解析を行ったところ，MR4 群対シクロスポリン群では有意差が認められなかった（p=0.287）。

<u>急性拒絶反応に対する処置</u>

表 2.7.6.19-12 に急性拒絶反応に対する処置を示した。急性拒絶反応発現に対して処置が講じられた症例数は，シクロスポリン群よりもプログラフ®群で有意に少なかった（p=0.009，$\chi^2$ 検定）。更に，急性拒絶反応に対する抗リンパ球抗体療法が実施された症例数においても，MR4 群（p=0.040）及びプログラフ®群（p=0.012）はシクロスポリン群よりも有意に少なかった（いずれも $\chi^2$ 検定）。

表 2.7.6.19-12　急性拒絶反応に対する処置（FAS）

| | 投与群 | | | p 値† | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン群 (n=212) | プログラフ®群 対シクロスポリン群 | MR4 群 対シクロスポリン群 |
| **急性拒絶反応に対する処置** | | | | | |
| 発生率 | 25 (11.8%) | 39 (18.2%) | 45 (21.2%) | 0.009 | 0.436 |
| 相対リスク | 0.56 | 0.86 | | | |
| 発生率の差 | -9.4% | -3.0% | | | |
| [95.0% CI] | [-16.4%, -2.4%] | [-10.6%, 4.6%] | | | |
| **抗リンパ球抗体療法** | | | | | |
| 発生率 | 6 (2.8%) | 8 (3.7%) | 18 (8.5%) | 0.012 | 0.040 |
| 相対リスク | 0.33 | 0.44 | | | |
| 発生率の差 | -5.7% | -4.8% | | | |
| [95.0% CI] | [-10.0%, -1.3%] | [-9.3%, -0.2%] | | | |
| **急性拒絶反応の再発** | | | | | |
| 発生率 | 2 (0.9%) | 4 (1.9%) | 8 (3.8%) | 0.055 | 0.235 |
| 相対リスク | 0.25 | 0.50 | | | |
| 発生率の差 | -2.8% | -1.9% | | | |
| [95.0% CI] | [-5.7%, 0.0%] | [-5.0%, 1.2%] | | | |

†：$\chi^2$ 検定，365 日間の事象のみを解析に用いた。相対リスクと無効率の差はシクロスポリン群に対する値

<u>臓器機能発現の遅延</u>

**表 2.7.6.19-13** に移植腎の機能発現遅延の発現率を示した。プログラフ®群対シクロスポリン群及び MR4 群対シクロスポリン群のいずれも有意差が認められなかった。

表 2.7.6.19-13　臓器機能発現の遅延（FAS）

| | 投与群 | | | p 値† | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン群 (n=212) | プログラフ®群 対 シクロスポリン群 | MR4 群 対 シクロスポリン群 |
| 発生率 | 46 (21.7%) | 38 (17.8%) | 38 (17.9%) | 0.330 | 0.964 |
| 相対リスク | 1.21 | 0.99 | | | |
| 発生率の差 | 3.8% | -0.2% | | | |
| [95.0% CI] | [-3.8%, 11.4%] | [-7.4%, 7.1%] | | | |

†：$\chi^2$ 検定，365 日間の事象のみを解析に用いた。相対リスクと無効率の差はシクロスポリン群に対する値
機能発現の遅延：移植後 7 日間において少なくとも 1 回以上透析が必要であった症例。移植後 7 日間以内に急性尿細管壊死のため透析が必要となった場合もこの定義に当てはまる。

<u>投与中止及び投与群移行</u>

**表 2.7.6.19-14** に投与中止例及び投与群移行例の発生率を示した。最初に割付けされた療法では治験薬が無効であり中止となった症例数は，MR4 群（p<0.001）及びプログラフ®群（p=0.001）がシクロスポリン群より有意に少なかった（いずれも$\chi^2$ 検定）。薬効がみられず別の投与群に移行した症例数に関しても，MR4 群（p<0.001）とプログラフ®群（p<0.001）はシクロスポリン群に比べて有意に少なかった（いずれも$\chi^2$ 検定）。

表 2.7.6.19-14　投与中止及び投与群移行（FAS）

| | 投与群 | | | p 値† | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン群 (n=212) | プログラフ®群 対 シクロスポリン 群 | MR4 群 対 シクロスポリン 群 |
| **投与中止** | | | | | |
| 発生率 | 33 (15.6%) | 31 (14.5%) | 61 (28.8%) | 0.001 | <0.001 |
| 相対リスク | 0.54 | 0.50 | | | |
| 発生率の差 | -13.2% | -14.3% | | | |
| [95.0%CI] | [-21.0%, -5.4%] | [-22.0%, -6.6%] | | | |
| **投与群移行** | | | | | |
| 発生率 | 6 (2.8%) | 10 (4.7%) | 39 (18.4%) | <0.001 | <0.001 |
| 相対リスク | 0.15 | 0.25 | | | |
| 発生率の差 | -15.6% | -13.7% | | | |
| [95.0%CI] | [-21.2%, -9.9%] | [-19.7%, -7.8%] | | | |

†：$\chi^2$ 検定，365 日間の事象のみを解析に用いた。相対リスクと無効率の差は シクロスポリン 群に対する値
投与中止：理由によらず，最初に割付けられた療法を中止した症例

## 血清クレアチニン値

**表 2.7.6.19-15** に血清クレアチニン値の推移を示した。MR4 群及びプログラフ®群は，シクロスポリン群よりも平均値が低い傾向がみられ，投与 6 カ月後では，プログラフ®群の値がシクロスポリン群よりも有意に低く，投与 12 カ月後では，MR4 群の値がシクロスポリン群よりも有意に低かった。

表 2.7.6.19-15　血清クレアチニン値の推移（FAS）

| | 評価日 | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン 群 (n=212) |
|---|---|---|---|---|
| 血清 クレアチニン値 (mg/dL) | 移植から 1 カ月後 | 1.62 ± 1.17 (202) | 1.63 ± 1.14 (199) | 1.68 ± 0.99 (195) |
| | 移植から 4 カ月後 | 1.48 ± 0.98 (192) | 1.41 ± 0.44 (190) | 1.52 ± 0.62 (175) |
| | 移植から 6 カ月後 | 1.42* ± 0.43 (186) | 1.46 ± 0.55 (188) | 1.51 ± 0.50 (173) |
| | 移植から 10 カ月後 | 1.46 ± 0.66 (175) | 1.44 ± 0.67 (181) | 1.48 ± 0.46 (152) |
| | 移植から 12 カ月後 | 1.42 ± 0.56 (175) | 1.39* ± 0.44 (185) | 1.48 ± 0.51 (150) |

平均±SD，（ ）内は測定例数
解析対象：FAS 採用例
*　治験薬と治験実施施設を因子とする二元配置分散分析において，シクロスポリンに対して有意差あり（$p<0.05$）

臨床的に重要な上昇（ベースライン値：<2.5 mg/dL，上昇後：≥2.5 mg/dL）がみられた症例数は，有意でなかったものの，MR4 群が他の 2 群よりも少なかった（**表 2.7.6.19-16**）。

血清クレアチニン値の臨床的に重要な上昇が性別により異なる（男性：>2.5 mg/dL，女性：

>2.0 mg/dL）ことを加味して発現率の差を群間で比較したところ，MR4 群はシクロスポリン群よりも有意に低かった（p=0.005，Fisher の直接確率計算法）。

表 2.7.6.19-16　血清クレアチニン値の臨床的に重要な上昇（FAS）

| プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン 群<br>(n=212) |
|---|---|---|
| **ベースライン値：2.5 mg/dL 未満，投与 6 カ月後：2.5 mg/dL 以上** | | |
| 4/188　(2.1%) | 1/179　(0.6%) | 6/177　(3.4%) |
| **ベースライン値：2.5 mg/dL 未満，投与 12 カ月後：2.5 mg/dL 以上** | | |
| 4/188　(2.1%) | 1/179　(0.6%) | 3/177　(1.7%) |
| **ベースライン値：2.5 mg/dL 未満，期間中最高値：2.5 mg/dL 以上** | | |
| 16/188　(8.5%) | 8/179　(4.5%) | 16/177　(9.1%) |

クレアチニンクリアランス

移植から 6 カ月後及び 12 カ月後におけるクレアチニンクリアランスの平均値は，プログラフ®群がシクロスポリン 群より有意に高かった（p<0.05，治験薬と治験実施施設を因子とした二元配置分散分析）。投与 4，6，10，12 カ月においては，MR4 群の平均値がシクロスポリン群よりも有意に高く，MR4 群の血清クレアチニン値が試験期間を通じてシクロスポリン 群よりも低かったことと整合していた（表 2.7.6.19-17）。

表 2.7.6.19-17　クレアチニンクリアランスの推移（FAS）

| | 評価日 | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン 群<br>(n=212) |
|---|---|---|---|---|
| クレアチニンクリアランス（mL/分） | 移植から 1 カ月後 | 55.1 ± 20.73<br>（202） | 55.4 ± 20.61<br>（199） | 53.5 ± 21.01<br>（193） |
| | 移植から 4 カ月後 | 56.8 ± 17.24<br>（192） | 57.5* ± 17.56<br>（190） | 53.9 ± 16.11<br>（173） |
| | 移植から 6 カ月後 | 56.8* ± 17.25<br>（186） | 56.7* ± 18.24<br>（188） | 53.6 ± 15.92<br>（171） |
| | 移植から 10 カ月後 | 56.1 ± 17.38<br>（175） | 58.0* ± 17.85<br>（181） | 54.6 ± 17.09<br>（150） |
| | 移植から 12 カ月後 | 57.7* ± 18.81<br>（175） | 58.7* ± 18.26<br>（185） | 54.6 ± 17.60<br>（148） |

平均±SD，（ ）内は測定例数
解析対象：FAS 採用例
*　治験薬と治験実施施設を因子とする二元配置分散分析において,シクロスポリンに対して有意差あり（p<0.05）

クレアチニンクリアランスの臨床的に重要な低下（ベースライン値：≥40 mL/分，低下後：<40 mL/分）がみられた症例数は，有意でなかったものの，MR4 群が他の 2 群よりも少なかった（表 2.7.6.19-18）。

表 2.7.6.19-18　クレアチニンクリアランスの臨床的に重要な低下（FAS）

| プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン群<br>(n=212) |
|---|---|---|
| **ベースライン値：40 mL/分以上，移植から 6 カ月後：40 mL/分未満** | | |
| 11/159　(6.9%) | 9/154　(5.8%) | 11/144　(7.6%) |
| **ベースライン値：40 mL/分以上，移植から 12 カ月後：40 mL/分未満** | | |
| 13/159　(8.2%) | 6/154　(3.9%) | 10/144 (6.9%) |
| **ベースライン値：40 mL/分以上，期間中最低値：40 mL/分未満** | | |
| 32/159　(20.1%) | 23/154　(14.9%) | 34/144　(23.6%) |

各種患者層における血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランス

65 歳以上の患者のクレアチニンクリアランスの平均値は 65 歳未満の患者と比べて約 10 mL/分低いという傾向が 3 群すべてでみられた。しかし，血清クレアチニンの 3 群の平均値は類似していた。したがって，65 歳以上の患者におけるクレアチニンクリアランスの差は臨床的に重要と考えられなかった。

クレアチニンクリアランスは男性患者よりも女性患者で高く，血清クレアチニン値は女性患者の方が低い傾向であった。

黒人患者は，白人患者よりも概してクレアチニンクリアランスが低く血清クレアチニン値が高いという傾向が 3 群ともに認められた。

ヒスパニック系患者と非ヒスパニック系患者では，測定時点によって血清クレアチニン値やクレアチニンクリアランスに顕著な差が認められたものの，臨床的に重要な差とは考えられなかった。更に，各群ともにヒスパニック系の症例数が少なかったため，確実な結論には至らなかった。

腎機能関連項目のパラメータについては，投与群に拘わらず，治験開始時における糖尿病患者と非糖尿病患者で臨床的に重要な差は認められなかった。

透析

移植後 30 日間における透析の実施回数と実施日数については，MR4 群及びプログラフ®群がシクロスポリン群よりも少なかった（有意差なし，ともに p>0.050）（表 2.7.6.19-19）。

表 2.7.6.19-19　移植後 30 日間の透析の実施回数及び日数

| | 投与群 | | | p 値† | |
|---|---|---|---|---|---|
| | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン群 (n=212) | プログラフ®群 対 シクロスポリン群 | MR4 群 対 シクロスポリン群 |
| **透析を受けた症例** | 48 (22.6%) | 42 (19.6%) | 40 (18.9%) | | |
| **透析実施回数** | | | | | |
| 例数 | 4.06 ± 3.479 | 4.02 ± 3.619 | 5.30 ± 4.008 | 0.961 | 0.120 |
| 平均 ± SD | 3 | 3 | 4 | | |
| 最小～最大 | 1～13 | 1～14 | 1～13 | | |
| **透析実施日数** | | | | | |
| 例数 | 8.10 ± 8.003 | 7.81 ± 8.259 | 11.1 ± 9.307 | 0.870 | 0.108 |
| 平均 ± SD | 6 | 4 | 9 | | |
| 最小～最大 | 1～29 | 1～30 | 1～31 | | |

3) 無効率に対する層別解析

・高齢者と非高齢者

無効率及び BCAR 発現率は，3 群ともに，高齢患者層（65 歳以上）の方が非高齢患者層（65 歳未満）よりも低かった（有意差なし）。死亡率及び臓器廃絶発現率の比較結果は，高齢患者での無効例数が少なかったため，参考として示した（表 2.7.6.19-20）。

無効率及び BCAR 発現率は，高齢と非高齢いずれの患者層においても，MR4 群及びプログラフ®群の方がシクロスポリン群よりも低かった（有意差なし）。非高齢患者層での臓器廃絶は，プログラフ®群で他の 2 群よりも多く認められた（有意差なし）。MR4 群の高齢患者においては，死亡，臓器廃絶，BCAR の発現例はなく，無効例はなかった。

表 2.7.6.19-20　年齢層別の 1 年無効率

| パラメータ | 年齢層 | |
|---|---|---|
| | 65 歳未満 | 65 歳以上 |
| **無効率** | | |
| プログラフ®群 | 31/189　(16.4%) | 1/23　(4.3%) |
| MR4 群 | 30/190　(15.8%) | 0/24 |
| シクロスポリン群 | 34/192　(17.7%) | 2/20　(10.0%) |
| **死亡** | | |
| プログラフ®群 | 8/189　(4.2%) | 1/23　(4.3%) |
| MR4 群 | 3/190　(1.6%) | 0/24 |
| シクロスポリン群 | 4/192　(2.1%) | 1/20　(5.0%) |
| **臓器廃絶** | | |
| プログラフ®群 | 9/189　(4.8%) | 0/23 |
| MR4 群 | 5/190　(2.6%) | 0/24 |
| シクロスポリン群 | 4/192　(2.1%) | 0/20 |
| **BCAR** | | |
| プログラフ®群 | 16/189　(8.5%) | 0/23 |
| MR4 群 | 22/190　(11.6%) | 0/24 |
| シクロスポリン群 | 28/192　(14.6%) | 1/20　(5.0%) |

FAS

・移植患者の性別

無効率及び BCAR 発現率は，MR4 群及びプログラフ®群ともに男性患者より女性患者の方が高かった（有意差なし）が，シクロスポリン群では逆の結果となった。男性患者における BCAR 発現率については，MR4 群（p=0.010）及びプログラフ®群（p=0.012）の方がシクロスポリン群よりも有意に低かった（いずれも$\chi^2$ 検定）（表 2.7.6.19-21）。

女性患者での BCAR 発現率には人種との関連がみられた。BCAR 発現率は，MR4 群では黒人男性（1/27 例，3.7%）よりも黒人女性（5/14 例，35.7%）で高かったのに対し，シクロスポリン群では黒人女性（1/14 例，7.1%）よりも黒人男性（7/22 例，31.8%）で高かった。男性及び女性のサブグループにおける比較結果は，死亡例及び移植腎機能廃絶が少なかったため，参考として示した。

表 2.7.6.19-21　移植患者の性別による 1 年無効率

| パラメータ | 移植患者の性別 | |
|---|---|---|
| | 男性 | 女性 |
| **無効率** | | |
| プログラフ®群 | 19/136　(14.0%) | 13/76　(17.1%) |
| MR4 群 | 14/138　(10.1%) | 16/76　(21.1%) |
| シクロスポリン群 | 23/130　(17.7%) | 13/82　(15.9%) |
| **死亡** | | |
| プログラフ®群 | 6/136　(4.4%) | 3/76　(3.9%) |
| MR4 群 | 3/138　(2.2%) | 0/76 |
| シクロスポリン群 | 2/130　(1.5%) | 3/82　(3.7%) |
| **臓器廃絶** | | |
| プログラフ®群 | 6/136　(4.4%) | 3/76　(3.9%) |
| MR4 群 | 4/138　(2.9%) | 1/76　(1.3%) |
| シクロスポリン群 | 2/130　(1.5%) | 2/82　(2.4%) |
| **BCAR** | | |
| プログラフ®群 | 8/136　(5.9%)* | 8/76　(10.5%) |
| MR4 群 | 8/138　(5.8%)* | 14/76　(18.4%) |
| シクロスポリン群 | 20/130　(15.4%) | 9/82　(11.0%) |

FAS，*: シクロスポリン群に対し有意に低かった（$p<0.05$，$\chi^2$ 検定）

・男性患者に対するドナーの性別

MR4 群では，無効率はドナーの男女で同程度であったが，BCAR 発現率については，女性ドナーの症例の方が高かった。プログラフ®群においては，無効率及び BCAR 発現率は男性ドナーの症例の方が女性ドナーの症例より高かったのに対し，シクロスポリン群では逆の結果がみられた。死亡率については男性ドナーにおいてプログラフ®群の方がシクロスポリン群よりも高かった。BCAR 発現率については女性ドナーにおいてプログラフ®群の方がシクロスポリン群よりも低かった（表 2.7.6.19-22）。

表 2.7.6.19-22　男性患者に対するドナーの性別による 1 年無効率

| パラメータ | 男性患者に対するドナーの性別 | |
|---|---|---|
| | 男性 | 女性 |
| **無効率** | | |
| プログラフ®群 | 10/51　(19.6%) | 9/85　(10.6%) |
| MR4 群 | 6/70　(8.6%) | 8/68　(11.8%) |
| シクロスポリン群 | 7/57　(12.3%) | 16/73　(21.9%) |
| **死亡** | | |
| プログラフ®群 | 5/51　(9.8%)* | 1/85　(1.2%) |
| MR4 群 | 3/70　(4.3%) | 0/68 |
| シクロスポリン群 | 0/57 | 2/73　(2.7%) |
| **臓器廃絶** | | |
| プログラフ®群 | 2/51　(3.9%) | 4/85　(4.7%) |
| MR4 群 | 2/70　(2.9%) | 2/68　(2.9%) |
| シクロスポリン群 | 0/57 | 2/73　(2.7%) |
| **BCAR** | | |
| プログラフ®群 | 4/51　(7.8%) | 4/85　(4.7%)* |
| MR4 群 | 2/70　(2.9%) | 6/68　(8.8%) |
| シクロスポリン群 | 6/57　(10.5%) | 14/73　(19.2%) |

FAS，*:シクロスポリン群に対し有意に高かった ($p<0.05$，$\chi^2$ 検定)

・人種差

無効率及び BCAR 発現率は，3 群ともに，白人患者よりも黒人患者で多く発現した（有意差なし）。また，臓器廃絶発現率は，プログラフ®群において，白人患者よりも黒人患者で高かった（有意差なし）（表 2.7.6.19-23）。

無効率及び BCAR 発現率は，黒人患者において，MR4 群とプログラフ®群の方がシクロスポリン群よりも低く（有意差なし），白人患者でも同様の傾向が認められた。死亡率及び臓器廃絶発現率の比較結果は，黒人の症例数が少なかったため参考として示した。

表 2.7.6.19-23　人種別の 1 年無効率

| パラメータ | 人種 | |
|---|---|---|
| | 黒人 | 白人 |
| **無効率** | | |
| プログラフ®群 | 11/51　(21.6%) | 21/152　(13.8%) |
| MR4 群 | 8/41　(19.5%) | 20/160　(12.5%) |
| シクロスポリン 群 | 10/36　(27.8%) | 23/163　(14.1%) |
| **死亡** | | |
| プログラフ®群 | 1/51　(2.0%) | 8/152　(5.3%) |
| MR4 群 | 0/41 | 2/160　(1.3%) |
| シクロスポリン 群 | 1/36 (2.8%) | 4/163　(2.5%) |
| **臓器廃絶** | | |
| プログラフ®群 | 5/51　(9.8%) | 4/152　(2.6%) |
| MR4 群 | 1/41　(2.4%) | 4/160　(2.5%) |
| シクロスポリン 群 | 0/36 | 3/163　(1.8%) |
| **BCAR** | | |
| プログラフ®群 | 5/51　(9.8%) | 11/152　(7.2%) |
| MR4 群 | 6/41　(14.6%) | 15/160　(9.4%) |
| シクロスポリン 群 | 8/36　(22.2%) | 19/163　(11.7%) |

FAS

・民族差

無効率及び BCAR 発現率は，MR4 群においては，ヒスパニック系患者の方が非ヒスパニック系患者よりも高かった（有意差なし）が，シクロスポリン群においては逆の結果となった。プログラフ®群の BCAR 発現率は MR4 群と同様ヒスパニック系患者の方が高かったが，無効率に民族間差はみられなかった（表 2.7.6.19-24）。

ヒスパニック系患者における無効率及び BCAR 発現率は，MR4 群及びプログラフ®群の方がシクロスポリン群よりも高かった（有意差なし）。しかし，非ヒスパニック系患者においては逆の結果となった。非ヒスパニック系患者における BCAR 発現率は，プログラフ®群の方がシクロスポリン群に比べて有意に低かった（p=0.010，$\chi^2$ 検定）。死亡率及び臓器廃絶発現率の比較結果はヒスパニック系の症例数が少なかったため，比較結果は参考として示した。

表 2.7.6.19-24　民族別の 1 年無効率

| パラメータ | 民族 | |
|---|---|---|
| | ヒスパニック | 非ヒスパニック |
| **無効率** | | |
| プログラフ®群 | 4/29　(13.8%) | 28/183　(15.3%) |
| MR4 群 | 7/31　(22.6%) | 23/183　(12.6%) |
| シクロスポリン群 | 3/31　(9.7%) | 33/181　(18.2%) |
| **死亡** | | |
| プログラフ®群 | 0/29 | 9/183　(4.9%) |
| MR4 群 | 1/31　(3.2%) | 2/183　(1.1%) |
| シクロスポリン群 | 0/31 | 5/181　(2.8%) |
| **臓器廃絶** | | |
| プログラフ®群 | 0/29 | 9/183　(4.9%) |
| MR4 群 | 1/31　(3.2%) | 4/183　(2.2%) |
| シクロスポリン群 | 1/31　(3.2%) | 3/181　(1.7%) |
| **BCAR** | | |
| プログラフ®群 | 4/29　(13.8%) | 12/183　(6.6%)* |
| MR4 群 | 5/31　(16.1%) | 17/183　(9.3%) |
| シクロスポリン群 | 2/31　(6.5%) | 27/181　(14.9%) |

FAS，*: シクロスポリン群に対し有意に低かった (p<0.05，$\chi^2$ 検定)

・治験開始時の糖尿病合併

治験開始時の糖尿病既往の有無による層別解析の結果，無効率とそのサブ評価項目のいずれについても，3 群間で著明且つ臨床的に重要な差はみられなかった（表 2.7.6.19-25）。

無効率と BCAR 発現率は，非糖尿病及び糖尿病患者のいずれも MR4 群及びプログラフ®群の方が シクロスポリン 群よりも低かった。そのうち，有意差がみられたのはプログラフ®群対シクロスポリン群の非糖尿病患者における BCAR 発現率であった（p=0.032，$\chi^2$ 検定）。

非糖尿病患者における死亡率は，プログラフ®群がシクロスポリン群よりも有意に高かった（p=0.030，$\chi^2$ 検定）。プログラフ®群の死亡率は，糖尿病群例に対して非糖尿病例で高かった（有意差なし）。

表 2.7.6.19-25　糖尿病既往の有無別の 1 年無効率

| パラメータ | 糖尿病の既往 | |
|---|---|---|
| | なし | あり |
| **無効率** | | |
| プログラフ®群 | 24/152　(15.8%) | 8/60　(13.3%) |
| MR4 群 | 24/164　(14.6%) | 6/50　(12.0%) |
| シクロスポリン群 | 26/154　(16.9%) | 10/58　(17.2%) |
| **死亡** | | |
| プログラフ®群 | 9/152　(5.9%)* | 0/60 |
| MR4 群 | 1/164　(0.6%) | 2/50　(4.0%) |
| シクロスポリン群 | 2/154　(1.3%) | 3/58　(5.2%) |
| **臓器廃絶** | | |
| プログラフ®群 | 8/152　(5.3%) | 1/60　(1.7%) |
| MR4 群 | 5/164　(3.0%) | 0/50 |
| シクロスポリン群 | 4/154　(2.6%) | 0/58 |
| **BCAR** | | |
| プログラフ®群 | 11/152　(7.2%)* | 5/60　(8.3%) |
| MR4 群 | 18/164　(11.0%) | 4/50　(8.0%) |
| シクロスポリン群 | 23/154　(14.9%) | 6/58　(10.3%) |

FAS，*:シクロスポリン群に対し有意に高かった（$p<0.05$，$\chi^2$ 検定）

・ドナー腎の種類（生体腎/死体腎）

無効率は，MR4 群では，生体腎，死体腎のいずれも同程度の無効率がみられた。プログラフ®群及びシクロスポリン群においては，生体腎移植症例よりも死体腎移植症例の方が高かった（有意差なし）。BCAR 発現率は，シクロスポリン群において，生体腎移植症例よりも死体腎移植症例での方が高かった（有意差なし）（表 2.7.6.19-26）。

死体腎移植症例における無効率は，MR4 群及びプログラフ®群の方がシクロスポリン群よりも低かった（有意差なし）。BCAR 発現率についても，MR4 群（p=0.015）及びプログラフ®群（p=0.006）は，シクロスポリン群よりも有意に低かった（いずれも$\chi^2$ 検定）。死亡率及び臓器廃絶発現率は該当する症例数が少ないため，比較結果は参考として示した。

表 2.7.6.19-26　ドナーの種類別の 1 年無効率

| パラメータ | ドナー腎の種類 | |
|---|---|---|
| | 生体腎 | 死体腎 |
| **無効率** | | |
| プログラフ®群 | 12/106 (11.3%) | 20/106 (18.9%) |
| MR4 群 | 14/103 (13.6%) | 16/111 (14.4%) |
| シクロスポリン 群 | 11/111 (9.9%) | 25/101 (24.8%) |
| **死亡** | | |
| プログラフ®群 | 3/106 (2.8%) | 6/106 (5.7%) |
| MR4 群 | 0/103 | 3/111 (2.7%) |
| シクロスポリン 群 | 2/111 (1.8%) | 3/101 (3.0%) |
| **臓器廃絶** | | |
| プログラフ®群 | 2/106 (1.9%) | 7/106 (6.6%) |
| MR4 群 | 1/103 (1.0%) | 4/111 (3.6%) |
| シクロスポリン群 | 1/111 (0.9%) | 3/101 (3.0%) |
| **BCAR** | | |
| プログラフ®群 | 8/106 (7.5%) | 8/106 (7.5%)* |
| MR4 群 | 12/103 (11.7%) | 10/111 (9.0%)* |
| シクロスポリン 群 | 8/111 (7.2%) | 21/101 (20.8%) |

FAS，*:シクロスポリン群に対し有意に低かった (p<0.05，$\chi^2$ 検定)

・地域差

無効率は，MR4 群及びプログラフ®群において，ブラジル人患者が米国/カナダ人患者よりも高かった（有意差なし）が，シクロスポリン 群においては，両患者層で類似していた。

BCAR 発現率は，いずれの試験実施国においても，シクロスポリン群が他の 2 群よりも高かった（有意差なし）。ブラジル人患者での臓器廃絶発現率は，プログラフ®群の方がシクロスポリン群より高かった（p=0.038，$\chi^2$ 検定）。ブラジル人の症例数は少なく，死亡率及び臓器廃絶発現率も低かった。

(4) 安全性

1) 有害事象（概括）

**表 2.7.6.19-27** に治験薬との関連性を問わず高頻度（投与群中 15%以上）に発現した有害事象及び発現頻度に有意差が認められた有害事象を示した。2 例以外の FAS の全例で試験期間中に有害事象が認められ，各群 85%以上で胃腸障害（器官別大分類）が発現した。また，各群の 50%以上に認められた有害事象（器官別大分類）は，傷害，中毒及び処置合併症，代謝及び栄養障害，感染症及び寄生虫症：全身障害及び投与局所様態，神経系障害，臨床検査であった。

3 群間に有意差が認められたが，シクロスポリン群との比較において差が有意でなかった有害事象は，下腹部痛，びらん性胃炎，皮膚感染症，糞線虫症，昏睡，咳漱，肺ラ音であった。

胃腸炎の発現率では，MR4 群（14/214 例，6.5%）とシクロスポリン群（4/212 例，1.9%）で有意差が認められた（p=0.0275）。胃腸炎については消化器関連の有害事象の項に詳述した。また，水腎症（p=0.0112）及び中毒性ネフロパシー（p=0.0435）において，シクロスポリン群での発現例が他の 2 群より有意に多かった。詳細は腎関連の有害事象の項に記述した。

**表 2.7.6.19-27　治験薬との関連性を問わず高頻度（15%以上）に発現した有害事象又は発現頻度に有意差が認められた有害事象（FAS）**

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **投与群** | | |
|---|---|---|---|
| | **プログラフ®群**<br>**(n=212)** | **MR4 群**<br>**(n=214)** | シクロスポリン **群**<br>**(n=212)** |
| **全有害事象** | | | |
| すべての有害事象 | 212 (100.0%) | 214 (100.0%) | 210 (99.1%) |
| **胃腸障害** | | | |
| 下痢 | 94 (44.3%)*** | 97 (45.3%)*** | 54 (25.5%) |
| 悪心 | 82 (38.7%) | 90 (42.1%) | 99 (46.7%) |
| 便秘 | 76 (35.8%) | 89 (41.6%) | 87 (41.0%) |
| 嘔吐 | 54 (25.5%) | 56 (26.2%) | 52 (24.5%) |
| 消化不良 | 38 (17.9%) | 32 (15.0%) | 32 (15.1%) |
| 腹痛 | 27 (12.7%) | 29 (13.6%) | 38 (17.9%) |
| 軟便 | 15 (7.1%)* | 11 (5.1%) | 4 (1.9%) |
| 歯肉増殖 | 0** | 1 (0.5%)** | 10 (4.7%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | |
| 処置後痛 | 61 (28.8%) | 63 (29.4%) | 58 (27.4%) |
| 切開部位合併症 | 60 (28.3%) | 44 (20.6%) | 49 (23.1%) |
| 移植片機能不全 | 50 (23.6%) | 39 (18.2%) | 37 (17.5%) |
| 動静脈瘻血栓症 | 1 (0.5%) | 0* | 5 (2.4%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | |
| 低マグネシウム血症 | 60 (28.3%) | 55 (25.7%) | 47 (22.2%) |
| 低リン酸血症 | 59 (27.8%) | 51 (23.8%) | 45 (21.2%) |
| 高カリウム血症 | 54 (25.5%) | 47 (22.0%) | 41 (19.3%) |
| 高血糖 | 45 (21.2%) | 41 (19.2%) | 32 (15.1%) |
| 高脂血症 | 37 (17.5%) | 35 (16.4%)* | 52 (24.5%) |
| 低カリウム血症 | 34 (16.0%) | 34 (15.9%) | 37 (17.5%) |
| 糖尿病 | 24 (11.3%) | 30 (14.0%)* | 14 (6.6%) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (0.9%)* | 6 (2.8%) | 10 (4.7%) |

*次ページへ続く*

| | | | |
|---|---|---|---|
| *前頁からのつづき* | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | |
| 尿路感染 | 54 (25.5%) | 34 (15.9%) | 47 (22.2%) |
| 副鼻腔炎 | 7 (3.3%) | 15 (7.0%)* | 5 (2.4%) |
| 胃腸炎 | 1 (0.5%) | 14 (6.5%)* | 4 (1.9%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | |
| 末梢性浮腫 | 74 (34.9%)* | 76 (35.5%)* | 97 (45.8%) |
| 発熱 | 25 (11.8%) | 24 (11.2%) | 35 (16.5%) |
| 疲労 | 23 (10.8%) | 34 (15.9%) | 26 (12.3%) |
| **神経系障害** | | | |
| 振戦 | 73 (34.4%)** | 75 (35.0%)*** | 42 (19.8%) |
| 頭痛 | 51 (24.1%) | 46 (21.5%) | 52 (24.5%) |
| 錯感覚 | 3 (1.4%)* | 12 (5.6%) | 13 (6.1%) |
| **臨床検査** | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 49 (23.1%) | 40 (18.7%) | 48 (22.6%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | | |
| 貧血 | 64 (30.2%) | 72 (33.6%) | 59 (27.8%) |
| 白血球減少症 | 33 (15.6%) | 35 (16.4%) | 25 (11.8%) |
| **血管障害** | | | |
| 高血圧 | 68 (32.1%) | 64 (29.9%) | 74 (34.9%) |
| 起立性低血症 | 10 (4.7%) | 15 (7.0%)* | 5 (2.4%) |
| リンパ嚢腫 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%)* | 7 (3.3%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | |
| 背部痛 | 27 (12.7%) | 32 (15.0%) | 30 (14.2%) |
| **精神障害** | | | |
| 不眠症 | 64 (30.2%)* | 55 (25.7%) | 45 (21.2%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | |
| 脱毛症 | 15 (7.1%)* | 14 (6.5%)* | 4 (1.9%) |
| 多毛症 | 0* | 0** | 7 (3.3%) |
| **腎及び尿路障害** | | | |
| 水腎症 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%)* | 9 (4.2%) |
| 中毒性ネフロパシー | 1 (0.5%)* | 3 (1.4%) | 8 (3.8%) |
| **生殖系及び乳房障害** | | | |
| 良性前立腺肥大症 | 4 (1.9%) | 1 (0.5%)* | 7 (3.3%) |
| **内分泌障害** | | | |
| 男性型多毛症 | 0*** | 0*** | 18 (8.5%) |
| **眼障害** | | | |
| 視力低下 | 0* | 2 (0.9%) | 6 (2.8%) |

Fisher の直接確率計算法をシクロスポリン群に対して実施した。*：p<0.05，**：p<0.01，***：p<0.001
高頻度の有害事象：少なくとも 1 群において 1.5%以上の症例にみられた有害事象

**表 2.7.6.19-28** に MR4 群とプログラフ®群の発現率の差が 3%を超える有害事象を示した。発現率において有意差が認められた（p<0.05）有害事象のうち，未知のものはなかった。

胃腸炎の発現率は，MR4 群がプログラフ®群よりも有意に高く（p=0.0008），下腹部痛の発現率も MR4 群が有意に高かった（p=0.0359）。これら 2 つの事象に明らかな関連性はみられなかった。当該事象の詳細については消化器関連の有害事象の項に示した。

錯感覚についても，MR4 群ではプログラフ®群よりも有意に高い発現率がみられた（p=0.0320）が，程度はすべて軽度～中等度であった。2 例（症例番号 158 006， 158 007 ）においては錯感覚のために用量が変更され，以降錯感覚は発現しなかった。1 例（症例番号 158 008 ）は当該事象により投与中止となった。錯感覚が 2 回発現したもう 1 例（症例番号 158 009 ）では，1 回目の発現後に MR4 カプセルの用量を減量し，2 回目の発現後にはシクロスポリン群に移行した。

それ以外には，プログラフ®群よりも MR4 群で多くみられた，又は MR4 群よりもプログラフ®群で多くみられた有害事象のいずれも，臨床的意義はないと考えられた。

表 2.7.6.19-28　MR4 群とプログラフ®群の発現率の差が 3%を超える有害事象（FAS）

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | 投与群<br>プログラフ®群<br>(n=212) | <br>MR4 群<br>(n=214) |
|---|---|---|
| **全有害事象** | | |
| すべての有害事象 | 212 (100.0%) | 214 (100.0%) |
| **胃腸障害** | | |
| 悪心 | 82 (38.7%) | 90 (42.1%) |
| 便秘 | 76 (35.8%) | 89 (41.6%) |
| 鼓腸 | 22 (10.4%) | 15 (7.0%) |
| 痔核 | 5 (2.4%) | 12 (5.6%) |
| 下腹部痛 | 2 (0.9%) | 10 (4.7%)* |
| **血液及びリンパ系障害** | | |
| 貧血 | 64 (30.2%) | 72 (33.6%) |
| 白血球増加症 | 4 (1.9%) | 12 (5.6%) |
| **精神障害** | | |
| 不眠症 | 64 (30.2%) | 55 (25.7%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | |
| 切開部位合併症 | 60 (28.3%) | 44 (20.6%) |
| 移植片機能不全 | 50 (23.6%) | 39 (18.2%) |
| 移植手術における合併症 | 15 (7.1%) | 7 (3.3%) |
| **代謝及び栄養障害** | | |
| 低リン酸血症 | 59 (27.8%) | 51 (23.8%) |
| 高カリウム血症 | 54 (25.5%) | 47 (22.0%) |
| 異脂肪血症 | 4 (1.9%) | 12 (5.6%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| 尿路感染 | 54 (25.5%)* | 34 (15.9%) |
| 副鼻腔炎 | 7 (3.3%) | 15 (7.0%) |
| 胃腸炎 | 1 (0.5%) | 14 (6.5%)*** |
| **臨床検査** | | |
| 血中クレアチニン増加 | 49 (23.1%) | 40 (18.7%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 浮腫 | 28 (13.2%) | 19 (8.9%) |
| 疲労 | 23 (10.8%) | 34 (15.9%) |
| 悪寒 | 3 (1.4%) | 10 (4.7%) |
| **神経系障害** | | |
| 浮動性めまい | 27 (12.7%) | 21 (9.8%) |
| 錯感覚 | 3 (1.4%) | 12 (5.6%)* |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| 咳嗽 | 27 (12.7%) | 16 (7.5%) |
| **腎及び尿路障害** | | |
| 排尿困難 | 23 (10.8%) | 15 (7.0%) |
| 蛋白尿 | 5 (2.4%) | 14 (6.5%) |

少なくとも 1 群において発現率 3%以上の事象を記載した。

Fisher の直接確率計算法をシクロスポリン群に対して実施した。*：$p<0.05$，***：$p<0.001$

2) 治験薬（プログラフ®カプセル， MR4 カプセル，シクロスポリン）との関連性が否定できない有害事象

有害事象と治験薬（基礎免疫抑制剤）及び MMF との関連性が否定できない（「可能性あり」，「多分あり」，「あり」）と判断された有害事象の発現率は，3 群間で類似していた。治験薬（基礎免疫抑制剤）及び MMF との関連性が否定できない有害事象のうち，発現率に顕著な差が認められた事象（下痢，振戦等）は，いずれも未知ではなかった（表 2.7.6.19-29）。

表 2.7.6.19-29 治験薬（プログラフ®カプセル， MR4 カプセル，シクロスポリン）と MMF の併用療法との関連性が否定できないと判定された有害事象（FAS）

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **投与群** | | |
|---|---|---|---|
| | **プログラフ®群**<br>**(n=212)** | **MR4 群**<br>**(n=214)** | シクロスポリン **群**<br>**(n=212)** |
| **全有害事象** | | | |
| すべての有害事象 | 111 (52.4%) | 126 (58.9%) | 107 (50.5%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | |
| 尿路感染 | 14 (6.6%) | 13 (6.1%) | 14 (6.6%) |
| **胃腸障害** | | | |
| 下痢 | 29 (13.7%) | 32 (15.0%) | 13 (6.1%) |
| 悪心 | 14 (6.6%) | 21 (9.8%) | 21 (9.9%) |
| 嘔吐 | 10 (4.7%) | 13 (6.1%) | 11 (5.2%) |
| **神経系障害** | | | |
| 振戦 | 12 (5.7%) | 20 (9.3%) | 6 (2.8%) |

少なくとも 1 群において発現率 5%以上の事象を記載した。
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」と判断した事象

治験薬（プログラフ®カプセル， MR4 カプセル，シクロスポリン）との関連性が否定できない有害事象の発現率は 3 群間で類似していた。関連性が否定できない有害事象（振戦，2 型糖尿病，高脂血症等）のいずれも，プログラフ®カプセル及びシクロスポリンの既知の安全性プロファイルと一致していた（表 2.7.6.19-30）。

表 2.7.6.19-30　治験薬（プログラフ®カプセル， MR4 カプセル，シクロスポリン）との関連性が否定できないと判定された有害事象（FAS）

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | 投与群 | | |
|---|---|---|---|
| | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン群<br>(n=212) |
| **全有害事象** | | | |
| すべての有害事象 | 135 (63.7%) | 129 (60.3%) | 132 (62.3%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | |
| 低マグネシウム血症 | 25 (11.8%) | 25 (11.7%) | 17 (8.0%) |
| 高カリウム血症 | 22 (10.4%) | 14 (6.5%) | 10 (4.7%) |
| 糖尿病 | 18 (8.5%) | 16 (7.5%) | 3 (1.4%) |
| 高血糖 | 13 (6.1%) | 15 (7.0%) | 9 (4.2%) |
| 高脂血症 | 12 (5.7%) | 11 (5.1%) | 23 (10.8%) |
| **神経系障害** | | | |
| 振戦 | 55 (25.9%) | 53 (24.8%) | 32 (15.1%) |
| **臨床検査** | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 27 (12.7%) | 22 (10.3%) | 23 (10.8%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | |
| 治療薬毒性 | 12 (5.7%) | 6 (2.8%) | 10 (4.7%) |
| **血管障害** | | | |
| 高血圧 | 14 (6.6%) | 20 (9.3%) | 23 (10.8%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | |
| 末梢性浮腫 | 5 (2.4%) | 8 (3.7%) | 12 (5.7%) |
| **内分泌障害** | | | |
| 男性型多毛症 | 0 | 0 | 14 (6.6%) |

少なくとも 1 群において発現率 5%以上の事象を記載した。
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」と判断した事象

3) 高度又は生命を脅かすものと判断された有害事象

「高度」又は「生命を脅かすもの」と判断された有害事象の発現率は 3 群間で類似していた。MR4 群とプログラフ®群では，有意でなかったものの，感染症及び寄生虫症の発現率が高かった（表 2.7.6.19-31）。

表 2.7.6.19-31 「高度」又は「生命を脅かすもの」と判断された有害事象

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | 投与群<br>プログラフ®群<br>(n=212) | <br>MR4 群<br>(n=214) | <br>シクロスポリン群<br>(n=212) |
|---|---|---|---|
| **全有害事象** | | | |
| すべての有害事象 | 67 (31.6%) | 71 (33.2%) | 68 (32.1%) |
| **胃腸障害** | | | |
| 下痢 | 5 (2.4%) | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 悪心 | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 腹痛 | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | |
| 敗血症 | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) | 0 |
| サイトメガロウイルス感染 | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) | 0 |
| 尿路感染 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 胃腸炎 | 0 | 5 (2.3%) | 0 |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | |
| 移植片機能不全 | 4 (1.9%) | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 処置後痛 | 1 (0.5%) | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | |
| 高血糖 | 2 (0.9%) | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | | |
| 貧血 | 5 (2.4%) | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| **血管障害** | | | |
| 高血圧 | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| **臨床検査** | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| **神経系障害** | | | |
| 頭痛 | 0 | 5 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | |
| 末梢性浮腫 | 0 | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) |

4) 死亡

試験期間中には計 20 例が死亡した。そのうち 1 例（症例番号 158 010，シクロスポリン群，FAS に不採用）には治験薬が一度も投与されなかった。2 例（症例番号 158 011 ， 158 012，シクロスポリン群）は治験薬投与中の死亡例，残り 17 例は最初に割付けられた療法の中止後の死亡例であり，その内訳は，MR4 群が 3 例，プログラフ®群が 10 例，シクロスポリン 群が 4 例であった。上記 17 例のうちの約半数（9/17 例，52.9%）が，最初に割付けられた療法の終了（中止）日より 10 日以内に死亡し，このうち 6 例が中止日より 1 日以内に死亡した。

死亡理由の内訳を表 2.7.6.19-32 に示した。本試験における死亡理由の多くは循環器障害（心筋梗塞，肺塞栓症等）や感染症（敗血症，結核等）であった。2 例（症例番号 158 011 ：心筋

梗塞， 158 012 ：肺塞栓症と思われる）は，最初に割付けられた療法の実施中に死亡し（シクロスポリン群），治験責任医師が主要な死亡理由を検証したが，治験薬及び MMF のいずれとも関連が否定された。

MR4 群の中止後に死亡した 3 例のうち，1 例（症例番号 158 024 ）については，MR4 カプセル及び MMF のいずれも死亡との関連性が否定されなかった。プログラフ®群において中止後に死亡した 10 例のうち 4 例（症例番号 158 016 ， 158 019 ， 158 020 ， 158 022 ）については，プログラフ®カプセル及び MMF のいずれも死亡との関連性が否定されなかった。最初に割付けられた療法の中止後に死亡したシクロスポリン群 4 例のうち, 1 例（症例番号 158 027 ）ついては，シクロスポリン及び MMF のいずれも死亡との関連性が否定されず, 他の 1 例（症例番号 158 026 ）はシクロスポリンのみについて死亡との関連性が否定されなかった。

表 2.7.6.19-32　死亡例の要約（FAS）

| 症例番号 | 最終投与日† | 割付けられた療法 | 死亡日 | 主要な死亡要因（治験責任医師による表記） | 治験薬/MMFとの関連性‡ |
|---|---|---|---|---|---|
| **割付けられた療法を実施中の死亡** | | | | | |
| 158 011 | 324 | シクロスポリン 群 | 324 | 心筋梗塞 | なし/なし |
| 158 012 | 55 | シクロスポリン 群 | 55 | 肺塞栓症の可能性 | なし/なし |
| **割付けられた療法を中止後の死亡** | | | | | |
| 158 013 | 65 | プログラフ®群 | 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/なし |
| 158 014 | 140 | プログラフ®群 | 141 | 肺塞栓症と思われる | なし/なし |
| 158 015 | 177 | プログラフ®群 | 178 | 転倒後の硬膜下出血 | なし/なし |
| 158 016 | 64 | プログラフ®群 | 69 | 敗血症 | あり/あり |
| 158 017 | 0 | プログラフ®群 | 1 | 心臓停止 | なし/なし |
| 158 018 | 310 | プログラフ®群 | 311 | 殺人 | なし/なし |
| 158 019 | 344 | プログラフ®群 | 374 | 血胸を伴う転移性腎癌 | あり/あり |
| 158 020 | 196 | プログラフ®群 | 218 | 敗血症 | あり/あり |
| 158 021 | 56 | プログラフ®群 | 57 | 組織侵襲性糞線虫症 | なし/なし |
| 158 022 | 42 | プログラフ®群 | 142 | 粟粒結核 | あり/あり |
| 158 023 | 54 | MR4 群 | 57 | 心臓停止及び呼吸停止 | なし/なし |
| 158 024 | 32 | MR4 群 | 53 | リンパ球性脈絡髄膜炎 | あり/あり |
| 158 025 | 23 | MR4 群 | 227 | 卒中 | なし/なし |
| 158 026 | 362 | シクロスポリン 群 | 371 | 脳炎 | あり/なし |
| 158 027 | 128 | シクロスポリン 群 | 222 | 憩室炎 | あり/あり |
| 158 028 | 11 | シクロスポリン 群 | 45 | 肺水腫 | なし/なし |
| 158 029 | 34 | シクロスポリン 群 | 35 | 心筋梗塞 | なし/なし |

†：割付けられた治験薬の最後の投与日

‡：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」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」「多分なし」と判断した事象
第 365 日以降に死亡した 2 例（症例番号 158 026 ［シクロスポリン群］及び 158 019 ［プログラフ®群］）を含む。
症例番号 158 010 （シクロスポリン群）は第 19 日に死亡したが，治験薬が投与されていないため，この表には含まれない。

5) その他の重篤有害事象

**表 2.7.6.19-33** に死亡以外の重篤有害事象を示した。各群ともに約半数の患者で死亡例以外の重篤有害事象が認められた。このうち，治験薬（又は治験薬＋MMF）との関連性が否定できなかった重篤有害事象が発現した患者は半数以下であった。これらの重篤有害事象の発現率は 3 群間で類似していた。サイトメガロウイルス感染，尿路感染，血中クレアチニン値上昇以外の事象は，いずれの投与群においても 10 例以下であった。サイトメガロウイルス感染の発現率は 3 群間で類似しており，シクロスポリン群における尿路感染症及び血中クレアチニン増加の発現率は，有意でなかったものの，他の 2 群よりも高かった。

**表 2.7.6.19-33　死亡例以外の重篤有害事象（FAS）**

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **投与群** | | |
|---|---|---|---|
| | **プログラフ®群**<br>**(n=212)** | **MR4 群**<br>**(n=214)** | シクロスポリン**群**<br>**(n=212)** |
| **全有害事象** | | | |
| すべての有害事象 | 109 (51.4%) | 97 (45.3%) | 110 (51.9%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 12 (5.7%) | 10 (4.7%) | 11 (5.2%) |
| 尿路感染 | 7 (3.3%) | 8 (3.7%) | 11 (5.2%) |
| ヒトポリオーマウイルス感染 | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 尿路性敗血症 | 4 (1.9%) | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 腎盂腎炎 | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 敗血症 | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 肺炎 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 胃腸炎 | 0 | 9 (4.2%) | 1 (0.5%) |
| **胃腸障害** | | | |
| 下痢 | 9 (4.2%) | 8 (3.7%) | 3 (1.4%) |
| 悪心 | 4 (1.9%) | 4 (1.9%) | 2 (0.9%) |
| 嘔吐 | 4 (1.9%) | 5 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| 腹痛 | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) | 4 (1.9%) |
| 腹部絞扼性ヘルニア | 0 | 0 | 3 (1.4%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | |
| 脱水 | 7 (3.3%) | 7 (3.3%) | 5 (2.4%) |
| 高血糖 | 4 (1.9%) | 5 (2.3%) | 0 |
| コントロール不良の糖尿病 | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 糖尿病 | 2 (0.9%) | 5 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| 高カリウム血症 | 2 (0.9%) | 5 (2.3%) | 1 (0.5%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | |
| 移植片機能不全 | 4 (1.9%) | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 治療薬毒性 | 4 (1.9%) | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| **臨床検査** | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 11 (5.2%) | 8 (3.7%) | 13 (6.1%) |
| **腎及び尿路障害** | | | |
| 水腎症 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) | 4 (1.9%) |
| 急性腎不全 | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 血尿 | 0 | 3 (1.4%) | 4 (1.9%) |

*次ページへ続く*

| | | | |
|---|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | | |
| **血管障害** | | | |
| 深部静脈血栓症 | 5 (2.4%) | 4 (1.9%) | 2 (0.9%) |
| 低血圧 | 2 (0.9%) | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) |
| リンパ嚢腫 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) | 4 (1.9%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | | |
| 貧血 | 3 (1.4%) | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | |
| 発熱 | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) | 7 (3.3%) |
| 胸痛 | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) | 0 |
| **神経系障害** | | | |
| 痙攣 | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| **内分泌障害** | | | |
| 三次性副甲状腺機能亢進症 | 3 (1.4%) | 0 | 0 |

少なくとも 1 群において発現率 1%以上の事象を記載した。

6) 治験薬の投与中止に至った有害事象

最初に割付けられた療法を中止する要因となった有害事象の発現率は，MR4 群（19/214 例，8.9%）がシクロスポリン群（37/212 例，17.5%）より有意に低く（p=0.010），有意でなかったものの，プログラフ®群（23/212 例，10.8%）もシクロスポリン群に比べて低かった（**表 2.7.6.19-34**）。

投与中止の要因となった有害事象の大半は，治験薬又は治験薬＋MMF との関連性が否定されなかった シクロスポリン 群では，投与中止の要因となった有害事象の大半（22/37 例，59.5%）が，治験責任医師によってシクロスポリンのみと「関連あり」と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち高頻度のものは，中毒性ネフロパシー（4/212 例，1.9%，シクロスポリン 群のみで発現），歯肉増殖（4/212 例，1.9%，シクロスポリン 群のみで発現），薬物毒性（3/212 例，1.4%，シクロスポリン群のみで発現），移植腎機能廃絶（シクロスポリン群 : 3/212 例，1.4%，MR4 群 : 2/214 例，0.9%）であった。

**表 2.7.6.19-34　投与中止の要因となった有害事象と治験薬との関連性（「関連あり」）**

| | **投与群** | | |
|---|---|---|---|
| | **プログラフ®群 (n=212)** | **MR4 群 (n=214)** | シクロスポリン**群 (n=212)** |
| 投与中止の要因となった有害事象すべて | 23 (10.8%) | 19 (8.9%) | 37 (17.5%) |
| 関連あり－全般 | 15 (7.1%) | 14 (6.5%) | 25 (11.8%) |
| 最初の治験薬とのみ関連あり | 9 (4.2%) | 9 (4.2%) | 22 (10.4%) |
| 最初の治験薬及び MMF と関連あり | 6 (2.8%) | 6 (2.8%) | 4 (1.9%) |

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」と判断した有害事象
全般：治験薬のみ，MMF のみ，又は治験薬と MMF の両方との関連性があると判断された有害事象

7) 特記すべき有害事象

**腎関連の有害事象**

腎関連の有害事象の発現率は 3 群間で類似していた。中毒性ネフロパシーの発現率は，MR4 群（3/214 例，1.4%）はシクロスポリン群（8/212 例，3.8%）よりも低く（有意差なし），プログラ

フ®群（1/212 例，0.5%）では有意に低かった（p=0.037）（表 2.7.6.19-35）。腎関連の有害事象（基本語）について，上記以外の事象の発現率に有意差は認められなかった。腎関連の有害事象としては集計しなかったが，MR4 群の水腎症の発現率（1/214 例，0.5%）はシクロスポリン群（9/212 例，4.2%）よりも有意に低く（p=0.0105），プログラフ®群（2/212 例，0.9%）も低かった（有意差なし）。腎関連の有害事象発現率を，年齢層，性別，人種，民族，治験開始時の糖尿病の既往の有無により検証したところ，顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.19-35　腎関連の有害事象

| MedDRA (version 6.1)<br>基本語 | 投与群 | | |
|---|---|---|---|
| | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン 群<br>(n=212) |
| 特に重要な腎関連の有害事象の全て | 58 (27.4%) | 50 (23.4%) | 59 (27.8%) |
| 血中クレアチニン増加 | 49 (23.1%) | 40 (18.7%) | 48 (22.6%) |
| 急性腎不全 | 5 (2.4%) | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 腎機能障害 | 4 (1.9%) | 4 (1.9%) | 3 (1.4%) |
| 中毒性ネフロパシー | 1 (0.5%)* | 3 (1.4%) | 8 (3.8%) |
| 血中クレアチニン異常 | 1 (0.5%) | 2 (0.9%) | 0 |
| 腎症 | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 腎機能不全 | 0 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 血中尿素増加 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |

*：Fisher の直接確率計算法をシクロスポリン群に対して実施した。p<0.05

肝関連の有害事象

肝関連の有害事象については 3 群間で特記すべき差は認められず（表 2.7.6.19-36），年齢層，性別，人種，民族，治験開始時の糖尿病の既往の有無による顕著な差も認められなかった。

表 2.7.6.19-36　肝関連の有害事象

| MedDRA (version 6.1)<br>基本語 | 投与群 | | |
|---|---|---|---|
| | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン 群<br>(n=212) |
| 重要な肝関連の全有害事象 | 20 (9.4%) | 21 (9.8%) | 23 (10.8%) |
| 肝酵素上昇 | 6 (2.8%) | 8 (3.7%) | 10 (4.7%) |
| 肝機能検査値異常 | 5 (2.4%) | 10 (4.7%) | 7 (3.3%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 肝毒性 | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 肝障害 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 脂肪肝 | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |

脂質関連の有害事象

MR4 群における脂質代謝関連の有害事象の発現率（60/214 例, 28.0%）はシクロスポリン群（75/212 例，35.4%）よりも低く（有意差なし），プログラフ®群（54/212 例，25.5%）では有意に低かった（p=0.035）（表 2.7.6.19-37）。更に，高脂血症の発現率は，MR4 群（35/214 例，16.4%）ではシクロスポリン群（52/212 例，24.5%）よりも有意に低く（p=0.041），プログラフ®群（37/212 例，17.5%）も低かった（有意差なし）（表 2.7.6.19-37）。

脂質関連の有害事象については，年齢層，性別，人種，民族，治験開始時の糖尿病の既往の有無による顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.19-37　脂質関連の有害事象

| MedDRA (version 6.1)<br>基本語 | 投与群 | | |
|---|---|---|---|
| | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン 群<br>(n=212) |
| 重要な脂質関連の全有害事象 | 54 (25.5%)* | 60 (28.0%) | 75 (35.4%) |
| 高脂血症 | 37 (17.5%) | 35 (16.4%)* | 52 (24.5%) |
| 高コレステロール血症 | 10 (4.7%) | 8 (3.7%) | 16 (7.5%) |
| 異脂肪血症 | 4 (1.9%) | 12 (5.6%) | 6 (2.8%) |
| 血中コレステロール増加 | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 高トリグリセリド血症 | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) | 0 (0.0%) |
| 脂質増加 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 0 (0.0%) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 (0.0%) | 1 (0.5%) | 0 (0.0%) |

Fisher の直接確率計算法をシクロスポリン群に対して実施した。*：$p<0.05$

高血圧

高血圧に関しては 3 群間に有意差は認められず（表 2.7.6.19-38），年齢層，性別，人種，民族，治験開始時の糖尿病の既往の有無による顕著な差も認められなかった。

表 2.7.6.19-38　高血圧関連の有害事象

| MedDRA (version 6.1)<br>基本語 | 投与群 | | |
|---|---|---|---|
| | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン 群<br>(n=212) |
| 重要な高血圧関連の全有害事象 | 69 (32.5%) | 70 (32.7%) | 76 (35.8%) |
| 高血圧 | 68 (32.1%) | 64 (29.9%) | 74 (34.9%) |
| 血圧上昇 | 1 (0.5%) | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) |
| 最高血圧上昇 | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| 高血圧性クリーゼ | 0 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 血圧変動 | 0 | 1 (0.5%) | 0 |

耐糖能障害

治験開始時の非糖尿病患者における耐糖能障害（空腹時血糖 126 mg/dL 以上, $HbA_{1C}$ 6%以上，インシュリン使用日 30 日以上，経口血糖降下剤の使用率）を第 0～30 日の間で調査した（表 2.7.6.19-39）。

耐糖能障害を複合評価項目とした評価では有意差は認められなかった。経口血糖降下剤の使用率については，プログラフ®群の方がシクロスポリン群よりも有意に高かった（p=0.0357，Fisherの直接確率計算法）。

「試験期間中のすべての測定時点」に解析対象を拡大したところ，耐糖能障害発現率はプログラフ®群がシクロスポリン群よりも有意に高かった（p=0.0137）。空腹時血糖値 126 mg/dL 以上の発現率についても，プログラフ®群がシクロスポリン群よりも有意に高かった（p=0.0481）。$HbA_{1C}$ 値が 6%以上である患者の割合は，MR4 群とプログラフ®群のいずれもシクロスポリン群よりも高かった（2 群ともに p<0.0001）。経口血糖降下剤の使用率についても，MR4 群（p=0.0006）とプログラフ®群（p=0.0212）のいずれも，シクロスポリン群よりも有意に高かった。30 日間のインスリン使用率については，3 群間に有意差は認められなかった。

臨床検査としての$HbA_{1C}$の平均値については，臨床的に意味のある差は3群間に認められず，$HbA_{1C}$ 平均値は 3 群ともにほとんどの測定時点で 6.7%未満であった。

糖尿病の既往がない 65 歳以上の高齢患者層においては，3 群とも耐糖能障害の発現率が高かった（MR4 群：91.7%，プログラフ®群：93.8%，シクロスポリン群：76.9%）。

耐糖能障害発現率について臨床的に重要な性差はなく，3 群とも同程度の発現率であった。試験期間中第 0～30 日の間で耐糖能障害が発現した例数は，投与群に拘わらず白人の方が黒人より多かった。しかし，試験期間全体では白人と黒人において有意差が認められなかった。なお，耐糖能障害発現率は，MR4 群においては，移植後 1 年間のいずれの測定時点においても黒人の方が白人より高かった。ヒスパニック系患者と非ヒスパニック系患者では臨床的に重要な差がみられず，3 群とも同程度の発現率であった。

表 2.7.6.19-39　耐糖能障害

| パラメータ | 投与群 | | |
|---|---|---|---|
| | プログラフ®群 (n=212) | MR4 群 (n=214) | シクロスポリン群 (n=212) |
| **第 0～30 日** | | | |
| 耐糖能障害– 複合評価 | 89/150　(59.3%) | 82/163　(50.3%) | 78/152　(51.3%) |
| 空腹時血糖 ≥126 mg/dL | 88/150　(58.7%) | 81/163　(49.7%) | 78/152　(51.3%) |
| $HbA_{1C}$ ≥6% | 0/150 | 0/163 | 0/152 |
| インスリン使用≥ 30 日 | 3/150　(2.0%) | 1/163　(0.6%) | 1/152　(0.7%) |
| 経口血糖降下剤使用 | 7/150　(4.7%)* | 4/163　(2.5%) | 1/152　(0.7%) |
| **試験期間中** | | | |
| 耐糖能障害～複合評価 | 112/150　(74.7%)* | 113/163　(69.3%) | 93/152　(61.2%) |
| 空腹時血糖≥126 mg/dL | 96/150　(64.0%)* | 92/163　(56.4%) | 80/152　(52.6%) |
| $HbA_{1C}$ ≥6% | 59/150　(39.3%)*** | 66/163　(40.5%)*** | 28/152　(18.4%) |
| インスリン使用≥ 30 日 | 9/150　(6.0%) | 9/163　(5.5%) | 4/152　(2.6%) |
| 経口血糖降下剤使用 | 15/150　(10.0%)* | 23/163　(14.1%)*** | 5/152　(3.3%) |

Fisher の直接確率計算法をシクロスポリン群に対して実施した。*：p<0.05，***：p<0.001

FAS における高血糖の発現率は，MR4 群（41/214 例，19.2%）及びプログラフ®群（45/212 例，21.2%）がシクロスポリン群（32/212 例，15.1%）よりも高かった（有意差なし）。有害事象として

の 2 型糖尿病の発現率は，MR4 群（30/214 例，14.0%）がシクロスポリン群（14/212 例，6.6%）より有意に高く（p=0.0161），有意でなかったものの，プログラフ®群（24/212 例，11.3%）も高かった。

**感染症**

感染症の発現率は，MR4 群（148/214 例，69.2%）とプログラフ®群（146/212 例，68.9%）のいずれもシクロスポリン群（123/212 例，58.0%）よりも高かった（有意差なし）（**表 2.7.6.19-40**）。

発現率において 3 群間に有意差が見られたのは尿路感染（p=0.0467）と皮膚感染（p=0.0239）であり，プログラフ®群での発現率が高かった。副鼻腔炎の発現率は，MR4 群がシクロスポリン群に比べて有意に高かった（p=0.0368）。

非高齢者層（16 歳～65 歳）における感染症及び寄生虫症（器官別大分類）の発現率は，MR4 群（136/190 例，71.6%）及びプログラフ®群（132/189 例，69.8%）がシクロスポリン群（109/192 例，56.8%）より高かった（有意差なし）。65 歳を超える高齢患者層においては，MR4 群（12/24 例，50.0%）及びプログラフ®群（14/23 例，60.9%）がシクロスポリン群（14/20 例，70.0%）より低かった（有意差なし）。

治験中のヒトポリオーマウイルス感染率は，女性患者（3/234 例，1.3%）よりも男性患者（17/404 例，4.2%）で高かった（有意差なし）。

男性患者におけるウイルス関連及び真菌関連の有害事象の発現率は，プログラフ®群（8/136 例，5.9%）の方が，MR4 群（6/138 例，4.3%）及びシクロスポリン群（3/130 例，2.3%）よりも高かった（有意差なし）。

ウイルス関連及び真菌関連の有害事象の発現率は，黒人患者（53/128 例，41.4%）の方が非黒人患者（164/510 例，32.1%）に比べて高かった（有意差なし）。（「非黒人患者」とは，白人，アジア系，及び「その他」人種の合計を指す。）ウイルス関連及び真菌関連の有害事象の発現率は，MR4 群及びプログラフ®群がシクロスポリン群よりも高く，MR4 群とシクロスポリン群には有意差がみられた（p≤0.05）。

非黒人患者におけるウイルス関連及び真菌関連の有害事象の発現率は 3 群間で類似していた。

黒人患者での尿路感染症発現率は，MR4 群（10/41 例，24.4%）及びプログラフ®群（18/51 例，35.3%）がシクロスポリン群（5/36 例，13.9%）よりも高かった（有意差なし）。

ヒスパニック系患者における感染症及び寄生虫症（器官別大分類）の発現率の差は臨床的に重要な程度ではなく，3 群間とも同程度の発現率であった。しかし，サイトメガロウイルス感染及びヒトポリオーマウイルス感染はすべてヒスパニック系患者で発現しており，サイトメガロウイルス感染はプログラフ®群では 4/29 例（13.8%）にみられた。また，ヒトポリオーマウイルス感染は MR4 群において 1/31 例（3.2%），プログラフ®群において 4/29 例（13.8%）にみられた。

感染症について，糖尿病の既往歴のある患者とない患者との間に臨床的に意味のある差はみられず，3 群間とも同程度の発現率であった。

表 2.7.6.19-40　感染症

| MedDRA (version 6.1)<br>基本語 | 投与群<br>プログラフ®群<br>(n=212) | <br>MR4 群<br>(n=214) | <br>シクロスポリン群<br>(n=212) |
|---|---|---|---|
| **全有害事象** | | | |
| すべての感染症 | 146 (68.9%) | 148 (69.2%) | 123 (58.0%) |
| **病原クラス非特定** | | | |
| 病原クラス非特定の全ての有害事象 | 110 (51.9%) | 111 (51.9%) | 92 (43.4%) |
| 尿路感染 | 54 (25.5%) | 34 (15.9%) | 47 (22.2%) |
| 上気道感染 | 24 (11.3%) | 27 (12.6%) | 29 (13.7%) |
| 鼻咽頭炎 | 9 (4.2%) | 8 (3.7%) | 9 (4.2%) |
| 副鼻腔炎 | 7 (3.3%) | 15 (7.0%)* | 5 (2.4%) |
| 気管支炎 | 6 (2.8%) | 7 (3.3%) | 3 (1.4%) |
| 創傷感染 | 5 (2.4%) | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 蜂巣炎 | 4 (1.9%) | 3 (1.4%) | 6 (2.8%) |
| 肺炎 | 4 (1.9%) | 4 (1.9%) | 5 (2.4%) |
| 敗血症 | 4 (1.9%) | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚感染 | 4 (1.9%) | 0 | 0 |
| 尿路性敗血症 | 4 (1.9%) | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| 腫瘍 | 3 (1.4%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 菌血症 | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) | 0 |
| 中耳炎 | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) | 0 |
| 術後感染 | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) | 4 (1.9%) |
| 腎盂腎炎 | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) | 4 (1.9%) |
| せつ | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 細菌尿 | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 胃腸炎 | 1 (0.5%) | 14 (6.5%)* | 4 (1.9%) |
| 咽頭炎 | 1 (0.5%) | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| 無症候性細菌尿 | 0 | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 気道感染 | 0 | 3 (1.4%) | 0 |
| **ウイルス感染** | | | |
| すべてのウイルス感染の有害事象 | 56 (26.4%) | 50 (23.4%) | 45 (21.2%) |
| サイトメガロウイルス感染 | 17 (8.0%) | 15 (7.0%) | 16 (7.5%) |
| ヒトポリオーマウイルス感染 | 9 (4.2%) | 6 (2.8%) | 5 (2.4%) |
| 単純ヘルペス | 8 (3.8%) | 10 (4.7%) | 5 (2.4%) |
| サイトロメガロウイルス血症 | 6 (2.8%) | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 帯状疱疹 | 6 (2.8%) | 7 (3.3%) | 8 (3.8%) |
| インフルエンザ | 6 (2.8%) | 3 (1.4%) | 4 (1.9%) |
| ウイルス性胃腸炎 | 5 (2.4%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| サイトロメガロウイルス性胃炎 | 0 | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) |
| **真菌感染** | | | |
| すべての真菌感染 | 28 (13.2%) | 33 (15.4%) | 32 (15.1%) |
| 口腔カンジダ症 | 9 (4.2%) | 15 (7.0%) | 13 (6.1%) |
| カンジダ症 | 5 (2.4%) | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 体部白癬 | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) | 0 |
| 真菌感染 | 3 (1.4%) | 6 (2.8%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚真菌感染 | 1 (0.5%) | 2 (0.9%) | 4 (1.9%) |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 癜風 | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) | 7 (3.3%) |

*次ページへ続く*

| | | | |
|---|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | | |
| **細菌感染** | | | |
| すべての細菌感染 | 25 (11.8%) | 18 (8.4%) | 17 (8.0%) |
| 細菌性尿路感染 | 6 (2.8%) | 1 (0.5%) | 6 (2.8%) |
| クロストリジウム性大腸炎 | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 大腸菌性尿路感染 | 3 (1.4%) | 4 (1.9%) | 6 (2.8%) |
| 腸球菌性尿路感染 | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) | 0 |
| シュードモナス性尿路感染 | 3 (1.4%) | 0 | 0 |

Fisher の直接確率計算法をシクロスポリン群に対して実施した。*：p<0.05

<u>消化器関連</u>

消化器関連の有害事象の発現率は 3 群間で類似していた（**表 2.7.6.19-41**）。下痢の発現率は，MR4 群とプログラフ®群がそれぞれシクロスポリン群に比べて有意に高く（いずれも p<0.001），軟便の発現率についても，プログラフ®群はシクロスポリン群（4/212 例，1.9%）に比べて有意に高かった（p=0.017）。胃腸炎の発現率は，MR4 群は他の 2 群よりも有意に高かった（対プログラフ®群：p=0.0008，対シクロスポリン群：p=0.028）。

試験中に何らかの型の胃腸炎（胃腸炎，サルモネラ菌性胃腸炎，ブドウ球菌性胃腸炎，ウイルス性胃腸炎等）が計 27/638 例（4.2%）に認められた。その発現率は，MR4 群：16/214 例（7.5%），プログラフ®群：6/212 例（2.8%），シクロスポリン群：5/212 例（2.4%）であった。胃腸炎の発現率と薬剤との関連性については，治験責任医師が MR4 カプセルではなく MMF との関連性があると判断した例が多く，MMF の用量変更により対応した。胃腸炎による MR4 カプセルの用量変更（投与中止）は 1 例のみであったのに対し，MMF の用量変更は 6 例で行われた。したがって，MR4 群でみられた胃腸炎発現が治療に影響を及ぼすことはほとんどなかった。更に，胃腸炎が発現した症例では，1 例（症例番号 158 030 ）を除いたすべての症例で胃腸炎の発現回数は 1 回であり，2 例（症例番号 158 023 ， 158 024 ）を除いたすべての例で，後遺症を残さず回復した。MR4 群で胃腸炎を発現した症例のうち大半（10/16 例，62.5%）が投与開始から 100 日以内に発現した。処置を要した胃腸障害について，年齢層，性別，人種，民族，糖尿病既往の有無による層別解析を行ったが，臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.6.19-41　消化器関連の有害事象

| MedDRA (version 6.1)<br>基本語 | 投与群 | | |
|---|---|---|---|
| | プログラフ®群<br>(n=212) | MR4 群<br>(n=214) | シクロスポリン 群<br>(n=212) |
| 重要な消化器関連の全有害事象 | 173 (81.6%) | 172 (80.4%) | 162 (76.4%) |
| 下痢 | 94 (44.3%)*** | 97 (45.3%)*** | 54 (25.5%) |
| 悪心 | 82 (38.7%) | 90 (42.1%) | 99 (46.7%) |
| 便秘 | 76 (35.8%) | 89 (41.6%) | 87 (41.0%) |
| 嘔吐 | 54 (25.5%) | 56 (26.2%) | 52 (24.5%) |
| 消化不良 | 38 (17.9%) | 32 (15.0%) | 32 (15.1%) |
| 軟便 | 15 (7.1%)* | 11 (5.1%) | 4 (1.9%) |
| 食欲不振 | 10 (4.7%) | 4 (1.9%) | 9 (4.2%) |
| ウイルス性胃腸炎 | 5 (2.4%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 胃腸炎 | 1 (0.5%) | 14 (6.5%)* | 4 (1.9%) |
| 水様便 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 0 (0.0%) |
| サルモネラ菌性胃腸炎 | 0 (0.0%) | 1 (0.5%) | 0 (0.0%) |
| ブドウ球菌性胃腸炎 | 0 (0.0%) | 1 (0.5%) | 0 (0.0%) |

Fisher の直接確率計算法をシクロスポリン群に対して実施した。*: p<0.05，***: p<0.001

**その他の特記すべき有害事象**

循環器関連の有害事象は全般的に高齢患者の方に若干多くみられた。各年齢層における循環器関連の有害事象の種類と発現率は，3 群間で同程度であった。循環器関連の有害事象は一般的に高齢層で好発することを考慮すると，上記の結果も予想の範囲内と言える。

赤血球増加症は，女性患者（4/234 例，1.7%）に比べて男性患者（30/404 例，7.4%）で多くみられた。赤血球増加症の発現率は 3 群間で類似していたが，女性での発現例数が少ないため，女性での 3 群間の比較検討は行わなかった。

循環器関連の有害事象は，全般的に非黒人患者よりも黒人患者で多く認められた。3 群間ともに，各人種のサブグループにおける循環器関連の有害事象の種類と発現率は，FAS 全体と同様であった。循環器関連の有害事象は一般的に白人よりも黒人で好発することを考慮すると，上記の結果も予想の範囲内と言える。

扁平上皮癌が白人患者のみで認められたが，既知の事象であった。

8) 臨床検査

**血液学的検査**

試験期間中，血液学的検査の平均値において臨床的に重要な変動はみられなかった。白血球数，血小板数，ヘモグロビンの平均値には，臨床的に関連のある傾向は認められなかった。

治験開始前の白血球数が $2.0 \times 10^9$ 個/L 以上の症例において臨床的に重要と考えられる値（$2.0 \times 10^9$ 個/L 未満）が認められる率は 3 群間で類似していた。治験前の血小板数が $100 \times 10^9$ 個/L 以上の症例において臨床的に重要と考えられる値（$100 \times 10^9$ 個/L 未満）が認められる率は，MR4 群（15/198 例，7.6%）及びシクロスポリン群（11/198 例，5.6%）に比べ，プログラフ®群（21/204 例，10.3%）で高かった（有意差なし，表 2.7.6.19-42）。

血液学的検査値や血液学的検査関連の有害事象のうち特記すべきものについて，年齢層，性

別，人種，民族，治験開始時の糖尿病の既往の有無で層別解析した結果，各群で臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.6.19-42　臨床的に重要と考えられる変動

| パラメータ | 基準 | プログラフ®群 | MR4 群 | シクロスポリン 群 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 血糖 | 200 mg/dL 以上 | 38/144 (26.4%) | 33/157 (21.0%) | 42/159 (26.4%) | 0.445 |
| LDL | 200 mg/dL 以上 | 2/169 (1.2%) | 6/162 (3.7%) | 9/155 (5.8%) | 0.076 |
| 血小板 | $100\times10^9$/L 未満 | 21/204 (10.3%) | 15/198 (7.6%) | 11/198 (5.6%) | 0.207 |
| SGOT/AST | 100 U/L 以上 | 8/178 (4.5%) | 6/179 (3.4%) | 10/181 (5.5%) | 0.607 |
| SGPT/ALT | 100 U/L 以上 | 21/181 (11.6%) | 28/182 (15.4%) | 31/185 (16.8%) | 0.353 |
| 総コレステロール | 300 mg/dL 以上 | 6/176 (3.4%) | 8/168 (4.8%) | 18/166 (10.8%) | 0.011 |
| 中性脂肪 | 500 mg/dL 以上 | 7/174 (4.0%) | 7/170 (4.1%) | 6/165 (3.6%) | 0.972 |
| 白血球数 | $2.0\times10^9$/L 未満 | 13/209 (6.2%) | 10/209 (4.8%) | 10/209 (4.8%) | 0.750 |

FAS, ベースラインでは基準値を示していない患者のみについて集計した。p 値は$\chi^2$検定により算出した。

血液生化学的検査（腎関連）

血清クレアチニンの平均値については，シクロスポリン群が他の 2 群よりも高く，治験期間中の少なくとも 1 時点において有意差がみられた。また，クレアチニンクリアランスについては，シクロスポリン群が他の 2 群よりも低く，治験期間中の少なくとも 1 時点において有意差がみられた。血中尿素窒素（BUN）は，第 14 日以降いずれの時点においても，シクロスポリン群の平均値が他の 2 群に比べて高かった。BUN の異常変動発現率については，すべての 2 群間の組み合わせにおいて有意差がみられなかった。

ナトリウム，カリウム，塩化物，重炭酸，マグネシウム，カルシウム，アルブミン，血糖値について，臨床的に意味のある変動は 3 群間に認められなかった。血糖値では，ベースライン値が 200 mg/dL 以下の症例において，臨床的に重要と考えられる変動（200 mg/dL 以上）の発現率は 3 群間で類似していた（表 2.7.6.19-42）。血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランス値の臨床的に重要と考えられる変動（血清クレアチニン値：男性は 2.5 mg/dL 以上，女性は 2.0 mg/dL 以上，クレアチニンクリアランス：40 mL/分未満）のうち，腎関連の有害事象及び異常変動の発現率は，MR4 群（66/214 例，30.8%）の方がプログラフ®群（77/212 例，36.3%）及びシクロスポリン群（76/212 例，35.8%）よりも少なかった（表 2.7.6.19-16，表 2.7.6.19-18）。

血液生化学的検査（肝関連）

治験開始時の ALT の平均値は，プログラフ®群が他の 2 群よりも約 4 U/L～6 U/L 高かった（有意差なし）。これは臨床的に重要な差でないが，治験開始時からの平均変化量を検証する際には考慮すべき点である。シクロスポリン群における ALT の平均値は，第 7 日を除き投与後 1 カ月を通じて治験開始時の値から減少した。ALT の平均値に関する 3 群間差は臨床的に重要と考えられなかった。ALT 値の異常変動の発現率の差に関しては，すべての 2 群間の組み合わせにおいて有意差がみられなかった。治験開始時の ALT 値が 100 U/L 以下の症例において，臨床的に重要と考えられる変動（100 U/L 以上）の発現率は，3 群間で類似していた。

第 7 日の AST 平均値は，シクロスポリン群の方が他の 2 群よりも 10 U/L 以上高かったが，臨床的に重要な差とは考えられなかった。概して，平均 AST 値は投与後 2 カ月までに治験開始時の値まで回復し，試験終了時までの期間を通じて比較的安定していた。AST の異常変動発現率の差に関しては，いずれの 2 群間の組み合わせにおいても有意差がみられなかった。治験開始時の値が 100 U/L 以下の患者において，臨床的に重要と考えられる変動（100 U/L 以上）の発現率は MR4 群（28/182 例，15.4%）及びプログラフ®群（21/181 例，11.6%）の方が，シクロスポリン群（31/185 例，16.8%）よりも低かった（有意差なし，**表 2.7.6.19-42**）。

総ビリルビン平均値は，第 7 日以降においてシクロスポリン群の方が他の 2 群よりも高かった（有意差なし）が，いずれの値も 1.0 mg/dL 未満であった。総ビリルビン値の異常変動発現率に関しては，いずれの 2 群間の組み合わせにおいても有意差が認められなかった。

肝機能検査値や特記すべき顕著な肝機能検査関連の有害事象について，年齢層，性別，人種，民族，糖尿病既往の有無に基づいて層別解析した結果，概して臨床的に重要な差は認められなかった。

総コレステロールの第 21 日，投与後 6 カ月，投与後 12 カ月の平均値は，シクロスポリン群が一貫して他の 2 群よりも高かった。治験開始時の値が 300 mg/dL 以下の症例において，臨床的に重要と考えられる変動（300 mg/dL 以上）の発現率は，MR4 群（p=0.042）及びプログラフ®群（p=0.010）の方がシクロスポリン群よりも有意に低かった（**表 2.7.6.19-42**）。

LDL-コレステロールの第 21 日，投与後 6 カ月，投与後 12 カ月の平均値は，シクロスポリン 群が一貫して他の 2 群よりも高かった。治験開始前の値が 200 mg/dL 以下の症例において，臨床的に重要と考えられる変動（200 mg/dL 以上）の発現率は，シクロスポリン 群がプログラフ®群よりも有意に高く（p=0.029），MR4 群よりも高かった（有意差なし）。

中性脂肪の第 21 日，投与後 6 カ月，投与後 12 カ月の平均値は，シクロスポリン 群が他の 2 群よりも一貫して高かった。治験開始時の値が 500 mg/dL 以下の症例において，臨床的に重要と考えられる変動（500 mg/dL 以上）の発現率は 3 群間で類似していた。

脂質関連パラメータの異常変動の発現率をみると，MR4 カプセル+MMF 又はプログラフ®カプセル+MMF 療法によって脂質関連の懸案点が軽減されると考えられる。

**その他の検査値**

CRP（C 反応性蛋白質）値に関しては，いずれの測定時点においても臨床的に重要な差は 3 群間で認められなかった。

TGF-beta（形質転換増殖因子β）値に関しては，いずれの測定時点においても臨床的に重要な差は 3 群間で認められなかった。投与後 6 カ月及び 12 カ月では，有意でなかったものの，シクロスポリン群の値が他の 2 群よりも高かった。

投与中又は投与中止後の測定時点のいずれにおいても，グレード I 又は II に該当する抗 HLA 抗体の有無について，臨床的に重要な差は 3 群間で認められなかった。

9) その他安全性に関する結果

1 年間の投与期間に妊娠した症例はなかった。第 14 日～投与 10 カ月における収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，シクロスポリン群が他の 2 群よりも高かった（有意差なし）。高血圧，低血圧，及び血圧上昇の発現率は 3 群間で類似していた。MR4 群での起立性低血圧の発現率はシクロスポリン群に比べて有意に高かった（p=0.0368，Fisher の直接確率計算法）。試験期間中は，脈拍数，体温，体重など他のバイタルサインの平均値に関して臨床的に重要な差は 3 群間で認められず，臨床的に重要な意義のある傾向もみられなかった。

**結論**：

無効率に関しては，MR4 群とプログラフ®群のいずれも，シクロスポリン群に対して統計的に非劣性であった。患者の 1 年生存率，臓器の 1 年生存率，及び 1 年 BCAR 発現率においては，MR4 群はシクロスポリン群と同程度であった。プログラフ®群は，患者の 1 年生存率と臓器の 1 年生存率に関してシクロスポリン群と同程度であり，1 年 BCAR 発現率において有意に低かった。

1 年間の有効性の副次評価項目及び無効率の主要項目（死亡例，臓器廃絶，BCAR）については，MR4 群とプログラフ®群で類似した結果であった。

血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの平均値の結果から，MR4 群患者及びプログラフ®群患者の腎機能は，1 年を通じてシクロスポリン群よりも良好であった。

平均総コレステロール値，平均 LDL コレステロール値，及び平均中性脂肪の結果から，MR4 群患者及びプログラフ®群患者の脂質プロファイルは，1 年を通じてシクロスポリン群よりも良好であった。

本試験で認められた有害事象は，タクロリムス及びシクロスポリンの既知の安全性プロファイルと一致していた。新たに報告された有害事象で臨床上の懸念が生じることはなく，MR4 カプセル+MMF とプログラフ®カプセル+MMF の安全性は類似していた。

## 2.7.6.20　国内第 II 相プライマリー骨髄移植試験［FJ-506E-BT01］ …… 5.3.5.2-1

**標題**：
タクロリムス新規経口製剤：MR4 カプセルの骨髄移植患者を対象とした第 II 相臨床試験
－予防的投与試験－

**目的**：
同種骨髄移植患者における移植後 100 日目までのタクロリムス新規経口製剤：MR4 カプセルの急性 GVHD 予防効果及び安全性を検討する。また，測定可能な症例については，全身状態が安定した時点で薬物動態も検討する。

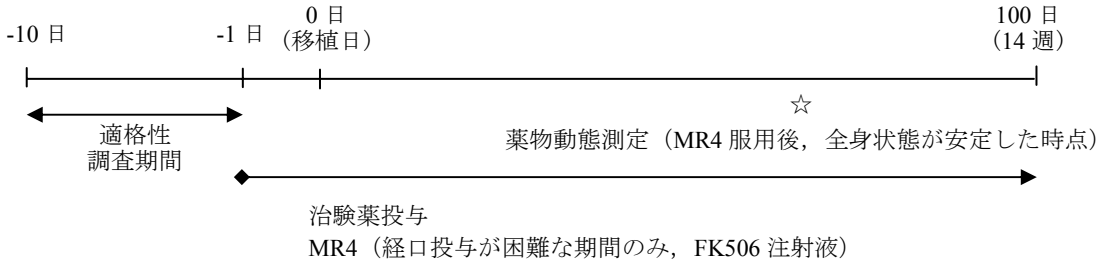
**治験期間（年数）**：
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

**開発のフェーズ**：
第 II 相

**治験責任医師名**：
[redacted]他

**治験実施施設**：
7 施設（同意取得例なし　1 施設）　[redacted]他

**試験方法**：




20 歳以上 55 歳未満の HLA 遺伝学適合同胞間以外の骨髄移植患者を対象に，治験薬［MR4 カプセル（経口投与），FK506 注射液（点滴静注）のいずれで開始してもよいこととした］を投与した。MR4 カプセルは，原則として既承認のプログラフ®カプセルの 1 日用量と同一の初期量 0.12 mg/kg を 1 日 1 回朝に経口投与することとした。また，FK506 注射液は，0.03 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間点滴静注で開始し，経口投与が可能となった後は，できるだけ速やかに経口投与に切り換えることとした。投与期間は，原則として骨髄移植 1 日前より投与開始し，骨髄移植後 14 週目までとした。有効性の主要評価項目として急性 GVHD の有無･程度を評価し，移植後 100 日目までの grade II 以上の急性 GVHD の累積発現率を算出した。また，副次評価項目として，慢性 GVHD の有無，造血回復日，生着日，拒絶日，原疾患の再発，被験者の生存を評価した。安全性については有害事象（随伴症状，臨床検査値異常変動）

を評価項目とした。更に，測定可能な症例については，MR4 カプセル服用開始後に全身状態が安定した時点で採血を行い，薬物動態に関する検査項目として全血中タクロリムス濃度を測定した。

**目標被験者数**：

20 例

【設定根拠】

日本造血細胞移植学会の平成 14 年度全国調査報告書[53)]によれば，1998 年～2001 年の期間に非血縁者をドナーとして実施された骨髄の初回移植は 400～600 例/年であった。更に，今回の試験の組み入れ対象年齢に該当する 20～54 歳の患者が占める割合はその内の約 65%（症例数として年間約 300 例）であり，試験の実施可能性から 20 例と設定した。

**診断及び主要な組入れ基準**：

**選択基準**

1） HLA 遺伝学適合同胞間以外の骨髄移植患者

2） 20 歳以上，55 歳未満（同意取得時）

**除外基準**

以下に該当する患者は除外することとした。なお，下記 2）①～③，⑤，⑫で規定した検査値は適格性調査期間（移植 10 日前～治験薬投与開始前）に実施された検査結果より判断することとした。

1） 有効性評価上の観点からの基準

①移植骨髄細胞の処置として T 細胞除去を行う患者

②前処置として ATG，ALG 製剤を使用した患者

③再移植である患者

2） 安全性確保及び評価上の観点からの基準

①高度な肝機能障害がある患者（厚生労働省の副作用分類でグレード 3 に該当）

②腎機能障害のある患者（血清クレアチニン（以下，s-Cr）が測定機関の基準値上限の 1.5 倍以上）

③高度な心機能障害の合併症がある患者（厚生労働省の副作用分類でグレード 3 に該当）

④重篤な肺機能障害がある患者

⑤膵炎又は糖尿病の既往・合併症がある患者及び空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上又は食後血糖が 200 mg/dL 以上の患者，あるいはグリコヘモグロビン $A_{1c}$（$HbA_{1c}$）が 5.9%以上の患者

⑥重篤な中枢神経障害の既往・合併症がある患者

⑦移植対象となった悪性腫瘍以外の悪性腫瘍の既往・合併症がある患者

⑧コントロール不良な感染症がある患者，若しくは B，C 型肝炎及びそのキャリア，AIDS 及び HIV 感染症，梅毒の合併症がある患者

⑨入院加療を要する程度のアレルギー症状の既往・合併症がある患者

⑩重篤な薬物過敏症の既往・合併症がある患者

⑪妊娠あるいは授乳中の女性及び治験期間中の妊娠希望のある女性
⑫高カリウム血症を有する患者
⑬高血圧症の既往，合併がある患者

3） 同意取得前 6 カ月以内に他の治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者
4） その他，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験責任医師等）が対象として不適当と判断した患者

**用量及び投与方法**：

治験薬の投与は，MR4 カプセル（経口投与），FK506 注射液（点滴静注）のいずれで開始してもよいこととした。

1） MR4 カプセルは，原則として初期量 0.12 mg/kg を 1 日 1 回朝に経口投与する。

2） FK506 注射液は，0.03 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間点滴静注する。

ただし，FK506 注射液投与にて開始した場合は，経口投与が可能となった後は，できるだけ速やかに経口投与に切り換えることとした。

上記用量は，タクロリムスの全血中濃度（トラフレベル）及び血清クレアチニン（s-Cr）や臨床実態にあわせて適宜増減可能とする。トラフレベルに関しては，GVHD 好発時期にはできるだけ 10～20 ng/mL とする。s-Cr に関しては，投与前の 25%以上上昇した場合には，本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮する。

【設定根拠】

海外において実施された白人を対象としたプログラフ®カプセルと MR4 カプセルの薬物動態比較試験でみられた MR4 カプセルとプログラフ®カプセルとの生物薬剤学的類似性が日本人においても認められると予測されるため，MR4 カプセルの初期量は，プログラフ®カプセル添付文書記載の 1 日量と同等量として設定した。FK506 注射液の 1 日量は，プログラフ®注射液添付文書と同様に設定した。

既承認のプログラフ®カプセル及びプログラフ®注射液の臨床試験成績より，トラフレベルに関しては，有効性確保の観点から GVHD 好発期にはできるだけ 10～20ng/mL とすることとし，s-Cr に関しても，腎機能障害予防策として減量基準を設定し，臨床実態も含めて投与期間中に適宜増減可能とした。

**治験薬のロット番号**：

| | |
|---|---|
| MR4 カプセル 0.5 mg | 708530K, 701342K |
| MR4 カプセル 1 mg | 708630K, 701542K |
| MR4 カプセル 5 mg | 708730K, 701742K |

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

原則として骨髄移植 1 日前より投与開始し，骨髄移植後 14 週目（100 日）までとした。

**評価基準**：

1.有効性

移植後 100 日目（許容範囲：移植後 100～106 日目）に移植後 100 日目における下記項目について評価した。

なお，MR4 カプセルの投与が行われ，移植後 100 日目までに中止した場合については，移植後 100 日目に追跡調査によって急性及び慢性 GVHD，原疾患の再発，被験者の生存について評価した。ただし，死亡等により 100 日目の調査が不可の場合は可能な時点で評価した。

1）主要評価項目

・急性 GVHD の有無・程度

（これより算出する移植後 100 日目までの grade II 以上の急性 GVHD の累積発現率）

2）副次評価項目

・慢性 GVHD の有無

・造血回復日（中止した症例については中止時）

・生着日（中止した症例については中止時）・拒絶日（中止した症例については中止時）

・原疾患の再発

・被験者の生存

I）急性 GVHD 重症度分類（JSHCT）

【臓器障害の Stage】

| | 皮膚 | 肝 | 消化管 |
|---|---|---|---|
| Stage [a)] | 皮疹（%）[b)] | 総ビリルビン（mg/dL） | 下痢（mL/day）[c)] |
| 1 | ＜25 | 2.0－2.9 | 500－1000<br>又は持続する嘔気 [d)] |
| 2 | 25－50 | 3.0－5.9 | 1000－1500 |
| 3 | ＞50 | 6.0－14.9 | ＞1500 |
| 4 | 全身性紅皮症<br>（水疱形成） | ≧15.0 | 高度の腹痛・出血 [e)]<br>（腸閉塞） |

a）：ビリルビン上昇，下痢，皮疹を引き起こす他の疾患が合併する場合は stage を一つ落とし，疾患名を明記する。複数の合併症が存在したり，急性 GVHD の関与が低いと考えられる場合は主治医判断で stage を 2－3 落としても良い。
b）：火傷における”rule of nines”（成人），”rule of fives”（乳幼児・小児）を適応。
c）：3 日間の平均下痢量。小児の場合は $mL/m^2$ とする。
d）：胃・十二指腸の組織学的証明が必要。
e）：消化管 GVHD の stage 4 は，3 日間平均下痢量＞1500mL でかつ，腹痛又は出血（visible blood）を伴う場合を指し，腸閉塞の有無は問わないこととする。

【急性 GVHD の grade】

| | 皮膚 | | 肝 | | 消化管 |
|---|---|---|---|---|---|
| Grade | stage | | stage | | stage |
| I | 1－2 | | 0 | | 0 |
| II | 3 | or | 1 | or | 1 |
| III | － | | 2－3 | or | 2－4 |
| IV | 4 | or | 4 | | － |

注 1）: PS が極端に悪い場合（PS4，又は Karnofsky score＜30%），臓器障害が stage 4 に達しなくとも gradeIV とする。GVHD 以外の病変が合併し，そのために全身状態が悪化する場合，判定は容易ではないが，急性 GVHD 関連病変による PS を対象とする。
注 2）: ”or” は，各臓器障害の stage のうち，一つでも満たしていればその grade とするという意味である。
注 3）: ”－” は，skin の場合，stage が 1，2，3 の範囲で何であっても構わないという意味で，例えば，肝障害が stage 2，3 ならば自動的に gradeIII となる。つまり皮膚障害の程度は gradeIII を規定しない。同様に腸管の場合は，障害の程度が何であれ gradeIV には関与せず，たとえ stage 4 でも皮膚又は肝に stage 4 病変がない限り，gradeIV とは判定されない。

II）慢性 GVHD の基準

（1）Limited 型　：下記病変の 1 つあるいは 2 つの場合

1）局所的皮膚病変

2）慢性 GVHD による肝機能障害

（2）Extensive 型　下記病変 1）の場合か，2）に 3）のいずれかが加わった場合

1）全身的皮膚病変

2）局所的皮膚病変及び/あるいは慢性 GVHD による肝機能障害

3）a. 生検組織像で壊死あるいは硬変を伴う活動型の慢性肝炎

b. 眼病変（Schirmer 試験で 5mm 以下の湿潤）

c. 口腔生検像で小唾液腺あるいは腔粘膜の病変

d. その他の標的臓器の病変

2.安全性

1）有害事象の程度

以下の 3 段階で判定

| 程度 | 判定基準 |
|---|---|
| 1. 軽度 | 日常生活に支障がない程度 |
| 2. 中等度 | 日常生活に支障を来す程度 |
| 3. 高度 | 日常生活を困難にする程度 |

2）有害事象の重篤度

以下で判定

（1）重篤ではない

（2）重篤

①死亡

②死亡につながるおそれのあるもの

（その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた場合）

③治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの

（治療のために入院したが，特に処置を行っていない場合も該当する）

④障害

（日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの）

⑤障害につながるおそれのあるもの

⑥①から⑤に準じて重篤であるもの

（即座に生命を脅かしたり，死や入院には至らなくとも，患者を危機にさらしたり，①～⑤のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大なもの）

⑦後世代における先天性の疾病又は異常

3）有害事象と治験薬との関連性

以下の 4 段階で判定し，1～3 を治験薬による副作用として扱った。

1．あり（関連あり）　2．多分あり（おそらく関連あり）

3．可能性あり（関連あるかもしれない）　4．なし（関連なし）

**統計手法**：

詳細な解析計画（項目）については，解析計画書に記載した。

1） 有効性

（主要評価項目）

移植後 100 日目までの grade II 以上の急性 GVHD の累積発現率（Kaplan-Meier 法による）を主要評価項目とした。

（副次評価項目）

各副次評価項目については, データの性質に応じて, 要約統計量, 発現率及び Kaplan-Meier

法による累積発現率などを計算した。

2） 薬物動態

本治験で得られたデータを用い，モデルによらない方法により AUC，$C_{max}$，$t_{max}$ などの薬物動態パラメータを算出した。

3） 安全性

有害事象（随伴症状，臨床検査値等異常変動）及び副作用について発現率を計算した。また，臨床検査について各時点の推移を示した。

4） 全血中タクロリムス濃度（トラフレベル）

トラフレベルについて各時点の推移を示した。

**(1) 被験者の内訳**

本治験に組み入れられた患者の内訳を**図 2.7.6.20-1** に示した。

同種骨髄移植施行が予定された 21 例の患者より本治験参加の同意が取得された。同意取得例のうち 1 例は肝炎発現の可能性があったため，本治験への登録が見送られ，20 例が本治験に登録された。登録された 20 例のすべてで治験薬である FK506 注射液の投与により開始され，同種骨髄移植が施行された。そのうち 15 例では，治験期間中に FK506 注射液から MR4 カプセルに切り換えられた。MR4 カプセル投与後の薬物動態は，MR4 カプセルが投与された 15 例のうち 13 例で検討された。2 例が MR4 カプセル切り換え後に治験薬の投与を中止したが，13 例は本治験における治験薬の投与・観察を終了した。なお，完了例のうち 11 例は第 II 相継続長期投与試験（実施計画書 No. FJ-506E-BT02）に移行し，治験薬の投与・観察を継続した。

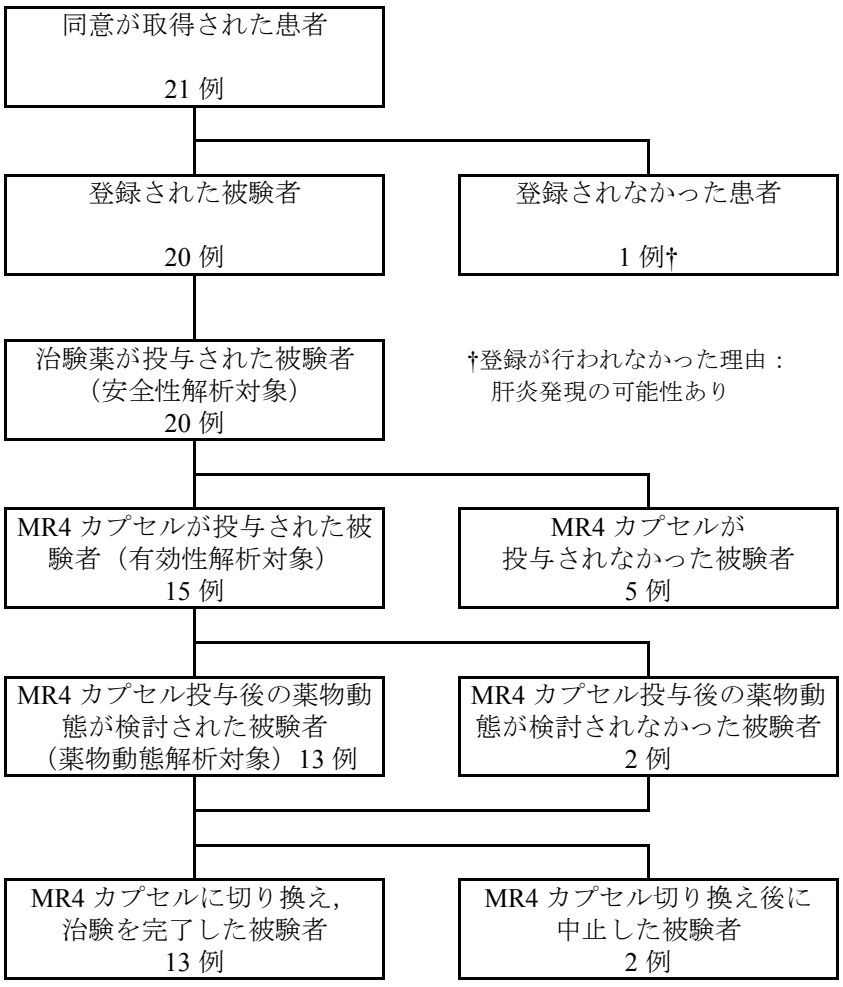



**図 2.7.6.20-1　症例構成**

治験薬の投与が中止された 7 例の中止理由と中止時期を**表 2.7.6.20-1** に示した。

本治験に登録された 20 例の全例で，FK506 注射液により治験薬の投与が開始された。20 例のうち, 併用禁止薬が投与された 1 例, 原疾患の再発が認められた 2 例, 全身状態が安定せず，移植後 100 日までに MR4 カプセルへの切り換えが困難と判断された 1 例，及び有害事象を発現した 1 例の計 5 例は，FK506 注射液投与中に本治験を中止し，MR4 カプセルは全く投与されなかった。GVHD の発現によりプログラフ®注射液の投与が必要と判断された 1 例及び症状の安定により治験薬の投与が不必要と判断された 1 例の計 2 例では，MR4 カプセル切り換え後に治験薬の投与が中止された。

**表 2.7.6.20-1　治験薬の投与中止理由と中止時期**

| 中止理由 | 中止例数 | 中止日† |
|---|---|---|
| 併用禁止薬の併用 | 1‖ | 13‡ |
| 原疾患の再発 | 2 | 34‡，49‡ |
| 有害事象 | 1¶ | 92‡ |
| 全身状態が安定せず，MR4 カプセルへの切り換えが困難と判断 | 1 | 70‡ |
| プログラフ®注射液の投与が必要と判断 | 1†† | 42§ |
| 症状安定により，治験薬の投与が不必要 | 1 | 82§ |

†：移植後日数，‡：MR4 カプセル開始前に中止，§：MR4 カプセル開始後に中止
‖：低カリウム血症のため，カリウム保持性利尿薬を併用したことが判明
¶：脳梗塞，††：GVHD 発現のため

### (2)　人口統計学的特性

有効性解析対象例，薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例の人口統計学的特性のうち，主な被験者背景を**表 2.7.6.20-2** に示した。また，ドナーと被験者（レシピエント）の関係を**表 2.7.6.20-3** に示した。

有効性解析対象とした 15 例の性別は，男性が 9 例（60.0%），女性が 6 例（40.0%）であった。年齢（平均 ± SD）は 39.1 ± 10.7 歳で，最年少は 23 歳，最年長は 53 歳であった。骨髄移植の事由となった原疾患は急性骨髄性白血病（Acute myelogenous leukemia，AML）が 3 例（20.0%），慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia，CML）が 3 例（20.0%），骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndrome，MDS）が 3 例（20.0%），悪性リンパ腫・非ホジキンリンパ腫が 2 例（13.3%），で，他に成人 T 細胞白血病，慢性好中球性白血病，骨髄線維症，原発性マクログロブリン血症がそれぞれ 1 例ずつ含まれた。急性骨髄性白血病（AML）例の移植時における病期は，3 例とも第一寛解期であった。慢性骨髄性白血病（CML）例では，2 例が慢性期，1 例が移行期での移植であった。レシピエントとドナーの関係は, 全例とも非血縁者であり, ABO 血液型は一致 7 例，minor mismatch 5 例，major mismatch 3 例であった。主要組織適合性抗原［HLA（遺伝子型）］に関しては, HLA-A では一致 9 例, 不一致 3 例，HLA-B では一致 4 例，不一致 2 例，HLA-DRB1 は一致 11 例，不一致 4 例であった。

薬物動態解析対象例は，有効性解析対象から薬物動態が検討されなかった 2 例を除いた集団であり，性別として男性 2 例，原疾患として AML 1 例，MDS 1 例が除かれた。

安全性解析対象例は，有効性解析対象に MR4 カプセル切り換え前に中止された 5 例を加えた集団であり，男性 3 例，女性 2 例，原疾患として AML 2 例，ALL 1 例，NHL 1 例及び慢性骨髄増殖性疾患/骨髄異形成症候群（MPD/MDS）1 例が加わった。

**表 2.7.6.20-2　被験者背景**

| 項目 | | 有効性採用例 | 薬物動態採用例 | 安全性採用例 |
|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | | 15 | 13 | 20 |
| 性別 | 男性 | 9　(60.0) | 7　(53.8) | 12　(60.0) |
| | 女性 | 6　(40.0) | 6　(46.2) | 8　(40.0) |
| 年齢;同意取得時（歳） | 算術平均 ± SD | 39.1 ± 10.7 | 39.0 ± 11.2 | 38.8 ± 9.4 |
| | 最小～最大 | 23～53 | 23～53 | 23～53 |
| 体重;投与開始時（kg） | 算術平均 ± SD | 59.1 ± 12.6 | 58.8 ± 13.3 | 58.9 ± 12.8 |
| | 最小～最大 | 45.0～96.7 | 45.0～96.7 | 44.7～96.7 |
| 原疾患名 | AML | 3　(20.0) | 2　(15.4) | 5　(25.0) |
| | ALL | | | 1　(5.0) |
| | CML | 3　(20.0) | 3　(23.1) | 3　(15.0) |
| | MDS | 3　(20.0) | 2　(15.4) | 3　(15.0) |
| | ATL | 1　(6.7) | 1　(7.7) | 1　(5.0) |
| | ML・NHL | 2　(13.3) | 2　(15.4) | 3　(15.0) |
| | 原発性マクログロブリン血症 | 1　(6.7) | 1　(7.7) | 1　(5.0) |
| | 慢性好中球性白血病 | 1　(6.7) | 1　(7.7) | 1　(5.0) |
| | 骨髄線維症 | 1　(6.7) | 1　(7.7) | 1　(5.0) |
| | MPD/MDS | | | 1　(5.0) |

例数　( ): 百分率

AML: 急性骨髄性白血病，ALL: 急性リンパ性白血病，CML: 慢性骨髄性白血病，MDS: 骨髄異形成症候群，ATL: 成人 T 細胞白血病，ML: 悪性リンパ腫（ホジキン病），NHL: 非ホジキンリンパ腫，MPD: 慢性骨髄増殖性疾患

表 2.7.6.20-3　ドナーとレシピエントの関係

| 項目 | | 有効性採用例 | 薬物動態採用例 | 安全性採用例 |
|---|---|---|---|---|
| 評価例数 | | 15 | 13 | 20 |
| 続柄 | 非血縁者 | 15 (100.0) | 13 (100.0) | 20 (100.0) |
| HLA 適合性/血清型 | 完全一致 | 14 (93.3) | 13 (100.0) | 18 (90.0) |
| | 不一致 | | | 1 (5.0) |
| | 不明 | 1 (6.7) | | 1 (5.0) |
| HLA/遺伝子型 | 完全一致 | 3 (20.0) | 3 (23.1) | 3 (15.0) |
| | 不一致 | 7 (46.7) | 6 (46.2) | 11 (55.0) |
| | 不明 | 5 (33.3) | 4 (30.8) | 6 (30.0) |
| HLA-A/遺伝子型 | 一致 | 9 (75.0) | 9 (75.0) | 11 (78.6) |
| | 不一致 | 3 (25.0) | 3 (25.0) | 3 (21.4) |
| HLA-B/遺伝子型 | 一致 | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 5 (62.5) |
| | 不一致 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 3 (37.5) |
| HLA-DRB1/遺伝子型 | 一致 | 11 (73.3) | 10 (76.9) | 13 (65.0) |
| | 不一致 | 4 (26.7) | 3 (23.1) | 7 (35.0) |

例数　( ) : 百分率

### (3)　治験薬の投与

**治験薬の投与状況**

治験薬（FK506 注射液及び MR4 カプセル）の投与状況一覧を**表 2.7.6.20-4** に示した。

本治験では，治験薬投与例の全例で FK506 注射液により治験薬の投与が開始された。投与開始日は，骨髄移植がドナーの発熱により延期となった 1 例（症例番号 : 11）で移植 3 日前となったが，他の 19 例ではすべて移植前日であった。

FK506 注射液から MR4 カプセルに切り換えられた有効性解析対象 15 例では，MR4 カプセルの投与開始日（平均 ± SD）は移植後 45.5 ± 20.6 日で，最も早く切り換えられた被験者では移植後 24 日，最も遅く切り換えられた被験者では移植後 87 日であった。治験薬の最終投与日（平均 ± SD）は，有効性解析対象例で移植後 95.9 ± 16.3 日，安全性解析対象例で移植後 84.8 ± 27.9 日，中央値はそれぞれ移植後 101 日及び 100.5 日であった。有効性解析対象例では，FK506 注射液の投与期間（平均 ± SD）は 46.6 ± 20.7 日であり，MR4 カプセルの投与期間は 51.4 ± 21.3 日であった。

一方, 安全性解析対象例には FK506 注射液投与中に中止となった被験者 5 例が含まれ, FK506 注射液の投与期間は 48.4 ± 22.9 日となった。

表 2.7.6.20-4　治験薬の投与状況

| 症例番号 | 注射液 | | | | MR4 カプセル | | | | 中止の有無 | 中止理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与時期† | 投与期間（日） | 投与量（mg/日） | | 投与時期† | 投与期間（日） | 投与量（mg/日） | | | |
| | | | 開始時 | 切り換え又は中止直前 | | | 切り換え時 | 終了又は中止直前 | | |
| 1 | -1～23 | 25 | 1.7 | 0.7 | 24～100 | 77 | 3.0 | 2.0 | なし | — |
| 2 | -1～70 | 72 | 2.0 | 1.5 | — | 0 | — | — | あり | 全身状態不安定 |
| 3 | -1～75 | 77 | 2.0 | 0.7 | 76～103 | 28 | 2.0 | 3.0 | なし | — |
| 4 | -1～24 | 26 | 1.6 | 0.6 | 25～82 | 58 | 2.0 | 0.5 | あり | 症状安定により治験薬の投与不要 |
| 5 | -1～33 | 35 | 1.6 | 1.2 | 34～101 | 68 | 3.5 | 1.0 | なし | — |
| 6 | -1～13 | 15 | 1.6 | 1.9 | — | 0 | — | — | あり | 併用禁止薬の使用判明 |
| 7 | -1～75 | 77 | 1.5 | 0.5 | 76～106 | 31 | 1.5 | 3.0 | なし | — |
| 8 | -1～34 | 36 | 1.7 | 1.3 | 35～101 | 67 | 6.0 | 12 | なし | — |
| 9 | -1～49 | 51 | 1.3 | 0.4 | — | 0 | — | — | あり | 原疾患の再発 |
| 10 | -1～39 | 41 | 1.6 | 0.6 | 40～103 | 64 | 2.0 | 3.5 | なし | — |
| 11 | -3～60 | 64 | 3.0 | 0.5 | 61～104 | 44 | 2.0 | 1.0 | なし | — |
| 12 | -1～92 | 94 | 1.9 | 0.05 | — | 0 | — | — | あり | 有害事象 |
| 13 | -1～39 | 41 | 1.2 | 0.7 | 40～102 | 63 | 3.0 | 2.0 | なし | — |
| 14 | -1～35 | 37 | 1.5 | 0.26 | 36～102 | 67 | 1.5 | 2.0 | なし | — |
| 15 | -1～55 | 57 | 1.5 | 1.4 | 56～102 | 45 | 3.0 | 2.0 | なし | — |
| 16 | -1～37 | 39 | 1.6 | 0.5 | 38～87 | 50 | 1.5 | 0.5 | なし‡ | — |
| 17 | -1～24 | 26 | 1.9 | 1.2 | 25～104 | 80 | 2.5 | 2.5 | なし | — |
| 18 | -1～34 | 36 | 1.2 | 0.22 | — | 0 | — | — | あり | 原疾患の再発 |
| 19 | -1～28 | 30 | 1.6 | 1.5 | 29～42 | 14 | 3.5 | 2.0 | あり | GVHD 発現 |
| 20 | -1～86 | 88 | 1.8 | 0.34 | 87～101 | 15 | 1.0 | 2.0 | なし | — |

†：移植後日数，‡：腎機能関連検査悪化による休薬中に移植後 100 日を迎え，状態が安定していたため投与再開することなく終了
有効性解析除外例: 症例番号 2，6，9，12，18
薬物動態解析除外例: 症例番号 2，6，9，12，18，19，20

MR4 カプセル投与量の推移

有効性解析対象例における MR4 カプセル投与量の推移を**表 2.7.6.20-5** に示した。

移植後 4 週以降，FK506 注射液から MR4 カプセルへの切り換えが行われ，MR4 カプセルの投与例数が漸増した。また，6 週後以降は MR4 カプセルの投与量には個人差があり，最小値と最大値に 10 倍以上の差が生じた。MR4 カプセルの投与量には治験期間を通して明らかな減量傾向はみられず，平均値は 0.055～0.073 mg/kg/日，中央値は 0.040～0.076 mg/kg/日で推移した。

表 2.7.6.20-5　MR4 カプセル投与量の推移（有効性解析対象例）

| 時期 | 例数 | 投与量（mg/kg/日） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <0.05 | 0.05≦～<0.10 | 0.10≦～<0.15 | 0.15≦～<0.20 | 0.20≦ | 平均 ± SD | 最小～最大 | 中央値 | Q1－Q3 |
| 移植後 1 週 | | 0 | | | | | - | - | - | - |
| 移植後 2 週 | | 0 | | | | | - | - | - | - |
| 移植後 4 週 | 4 | 1 (25.0) | 3 (75.0) | | | | 0.070 ± 0.021 | 0.040～0.087 | 0.076 | 0.055－0.085 |
| 移植後 6 週 | 10 | 6 (60.0) | 2 (20.0) | | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 0.073 ± 0.070 | 0.018～0.238 | 0.047 | 0.029－0.072 |
| 移植後 8 週 | 10 | 4 (40.0) | 5 (50.0) | | | 1 (10.0) | 0.068 ± 0.063 | 0.009～0.238 | 0.055 | 0.040－0.072 |
| 移植後 10 週 | 11 | 8 (72.7) | 2 (18.2) | | | 1 (9.1) | 0.059 ± 0.066 | 0.017～0.243 | 0.040 | 0.018－0.071 |
| 移植後 12 週 | 14 | 10 (71.4) | 3 (21.4) | | | 1 (7.1) | 0.055 ± 0.055 | 0.009～0.226 | 0.042 | 0.018－0.061 |
| 移植後 14 週 | 12 | 8 (66.7) | 3 (25.0) | | | 1 (8.3) | 0.057 ± 0.056 | 0.012～0.227 | 0.045 | 0.033－0.056 |

例数　( ) : 百分率

FK506 注射液投与中のトラフ濃度の推移

FK506 注射液投与時の全血中タクロリムス濃度（有効性解析対象例）の推移を表 2.7.6.20-6 に示した。移植当日は 1 例を除いて治験薬投与開始日の翌日であり（1 例では投与開始後 3 日），平均が 8.780 ng/mL，中央値が 10.1 ng/mL であったが，移植後 1 週までの平均，中央値はおおむね 15～20 ng/mL（移植後 3 日では平均 23.960 ng/mL，中央値 20.3 ng/mL）で推移した。その後，全血中濃度はやや抑えられ，移植後 1～9 週での平均，中央値は 11～15 ng/mL で推移した。

表 2.7.6.20-6　FK506 注射液投与中の全血中タクロリムス濃度の推移（有効性解析対象例）

| 時期 | 測定例数 | 全血中タクロリムス濃度（トラフレベル）（ng/mL） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均 ± SD | 最小～最大 | 中央値 | Q1－Q3 |
| 移植当日 | 5 | 8.780 ± 3.340 | 3.0～11.1 | 10.1 | 8.90－10.80 |
| 移植後 1 日 | 4 | 16.850 ± 3.003 | 13.0～20.3 | 17.05 | 14.85－18.85 |
| 移植後 2 日 | 6 | 16.150 ± 5.600 | 6.9～24.3 | 16.95 | 14.60－17.20 |
| 移植後 3 日 | 5 | 23.960 ± 9.919 | 12.3～38.4 | 20.3 | 20.20－28.60 |
| 移植後 4 日 | 5 | 17.800 ± 6.785 | 9.5～27.3 | 18.9 | 13.40－19.90 |
| 移植後 5 日 | 7 | 19.514 ± 5.183 | 13.3～27.8 | 19.7 | 14.50－23.40 |
| 移植後 6 日 | 3 | 15.267 ± 2.538 | 13.2～18.1 | 14.5 | 13.20－18.10 |
| 移植後 1 週 | 15 | 14.373 ± 4.832 | 8.5～21.6 | 15.4 | 9.20－18.90 |
| 移植後 2 週 | 15 | 14.713 ± 5.450 | 8.9～27.8 | 12.0 | 10.50－17.80 |
| 移植後 3 週 | 15 | 12.180 ± 3.345 | 7.1～20.0 | 11.7 | 10.40－14.40 |
| 移植後 4 週 | 13 | 13.169 ± 4.395 | 6.1～22.4 | 12.7 | 10.50－14.40 |
| 移植後 5 週 | 10 | 12.810 ± 3.445 | 8.9～18.4 | 12.00 | 9.90－15.60 |
| 移植後 6 週 | 5 | 12.620 ± 2.254 | 9.6～14.4 | 14.0 | 10.80－14.30 |
| 移植後 7 週 | 5 | 11.480 ± 3.399 | 6.7～16.3 | 11.5 | 11.20－11.70 |
| 移植後 8 週 | 5 | 14.620 ± 6.097 | 6.9～21.2 | 12.3 | 12.20－20.50 |
| 移植後 9 週 | 2 | 11.450 ± 0.495 | 11.1～11.8 | 11.45 | 11.10－11.80 |
| 移植後 10 週 | 3 | 6.533 ± 3.383 | 2.7～9.1 | 7.8 | 2.70－9.10 |
| 移植後 11 週 | 1 | 3.300 ± 0.000 | 3.3～3.3 | 3.3 | 3.30－3.30 |
| 移植後 12 週 | 1 | 6.900 ± 0.000 | 6.9～6.9 | 6.9 | 6.90－6.90 |
| 移植後 13 週 | 0 | - | - | - | - |
| 移植後 14 週 | 0 | - | - | - | - |

MR4 カプセル投与中のトラフ濃度の推移

MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度（有効性解析対象例）の推移を表 2.7.6.20-7 に示した。

移植後 4 週より MR4 カプセル投与時のトラフ濃度が得られた。4 週後での平均は 7.700 ng/mL，中央値は 6.55 ng/mL であったが，7 週後まで徐々に上昇し，平均 12.067 ng/mL，中央値 13.2 ng/mL と FK506 注射液投与中（1～9 週後）の全血中濃度とほぼ同じレベルとなった。その後は緩やかに低下し，14 週後での平均，中央値はそれぞれ 6.875 及び 5.95 ng/mL となった。

表 2.7.6.20-7　MR4 カプセル投与中の全血中タクロリムス濃度の推移（有効性解析対象例）

| 観察時期 | 測定例数 | 全血中タクロリムス濃度（トラフ濃度）（ng/mL） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均 ± SD | 最小～最大 | 中央値 | Q1－Q3 |
| 移植後 1 週 | 0 | - | - | - | - |
| 移植後 2 週 | 0 | - | - | - | - |
| 移植後 3 週 | 0 | - | - | - | - |
| 移植後 4 週 | 4 | 7.700 ± 4.986 | 3.00～14.70 | 6.550 | 4.450－10.950 |
| 移植後 5 週 | 7 | 9.629 ± 4.333 | 2.70～16.30 | 9.400 | 6.400－12.200 |
| 移植後 6 週 | 10 | 10.800 ± 5.656 | 4.20～22.90 | 9.150 | 7.500－11.900 |
| 移植後 7 週 | 9 | 12.067 ± 4.587 | 2.30～18.30 | 13.200 | 10.500－14.700 |
| 移植後 8 週 | 10 | 9.010 ± 4.714 | 3.80～17.90 | 8.250 | 5.000－11.200 |
| 移植後 9 週 | 10 | 8.620 ± 4.570 | 2.20～15.70 | 8.650 | 4.700－12.500 |
| 移植後 10 週 | 11 | 7.709 ± 2.914 | 4.00～12.40 | 6.800 | 5.300－10.400 |
| 移植後 11 週 | 11 | 7.691 ± 2.207 | 4.40～10.60 | 8.400 | 5.400－9.500 |
| 移植後 12 週 | 13 | 7.746 ± 3.405 | 1.50～14.00 | 7.900 | 6.200－9.400 |
| 移植後 13 週 | 11 | 7.045 ± 2.430 | 2.30～10.30 | 7.600 | 5.500－8.900 |
| 移植後 14 週 | 12 | 6.875 ± 2.933 | 3.60～11.80 | 5.950 | 4.300－9.150 |

## (4) 有効性

1．急性 GVHD

急性 GVHD の発現状況

有効性解析対象全例の急性 GVHD 発現の内訳を**表 2.7.6.20-8** に示した。

急性 GVHD は 15 例中 9 例（60.0%）で発現した。1 例（症例番号：16）の被験者で急性 GVHD が 2 回発現したが，他の発現例では 1 回のみの発現であり，のべ発現件数は 10 件となった。Grade II 以上の GVHD は 7 例（46.7%）で発現した。皮膚症状，消化管症状，肝症状はそれぞれ 9 例，6 例，3 例で認められた。

**表 2.7.6.20-8　移植後 100 日までの急性 GVHD の発現状況**

| 有効性解析対象例数 | | 15 |
|---|---|---|
| 発現の有無 | 無 | 6　(40.0) |
| | 有 | 9　(60.0) |
| 症状 | 皮膚 | 9　(60.0) |
| | 消化管 | 6　(40.0) |
| | 肝 | 3　(20.0) |
| | 口腔 | 1　(6.7) |
| | 眼 | 2　(13.3) |
| Grade† | I | 2　(13.3) |
| | II | 4　(26.7) |
| | III | 3　(20.0) |
| | IV | 0　(0.0) |
| | II－III | 7　(46.7) |
| confidence level‡ | certain | 4　[57.1] |
| | probable | 3　[42.9] |
| | possible | 0　[0.0] |

例数（%）　［Grade II 以上発現例中の%］
†：最悪値，‡：Grade II 以上の急性 GVHD について集計

Grade II 以上の急性 GVHD の累積発現率（主要評価項目）

有効性解析対象例の骨髄移植後 100 日までの grade II 以上の急性 GVHD の発現状況を**図 2.7.6.20-2** に，累積発現率を**表 2.7.6.20-9** に示した。

Kaplan-Meier 法によって求めた移植後 100 日時点の累積発現率は 46.7%（95%信頼区間：21.4～71.9%）であった。

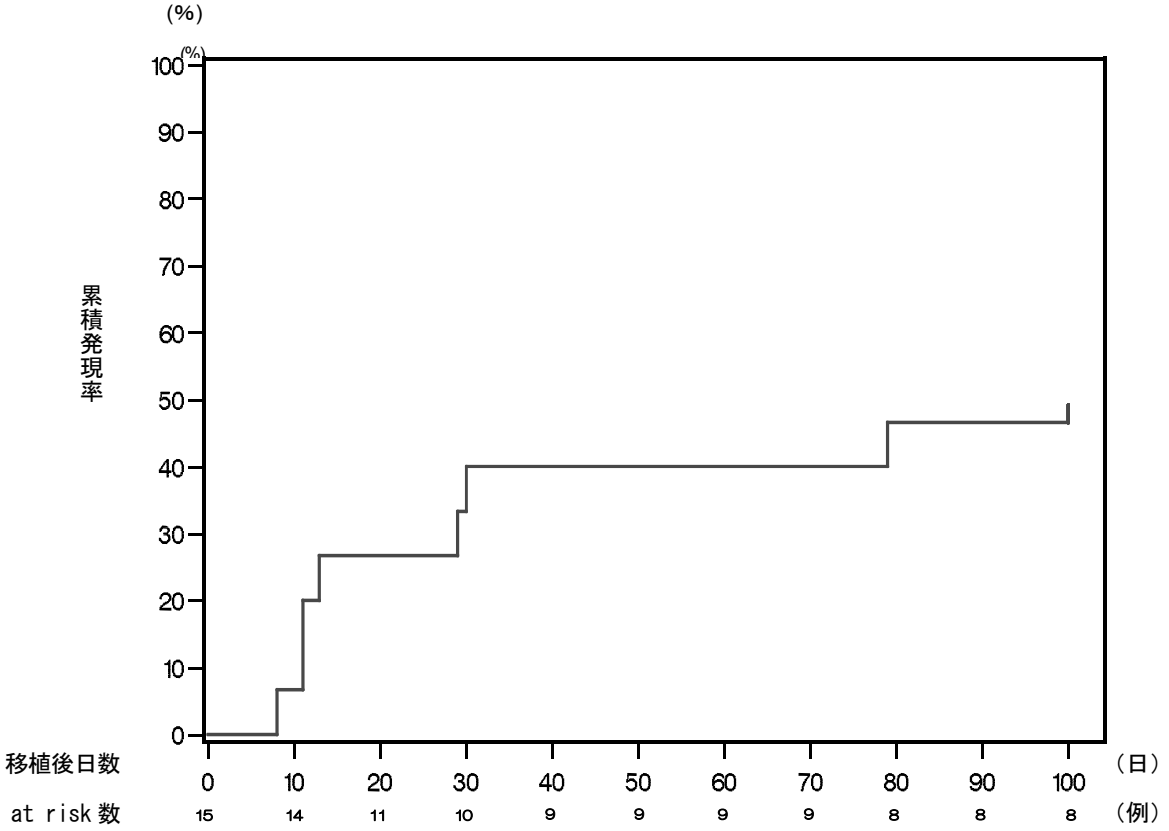



図 2.7.6.20-2　Grade II 以上の急性 GVHD の発現状況（有効性解析対象例）
（センサー：①死亡例，②非発現終了例）

表 2.7.6.20-9　Grade II 以上の急性 GVHD の累積発現率

| | |
|---|---|
| 有効性解析対象例数 | 15 |
| 発現例数 | 7 |
| 累積発現率†（%）［移植後 100 日］ | 46.7 |
| 累積発現率の標準誤差‡（%） | 12.9 |
| 累積発現率の 95%信頼区間（%） | 21.4～71.9 |

†：Kaplan-Meier 法，‡：Greenwood の公式

急性 GVHD の処置と転帰

急性 GVHD は 9 例に 10 件発現した。そのうち，治験薬が増量されたのは 2 件で，その後 2 件とも回復した。治験薬の中止を要したのは 1 件で，プログラフ®注射液による治療を行うため治験薬（MR4 カプセル）の投与が中止された。当該被験者（症例番号：19）は中止後，多臓器不全のため死亡したが，死亡時まで急性 GVHD は未回復であった。7 件では治験薬の処置（増減量，中止）はなく，うち 2 件は無処置で回復した。5 件では対症療法を要し，3 件が回復，2 件が未回復であった。未回復の 2 件は，本剤の長期継続投与試験に移行後，慢性 GVHD に移行した。

2．慢性 GVHD

慢性 GVHD の発現状況

有効性解析対象全例の骨髄移植後 100 日までの慢性 GVHD の発現を**図 2.7.6.20-3** に，累積発現率を**表 2.7.6.20-10** に示した。

慢性 GVHD は，有効性解析対象 15 例中 2 例に 2 件発現した。発現日は移植後 66 日及び 70 日であり，Kaplan-Meier 法によって求めた移植後 100 日時点での累積発現率は 14.3%（95%信頼区間：0.0～32.6%）であった。2 件とも限局型の慢性 GVHD であり，1 件は局所的皮膚病変及び肝機能障害，別の 1 件は肝機能障害を呈した。程度は 2 件とも軽度と判定された。いずれも治験薬の増量と対症療法（薬剤）による処置が施された。局所的皮膚病変及び肝機能障害を呈した 1 例（症例番号：3）は，本剤の継続長期投与試験に移行し，MR4 カプセル投与中に回復した。肝機能障害を呈した 1 例（症例番号：8）も本剤の継続長期投与試験に移行したが，有害事象並びに総投与量著増のため MR4 カプセルの投与を中止し，その後プレドニゾロン投与により回復した。

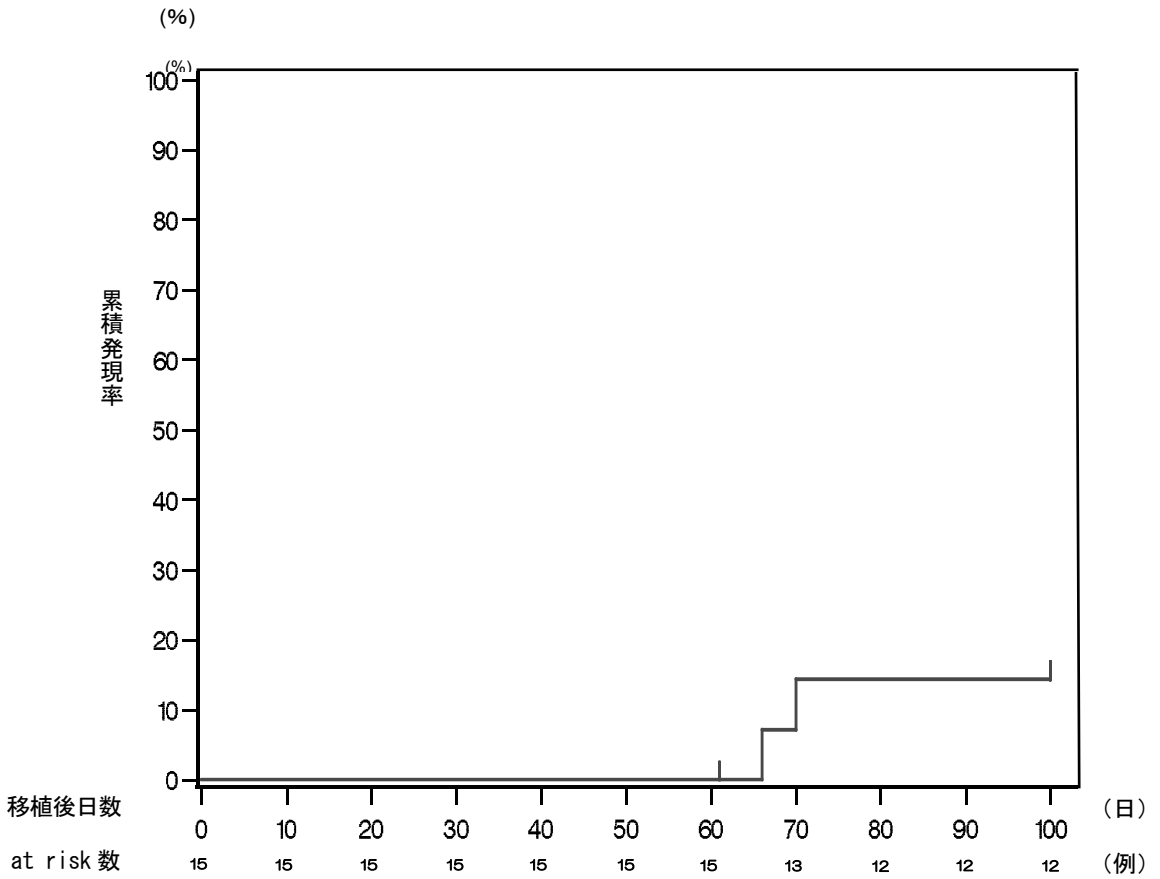



**図 2.7.6.20-3　慢性 GVHD の発現状況**
**（センサー：①死亡例，②非発現終了例）**

表 2.7.6.20-10　慢性 GVHD の累積発現率

| | |
|---|---|
| 有効性解析対象例数 | 15 |
| 発現例数 | 2 |
| 累積発現率†（%）［移植後 100 日］ | 14.3 |
| 累積発現率の標準誤差‡（%） | 9.4 |
| 累積発現率の 95%信頼区間 | 0.0～32.6 |

†：Kaplan-Meier 法，‡：Greenwood の公式

3．造血機能の回復

骨髄移植後 100 日までの造血機能回復の成績を**表 2.7.6.20-11** に示した。

造血機能回復の指標は，白血球数 1,000/μL 以上，好中球数 500/μL 以上及び血小板数 50,000/μL 以上とした。回復前に死亡した被験者及び拒絶と判定された被験者については,「未回復」として取り扱うこととした。また，好中球が 3 日間連続して 500/μL となった最初の日を生着日とした。白血球数回復に要した期間の中央値（移植後日数）は 17 日，好中球数は 17 日，血小板数は 27.5 日であった。移植後 100 日時点での回復率は，白血球 100.0%，好中球 100.0%，血小板数 80.0%であった。有効性解析対象の 15 例全例で移植骨髄は生着したと判定され，生着率は 100.0%となった。なお，移植後 100 日まで，移植骨髄の拒絶は認めなられかった。

表 2.7.6.20-11　造血機能の累積回復率及び回復までの日数

| | | | |
|---|---|---|---|
| 有効性解析対象例数 | | | 15 |
| 白血球 | 回復例数 | | 15 |
| | 累積回復率†（%） | | 100.0 |
| | 回復日（移植後日数） | 平均 ± SD | 18.2 ± 4.8 |
| | | 最小～最大 | 13～30 |
| | | 中央値 | 17.0 |
| | | Q1－Q3 | 15.0－21.0 |
| 好中球 | 回復例数 | | 15 |
| | 累積回復率†（%） | | 100.0 |
| | 回復日（移植後日数） | 平均 ± SD | 18.2 ± 4.4 |
| | | 最小～最大 | 13～28 |
| | | 中央値 | 17.0 |
| | | Q1－Q3 | 15.0－21.0 |
| 血小板 | 回復例数 | | 12 |
| | 累積回復率†（%） | | 80.0 |
| | 回復日（移植後日数） | 平均 ± SD | 31.7 ± 11.2 |
| | | 最小～最大 | 18～55 |
| | | 中央値 | 27.5 |
| | | Q1－Q3 | 25.5－37.0 |
| 生着 | 生着例数 | | 15 |
| | 累積生着率†（%） | | 100.0 |
| | 生着日（移植後日数） | 平均 ± SD | 18.7 ± 4.5 |
| | | 最小～最大 | 13～28 |
| | | 中央値 | 17.0 |
| | | Q1－Q3 | 15.0－21.0 |

†：Kaplan-Meier 法

4．生存及び原疾患の再発

有効性解析対象 15 例のうち，移植後 100 日までに死亡したのは 1 例で，移植後 100 日における累積生存率は 93.3%（95%信頼区間：80.7～100.0%）であった。死亡例（症例番号：19）の死亡原因は，移植後の全身状態の悪化による多臓器不全であった。また，移植後 100 日までに原疾患の再発は認められず，移植後 100 日時点での累積再発率は 0.0%と推定された。

## (5) 薬物動態

MR4 カプセル投与時の薬物動態パラメータの要約統計量を**表 2.7.6.20-12** に示した。

MR4 カプセル投与時の $t_{max}$ は 13 例中 2 例が 1 時間，4 例が 2 時間，4 例が 3 時間と大半は 1～3 時間であったが，5 時間及び 10 時間の被験者もそれぞれ 2 例及び 1 例みられた。$t_{max}$ の中央値（最小～最大）は，3 時間（1～10 時間）であった。薬物動態パラメータの各被験者間の差は大きく，$C_{max}$，$AUC_{0\text{-}24}$，$C_{min}$ の変動係数はいずれも 50%程度を示した。$C_{max}$（最小～最大）は 6.53～35.95 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$（最小～最大）は 73.99～387.56 ng·h/mL，$C_{min}$（最小～最大）は 1.64～11.06 ng/mL であった。これらのパラメータを投与量で補正した $C_{max}$/Dose，$AUC_{0\text{-}24}$/Dose，$C_{min}$/Dose の変動係数は更に大きく 120～150%であった。なお，低投与量で高い全血中濃度を示した被験者 1 例を除いた $C_{max}$/Dose，$AUC_{0\text{-}24}$/Dose，$C_{min}$/Dose は，それぞれ 2.18～10.42 ng/mL/mg，18.50～143.16 ng·h/mL/mg，0.41～5.06 ng/mL/mg の範囲であった。

**表 2.7.6.20-12　MR4 カプセル投与時の薬物動態パラメータ（要約統計量）**

| 項目 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL) | $C_{min}$ (ng/mL) | $C_{max}$/Dose (ng/mL/mg) | $AUC_{0\text{-}24}$/Dose (ng·hrmL/mg) | $C_{min}$/Dose (ng/mL/mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 例数 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| 平均 ± SD | 16.64 ± 8.60 | 3.23 ± 2.39 | 217.56 ± 100.01 | 6.03 ± 2.65 | 8.27 ± 9.95 | 123.59 ± 175.59 | 3.76 ± 5.69 |
| 最小～最大 | 6.53～35.95 | 1.00～10.00 | 73.99～387.56 | 1.64～11.06 | 2.18～40.26 | 18.5～692.30 | 0.41～22.12 |
| 中央値 | 15.01 | 3.00 | 207.23 | 5.66 | 5.65 | 73.16 | 2.15 |
| CV (%) | 51.67 | - | 45.97 | 44.06 | 120.26 | 142.07 | 151.32 |
| 幾何平均 | 14.80 | - | 195.60 | 5.41 | 5.86 | 77.48 | 2.14 |
| 幾何 CV (%) | 53.89 | - | 52.68 | 55.13 | 88.95 | 111.45 | 135.77 |

CV: 変動係数，Dose: 投与量，$C_{max}$: 最高全血中濃度，$t_{max}$: 最高全血中濃度到達時間，$AUC_{0\text{-}24}$: 時間 0 から投与後 24 時間までの全血中濃度－曲線下面積，$C_{min}$: トラフ濃度，$C_{max}$/Dose: 投与量あたりの最高全血中濃度，$AUC_{0\text{-}24}$/Dose: 投与量あたりの $AUC_{0\text{-}24}$，$C_{min}$/Dose: 投与量あたりのトラフ濃度

MR4 カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ の関係を**図 2.7.6.20-4** に示した.
$AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ の相関係数は r = 0.8679（$r^2$ = 0.7533）となり，高い相関が示された。

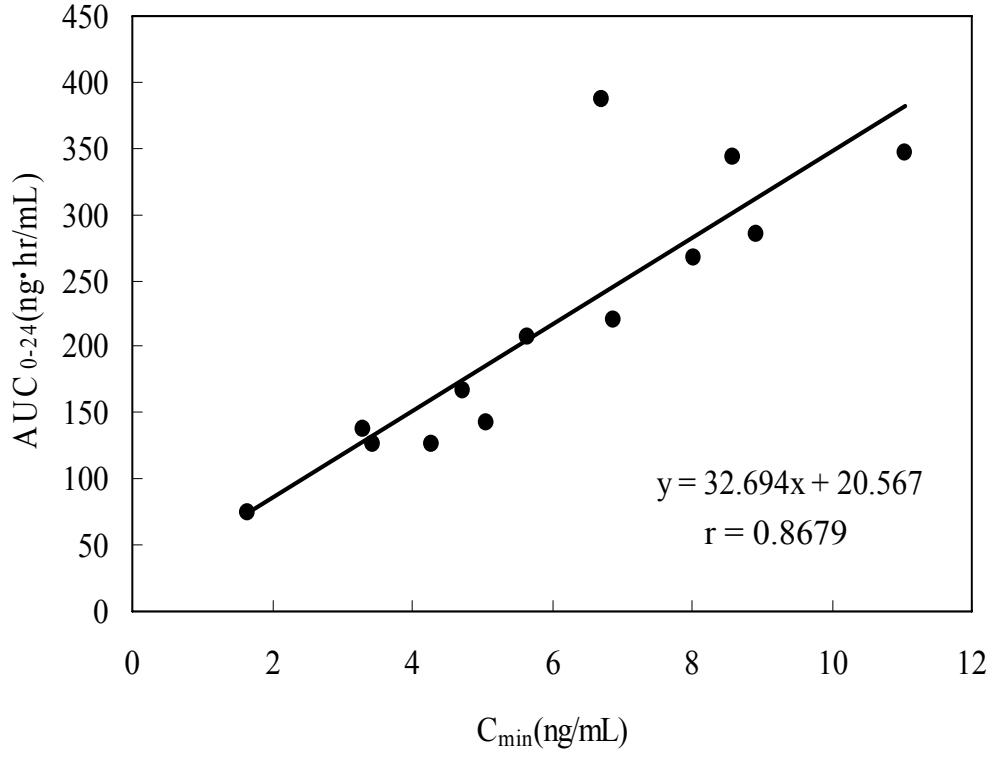



**図 2.7.6.20-4　MR4 カプセル投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ の関係**

**（6） 安全性**

安全性解析対象例は 20 例であり，このうち 15 例では，治験期間中に FK506 注射液から MR4 カプセルに切り換えられ，両製剤が使用されたが，5 例は FK506 注射液投与中に中止したため MR4 カプセルは投与されなかった。

1） 有害事象の発現率

随伴症状［感染症以外］，感染症又は臨床検査値異常変動のいずれかを発現した被験者を有害事象発現例とした。有害事象，随伴症状［感染症以外］，感染症及び臨床検査値異常変動の発現率を**表 2.7.6.20-13** に示した。随伴症状［感染症以外］（全事象），臨床検査値異常変動（全事象）は安全性解析対象の 20 例全例で発現し，有害事象（全事象）の発現率は 100.0%（20/20 例）となった。感染症（全事象）の発現率も 90.0%（18/20 例）と高率であった。

臨床検査値異常変動（副作用）は安全性解析対象のうち 1 例を除く全例に発現し，有害事象（副作用）の発現率は 95.0%（19/20 例）と高率であった。MR4 カプセルの投与開始後に発現した有害事象の発現率は，全事象として 93.3%（14/15 例），治験薬との関連性が否定されない副作用については 86.7%（13/15 例）であった。

表 2.7.6.20-13　有害事象の発現率

| 発現時期 | 治験薬投与開始後 | | MR4 カプセル投与開始後 | |
|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 20 | | 15 | |
| 因果関係分類 | 全事象 | 副作用 | 全事象 | 副作用 |
| 有害事象 | 20 (100.0%) | 19 (95.0%) | 14 (93.3%) | 13 (86.7%) |
| 随伴症状［感染症以外］ | 20 (100.0%) | 14 (70.0%) | 10 (66.7%) | 7 (46.7%) |
| 感染症 | 18 (90.0%) | 16 (80.0%) | 12 (80.0%) | 12 (80.0%) |
| 臨床検査値異常変動 | 20 (100.0%) | 19 (95.0%) | 12 (80.0%) | 9 (60.0%) |

発現例数（発現率）

2)　有害事象の詳細

随伴症状［感染症以外］

治験薬の投与開始後に発現した随伴症状のうち，治験責任医師等により感染症以外に分類された症状（以下，随伴症状［感染症以外］）の発現状況を**表 2.7.6.20-14** に示した。

因果関係を問わない随伴症状［感染症以外］（全事象）は 20 例中 20 例（100.0%）に 156 件発現した。主な事象（発現率 20%以上）は，発熱，血圧上昇，体重増加，蕁麻疹，便秘，骨痛，感覚減退，不眠症，鼻出血，浮腫，四肢痛，頭痛，錯感覚，振戦，発疹であった。高度の症状として，多臓器不全，発熱，肝炎，脳梗塞，出血性膀胱炎がそれぞれ 1 件ずつ発現した。出血性膀胱炎及び多臓器不全は同一の被験者に発現し，死亡の転帰をたどった。脳梗塞の最終転帰も死亡であった。

随伴症状［感染症以外］のうち副作用は 14 例（70.0%）に 45 件発現した。複数例で発現した症状は，発熱，感覚減退，錯感覚，振戦，血圧上昇，体重増加，四肢痛，頭痛，浮腫，体重減少であった。高度の症状（副作用）として，多臓器不全，発熱，脳梗塞，出血性膀胱炎のそれぞれ 1 件ずつが認められた。

MR4 カプセルの投与開始後に発現した随伴症状［感染症以外］を**表 2.7.6.20-15** に示した。

因果関係を問わない随伴症状［感染症以外］（全事象）は，MR4 カプセル投与 15 例中 10 例（66.7%）に 39 件発現した。複数の被験者で発現した症状は，発熱，血圧上昇，体重減少，振戦，下痢，紅斑であった。高度の症状として，多臓器不全 1 件及び出血性膀胱炎 1 件が同一例に発現した。

随伴症状［感染症以外］のうち副作用は 7 例（46.7%）に 13 件発現した。複数の被験者で発現した症状は，体重減少，振戦であった。高度の症状は，多臓器不全 1 件及び出血性膀胱炎 1 件の計 2 件であった。

表 2.7.6.20-14　治験薬投与開始後に発現した随伴症状（感染症以外）

| 因果関係分類 | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 20 | | | | | 20 | | | | |
| 発現件数 | 156 | | | | | 45 | | | | |
| 発現例数 | 20 （100.0%） | | | | | 14 （70.0%） | | | | |
| 投与中止例数 | 1 （5.0%） | | | | | 1 （5.0%） | | | | |
| MedDRA/J v.6.1<br>器官別大分類<br>基本語 | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | | | | | | | |
| 貧血 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 出血傾向 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| **耳及び迷路障害** | | | | | | | | | | |
| メニエール病 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| **内分泌障害** | | | | | | | | | | |
| クッシング様 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **眼障害** | | | | | | | | | | |
| 結膜出血 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 結膜炎 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 眼瞼紅斑 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 眼痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 乾性角結膜炎 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| 点状角膜炎 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| イールズ病 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **胃腸障害** | | | | | | | | | | |
| 腹痛 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| 便秘 | 5 | 5 | | | | | | | | |
| 下痢 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| 胃炎 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| 悪心 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| 肛門周囲痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 歯の知覚過敏 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 口唇出血 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | | | | | | |
| 胸部不快感 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| 異常感 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 注射部位紅斑 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| 倦怠感 | 2 | 1 | 1 | | | | | | | |
| 多臓器不全 | 1 | | | 1 | | 1 | | | 1 | |
| 浮腫 | 4 | 4 | | | | 2 | 2 | | | |
| 疼痛 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| 発熱 | 11 | 6 | 5 | 1 | | 4 | 3 | | 1 | |
| 口渇 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| **肝胆道系障害** | | | | | | | | | | |
| 肝炎 | 1 | | | 1 | | | | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | | | | | | |
| 毛包炎 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | | | | | | | |
| 硬膜下血腫 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 輸血反応 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **臨床検査** | | | | | | | | | | |
| 血圧上昇 | 7 | 4 | 3 | | | 3 | 2 | 1 | | |
| 心電図異常 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 体重減少 | 3 | | | | 3 | 2 | | | | 2 |
| 体重増加 | 7 | | | | 7 | 3 | | | | 3 |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 1 | 1 | | | | | | | | |

次ページにつづく

表 2.7.6.20-14　治験薬投与開始後に発現した随伴症状［感染症以外］　前ページからのつづき

| 因果関係分類 | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 20 | | | | | 20 | | | | |
| MedDRA/J v.6.1<br>器官別大分類<br>基本語 | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| 背部痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 骨痛 | 5 | 5 | | | | | | | | |
| 筋痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 四肢痛 | 4 | 2 | 2 | | | 3 | 1 | 2 | | |
| **神経系障害** | | | | | | | | | | |
| 脳梗塞 | 1 | | | 1 | | 1 | | | 1 | |
| 意識レベルの低下 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 浮動性めまい | 2 | 2 | | | | | | | | |
| 味覚異常 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| 頭痛 | 4 | 4 | 1 | | | 3 | 3 | 1 | | |
| 感覚減退 | 5 | 4 | 1 | | | 4 | 3 | 1 | | |
| 錯感覚 | 4 | 4 | | | | 4 | 4 | | | |
| 傾眠 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 振戦 | 4 | 3 | 1 | | | 4 | 3 | 1 | | |
| **精神障害** | | | | | | | | | | |
| 不眠症 | 5 | 4 | 1 | | | 1 | 1 | | | |
| 易刺激性 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 不安障害 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | | | | | | | |
| 出血性膀胱炎 | 2 | | 1 | 1 | | 1 | | | 1 | |
| 排尿困難 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | | | | | | |
| 無気肺 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 咳嗽 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 鼻出血 | 5 | 5 | | | | | | | | |
| しゃっくり | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 2 | 1 | 1 | | | | | | | |
| 胸水 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | | | | | | | |
| 剥脱性皮膚炎 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 紅斑 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| 皮下出血 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| そう痒症 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| 発疹 | 4 | 4 | | | | 1 | 1 | | | |
| 丘疹 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 皮膚刺激 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 蕁麻疹 | 6 | 6 | | | | | | | | |
| 全身性そう痒症 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **血管障害** | | | | | | | | | | |
| ほてり | 1 | 1 | | | | | | | | |

表 2.7.6.20-15　MR4 カプセル投与開始後に発現した随伴症状［感染症以外］

| 因果関係分類 | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 15 | | | | | 15 | | | | |
| 発現件数 | 39 | | | | | 13 | | | | |
| 発現例数（発現率） | 10 （66.7%） | | | | | 7 （46.7%） | | | | |
| 投与中止例数 | 0 （0.0%） | | | | | 0 （0.0%） | | | | |
| MedDRA/J v.6.1<br>器官別大分類<br>基本語 | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| **耳及び迷路障害** | | | | | | | | | | |
| メニエール病 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| **内分泌障害** | | | | | | | | | | |
| クッシング様 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **胃腸障害** | | | | | | | | | | |
| 腹痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 便秘 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 下痢 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| 胃炎 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 悪心 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | | | | | | |
| 多臓器不全 | 1 | | | 1 | | 1 | | | 1 | |
| 浮腫 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 発熱 | 3 | 1 | 2 | | | 1 | 1 | | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | | | | | | | |
| 硬膜下血腫 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **臨床検査** | | | | | | | | | | |
| 血圧上昇 | 3 | 2 | 1 | | | 1 | | 1 | | |
| 体重減少 | 2 | | | | 2 | 2 | | | | 2 |
| 体重増加 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | 1 |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | | | | | | |
| 筋痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 四肢痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **神経系障害** | | | | | | | | | | |
| 頭痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 感覚減退 | 1 | | 1 | | | 1 | | 1 | | |
| 振戦 | 2 | 1 | 1 | | | 2 | 1 | 1 | | |
| **精神障害** | | | | | | | | | | |
| 不眠症 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | | | | | | | |
| 出血性膀胱炎 | 1 | | | 1 | | 1 | | | 1 | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | | | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | | | | | | | |
| 紅斑 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| そう痒症 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| 発疹 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 丘疹 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 皮膚刺激 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 蕁麻疹 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| **血管障害** | | | | | | | | | | |
| ほてり | 1 | 1 | | | | | | | | |

随伴症状［感染症］

治験薬の投与開始後に発現した随伴症状のうち，治験責任医師等により感染症に分類された症状（以下，感染症）の発現状況を**表 2.7.6.20-16** に示した。

因果関係を問わない感染症（全事象）は，20 例中 18 例（90.0%）に 54 件発現した。主な感

染症（発現率 20%以上）は，発熱，サイトメガロウイルス抗原陽性，サイトメガロウイルス感染であった。高度の感染症として，ヘルペス脳炎 1 件及び敗血症 1 件が発現した。

感染症（副作用）は 16 例（80.0%）に 37 件発現した。複数例で発現した症状は，発熱，サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス抗原陽性，帯状疱疹，膀胱炎，単純ヘルペス，肺炎，上気道の炎症であった。高度の症状はなかった。

**表 2.7.6.20-16　治験薬投与開始後に発現した感染症**

| 因果関係分類 | 全事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 20 | | | | 20 | | | |
| 発現件数 | 54 | | | | 37 | | | |
| 発現例数（発現率） | 18 （90.0%） | | | | 16 （80.0%） | | | |
| 投与中止例数（中止率） | 0 （0.0%） | | | | 0 （0.0%） | | | |
| MedDRA/J v.6.1<br>**器官別大分類**<br>基本語 | 発現例数 | 程度分類 | | | 発現例数 | 程度分類 | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | | | | |
| 発熱 | 14 | 7 | 8 | | 8 | 6 | 3 | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | | | | |
| 膀胱炎 | 2 | 2 | | | 2 | 2 | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 6 | 5 | 1 | | 5 | 5 | | |
| ヘルペス脳炎 | 1 | | | 1 | | | | |
| 毛包炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| 単純ヘルペス | 2 | 2 | | | 2 | 2 | | |
| 帯状疱疹 | 3 | 2 | 1 | | 3 | 2 | 1 | |
| 鼻咽頭炎 | 2 | 2 | | | 1 | 1 | | |
| 咽頭炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| 肺炎 | 2 | 2 | | | 2 | 2 | | |
| 歯髄炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| 敗血症 | 2 | | 1 | 1 | | | | |
| 尿路感染 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | 2 | | 2 | | 1 | | 1 | |
| クロストリジウム性大腸炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| 細菌感染 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| 真菌性肺炎 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| **臨床検査** | | | | | | | | |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 7 | 7 | | | 5 | 5 | | |
| ヒトヘルペスウイルス6血清学的検査陽性 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | | | | | |
| 出血性膀胱炎 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | | | | |
| 上気道の炎症 | 2 | 2 | | | 2 | 2 | | |

MR4 カプセルの投与開始後に発現した感染症を**表 2.7.6.20-17** に示した。

感染症（全事象）は，MR4 カプセル投与 15 例中 12 例（80.0%）に 19 件発現し，すべて治験薬との関連性が否定されない副作用と判定された。複数の被験者で発現した症状は，サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス抗原陽性，帯状疱疹，単純ヘルペス，上気道の炎症であった。帯状疱疹のうち 1 件が中等度と判定されたほかは，すべて軽度であった。

表 2.7.6.20-17　MR4 カプセル投与開始後に発現した感染症

| 因果関係分類 | 全事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 15 | | | | 15 | | | |
| 発現件数 | 19 | | | | 19 | | | |
| 発現例数 | 12　(80.0%) | | | | 12　(80.0%) | | | |
| 投与中止例数 | 0　(0.0%) | | | | 0　(0.0%) | | | |
| MedDRA/J v.6.1<br>**器官別大分類**<br>基本語 | 発現例数 | 程度分類 | | | 発現例数 | 程度分類 | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | | | | |
| 発熱 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | | | | |
| 膀胱炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 4 | 4 | | | 4 | 4 | | |
| 単純ヘルペス | 2 | 2 | | | 2 | 2 | | |
| 帯状疱疹 | 3 | 2 | 1 | | 3 | 2 | 1 | |
| 鼻咽頭炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| 肺炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| **臨床検査** | | | | | | | | |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 4 | 4 | | | 4 | 4 | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | | | | |
| 上気道の炎症 | 2 | 2 | | | 2 | 2 | | |

臨床検査値異常変動

治験薬の投与開始後に発現した臨床検査値異常変動の発現状況を**表 2.7.6.20-18** に示した。

因果関係を問わない臨床検査値異常変動（全事象）は 20 例中 20 例（100.0%）に 206 件発現した。肝機能関連検査（γ-グルタミルトランスフェラーゼ，血中乳酸脱水素酵素，アラニン・アミノトランスフェラーゼ，血中アルカリホスファターゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）の異常変動及び腎機能関連検査（$\beta_2$ ミクログロブリン，血中尿素，血中クレアチニン）の異常変動が 50%以上の被験者で発現した。他に主な異常変動（発現率 20%以上）として，血中ビリルビン増加，血中カリウム増加，血中マグネシウム減少，抱合ビリルビン増加，血中ブドウ糖増加，血中トリグリセリド増加，β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加，尿中蛋白陽性，尿中ブドウ糖陽性，総蛋白減少，血中尿酸増加が認められた。高度と判定された異常変動はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 4 件，血中ブドウ糖増加 4 件，血中尿素増加 4 件，血中アルカリホスファターゼ増加 3 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件，血中カリウム増加 2 件，血中ビリルビン増加 1 件，血中カリウム減少 1 件であった。肝炎を発現した被験者では，肝炎発現に伴ってアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（高度），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（高度）及び乳酸脱水素酵素増加（軽度）が認められた。これらの異常変動の重篤度は，肝炎と同様に「1～5 に準じて重篤であるもの」と判定された。また，多臓器不全を発現した被験者（症例番号：19）では，多臓器不全に伴って種々の臨床検査値異常変動（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（中等度），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（軽度），血中アルカリホスファターゼ増加（軽度），血中ビリルビン増加（高度），$\beta_2$ ミクログロブリン増加，総蛋白減少，血中カリウム増加（高度），血中塩化物増加，血中クレアチニン増加（軽度），血中尿素増加（高度））が発現し，そのうち血中ビリルビン増加及び血中尿素増加については，

「治療のために入院又は入院期間の延長が必要となる」有害事象と判定された。

治験薬の投与中止を要した臨床検査値異常変動は 2 件発現した。血中ブドウ糖増加 1 件及び血中クレアチニン増加 1 件は，本治験期間中は治験薬の投与中止に至らず，それぞれの被験者は所定の治験薬投与・観察を完了し，本剤の継続長期投与試験に移行した。継続長期投与試験移行後にそれぞれ糖代謝異常，腎機能の悪化が認められたため，治験薬（MR4 カプセル）の投与が中止された。

臨床検査値異常変動（副作用）は 19 例（95.0%）に 112 件発現した。主な項目（発現率 20%以上）は，$\beta_2$ ミクログロブリン増加，血中クレアチニン増加，血中マグネシウム減少，血中カリウム増加，血中尿素増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，尿中蛋白陽性，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，血中トリグリセリド増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ブドウ糖増加であった。全事象として発現した臨床検査値異常変動のうち，肝機能関連検査の異常変動（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）の半数以上は治験薬との関連性が否定されたが，腎機能関連検査の異常変動（$\beta_2$ ミクログロブリン増加，血中尿素増加，血中クレアチニン増加，β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加）のほとんどは治験薬との関連性が否定されなかった。高度の異常変動は血中ブドウ糖増加 2 件，血中カリウム増加 2 件，血中尿素増加 2 件及び血中ビリルビン増加 1 件であった。

表 2.7.6.20-18　治験薬投与開始後に発現した臨床検査値異常変動

| 因果関係分類 | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 20 | | | | | 20 | | | | |
| 発現件数 | 206 | | | | | 112 | | | | |
| 発現例数 | 20 （100.0%） | | | | | 19 （95.0%） | | | | |
| 投与中止例数 | 2 （10.0%） | | | | | 2 （10.0%） | | | | |
| MedDRA/J v.6.1<br>基本語 | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 13 | 7 | 7 | 2 | | 4 | 1 | 3 | | |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 15 | 2 | 12 | 4 | | 7 | 1 | 6 | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 14 | 9 | 3 | 3 | | 5 | 3 | 2 | | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 17 | 16 | 1 | | | 6 | 5 | 1 | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 16 | 15 | 1 | | | 5 | 5 | | | |
| 血中ビリルビン増加 | 9 | 8 | 1 | 1 | | 3 | 2 | | 1 | |
| 抱合ビリルビン増加 | 8 | | | | 8 | 2 | | | | 2 |
| 総蛋白減少 | 4 | | | | 4 | 1 | | | | 1 |
| 血中ブドウ糖増加 | 8 | 1 | 4 | 4 | | 4 | 1 | 2 | 2 | |
| グリコヘモグロビン増加 | 3 | | | | 3 | 1 | | | | 1 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 5 | | | | 5 | 3 | | | | 3 |
| 血中コレステロール増加 | 1 | | | | 1 | | | | | |
| 血中コレステロール減少 | 1 | | | | 1 | | | | | |
| 血中トリグリセリド増加 | 8 | | | | 8 | 5 | | | | 5 |
| 血中カリウム増加 | 9 | 3 | 4 | 2 | | 8 | 3 | 3 | 2 | |
| 血中カリウム減少 | 2 | | 1 | 1 | | | | | | |
| 血中カルシウム増加 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| 血中マグネシウム減少 | 9 | | | | 9 | 9 | | | | 9 |
| 血中塩化物増加 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | 1 |
| 尿中ウロビリン陽性 | 2 | | | | 2 | | | | | |
| $\beta_2$ミクログロブリン増加 | 14 | | | | 14 | 13 | | | | 13 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 8 | | | | 8 | 6 | | | | 6 |
| 血中クレアチニン増加 | 10 | 8 | 2 | | | 9 | 8 | 1 | | |
| 血中尿素増加 | 13 | 1 | 9 | 4 | | 8 | | 6 | 2 | |
| 血中尿酸増加 | 4 | | | | 4 | 3 | | | | 3 |
| 尿中蛋白陽性 | 8 | 4 | 4 | | | 7 | 4 | 3 | | |
| 尿潜血陽性 | 3 | 2 | 1 | | | 2 | 1 | 1 | | |

MR4 カプセルの投与開始後に発現した臨床検査値異常変動を**表 2.7.6.20-19** に示した。

臨床検査値異常変動（全事象）は，MR4 カプセル投与例 15 例中 12 例（80.0%）に 66 件発現した。主な項目（発現率 20%以上）は，血中クレアチニン増加，$\beta_2$ ミクログロブリン増加，血中尿素増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中尿酸増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，血中トリグリセリド増加，血中マグネシウム減少，尿中ブドウ糖陽性，β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加であった。

治験薬との関連性が否定されない臨床検査値異常変動（副作用）は 9 例（60.0%）に 47 件発現した。主な項目（発現率 20%以上）は，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，$\beta_2$ ミクログロブリン増加，血中マグネシウム減少，β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加，血中尿酸増加であり，腎機能関連性若しくは腎機能に関連する項目の異常変動であった。高度と判定された異常変動は，血中ビリルビン増加 1 件，血中ブドウ糖増加 1 件，血中カリウム増加 1 件，血中尿素増加 1 件の計 4 件であった。

表 2.7.6.20-19　MR4 カプセル投与開始後に発現した臨床検査値異常変動

| 因果関係分類 | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 解析対象例数 | 15 | | | | | 15 | | | | |
| 発現件数 | 66 | | | | | 47 | | | | |
| 発現例数 | 12 （80.0%） | | | | | 9 （60.0%） | | | | |
| 投与中止例数 | 2 （13.3%） | | | | | 2 （13.3%） | | | | |
| MedDRA/J v.6.1<br>基本語 | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 2 | 3 | | | 2 | 1 | 1 | | |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | | 3 | 1 | | 2 | | 2 | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 4 | 4 | | 1 | | 1 | 1 | | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 | 3 | | | | 1 | 1 | | | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4 | 4 | | | | 1 | 1 | | | |
| 血中ビリルビン増加 | 2 | 1 | 1 | 1 | | 1 | | | 1 | |
| 抱合ビリルビン増加 | 1 | | | | 1 | | | | | |
| 総蛋白減少 | 2 | | | | 2 | 1 | | | | 1 |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 | | | 2 | | 1 | | | 1 | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 3 | | | | 3 | 2 | | | | 2 |
| 血中トリグリセリド増加 | 3 | | | | 3 | 2 | | | | 2 |
| 血中カリウム増加 | 2 | | 1 | 1 | | 2 | | 1 | 1 | |
| 血中マグネシウム減少 | 3 | | | | 3 | 3 | | | | 3 |
| 血中塩化物増加 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | 1 |
| $\beta_2$ ミクログロブリン増加 | 6 | | | | 6 | 6 | | | | 6 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 3 | | | | 3 | 3 | | | | 3 |
| 血中クレアチニン増加 | 8 | 6 | 2 | | | 7 | 6 | 1 | | |
| 血中尿素増加 | 6 | | 5 | 1 | | 6 | | 5 | 1 | |
| 血中尿酸増加 | 4 | | | | 4 | 3 | | | | 3 |
| 尿中蛋白陽性 | 2 | 1 | 1 | | | 2 | 1 | 1 | | |

3)　死亡

有害事象による死亡例一覧を**表 2.7.6.20-20** に，原疾患の再発による死亡例一覧を**表 2.7.6.20-21** に示した。

本治験では 4 例の被験者が死亡した。有害事象による死亡は 2 例で，死因はそれぞれ脳梗塞及び多臓器不全であった。いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。脳梗塞により死亡した被験者は，FK506 注射液投与中に脳梗塞を発現し，一時軽快傾向にあったが，その後悪化したため治験薬の投与が中止され，MR4 カプセルは投与されなかった。多臓器不全により死亡した被験者は，急性 GVHD の治療を市販のタクロリムス注射液（プログラフ®注射液）で行うため治験薬（MR4 カプセル）の投与が中止され，その後全身状態悪化による多臓器不全が原因で死亡した。原疾患の再発による死亡は 2 例で，いずれも FK506 注射液投与中に原疾患の再発を認め，治験薬の投与が中止された。この 2 例の被験者には MR4 カプセルが投与されなかった。

表 2.7.6.20-20　死亡に至った有害事象発現例

| 症例番号 | 有害事象† | | 重篤度 | 処置 | | 発現日‡ | 発現日の治験薬 | 転帰日‡ | 転帰 | 因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 下層語 | 基本語 | | 治験薬 | その他 | | | | | |
| 12 | 脳梗塞 | 脳梗塞 | 死亡 | 中止 | あり | 60 | 注射液 | 94 | 悪化 | 3 |
| 19 | 多臓器不全 | 多臓器不全 | 死亡 | 中止後 | あり | 56 | MR4 中止後 | 61 | 悪化 | 3 |

†：臨床検査値異常変動は PT のみを表示，‡：移植後日数
因果関係: 3 可能性あり，4 なし
注射液: FK506 注射液，MR4: MR4 カプセル

表 2.7.6.20-21　原疾患の再発による死亡例

| 症例番号 | 年齢性別 | 原疾患病期 | 移植前処置 | ドナー | 組織適合性（HLA） | | | 再発日† | 再発日の治験薬 | 中止日† | 死亡日† |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | HLA-A‡ | HLA-B‡ | HLA-DRB1 | | | | |
| 9 | 43 歳 女性 | NHL － | TBI + CY + VP-16 | 非血縁者 | 一致 － | 一致 － | 1 allele 不一致 | 36 | 注射液 | 49 | 64 |
| 18 | 41 歳 女性 | AML 非寛解期 | TBI + CY | 非血縁者 | 一致 一致 | 一致 一致 | 1 allele 不一致 | 31 | 注射液 | 34 | 85 |

†：移植後日数，‡：上段－血清型，下段－遺伝子型
NHL: 非ホジキンリンパ腫, AML: 急性骨髄性白血病, TBI: 全身放射線照射, CY: シクロホスファミド, VP-16: エトポシド，注射液: FK506 注射液

4)　その他の重篤有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を**表 2.7.6.20-22** に示した。

死亡以外の重篤な有害事象は，6 例に 11 件発現した。ヘルペス脳炎，敗血症は，移植前処置による事象と判断されたことから，治験薬との関連性が否定された。肝炎，血中乳酸脱水素酵素増加, アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同一被験者に発現し，治験薬の投与継続中に軽快したことから，治験薬との関連性が否定された。サイトメガロウイルス抗原血症及び帯状疱疹は治験薬との関連性が否定されなかった。また，多臓器不全による死亡例において，多臓器不全に先行して発現した出血性膀胱炎，及び多臓器不全に伴って発現した血中ビリルビン増加及び血中尿素増加については，治験薬との関連性が否定されなかった。なお，ヘルペス脳炎，敗血症，肝炎，血中乳酸脱水素酵素増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は，MR4 カプセルが投与されなかった被験者に発現した事象であった。

表 2.7.6.20-22　重篤な有害事象

| 症例番号 | 有害事象† | | 重篤度 | 処置 | | 発現日‡ | 発現日の治験薬 | 転帰日‡ | 転帰 | 因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 下層語 | 基本語 | | 治験薬 | その他 | | | | | |
| 2 | ヘルペス脳炎 | ヘルペス脳炎 | 死亡につながるおそれ | 継続 | あり | 22 | 注射液 | 70 | 軽快 | なし |
| 9 | 敗血症 | 敗血症 | 死亡につながるおそれ | 継続 | あり | 6 | 注射液 | 23 | 回復 | なし |
| 16 | サイトメガロウイルス抗原陽性 | サイトメガロウイルス抗原陽性 | 入院又は入院期間の延長 | 継続 | あり | 84 | MR4 | 98 | 回復 | 可能性あり |
| 17 | 帯状疱疹 | 帯状疱疹 | 入院又は入院期間の延長 | 継続 | あり | 101 | MR4 | 168 | 回復 | 可能性あり |
| 18 | 肝炎 | 肝炎 | その他重篤 | 継続 | あり | 19 | 注射液 | 24 | 軽快 | なし |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | | その他重篤 | 継続 | あり | 19 | 注射液 | 21 | 回復 | なし |
| | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | | その他重篤 | 継続 | あり | 19 | 注射液 | 31 | 回復せず | なし |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | その他重篤 | 継続 | あり | 19 | 注射液 | 24 | 回復せず | なし |
| 19 | 出血性膀胱炎 | 出血性膀胱炎 | 入院又は入院期間の延長 | 継続 | あり | 37 | MR4 | 61 | 不変 | 可能性あり |
| | 血中ビリルビン増加 | | 入院又は入院期間の延長 | 中止後 | なし | 56 | MR4 中止後 | 61 | 悪化 | 可能性あり |
| | 血中尿素増加 | | 入院又は入院期間の延長 | 中止後 | なし | 43 | MR4 中止後 | 61 | 悪化 | 可能性あり |

注射液：FK506 注射液，MR4:MR4 カプセル
†：臨床検査値異常変動は基本語のみを表示，‡：移植後日数

5)　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った重要な有害事象は，発熱，血中ブドウ糖増加及び血中クレアチニン増加のそれぞれ 1 件，計 3 件であった（表 2.7.6.20-23）。発熱は脳梗塞による死亡例に発現し，脳梗塞に伴う症状と判定された。血中ブドウ糖増加及び血中クレアチニン増加は，いずれも本治験における移植後 100 日までの治験薬投与・観察を完了し，継続長期投与試験に移行したが，移行後に悪化が認められ治験薬（MR4 カプセル）の投与が中止された。治験薬の投与中止後，回復した。

表 2.7.6.20-23　治験薬の投与中止に至った有害事象

| 症例番号 | 有害事象† | | 程度 | 処置 | | 発現日‡ | 発現日の治験薬 | 転帰日‡ | 転帰 | 因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 下層語 | 基本語 | | 治験薬 | その他 | | | | | |
| 12 | 発熱 | 発熱 | 高度 | 中止 | あり | 92 | 注射液 | 94 | 悪化 | 可能性あり |
| 1 | 血中ブドウ糖増加 | | 高度 | 中止 | あり | 68 | MR4 | 231 | 回復 | 可能性あり |
| 8 | 血中クレアチニン増加 | | 軽度 | 減量 + 中止 | なし | 98 | MR4 | 122 | 回復 | 多分あり |

注射液：FK506 注射液，MR4:MR4 カプセル
†：臨床検査値異常変動は基本語のみを表示，‡：移植後日数

6)　臨床検査

臨床検査値の異常変動は有害事象として取り扱ったため，上記の有害事象の記述に含めた。

**考察と全般的結論**

有効性：

FJ-506E-BT01 試験では FK506 注射液により治験薬の投与が開始され，状態が安定した後に MR4 カプセルに切り換えられた。MR4 カプセルへの切り換え日（平均 ± SD）は，移植後 45.5 ± 20.6 日で，最も早い被験者で 24 日後，最も遅い被験者では 87 日後であった。一方，今回認められた grade II 以上の急性 GVHD の発現日（平均 ± SD）は，移植後 25.9 ± 25.1 日，最も早い発現は 8 日後，最も遅い発現は 79 日後であった。急性 GVHD 発現時の治験薬は，grade II 以上の急性 GVHD 8 件のうち，FK506 注射液投与中に発現したものが 5 件，MR4 カプセルに切り換え後に発現したものが 3 件であった。MR4 カプセル開始後に grade II 以上の急性 GVHD を発現したのは 3 例で，そのうち 1 例は FK506 注射液投与中にも grade II の GVHD を発現しており，MR4 カプセル開始後に初めて grade II 以上の GVHD を発現したのは 2 例のみであった。

薬物動態：

MR4 カプセルに切り換え後，症状の安定がみられた同種骨髄移植患者 13 例を対象に，MR4 カプセル投与時の薬物動態が検討された。その結果，MR4 カプセルを投与した際の薬物動態には被験者間の大きな差があるものの，$AUC_{0\text{-}24}$ と $C_{min}$ との間に良好な相関が認められた。

タクロリムスの優れた免疫抑制効果を発揮させ，かつより安全に使うためには全血中濃度のモニタリングが不可欠となるが，現行のプログラフ®カプセルと同様の血中濃度モニタリングが MR4 カプセルに適応できることが示された。

安全性：

MR4 カプセル投与中に認められた副作用は，タクロリムスとして既知の副作用であり，死亡に至った重篤例もみられたが，多くは治験薬を継続中に適切な対症療法により回復した。したがって，同種骨髄移植患者に MR4 カプセルを投与する際には，慎重な観察・検査とトラフ濃度の測定を行い，移植後の各時期に応じた適切な全血中タクロリムス濃度が得られるための投与量調節と，副作用発現に留意し，その徴候が認められた場合には速やかに適切な処置をとることによって，安全性を確保することが可能と考えられる。

## 2.7.6.21　国内第 II 相プライマリー骨髄移植継続投与試験［FJ-506E-BT02］‥5.3.5.2-2.1

**標題**：

タクロリムス新規経口製剤：MR4 カプセルの骨髄移植患者を対象とした第 II 相継続長期投与試験―予防的投与試験（実施計画書 No.FJ-506E-BT01）に参加した被験者を対象とした継続長期投与試験―（実施計画書 No.FJ-506E-BT02）

**目的**：

「MR4 カプセルの骨髄移植患者を対象とした第 II 相臨床試験－予防的投与試験－」（Protocol No. FJ-506E-BT01）に参加した被験者に継続して MR4 カプセルを長期投与した時の安全性及び GVHD 予防効果を検討する。

| **治験期間（年数）**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 第 II 相 |

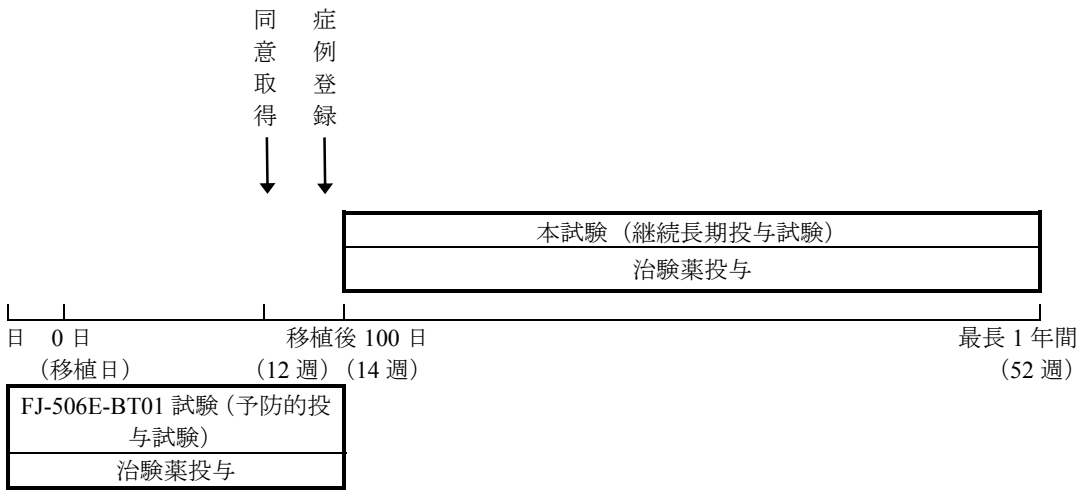
**治験責任医師名**：

[redacted]他

**治験実施施設**：

7 施設（同意取得例なし　1 施設）　[redacted]他

**試験方法**：




20 歳以上 55 歳未満の同種骨髄移植患者（HLA 遺伝学適合同胞間移植以外）を対象とした MR4 カプセルの予防的投与試験（実施計画書 No.FJ-506E-BT01）に組み入れられた被験者のうち，移植後 100 日まで投与が継続しており，移植後 100 日以降も継続投与を希望し，治験責任

医師等が移植後 100 日目以降も継続投与が必要と判断した被験者を対象とする。MR4 カプセルの用法・用量は，原則として予防的投与試験終了時と同量を投与開始時の用量として 1 日 1 回朝に経口投与する。用量は，臨床実態にあわせて，また，全血中タクロリムス濃度（トラフレベル）及び s-Cr をみて適宜増減可能とする。トラフレベルは 20ng/mL 以下とし，s-Cr が投与前の 25%以上上昇した場合には 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮する。投与期間は継続投与が不要と判断された時点までとし，最長移植後 1 年間（52 週間）とする。安全性では，随伴症状の観察，一般検査（体重，血圧，体温），心電図検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，腎機能検査）を行い，有害事象の有無，程度，重篤度，治験薬との関連性等を評価する。有効性では，治験終了時（投与中止した場合は投与中止時）に，慢性 GVDH の有無，急性 GVHD の有無・程度，拒絶の有無，原疾患の再発の有無，被験者の生存の有無を評価する。

**目標被験者数**：

20 例（最大症例数）

【設定根拠】

「MR4 カプセルの骨髄移植患者を対象とした第 II 相臨床試験 －予防的投与試験－」（Protocol No.FJ-506E-BT01）の組み入れ予定症例数（20 例）がすべて本試験に組み入れられた場合を想定し，最大 20 例とした。

**診断及び主要な組入れ基準**：

予防的投与試験（実施計画書 No.FJ-506E-BT01）の選択基準

1）HLA 遺伝学適合同胞間以外の骨髄移植患者

2）20 歳以上，55 歳未満（同意取得時）

本試験（実施計画書 No.FJ-506E-BT-02）

1.選択基準

予防的投与試験（実施計画書 No.FJ-506E-BT01）に組み入れられた被験者のうち，以下の条件を満たす被験者

1）移植後 100 日目まで投与が継続している被験者

2）移植後 100 日目以降も継続投与を希望する被験者

3）治験責任医師等が移植後 100 日目以降も継続投与が必要と判断した被験者

2.除外基準

1）安全性確保及び評価上の観点からの基準

（1）治験責任医師等が予防的投与試験（Protocol No.FJ-506E-BT01）症例組み入れ時の除外基準を目安としてMR4カプセルの継続投与を行うことは安全性上問題があると判断した被験者

（2）妊娠あるいは授乳中の女性及び治験期間中に妊娠希望のある女性
2）その他，治験責任医師等が対象として不適当と判断した被験者

**用量及び投与方法**：

原則として予防的投与試験終了時と同量を投与開始時の用量として 1 日 1 回朝に経口投与する。

用量は，臨床実態にあわせて，また，全血中タクロリムス濃度（トラフレベル）及び s-Cr をみて適宜増減可能とする。トラフレベルは 20ng/mL 以下とし，s-Cr が投与前の 25%以上上昇した場合には，本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮する。

**治験薬のロット番号**：

| | |
|---|---|
| MR4 カプセル 0.5mg | 702042K |
| MR4 カプセル 1mg | 701442K |
| MR4 カプセル 5mg | 701642K |

**併用する免疫抑制剤**：

治験薬投与期間中に使用されたすべての薬剤・療法（生理食塩液等の溶解補助剤は除く）について，その薬剤・療法名，投与経路，投与期間，併用理由を調査する。（免疫抑制効果のある薬剤についてのみ，用量も調査する。）

・基礎免疫抑制剤としてのステロイド，メトトレキサートについては，臨床実態にあわせて併用可とする。
・GVHD 発現による追加免疫抑制に関しては，臨床実態にあわせて併用可とするが，over immunosuppression とならないように細心の注意を払う。
・治験開始前より実施している合併症に対する治療は，可能な限り内容を変更せず継続し，適格性調査期間より種類の変更及び新たな併用は行わない。やむを得ず，変更を行った場合はその内容（薬剤・療法名，投与経路，投与期間，併用理由）を症例報告書に記入する。
・GVHD 発現時や治験期間中に新たに発現した有害事象に対する治療を行った場合は，その内容（薬剤・療法名，投与経路，投与期間，併用理由）を症例報告書に記入する。

**治験実施計画書で規定された治験薬投与期間**：

MR4 カプセルの継続投与が不要と判断された時点までとし，最長移植後 1 年間（52 週間）

**評価基準**：

1.安全性
1）有害事象の程度

以下の 3 段階で判定

| 程度 | 判定基準 |
|---|---|
| 1. 軽度 | 日常生活に支障がない程度 |
| 2. 中等度 | 日常生活に支障を来す程度 |
| 3. 高度 | 日常生活を困難にする程度 |

2）有害事象の重篤度

以下で判定

（1）重篤ではない

（2）重篤

①死亡

②死亡につながるおそれのあるもの

③治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの

④障害

⑤障害につながるおそれのあるもの

⑥①から⑤に準じて重篤であるもの

⑦後世代における先天性の疾病又は異常

3）有害事象と治験薬との関連性

以下の 4 段階で判定

1．あり　2．多分あり　3．可能性あり　4．なし

2.有効性

治験終了時（投与中止した場合は投与中止時）に以下の項目を評価する。

・慢性 GVHD の有無

・急性 GVHD の有無・程度

・拒絶日

・原疾患の再発

・被験者の生存

**統計手法**：

1.安全性

有害事象（随伴症状，臨床検査値等異常変動）及び副作用について発現率を計算した。また，臨床検査について各時点の推移を示した。

2.有効性

各評価項目については，データの性質に応じて，要約統計量，発現率及び Kaplan-Meier 法による累積発現率などを計算した。

3.全血中タクロリムス濃度（トラフレベル）
　トラフレベルについて各時点の推移を示した

### (1) 被験者の内訳

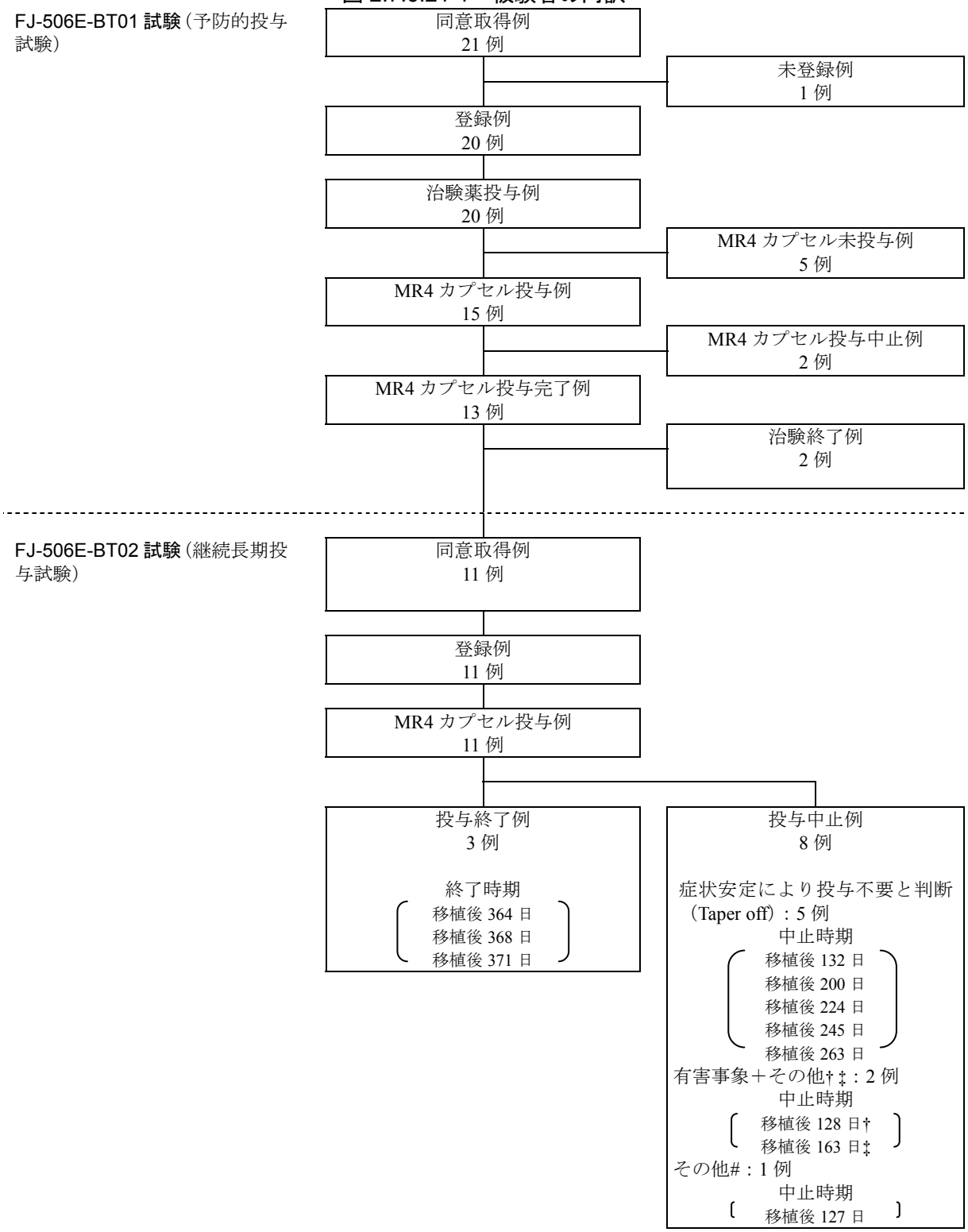
本中間評価における症例構成を**図 2.7.6.21-1** に示した。

**FJ-506E-BT01 試験**（予防的投与試験）では，登録された 20 例に治験薬（FK506 注射液又は MR4 カプセル）が投与され，うち 15 例で MR4 カプセルが投与された。MR4 カプセルが投与された 15 例のうち，13 例が **FJ-506E-BT01 試験**の投与（移植後 14 週まで）を完了し，その時点で治験を終了した 2 例を除く 11 例が **FJ-506E-BT02 試験**に登録された。

**FJ-506E-BT02 試験**では登録された 11 例全例で MR4 カプセルが投与された。11 例中 3 例では規定の最長投与期間である移植後 1 年の投与を終了し，8 例では移植後 1 年以内に中止された。

中止された 8 例の中止理由の内訳は，「症状の安定により投与不要と判断（Taper off）」が 5 例，「有害事象＋その他」が 2 例，「その他」が 1 例であった。

図 2.7.6.21-1　被験者の内訳




†：トラフレベルを指標として投与量を決定していたが，総投与量が著増していた。その後，腎機能の悪化，薬物動態の検査にて非常に高いピーク値が認められた。これらの理由から継続は不適切と判断した（症例番号 8）
‡：血糖増加，ヘモグロビン $A_{1C}$ 増加のため休薬。休薬期間が 2 週間以上となり中止基準に抵触したため中止（症例番号 1）
#：免疫学的血球減少があると考えステロイド剤へ変更（造血回復が不十分な状態が遷延しており，更なる造血回復を期待してステロイド剤に切り換えた）（症例番号 13）

### （2）人口統計学的特性

被験者の性別は男性 7 例，女性 4 例で，年齢（FJ-506E-BT01 試験の同意取得時）の平均値±SD（最小～最大）は 40.3±10.7 歳（23～53 歳）であった。原疾患は急性骨髄性白血病（AML），骨髄異形成症候群（MDS），悪性リンパ腫（ML）・非ホジキンリンパ腫（NHL）が各 2 例，成人 T 細胞白血病（ATL），慢性骨髄性白血病（CML），慢性好中球性白血病，骨髄線維症，原発性マクログロブリン血症が各 1 例であった（表 2.7.6.21-1）。

ドナーは全例が非血縁者であった。ドナーの年齢の平均値±SD（最小～最大）は 30.7±8.5 歳（21～47 歳）であり，ドナーとレシピエントの性別の組み合わせ（ドナー→レシピエント）は男性→男性 6 例, 女性→男性 1 例, 女性→女性 4 例であった。ABO 血液型は一致 4 例, minor mismatch 5 例 major mismatch 2 例であった。HLA（遺伝子型）は，完全一致 3 例，不一致 5 例，不明 3 例であり，HLA-DRB1 では一致 8 例，不一致 3 例であった（表 2.7.6.21-2）。

**表 2.7.6.21-1　人口統計学的特性**

| 項目 | | 例数 |
|---|---|---|
| 有効性解析対象例数 | | 11 |
| 性別 | 男性 | 7 |
| | 女性 | 4 |
| 年齢（歳）† | 平均値±SD | 40.3±10.7 |
| | 最小～最大 | 23～53 |
| 体重（kg）‡ | 平均値±SD | 52.58±8.76 |
| | 最小～最大 | 38.4～63.2 |
| 原疾患† | AML | 2 |
| | ATL | 1 |
| | CML | 1 |
| | MDS | 2 |
| | 慢性好中球性白血病 | 1 |
| | ML・NHL | 2 |
| | 骨髄線維症 | 1 |
| | 原発性マクログロブリン血症 | 1 |

AML：急性骨髄性白血病，　ATL：成人 T 細胞性白血病，CML：慢性骨髄性白血病，
MDS：骨髄異形成症候群，ML：悪性リンパ腫，NHL：非ホジキンリンパ腫，
†：FJ-506E-BT01 試験開始時のデータ（年齢は同意取得時）
‡：FJ-506E-BT02 試験開始時（移植後 14 週）のデータ

表 2.7.6.21-2　被験者（レシピエント）とドナーの関係及び組織適合性

| 項目 | | 例数 |
|---|---|---|
| 有効性解析対象例数 | | 11 |
| 続柄 | 非血縁者 | 11 |
| | 血縁者 | |
| 性別の組み合わせ（ドナー→レシピエント） | 男性→男性 | 6 |
| | 女性→男性 | 1 |
| | 男性→女性 | |
| | 女性→女性 | 4 |
| ABO 血液型 | 一致 | 4 |
| | minor mismatch | 5 |
| | major mismatch | 2 |
| HLA（遺伝子型） | 完全一致 | 3 |
| | 不一致 | 5 |
| | 不明 | 3 |
| HLA-A | 一致 | 6 |
| | 不一致 | 3 |
| HLA-B | 一致 | 4 |
| | 不一致 | 1 |
| HLA-DRB1 | 一致 | 8 |
| | 不一致 | 3 |

**（3） 治験薬の投与**

治験薬の投与状況

FJ-506E-BT02 試験の有効性解析対象例 11 例を対象として，骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）での治験薬（注射液及び MR4 カプセル）の投与状況一覧を**表 2.7.6.21-3** に，骨髄移植後の全期間での治験薬の投与状況要約を**表 2.7.6.21-4** に示した。

FJ-506E-BT01 試験では，11 例全例で移植前日より注射液の投与が開始され，移植後 24～87 日に MR4 カプセルに切り換えられた。FJ-506E-BT02 試験への移行時には，11 例中 3 例で tapering のため FJ-506E-BT01 試験終了時より低い用量の MR4 カプセルが投与されたが，8 例では FJ-506E-BT01 試験終了時と同用量の MR4 カプセルが投与された。FJ-506E-BT02 試験では注射液が投与された症例はなく，11 例全例で MR4 カプセルのみが投与された。11 例中 3 例では規定の最長投与期間である移植後 1 年の投与を終了し，8 例では移植後 1 年以内に中止された。中止された 8 例のうち，5 例は症状の安定により投与不要と判断された（Taper off）。

治験薬の最終投与日の平均値±SD（最小～最大）は移植後 235.0±96.9 日（移植後 127～371 日），中央値（第 1～第 3 四分位）は移植後 224.0 日（移植後 132.0～364.0 日）であった。骨髄移植後の全期間での MR4 カプセルの投与期間の平均値±SD（最小～最大）は 187.9±87.3 日（57～316 日），中央値（第 1～第 3 四分位）は 200.0 日（94.0～282.0 日）であった。Taper off となった 5 例での taper off 時期の平均値±SD（最小～最大）は移植後 212.8±50.9 日（移植後 132～263 日）であった。

表 2.7.6.21-3　治験薬の投与状況一覧（全期間）

| 症例番号 | 注射液 | | | | MR4 カプセル | | | | 最終投与時期† | 中止・終了理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与時期† | 投与期間（日） | 投与量（mg/日）（mg/kg/日） | | 投与時期† | 投与期間（日） | 投与量（mg/日）（mg/kg/日） | | | |
| | | | 開始時 | 切り換え直前 | | | 切り換え時 | 終了又は中止直前 | | |
| 1 | -1～23 | 25 | 1.7<br>0.029 | 0.7<br>0.012 | 24 ～ 163 | 140 | 3.0<br>0.052 | 2.0<br>0.034 | 163<br>中止 | 有害事象<br>2 週間以上の休薬‡ |
| 3 | -1～75 | 77 | 2.0<br>0.029 | 0.7<br>0.011 | 76 ～ 364 | 289 | 2.0<br>0.031 | 0.5<br>0.009 | 364<br>終了 | 投与期間（最長 1 年）を終了 |
| 5 | -1～33 | 35 | 1.6<br>0.029 | 1.2<br>0.022 | 34 ～ 245 | 212 | 3.5<br>0.063 | 0.5（隔日）<br>0.009（隔日） | 245<br>中止 | 症状の安定により治験薬投与不要と判断（Taper off） |
| 7 | -1～75 | 77 | 1.5<br>0.028 | 0.5<br>0.010 | 76 ～ 132 | 57 | 1.5<br>0.030 | 0.5<br>0.010 | 132<br>中止 | 症状の安定により治験薬投与不要と判断（Taper off）<br>2 週間以上の休薬# |
| 8 | -1～34 | 36 | 1.7<br>0.031 | 1.3<br>0.025 | 35 ～ 128 | 94 | 6.0<br>0.117 | 6.0<br>0.117 | 128<br>中止 | 有害事象<br>その他¶ |
| 10 | -1～39 | 41 | 1.6<br>0.029 | 0.6<br>0.011 | 40 ～ 263 | 224 | 2.0<br>0.036 | 0.5<br>0.010 | 263<br>中止 | 症状の安定により治験薬投与不要と判断（Taper off） |
| 13 | -1～39 | 41 | 1.2<br>0.027 | 0.7<br>0.016 | 40 ～ 127 | 88 | 3.0<br>0.072 | 2.0<br>0.051 | 127<br>中止 | その他 § |
| 14 | -1～35 | 37 | 1.5<br>0.030 | 0.26<br>0.005 | 36 ～ 200 | 165 | 1.5<br>0.029 | 0.5（隔日）<br>0.011（隔日） | 200<br>中止 | 症状の安定により治験薬投与不要と判断（Taper off） |
| 15 | -1～55 | 57 | 1.5<br>0.031 | 1.4<br>0.029 | 56 ～ 371 | 316 | 3.0<br>0.071 | 0.5（隔日）<br>0.009（隔日） | 371<br>終了 | 投与期間（最長 1 年）を終了 |
| 17 | -1～24 | 26 | 1.9<br>0.030 | 1.2<br>0.019 | 25 ～ 224 | 200 | 2.5<br>0.040 | 0.5（隔日）<br>0.008（隔日） | 224<br>中止 | 症状の安定により治験薬投与不要と判断（Taper off） |
| 20 | -1～86 | 88 | 1.8<br>0.026 | 0.34<br>0.005 | 87 ～ 368 | 282 | 1.0<br>0.016 | 1.50<br>0.020 | 368<br>終了 | 投与期間（最長 1 年）を終了 |

†：移植後日数
‡：血糖増加，ヘモグロビン $A_{1C}$ 増加のため休薬。休薬期間が 2 週間以上となり中止基準に抵触したため中止
#：症状安定のため休薬。2 週間休薬しても GVHD のコントロールが可能であったため中止
¶：トラフレベルを指標として投与量を決定していたが，総投与量が著増していた。その後，腎機能の悪化，薬物動態の検査にて非常に高いピーク値が認められた。これらの理由から継続は不適切と判断した
§：免疫学的血球減少があると考えステロイドへ変更した（造血回復が不十分な状態が遷延しており，更なる造血回復を期待してステロイド剤に切り換えた）

表 2.7.6.21-4　治験薬の投与状況要約（全期間）

| | | |
|---|---|---|
| 有効性解析対象例数 | | 11 |
| 最終投与日（移植後日数） | 平均値±SD | 235.0±96.9 |
| | 最小～最大 | 127～371 |
| MR4 カプセルの投与期間（日） | 平均値±SD | 187.9±87.3 |
| | 最小～最大 | 57～316 |
| Taper off の有無 | あり | 5 |
| | なし | 6 |
| Taper off の時期（移植後日数） | 平均値±SD | 212.8±50.9 |
| | 最小～最大 | 132～263 |

治験薬投与中の投与量及びトラフ濃度の推移

FJ-506E-BT02 試験の有効性解析対象例 11 例を対象として，骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）での MR4 カプセルの投与量及び全血中タクロリムス濃度の推移を検討した。骨髄移植後の全期間での MR4 カプセルの投与量推移を**図 2.7.6.21-2** に示した。FJ-506E-BT01 試験での MR4 カプセルの投与量の中央値は，MR4 カプセルの投与例が 2 例と少数例であった移植後 4 週を除いた移植後 6～14 週では 0.045～0.062 mg/kg/日であった。FJ-506E-BT02 試験での MR4 カプセルの投与量の中央値（第 1～第 3 四分位）は，移植後 16 週では 0.040 mg/kg/日（0.032～0.053 mg/kg/日）であり，その後は徐々に低下して，移植後 28 週では 0.019 mg/kg/日（0.005～0.024 mg/kg/日），52 週後では 0.009 mg/kg/日（0.004～0.020 mg/kg/日）であった。

骨髄移植後の全期間での MR4 カプセル投与時の全血中タクロリムス濃度（トラフレベル）推移を**図 2.7.6.21-3** に示した。FJ-506E-BT01 試験での全血中タクロリムス濃度（トラフレベル）の中央値は，MR4 カプセルの投与例が 2 例と少数例であった移植後 4 週を除くと，移植後 7 週に 10.80 ng/mL に上昇した後，移植後 9 週に 5.80 ng/mL まで低下した。移植後 11 週に再び 8.40 ng/mL に上昇し，その後は移植後 14 週にかけて徐々に低下した。移植後 14 週での全血中タクロリムス濃度の中央値は 5.90 ng/mL であった。

FJ-506E-BT02 試験での全血中タクロリムス濃度の中央値は，移植後 16 週では 6.50 ng/mL であり，その後は徐々に低下して，移植後 28 週では 4.40 ng/mL，52 週後では 3.20 ng/mL であった。

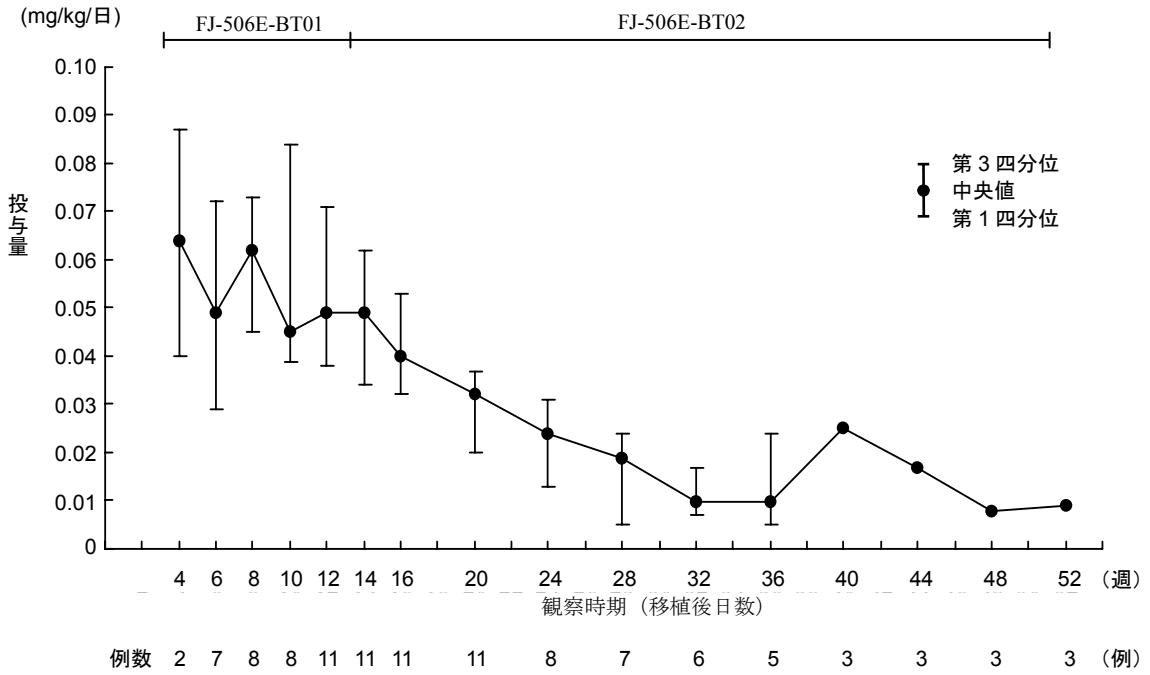



図 2.7.6.21-2　MR4 カプセルの投与量推移（全期間）

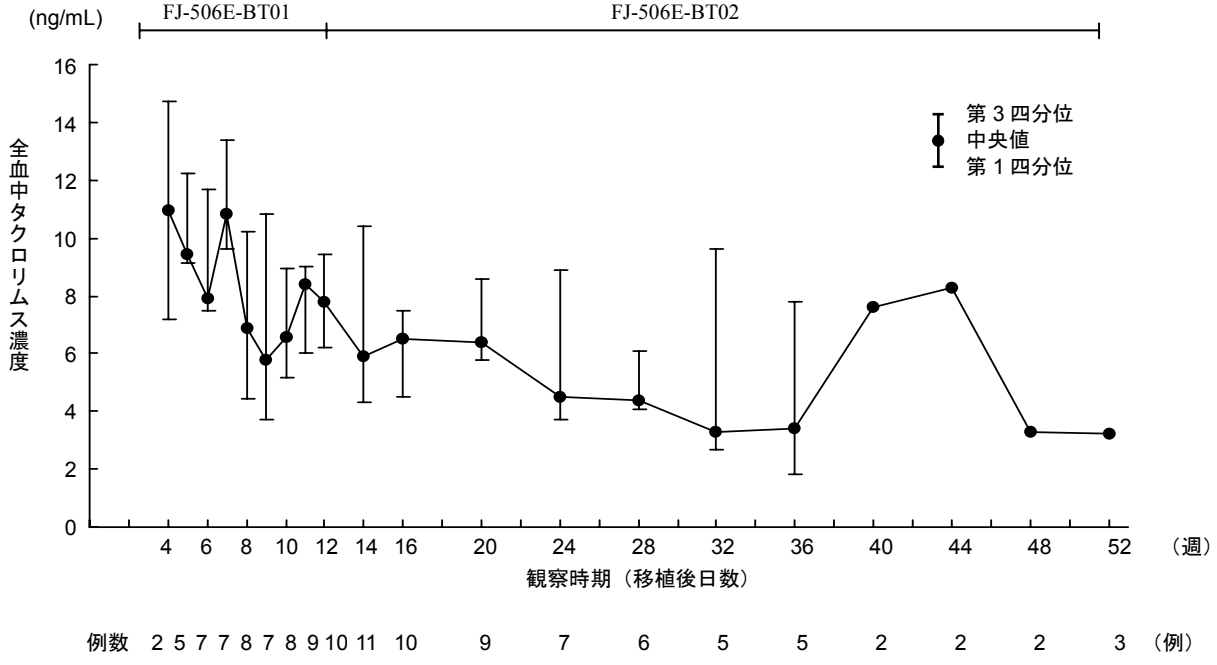



図 2.7.6.21-3　血中タクロリムス濃度（トラフレベル）推移（全期間）

(4) 有効性

1) FJ-506E-BT02 試験期間の成績

急性 GVHD

FJ-506E-BT02 試験期間中には，急性 GVHD は発現しなかった。

慢性 GVHD

FJ-506E-BT02 試験での慢性 GVHD の発現状況の一覧を表 2.7.6.21-5 に示した。慢性 GVHD は 11 例中 5 例に発現した。5 例のうち 4 例の発現回数は 1 回であったが，他の 1 例では 2 回発現し，のべ発現件数は 6 件となった。慢性 GVHD の病型は全身型 4 件，限局型 2 件で，程度は軽度 5 件，中等度 1 件であった。

FJ-506E-BT02 試験で慢性 GVHD が発現した 5 例のうち慢性 GVHD の発現前に急性 GVHD が発現した症例は 4 例であり，そのうち 2 例では急性 GVHD の症状が回復したが，2 例では急性 GVHD の皮膚症状等が回復することなく慢性 GVHD に移行した。また，FJ-506E-BT02 試験で慢性 GVHD が発現した 5 例のうち FJ-506E-BT01 試験で慢性 GVHD が発現した症例は 1 例であり，その慢性 GVHD は移植後 280 日（FJ-506E-BT02 試験での慢性 GVHD 発現 11 日前）に回復した。FJ-506E-BT02 試験での慢性 GVHD の発現時期は移植後 102～302 日（本試験での初回発現時期は移植後 102～291 日）であった。慢性 GVHD に対して 1 件で治験薬の投与量が増量され，3 件でプレドニゾロンが投与され，4 件で免疫抑制剤（全身投与）以外の処置がなされた。転帰は回復 4 件，軽快 2 件であった。

表 2.7.6.21-5　慢性 GVHD の発現状況一覧（FJ-506E-BT02 試験）

| 症例番号 | 被験者（ﾚｼﾋﾟｴﾝﾄ） | ﾄﾞﾅｰ | 組織適合性 | | | | 慢性GVHD‡発現前のGVHD | 慢性 GVHD‡ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 性別 年齢† 原疾患（病期） | 性別 年齢 | ABO 血液型（ﾄﾞﾅｰ→ﾚｼﾋﾟｴﾝﾄ） | HLA（血清型） HLA（遺伝子型） A | B | DR DRB 1 | 急性 GVHD 慢性 GVHD（転帰） | Type／程度 症状 診断根拠／Confidence Level | 発現時期#（転帰） | 処置 治験薬 免疫抑制剤¶ その他 |
| 1 | 男性 3[redacted] 歳 MDS | 女性 4[redacted] 歳 | 一致 | 一致 不一致 | 一致 — | 一致 不一致 | GradeII（回復） なし | 全身型／軽度 小唾液腺あるいは腔粘膜病変 臨床症状／Probable | 114 ～ 247 （回復） | なし なし なし |
| 3 | 男性 5[redacted] 歳 ATL | 男性 4[redacted] 歳 | 一致 | 一致 不一致 | 一致 — | 一致 一致 | GradeIII（回復） 限局型（回復） | 限局型／軽度 局所的皮膚病変 臨床症状／Probable | 291 ～ 350 （回復） | なし なし あり |
| 7 | 男性 2[redacted] 歳 NHL | 男性 3[redacted] 歳 | major mismatch (AB→B) | 一致 — | 一致 不一致 | 一致 不一致 | GradeII （不変部位あり） なし | 全身型／軽度 全身的皮膚病変 臨床症状／Probable | 107 ～ 261 （回復） | なし なし あり |
| 15 | 男性 2[redacted] 歳 慢性好中球性白血病 | 男性 2[redacted] 歳 | minor mismatch (A→AB) | 一致 一致 | 一致 一致 | 一致 一致 | なし なし | 全身型／中等度 全身的皮膚病変 肝機能障害 小唾液腺あるいは腔粘膜病変 消化器症状 臨床症状／Probable | 104 ～ 183 （回復） | なし あり (PSL) あり |
| | | | | | | | | 限局型／軽度 肝機能障害 臨床症状／Possible | 302 ～ 428 （軽快） | 増量 あり (PSL) なし |
| 20 | 男性 4[redacted] 歳 AML （第 1 寛解期） | 男性 2[redacted] 歳 | minor mismatch (A→AB) | 一致 — | 一致 — | — 不一致 | GradeII （不変部位あり） なし | 全身型／軽度 局所的皮膚病変 眼病変 口腔病変 臨床症状／Probable | 102 ～ 397 （軽快） | なし あり (PSL) あり |

PSL：プレドニゾロン

†：FJ-506E-BT01 試験開始時のデータ，‡：FJ-506E-BT02 試験開始時のデータ

#：移植後日数，¶：全身投与

移植骨髄の拒絶

FJ-506E-BT02 試験では，評価例 9 例全例で移植骨髄の拒絶は発現しなかった。

原疾患の再発

FJ-506E-BT02 試験では，評価例 9 例全例で原疾患の再発はなかった。

被験者の生存

FJ-506E-BT02 試験では，評価例 9 例全例において死亡例はなかった。

無病生存

FJ-506E-BT02 試験では，評価例 9 例全例が無病生存であった。

2） 骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）の成績

慢性 GVHD

骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）での慢性 GVHD の発現曲線を図 2.7.6.21-4 に，累積発現率を表 2.7.6.21-6 に示した。

慢性 GVHD は 15 例中 6 例に発現した。6 例のうち 4 例の発現回数は 1 回であったが，2 例では 2 回発現し，うち 1 例では移植後 100 日以前と移植後 101 日以降に各 1 回，もう 1 例では移植後 101 日以降に 2 回発現した。慢性 GVHD の初回発現が移植後 100 日以前の症例は 2 例（移植後 66 日，70 日に発現），移植後 101 日以降の症例は 4 例（移植後 102 日，104 日，107 日，114 日に発現）であった。慢性 GVHD の初回発現時期の平均値±SD（最小～最大）は移植後 93.8±20.5 日（66～114 日），中央値は移植後 103.0 日であった。慢性 GVHD が発現しなかった症例の最終評価時点は移植後 263 日であり，この最終時点（移植後 263 日）での慢性 GVHD の累積発現率（95%信頼区間）は 51.0%（21.6～80.5%）であった。

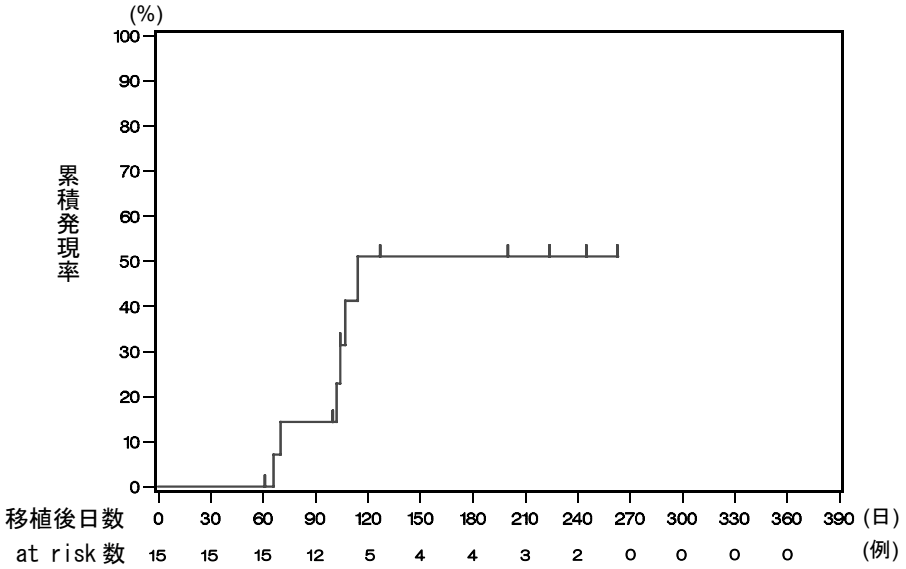



図 2.7.6.21-4 慢性 GVHD の発現曲線（全期間）
（センサー：①死亡例，②中止例（FJ-506E-BT02 非移行例含む），③非発現終了）

表 2.7.6.21-6 慢性 GVHD の累積発現率（全期間）

| 項目 | |
|---|---|
| 有効性解析対象例数 | 15 |
| 発現例数 | 6 |
| 累積発現率†[移植後 263 日] （%） | 51.0 |
| 累積発現率‡の標準誤差 （%） | 15.0 |
| 累積発現率の 95%信頼区間 （%） | 21.6～80.5 |

†：Kaplan-Meier 法，‡：Greenwood の公式

急性 GVHD

骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）での gradeII 以上の急性 GVHD の発現曲線を図 2.7.6.21-5，累積発現率を表 2.7.6.21-7 に，gradeIII 以上の発現曲線を図 2.7.6.21-6，累積発現率を表 2.7.6.21-8 に示した。

GradeII 以上の急性 GVHD は 15 例中 7 例に発現し，そのうち 3 例では gradeIII 以上の重症 GVHD であった。急性 GVHD はいずれも移植後 100 日以前に発現した。GradeII 以上の急性 GVHD が発現しなかった症例の最終評価時点は移植後 371 日であり，この最終評価時点（移植後 371 日）での gradeII 以上の急性 GVHD の累積発現率（95%信頼区間）は 46.7%（21.4～71.9%）であった。また，gradeIII 以上の急性 GVHD が発現しなかった症例の最終評価時点も移植後 371 日であり，この最終評価時点（移植後 371 日）での gradeIII 以上の急性 GVHD の累積発現率（95%信頼区間）は 20.0%（0.0～40.2%）であった。

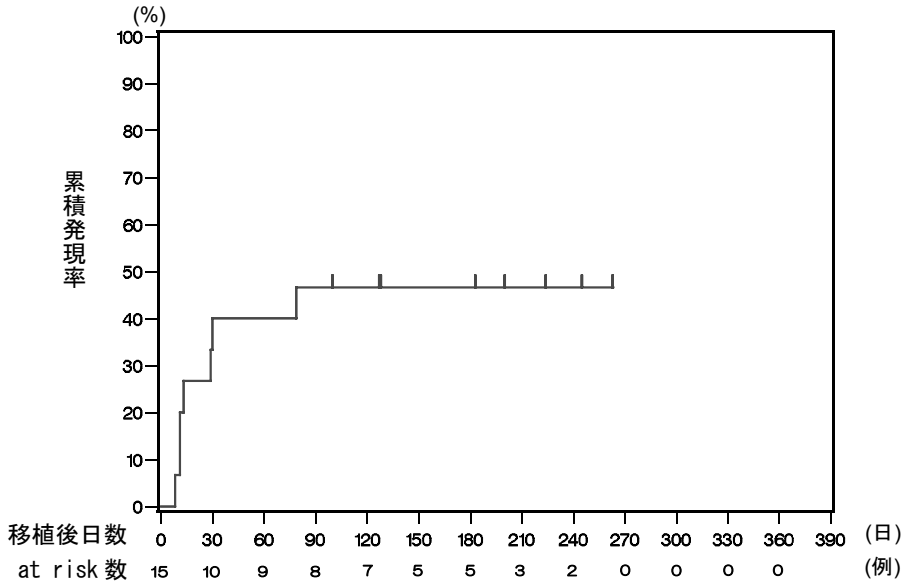



図 2.7.6.21-5　GradeII 以上の急性 GVHD の発現曲線（全期間）
（センサー：①死亡例，②中止例（FJ-506E-BT02 非移行例含む），
③非発現終了）

表 2.7.6.21-7　GradeII 以上の急性 GVHD の累積発現率（全期間）

| 項目 | |
|---|---|
| 有効性解析対象例数 | 15 |
| 発現例数 | 7 |
| 累積発現率[移植後 371 日]† （%） | 46.7 |
| 累積発現率の標準誤差‡ （%） | 12.9 |
| 累積発現率の 95%信頼区間 （%） | 21.4～71.9 |

†：Kaplan-Meier 法，‡：Greenwood の公式

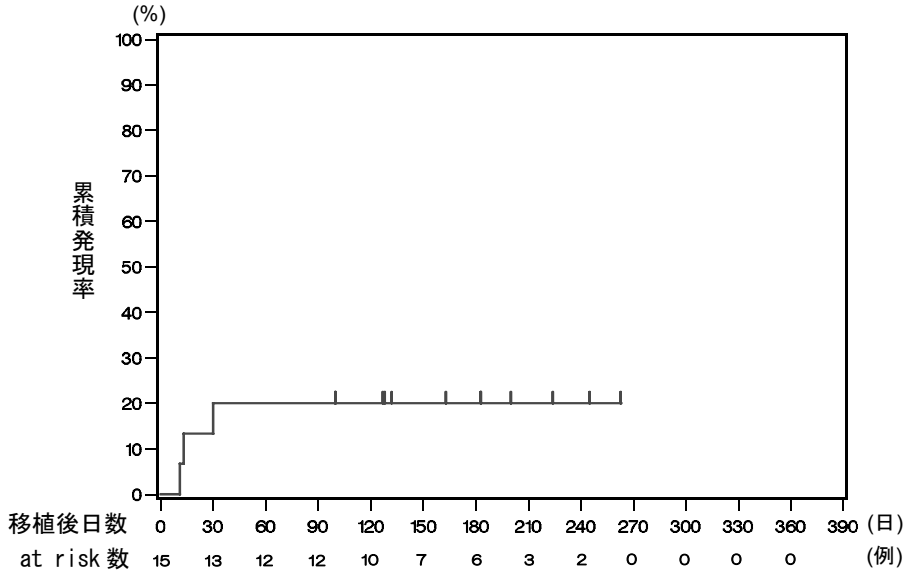



図 2.7.6.21-6　GradeIII 以上の急性 GVHD の発現曲線（全期間）
（センサー：①死亡例，②中止例（FJ-506E-BT02 非移行列含む），
③非発現終了）

表 2.7.6.21-8　GradeIII 以上の急性 GVHD の累積発現率（全期間）

| 項目 | |
|---|---|
| 有効性解析対象例数 | 15 |
| 発現例数 | 3 |
| 累積発現率†［移植後 371 日］　(%) | 20.0 |
| 累積発現率‡の標準誤差　(%) | 10.3 |
| 累積発現率の 95%信頼区間　(%) | 0.0～40.2 |

†：Kaplan-Meier 法，‡：Greenwood の公式

移植骨髄の拒絶

骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）では，移植骨髄の拒絶は発現しなかった。

原疾患の再発

骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）では，原疾患の再発はなかった。

被験者の生存

骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）での生存曲線を**図 2.7.6.21-7** に，累積生存率を**表 2.7.6.21-9** に示した。死亡例は 15 例中 1 例であり，移植後の全身状態の悪化による多臓器不全のため移植後 61 日に死亡した。生存例の最終評価時点は移植後 371 日であり，この最終時点（移植後 371 日）での累積生存率（95%信頼区間）は 93.3%（80.7～100.0%）であった。

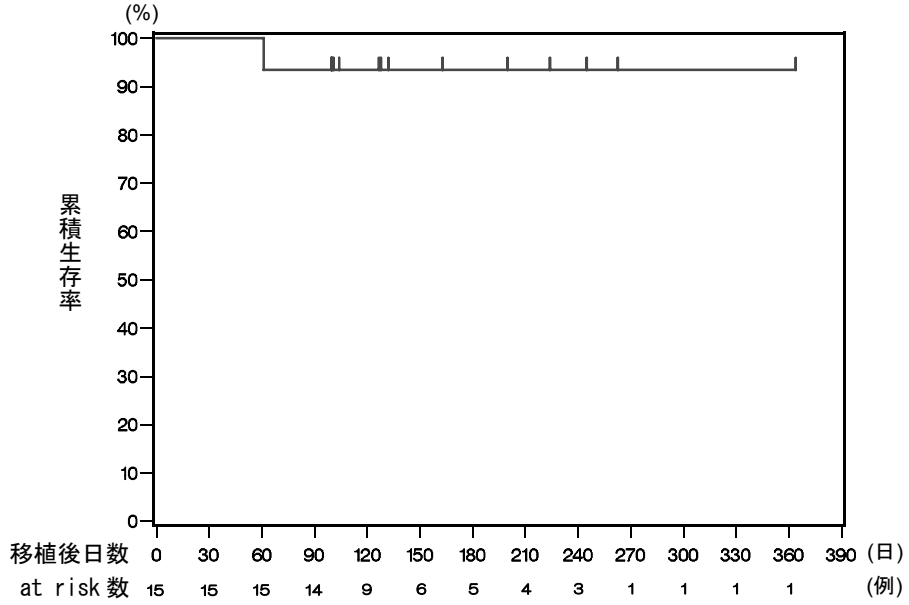



**図 2.7.6.21-7　生存曲線（全期間）**
**（センサー：①中止例（FJ-506E-BT02 非移行例含む），②生存終了）**

**表 2.7.6.21-9　累積生存率（全期間）**

| 項目 | |
|---|---|
| 有効性解析対象例数 | 15 |
| 死亡例数 | 1 |
| 累積生存率†[移植後 371 日]　(%) | 93.3 |
| 累積生存率‡の標準誤差　(%) | 6.4 |
| 累積生存率の 95%信頼区間　(%) | 80.7～100.0 |

†：Kaplan-Meier 法，‡：Greenwood の公式

被験者の無病生存

骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）では原疾患の再発はなく，生存例は全例が無病生存であったことから，累積生存率と同様に最終時点（移植後 371 日）での累積無病生存率（95%信頼区間）は 93.3%（80.7～100.0%）であった。

(5) 安全性

1) 有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を**表 2.7.6.21-10** に示した。有害事象は 11 例中 11 例に 62 件発現し，そのうち，副作用は 9 例に 33 件発現した。

**表 2.7.6.21-10 有害事象の発現状況**

| 因果関係分類 | | 全事象 | 副作用 |
|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例 | | 11 例 | 11 例 |
| 有害事象 | | 11 例／62 件 | 9 例／33 件 |
| 症状分類 | 随伴症状（感染症以外） | 9 例／23 件 | 4 例／ 7 件 |
| | 感染症 | 5 例／13 件 | 4 例／ 8 件 |
| | 臨床検査値異常変動 | 8 例／26 件 | 8 例／18 件 |

発現例数／発現件数

2) 有害事象の詳細

随伴症状（感染症以外）

FJ-506E-BT02 **試験**での随伴症状（感染症以外）の発現状況を**表 2.7.6.21-11** に示した。

随伴症状（感染症以外）は 11 例中 9 例に 23 件発現した。複数例に発現した事象は，下痢が 3 例，乾性角結膜炎が 2 例であった。随伴症状（感染症以外）のうち副作用は 4 例に 7 件発現し，その内訳は乾性角結膜炎，浮腫，小脳出血，感覚減退，振戦，水腎症，皮脂欠乏性湿疹が各 1 例であった。随伴症状（感染症以外）の程度は，発熱が中等度，小脳出血が高度であったが，多くは軽度であり，治験薬の投与中止に至った症例はなかった。

参考として，FJ-506E-BT02 **試験**の安全性解析対象例にみられた随伴症状（感染症以外）の発現状況を移植後時期別[FJ-506E-BT01 **試験**又は FJ-506E-BT02 **試験**の別]に列記し，全事象を**表 2.7.6.21-12** に，副作用を**表 2.7.6.21-13** に示した。

随伴症状（感染症以外）の多くは移植後 14 週までの FJ-506E-BT01 **試験**で発現した。FJ-506E-BT01 **試験**では発現せず FJ-506E-BT02 **試験**で新たに発現した事象は，クッシング様，凍瘡，角膜びらん，背部痛，小脳出血，水腎症，乳汁漏出症，咳嗽，湿疹，皮脂欠乏性湿疹であった。これらの発現例数はいずれも 1 例であり，小脳出血は高度であったが，他は軽度であった。これら以外に，FJ-506E-BT01 **試験**に比べて FJ-506E-BT02 **試験**で発現例数が増加した事象は，乾性角結膜炎及び下痢であった。FJ-506E-BT02 **試験**で発現した乾性角結膜炎の 2 例のうち 1 例は FJ-506E-BT01 **試験**でも発現しており，FJ-506E-BT02 **試験**で新たに発現した症例は 1 例であった。また，FJ-506E-BT02 **試験**で発現した下痢 3 例のうち 1 例は FJ-506E-BT01 **試験**でも発現しており，FJ-506E-BT02 **試験**で新たに発現した症例は 2 例であった。

表 2.7.6.21-11　随伴症状（感染症以外）の発現状況（FJ-506E-BT02 試験）

| 因果関係分類 | | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | | 11 例 | | | | | 11 例 | | | | |
| 発現件数 | | 23 件 | | | | | 7 件 | | | | |
| 発現例数 | | 9 例 | | | | | 4 例 | | | | |
| 投与中止例数 | | 0 例 | | | | | 0 例 | | | | |
| 器官別大分類 | 症状（基本語） | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| 血液及びリンパ系障害 | 出血傾向 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 内分泌障害 | クッシング様 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 眼障害 | 乾性角結膜炎 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| 胃腸障害 | 便秘 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 下痢 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| 全身障害及び投与局所様態 | 浮腫 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| | 発熱 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| 傷害，中毒及び処置合併症 | 凍瘡 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 角膜びらん | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 臨床検査 | 体重増加 | 1 | | | | 1 | | | | | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 背部痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 神経系障害 | 小脳出血 | 1 | | | 1 | | 1 | | | 1 | |
| | 感覚減退 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| | 振戦 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| 腎及び尿路障害 | 水腎症 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| 生殖系及び乳房障害 | 乳汁漏出症 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 | 咳嗽 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 湿疹 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 皮脂欠乏性湿疹 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| | 発疹 | 1 | 1 | | | | | | | | |

表 2.7.6.21-12　随伴症状（感染症以外）の時期別発現状況－全事象

| 発現時期 | | FJ-506E-BT01 試験（予防的投与試験） | | | | | FJ-506E-BT02 試験（継続長期投与試験） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | | 11 例 | | | | | 11 例 | | | | |
| 発現件数 | | 81 件 | | | | | 18 件 | | | | |
| 発現例数 | | 11 例 | | | | | 8 例 | | | | |
| 投与中止例数 | | 0 例 | | | | | 0 例 | | | | |
| 器官別大分類 | 症状（基本語） | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| 血液及びリンパ系障害 | 貧血 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 出血傾向 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| 耳及び迷路障害 | メニエール病 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| 内分泌障害 | クッシング様 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| 眼障害 | 結膜出血 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 結膜炎 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 眼瞼紅斑 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 眼痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 乾性角結膜炎 | 1 | 1 | | | | 2 | 2 | | | |
| 胃腸障害 | 腹痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 便秘 | 4 | 4 | | | | 1 | 1 | | | |
| | 下痢 | 2 | 2 | | | | 3 | 3 | | | |
| | 胃炎 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| | 悪心 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 肛門周囲痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 歯の知覚過敏 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 全身障害及び投与局所様態 | 注射部位紅斑 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| | 倦怠感 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 浮腫 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| | 疼痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 発熱 | 4 | 3 | 1 | | | 1 | | 1 | | |
| | 口渇 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 感染症及び寄生虫症 | 毛包炎 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 傷害，中毒及び処置合併症 | 凍瘡 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| | 角膜びらん | | | | | | 1 | 1 | | | |
| | 硬膜下血腫 | 1 | 1 | | | | | | | | |

表 2.7.6.21-12　随伴症状（感染症以外）の時期別発現状況－全事象（つづき）

| 発現時期 | | FJ-506E-BT01 試験（予防的投与試験） | | | | | FJ-506E-BT02 試験（継続長期投与試験） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | | 11 例 | | | | | 11 例 | | | | |
| 器官別大分類（SOC） | 症状（PT） | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| 臨床検査 | 血圧上昇 | 3 | 1 | 2 | | | | | | | |
| | 体重減少 | 2 | | | | 2 | | | | | |
| | 体重増加 | 4 | | | | 4 | 1 | | | | 1 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| | 背部痛 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| | 骨痛 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| | 筋痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 四肢痛 | 3 | 2 | 1 | | | | | | | |
| 神経系障害 | 小脳出血 | | | | | | 1 | | | 1 | |
| | 意識レベルの低下 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 浮動性めまい | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 味覚異常 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 頭痛 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| | 感覚減退 | 4 | 3 | 1 | | | 1 | 1 | | | |
| | 錯感覚 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| | 振戦 | 3 | 2 | 1 | | | 1 | 1 | | | |
| 精神障害 | 不眠症 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| 腎及び尿路障害 | 水腎症 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| 生殖系及び乳房障害 | 乳汁漏出症 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 | 咳嗽 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| | 鼻出血 | 3 | 3 | | | | | | | | |
| | しゃっくり | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 胸水 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 湿疹 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| | 皮脂欠乏性湿疹 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| | 発疹 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| | 丘疹 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 蕁麻疹 | 3 | 3 | | | | | | | | |

[　]：症例番号
SOC：system organ class，PT：preferred term

表 2.7.6.21-13　随伴症状（感染症以外）の時期別発現状況－副作用

| 発現時期 | | FJ-506E-BT01 試験（予防的投与試験） | | | | | FJ-506E-BT02 試験（継続長期投与試験） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | | 11 例 | | | | | 11 例 | | | | |
| 発現件数 | | 27 件 | | | | | 7 件 | | | | |
| 発現例数 | | 9 例 | | | | | 4 例 | | | | |
| 投与中止例数 | | 0 例 | | | | | 0 例 | | | | |
| 器官別大分類（SOC） | 症状（PT） | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| 眼障害 | 乾性角結膜炎 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| 胃腸障害 | 胃炎 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 全身障害及び投与局所様態 | 浮腫 | 2 | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| | 疼痛 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 発熱 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| 臨床検査 | 血圧上昇 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| | 体重減少 | 1 | | | | 1 | | | | | |
| | 体重増加 | 3 | | | | 3 | | | | | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 四肢痛 | 2 | 1 | 1 | | | | | | | |
| 神経系障害 | 小脳出血 | | | | | | 1 | | | 1 | |
| | 味覚異常 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| | 頭痛 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| | 感覚減退 | 3 | 2 | 1 | | | 1 | 1 | | | |
| | 錯感覚 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| | 振戦 | 3 | 2 | 1 | | | 1 | 1 | | | |
| 腎及び尿路障害 | 水腎症 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 | 胸水 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 皮脂欠乏性湿疹 | | | | | | 1 | 1 | | | |
| | 発疹 | 1 | 1 | | | | | | | | |

[　]：症例番号
SOC：system organ class，PT：preferred term

感染症

FJ-506E-BT02 試験での感染症の発現状況を表 2.7.6.21-14 に示した。

感染症は 11 例中 5 例に 13 件発現した。複数例に発現した事象は，鼻咽頭炎，発熱が各 2 例であった。感染症のうち副作用は 4 例に 8 件発現し，その内訳は細菌性髄膜炎，鼻咽頭炎，上気道感染，急性気管支炎，肺炎，帯状疱疹，点状角膜炎，発熱が各 1 例であった。感染症の程度は，肺炎（2 件中 1 件），単純ヘルペス，発熱（3 件中 1 件）が中等度，細菌性髄膜炎，帯状疱疹が高度であったが，多くは軽度であり，治験薬の投与中止に至った症例はなかった。

参考として，FJ-506E-BT02 試験の安全性解析対象例にみられた感染症の発現状況をプロトコル別（FJ-506E-BT01 試験又は FJ-506E-BT02 試験の別）に列記し，全事象を表 2.7.6.21-15 に，副作用を表 2.7.6.21-16 に示した。

感染症の多くは移植後 14 週までの FJ-506E-BT01 試験で発現した。FJ-506E-BT01 試験では発現せず FJ-506E-BT02 試験で新たに発現した事象は，細菌性髄膜炎，上気道感染，急性気管支炎，点状角膜炎，角膜びらんであった。これらの発現例数はいずれも 1 例であり，細菌性髄膜炎は高度であったが，他は軽度であった。これら以外に，FJ-506E-BT01 試験に比べて FJ-506E-BT02 試験で発現例数が増加した事象は鼻咽頭炎であった。FJ-506E-BT02 試験で発現した鼻咽頭炎の 2 例のうち 1 例は FJ-506E-BT01 試験でも発現しており，FJ-506E-BT02 試験で新たに発現した症例は 1 例であった。感染症のうち副作用でも同様に，多くは FJ-506E-BT01 試験で発現した。副作用のうち，FJ-506E-BT01 試験では発現せず FJ-506E-BT02 試験で新たに発現した事象は，細菌性髄膜炎，上気道感染，急性気管支炎，点状角膜炎であった。これら以外に，FJ-506E-BT01 試験に比べて FJ-506E-BT02 試験で発現例数が増加した事象はなかった。

表 2.7.6.21-14　感染症の発現状況（FJ-506E-BT02 試験）

| 因果関係分類 | | 全事象 | | | | 副作用 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | | 11 例 | | | | 11 例 | | | |
| 発現件数 | | 13 件 | | | | 8 件 | | | |
| 発現例数 | | 5 例 | | | | 4 例 | | | |
| 投与中止例数 | | 0 例 | | | | 0 例 | | | |
| 器官別大分類（SOC） | 症状（PT） | 発現例数 | 程度分類 | | | 発現例数 | 程度分類 | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 感染症及び寄生虫症 | 細菌性髄膜炎 | 1 | | | 1 | 1 | | | 1 |
| | 鼻咽頭炎 | 2 | 2 | | | 1 | 1 | | |
| | 咽頭炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| | 急性気管支炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| | 上気道感染 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| | 肺炎 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | |
| | 単純ヘルペス | 1 | | 1 | | | | | |
| | 帯状疱疹 | 1 | | | 1 | 1 | | | 1 |
| 眼障害 | 点状角膜炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| 傷害, 中毒及び処置合併症 | 角膜びらん | 1 | 1 | | | | | | |
| 全身障害及び投与局所様態 | 発熱 | 2 | 2 | 1 | | 1 | 1 | 1 | |

[　]：症例番号
SOC：system organ class，PT：preferred term

表 2.7.6.21-15　感染症の時期別発現状況－全事象

| 発現時期 | | FJ-506E-BT01 試験（予防的投与試験） | | | | FJ-506E-BT02 試験（継続長期投与試験） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | | 11 例 | | | | 11 例 | | | |
| 発現件数 | | 33 件 | | | | 13 件 | | | |
| 発現例数 | | 11 例 | | | | 5 例 | | | |
| 投与中止例数 | | 0 例 | | | | 0 例 | | | |
| 器官別大分類 | 症状（基本語） | 発現例数 | 程度分類 | | | 発現例数 | 程度分類 | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 感染症及び寄生虫症 | 細菌性髄膜炎 | | | | | 1 | | | 1 |
| | 鼻咽頭炎 | 1 | 1 | | | 2 | 2 | | |
| | 咽頭炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| | 上気道感染 | | | | | 1 | 1 | | |
| | 急性気管支炎 | | | | | 1 | 1 | | |
| | 肺炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | |
| | 真菌性肺炎 | 1 | | 1 | | | | | |
| | 歯髄炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| | サイトメガロウイルス性腸炎 | 1 | | 1 | | | | | |
| | 毛包炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| | 単純ヘルペス | 1 | 1 | | | 1 | | 1 | |
| | 帯状疱疹 | 3 | 2 | 1 | | 1 | | | 1 |
| | サイトメガロウイルス感染 | 5 | 4 | 1 | | | | | |
| 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 | 上気道の炎症 | 2 | 2 | | | | | | |
| 眼障害 | 点状角膜炎 | | | | | 1 | 1 | | |
| 傷害，中毒及び処置合併症 | 角膜びらん | | | | | 1 | 1 | | |
| 腎及び尿路障害 | 出血性膀胱炎 | 1 | | 1 | | | | | |
| 全身障害及び投与局所様態 | 発熱 | 9 | 6 | 4 | | 2 | 2 | 1 | |
| 臨床検査 | サイトメガロウイルス抗原陽性 | 4 | 4 | | | | | | |
| | ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性 | 1 | 1 | | | | | | |

表 2.7.6.21-16　感染症の時期別発現状況－副作用

| 発現時期 | | FJ-506E-BT01 試験（予防的投与試験） | | | | FJ-506E-BT02 試験（継続長期投与試験） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | | 11 例 | | | | 11 例 | | | |
| 発現件数 | | 25 件 | | | | 8 件 | | | |
| 発現例数 | | 11 例 | | | | 4 例 | | | |
| 投与中止例数 | | 0 例 | | | | 0 例 | | | |
| 器官別大分類 | 症状（基本語） | 発現例数 | 程度分類 | | | 発現例数 | 程度分類 | | |
| | | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 感染症及び寄生虫症 | 細菌性髄膜炎 | | | | | 1 | | | 1 |
| | 鼻咽頭炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| | 上気道感染 | | | | | 1 | 1 | | |
| | 急性気管支炎 | | | | | 1 | 1 | | |
| | 肺炎 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | |
| | 真菌性肺炎 | 1 | | 1 | | | | | |
| | 歯髄炎 | 1 | 1 | | | | | | |
| | サイトメガロウイルス性腸炎 | 1 | | 1 | | | | | |
| | 単純ヘルペス | 1 | 1 | | | | | | |
| | 帯状疱疹 | 3 | 2 | 1 | | 1 | | | 1 |
| | サイトメガロウイルス感染 | 4 | 4 | | | | | | |
| 呼吸器, 胸郭及び縦隔障害 | 上気道の炎症 | 2 | 2 | | | | | | |
| 眼障害 | 点状角膜炎 | | | | | 1 | 1 | | |
| 腎及び尿路障害 | 出血性膀胱炎 | 1 | | 1 | | | | | |
| 全身障害及び投与局所様態 | 発熱 | 5 | 5 | 1 | | 1 | 1 | 1 | |
| 臨床検査 | サイトメガロウイルス抗原陽性 | 3 | 3 | | | | | | |
| | ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性 | 1 | 1 | | | | | | |

臨床検査値異常変動

FJ-506E-BT02 試験での臨床検査値異常変動の発現状況を表 2.7.6.21-17 に示した。

臨床検査値異常変動は 11 例中 8 例に 26 件発現した。複数例に発現した事象は，血中尿酸増加 4 例，血中 LDH 増加，$\beta_2$ミクログロブリン増加が各 3 例，γ-GTP 増加，血中尿素増加，尿中蛋白陽性が各 2 例であった。臨床検査値異常変動のうち副作用は 8 例に 18 件発現し，その内訳は血中尿酸増加 4 例，$\beta_2$ミクログロブリン増加 3 例，血中 LDH 増加，血中尿素増加，尿中蛋白陽性が各 2 例，グリコヘモグロビン増加，血中トリグリセリド増加，血中カリウム増加，NAG 増加，尿潜血陽性が各 1 例であり，主な事象は腎機能検査値の異常変動であった。臨床検査値異常変動の程度は軽度又は中等度あるいは未判定であり，高度の事象はなかった。しかし，グリコヘモグロビン増加の 1 例では治験薬が休薬され，休薬期間が 2 週間以上となり中止基準に該当したことから中止された。本症例では，血中ブドウ糖増加が FJ-506E-BT01 試験（予防的投与試験）で発現し，血中ブドウ糖増加に対しても FJ-506E-BT02 試験移行後に治験薬の投与が中止された。また，他の 1 例では，血中クレアチニン増加が FJ-506E-BT01 試験で発現し，FJ-506E-BT02 試験移行後に治験薬の投与が中止された（血中クレアチニン増加は FJ-506E-BT01 試験で発現しているため表 2.7.6.21-22 の投与中止例数には含まれていない）。

参考として，FJ-506E-BT02 試験の安全性解析対象例にみられた臨床検査値異常変動の発現状況をプロトコル別（FJ-506E-BT01 試験又は FJ-506E-BT02 試験の別）に列記し，全事象を表 2.7.6.21-18 に，副作用を表 2.7.6.21-19 に示した。

臨床検査値異常変動の多くは移植後 14 週までの FJ-506E-BT01 試験で発現した。FJ-506E-BT01 試験では発現せず FJ-506E-BT02 試験で新たに発現した事象は，血中コレステロール増加であり，発現例数は 1 例であった。これ以外に，FJ-506E-BT01 試験に比べて FJ-506E-BT02 試験で発現例数が増加した事象は，血中尿酸増加であった。FJ-506E-BT02 試験で発現した血中尿酸増加の 4 例のうち 2 例は FJ-506E-BT01 試験でも発現しており，FJ-506E-BT02 試験で新たに発現した症例は 2 例であった。臨床検査値異常変動のうち副作用でも同様に，多くは FJ-506E-BT01 試験で発現した。副作用のうち，FJ-506E-BT01 試験では発現せず FJ-506E-BT02 試験で新たに発現した事象はなかった。FJ-506E-BT01 試験に比べて FJ-506E-BT02 試験で発現例数が増加した事象は血中尿酸増加であり，前述のとおり FJ-506E-BT02 試験で新たに発現した症例は 2 例であった。

## 表 2.7.6.21-17　臨床検査値異常変動の発現状況（FJ-506E-BT02 試験）

| 因果関係分類 | 全事象 | | | | | 副作用 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | 11 例 | | | | | 11 例 | | | | |
| 発現件数 | 26 件 | | | | | 18 件 | | | | |
| 発現例数 | 8 例 | | | | | 8 例 | | | | |
| 投与中止例数 | 1 例 | | | | | 1 例 | | | | |
| 項目（PT） | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| AST 増加 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | |
| ALT 増加 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| 血中 ALP 増加 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| γ-GTP 増加 | 2 | 2 | 1 | | | | | | | |
| 血中 LDH 増加 | 3 | 3 | | | | 2 | 2 | | | |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 血中尿素増加 | 2 | | 2 | | | 2 | | 2 | | |
| 血中尿酸増加 | 4 | | | | 4 | 4 | | | | 4 |
| $\beta_2$ ミクログロブリン増加 | 3 | | | | 3 | 3 | | | | 3 |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | 1 |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | 1 |
| 血中コレステロール増加 | 1 | | | | 1 | | | | | |
| 血中カリウム増加 | 1 | | 1 | | | 1 | | 1 | | |
| 尿中蛋白陽性 | 2 | | 2 | | | 2 | | 2 | | |
| NAG 増加 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | 1 |
| 尿潜血陽性 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | |

基本語の一部を以下のように省略して表示
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ : AST，アラニン・アミノトランスフェラーゼ : ALT，アルカリフォスファターゼ : ALP，
γ-グルタミルトランスフェラーゼ : γ-GTP，乳酸脱水素酵素 : LDH，β-N アセチル D グルコサミニダーゼ : NAG

## 表 2.7.6.21-18　臨床検査値異常変動の時期別発現状況－全事象

| 発現時期 | FJ-506E-BT01 試験（予防的投与試験） | | | | | FJ-506E-BT02 試験（継続長期投与試験） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | 11 例 | | | | | 11 例 | | | | |
| 発現件数 | 94 件 | | | | | 26 件 | | | | |
| 発現例数 | 11 例 | | | | | 8 例 | | | | |
| 投与中止例数 | 2 例（FJ-506E-BT02 試験移行後に中止） | | | | | 1 例 | | | | |
| 項目（PT） | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| AST 増加 | 7 | 3 | 3 | 1 | | 1 | 1 | 1 | | |
| ALT 増加 | 7 | | 6 | 1 | | 1 | | 1 | | |
| 血中 ALP 増加 | 7 | 4 | 3 | | | 1 | 1 | | | |
| γ-GTP 増加 | 8 | 7 | 1 | | | 2 | 2 | 1 | | |
| 血中 LDH 増加 | 9 | 9 | | | | 3 | 3 | | | |
| 血中ビリルビン増加 | 3 | 3 | | | | 1 | 1 | | | |
| 抱合ビリルビン増加 | 2 | | | | 2 | | | | | |
| 総蛋白減少 | 1 | | | | 1 | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 6 | 5 | 1 | | | | | | | |
| 血中尿素増加 | 6 | | 6 | | | 2 | | 2 | | |
| 血中尿酸増加 | 2 | | | | 2 | 4 | | | | 4 |
| $\beta_2$ ミクログロブリン増加 | 10 | | | | 10 | 3 | | | | 3 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 | | 1 | 1 | | | | | | |
| グリコヘモグロビン増加 | 2 | | | | 2 | 1 | | | | 1 |
| 血中トリグリセリド増加 | 4 | | | | 4 | 1 | | | | 1 |
| 血中コレステロール増加 | | | | | | 1 | | | | 1 |
| 血中カリウム増加 | 4 | 2 | 1 | 1 | | 1 | | 1 | | |
| 血中マグネシウム減少 | 5 | | | | 5 | | | | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 3 | | | | 3 | | | | | |
| 尿中蛋白陽性 | 3 | 1 | 2 | | | 2 | | 2 | | |
| NAG 増加 | 3 | | | | 3 | 1 | | | | 1 |
| 尿潜血陽性 | 1 | | 1 | | | 1 | 1 | | | |

基本語の一部を以下のように省略して表示
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ : AST，アラニン・アミノトランスフェラーゼ : ALT，アルカリフォスファターゼ : ALP，
γ-グルタミルトランスフェラーゼ : γ-GTP，乳酸脱水素酵素 : LDH，β-N アセチル D グルコサミニダーゼ : NAG

## 表 2.7.6.21-19　臨床検査値異常変動の時期別発現状況－副作用

| 発現時期 | FJ-506E-BT01 試験（予防的投与試験） | | | | | FJ-506E-BT02 試験（継続長期投与試験） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | 11 例 | | | | | 11 例 | | | | |
| 発現件数 | 65 件 | | | | | 18 件 | | | | |
| 発現例数 | 11 例 | | | | | 8 例 | | | | |
| 投与中止例数 | 2 例（FJ-506E-BT02 試験移行後に中止） | | | | | 1 例 | | | | |
| 項目（基本語） | 発現例数 | 程度分類 | | | | 発現例数 | 程度分類 | | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 判定なし |
| AST 増加 | 1 | | 1 | | | | | | | |
| ALT 増加 | 3 | | 3 | | | | | | | |
| 血中 ALP 増加 | 3 | 1 | 2 | | | | | | | |
| γ -GTP 増加 | 4 | 3 | 1 | | | | | | | |
| 血中 LDH 増加 | 4 | 4 | | | | 2 | 2 | | | |
| 血中ビリルビン増加 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| 抱合ビリルビン増加 | 2 | | | | 2 | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 6 | 5 | 1 | | | | | | | |
| 血中尿素増加 | 5 | | 5 | | | 2 | | 2 | | |
| 血中尿酸増加 | 2 | | | | 2 | 4 | | | | 4 |
| $\beta_2$ ミクログロブリン増加 | 10 | | | | 10 | 3 | | | | 3 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 | | 1 | 1 | | | | | | |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | 1 |
| 血中トリグリセリド増加 | 3 | | | | 3 | 1 | | | | 1 |
| 血中カリウム増加 | 4 | 2 | 1 | 1 | | 1 | | 1 | | |
| 血中マグネシウム減少 | 5 | | | | 5 | | | | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2 | | | | 2 | | | | | |
| 尿中蛋白陽性 | 3 | 1 | 2 | | | 2 | | 2 | | |
| NAG 増加 | 3 | | | | 3 | 1 | | | | 1 |
| 尿潜血陽性 | 1 | | 1 | | | 1 | 1 | | | |

基本語の一部を以下のように省略して表示
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ : AST，アラニン・アミノトランスフェラーゼ : ALT，アルカリフォスファターゼ : ALP，γ-グルタミルトランスフェラーゼ : γ-GTP，乳酸脱水素酵素 : LDH，β-N アセチル D グルコサミニダーゼ : NAG

3） 死亡

死亡例はなかった。

4） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の要約を**表 2.7.6.21-20** に示した。

重篤な有害事象は 3 例に発現し，その内訳は細菌性髄膜炎及び小脳出血 1 例，肺炎 1 例，帯状疱疹 1 例であった。これらの重篤度は，細菌性髄膜炎及び小脳出血が「死亡につながるおそれのあるもの」，肺炎及び帯状疱疹が「治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの」と判定された。細菌性髄膜炎，小脳出血及び肺炎は回復し，帯状疱疹は軽快した。なお，この帯状疱疹発現例では皮膚症状改善後も帯状疱疹後神経痛が持続しており回復に至っていないが，鎮痛剤にてコントロール可能であった。

**表 2.7.6.21-20　重篤な有害事象**

| 症例番号 | 有害事象 | | 重篤度 | 発現日† | 処置 | | 転帰観察日† | 転帰 | 因果関係 | 治験薬最終投与日† | 発現直前の血中濃度（ng/mL）［測定日†］ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 下層語 | 基本語 | | | 治験薬 | その他 | | | | | |
| 13 | 細菌性髄膜炎 | 細菌性髄膜炎 | 死亡につながるおそれ | 130 | 中止 3 日後に発現 | あり | 134 | 回復 | 可能性あり | 127 | － |
| | 小脳出血 | 小脳出血 | 死亡につながるおそれ | 135 | 中止 8 日後に発現 | あり | 308 | 回復 | 可能性あり | | － |
| 15 | 肺炎 | 肺炎 | 入院又は入院期間の延長 | 161 | なし | あり | 170 | 回復 | 可能性あり | 371 | 0.8 [141] |
| 20 | 帯状疱疹 | 帯状疱疹 | 入院又は入院期間の延長 | 203 | なし | あり | 369 | 軽快 | 可能性あり | 368 | 6.7 ［183］ |

1 例の被験者は投与後 204 日に帯状疱疹が発現し，加療目的の入院を必要とする重篤有害事象と判断されたが，打ち切り日以降の発現のため，上記の表に含まれていない。
†：移植後日数　[ ]：本中間評価のデータ固定後の追跡調査結果

5） 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止を要した有害事象の要約を**表 2.7.6.21-21** に示した。

治験薬の投与中止を要した有害事象はグリコヘモグロビン増加 1 例であり，治験薬の投与中止及びグリメピリドの投与により回復した。

なお，グリコヘモグロビン増加により治験薬の投与が中止された症例では，血中ブドウ糖増加が FJ-506E-BT01 **試験**で発現し，血中ブドウ糖増加に対しても FJ-506E-BT02 **試験**移行後に治験薬の投与が中止された。また，他の 1 例では，血中クレアチニン増加が FJ-506E-BT01 **試験**で発現し，FJ-506E-BT02 **試験**移行後に治験薬の投与が中止された。

FJ-506E-BT01 **試験**で発現し，FJ-506E-BT02 **試験**移行後に治験薬の投与中止に至った事象の要約を**表 2.7.6.21-22** に示した。これらはいずれも回復した。

表 2.7.6.21-21　治験薬の投与中止を要した有害事象

| 症例番号 | 有害事象 | | 程度 | 発現日† | 処置 | | 転帰観察日† | 転帰 | 因果関係 | 治験薬最終投与日† | 発現直前の血中濃度（ng/mL）［測定日†］ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 下層語 | 基本語 | | | 治験薬 | その他 | | | | | |
| 1 | ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ $A_{1C}$ 増加 | ｸﾞﾘｺﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ増加 | 判定なし | 142 | 中止 | あり | 247 | 回復 | 可能性あり | 163 | 9.0 [142] |

†：移植後日数

表 2.7.6.21-22　FJ-506E-BT01 試験で発現し FJ-506E-BT02 試験移行後に治験薬の投与中止に至った有害事象

| 症例番号 | 有害事象 | | 程度 | 発現日† | 処置 | | 転帰観察日† | 転帰 | 因果関係 | 治験薬最終投与日† | 発現直前の血中濃度（ng/mL）［測定日†］ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 下層語 | 基本語 | | | 治験薬 | その他 | | | | | |
| 1 | 血糖増加 | 血中ﾌﾞﾄﾞｳ糖増加 | 高度 | 68 | 中止 | あり | 231 | 回復 | 可能性あり | 163 | 6.8 [68] |
| 8 | ｸﾚｱﾁﾆﾝ増加 | 血中ｸﾚｱﾁﾆﾝ増加 | 軽度 | 98 | 減量＋中止 | なし | 122 | 回復 | 多分あり | 128 | 6.4 [88] |

†：移植後日数

6）　臨床検査

臨床検査値の異常変動は有害事象として取り扱ったため，上記の有害事象の記述に含めた。

7）　バイタルサイン

FJ-506E-BT02 試験の安全性解析対象例 11 例を対象として，骨髄移植後の全期間（FJ-506E-BT01 試験及び FJ-506E-BT02 試験）での血圧，体重及び体温の推移を検討した。血圧及び体温の中央値はほぼ安定した推移を示した。体重の中央値は，移植後 8 週から移植後 12 週にかけて徐々に低下したが，FJ-506E-BT02 試験に移行後は徐々に増加した。

**結論：**

MR4 カプセルの骨髄移植患者における FJ-506E-BT01 試験（予防的投与試験）に組み入れられた被験者のうち，移植後 100 日以降も MR4 カプセルの投与が必要と判断された被験者を対象に，MR4 カプセルの長期投与での安全性及び GVHD 予防効果を検討することを目的として，FJ-506E-BT02 試験（継続長期投与試験）を実施した。

その結果，FJ-506E-BT02 試験では新たな急性 GVHD は発現せず，慢性 GVHD は 11 例中 5 例に発現したものの無処置あるいは MR4 カプセルの増量，プレドニゾロン，免疫抑制剤（全身投与）以外の対症療法によりコントロール可能であり，MR4 カプセルは長期投与においても GVHD 予防効果があることが示唆された。また，全例が原疾患を再発することなく生存し，骨髄移植後の良好な予後が期待できると考えられた。

安全性では，副作用の多くは移植後 14 週以内に発現し，MR4 カプセルの長期投与により副作用の発現が増加する傾向はなかった。MR4 カプセルの投与中止に至った副作用はグリコヘモグロビン増加の 1 例であり，グリコヘモグロビン増加は MR4 カプセルの投与中止及びグリメピ

リドの投与により回復した。重篤な有害事象として，細菌性髄膜炎及び小脳出血が 1 例，肺炎が 1 例，帯状疱疹が 1 例発現したが，細菌性髄膜炎，小脳出血及び肺炎は回復し，帯状疱疹は軽快した。なお，この帯状疱疹発現例では皮膚症状改善後も帯状疱疹後神経痛が持続しており回復に至っていないが，鎮痛剤にてコントロール可能であった。副作用のうち，臨床検査値異常変動では回復が確認されていない事象もみられたが，随伴症状（感染症以外）及び感染症では軽快の 1 件（帯状疱疹）以外はすべて回復した。また，FJ-506E-BT02 試験で発現した副作用は，プログラフ®の副作用として既知のものであった。以上より，MR4 カプセルの長期投与の安全性に特に大きな問題はないと判断される。

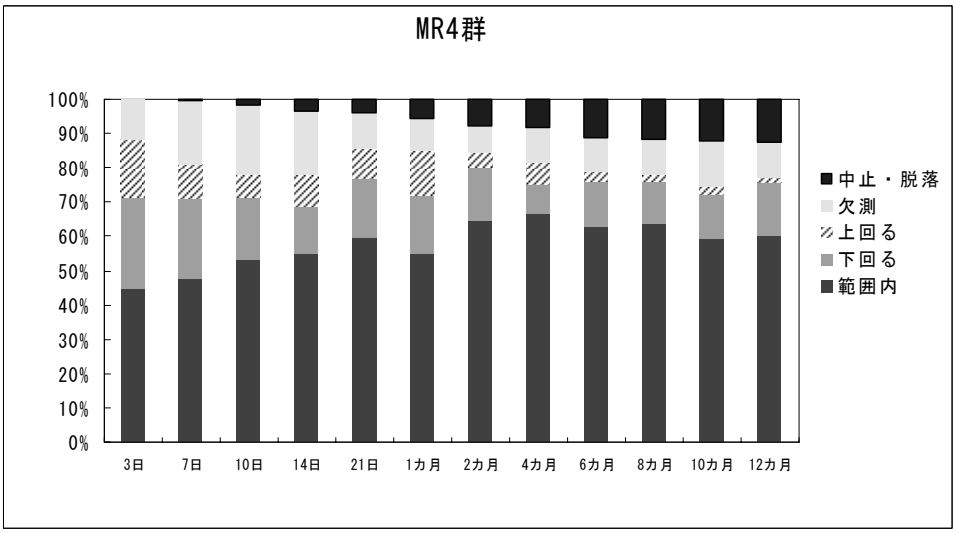
## 2.7.6.22 付録

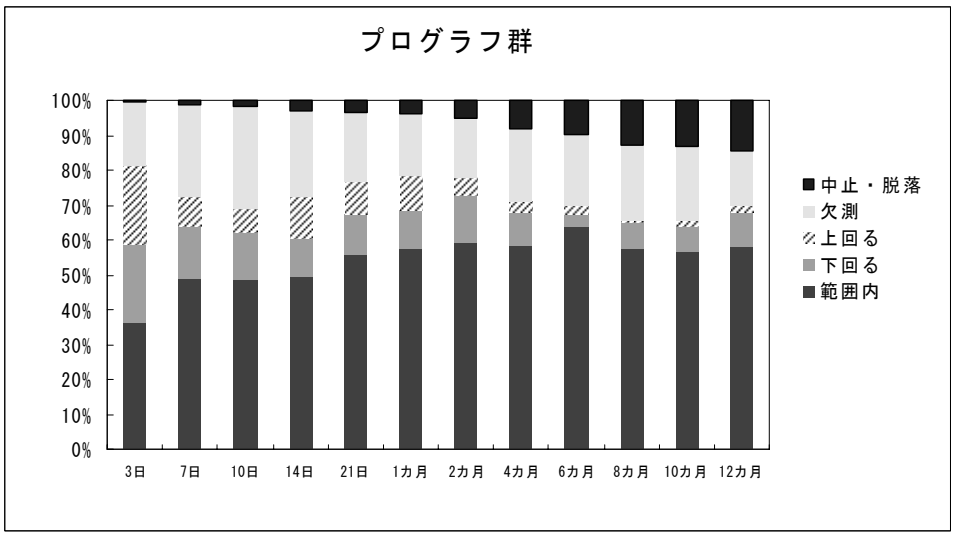
図 2.7.6.22-1　海外第Ⅲ相プライマリー腎移植試験［[redacted]-0-158］における血中トラフ濃度推移

表 2.7.6.22-1　[redacted]-0-158 試験におけるトラフ濃度の分布推移
表 2.7.6.22-2　国内第Ⅱ相腎移植切り換え試験［FJ-506E-KT01］における発現率 3%以上の有害事象
表 2.7.6.22-3　国内第Ⅱ相腎移植切り換え試験［FJ-506E-KT01］における発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-4　海外第Ⅱ相腎移植切り換え試験［[redacted]-0-131］における発現率 3%以上の有害事象
表 2.7.6.22-5　海外第Ⅱ相腎移植切り換え試験［[redacted]-0-131］における発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-6　海外第Ⅱ相肝移植切り換え試験［[redacted]-0-152］における発現率 3%以上の有害事象
表 2.7.6.22-7　海外第Ⅱ相肝移植切り換え試験［[redacted]-0-152］における発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-8　海外第Ⅱ相小児科肝移植切り換え試験［[redacted]-0-160］における発現率 3%以上の有害事象
表 2.7.6.22-9　海外第Ⅱ相小児科肝移植切り換え試験［[redacted]-0-160］における発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-10　海外第Ⅱ相心移植切り換え試験［FG-506-15-02］における発現率 3%以上の有害事象
表 2.7.6.22-11　海外第Ⅱ相心移植切り換え試験［FG-506-15-02］における発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-12　海外第Ⅱ相プライマリー腎移植試験［FG-506E-12-01］における発現率 3%以上の有害事象
表 2.7.6.22-13　海外第Ⅱ相プライマリー腎移植試験［FG-506E-12-01］における発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-14　海外第Ⅱ相プライマリー肝移植試験［FG-506-11-01］における発現率 3%以上の有害事象
表 2.7.6.22-15　海外第Ⅱ相プライマリー肝移植試験［FG-506-11-01］における発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-16　海外第Ⅲ相プライマリー腎移植試験［[redacted]-0-158］における発現率 3%以上の有害事象
表 2.7.6.22-17　海外第Ⅲ相プライマリー腎移植試験［[redacted]-0-158］における 発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-18　国内第Ⅱ相プライマリー骨髄移植試験［FJ-506E-BT01］における発現率 3%以上の有害事象

表 2.7.6.22-19　国内第Ⅱ相プライマリー骨髄移植試験［FJ-506E-BT01］における発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-20　国内第Ⅱ相プライマリー骨髄移植継続試験［FJ-506E-BT02］における発現率 3%以上の有害事象
表 2.7.6.22-21　国内第Ⅱ相プライマリー骨髄移植継続試験［FJ-506E-BT02］における発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象
表 2.7.6.22-22　海外第 I 相単回投与試験（1.5 mg）［[redacted]-0-076］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-23　海外第 I 相単回投与試験（3 mg）［[redacted]-0-077］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-24　海外第 I 相単回投与試験（5 mg）［[redacted]-0-078］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-25　海外第 I 相反復投与試験（2 mg／日）［FG-506-04-21］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-26　海外第 I 相反復投与試験（4 mg／日）［FG-506-04-25］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-27　国内第 I 相単回投与試験（3 mg）［FJ-506E-0001］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-28　国内第 I 相単回投与線形性検討試験［FJ-506E-0002］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-29　海外第 I 相食事の影響検討試験［[redacted]-0-123］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-30　海外第 I 相食事のタイミングの影響検討試験［[redacted]-0-153］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-31　海外第 I 相投与時刻の影響検討試験［[redacted]-0-148］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-32　国内第 II 相腎移植切り換え試験［FJ-506E-KT01］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-33　海外第 II 相腎移植切り換え試験［[redacted]-0-131］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）
表 2.7.6.22-34　海外第 II 相腎移植切り換え試験［FG-506E-12-02］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）
表 2.7.6.22-35　海外第 II 相肝移植切り換え試験［[redacted]-0-152］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）
表 2.7.6.22-36　海外第 II 相小児科肝移植切り換え試験［[redacted]-0-160］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）

表 2.7.6.22-37　海外第 II 相心移植切り換え試験［FG-506-15-02］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）
表 2.7.6.22-38　海外第 II 相プライマリー腎移植試験［FG-506E-12-01］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）
表 2.7.6.22-39　海外第 II 相プライマリー肝移植試験［FG-506-11-01］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）
表 2.7.6.22-40　海外第 III 相プライマリー腎移植試験［[redacted]-0-158］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-41　国内第 II 相プライマリー骨髄移植試験［FJ-506E-BT01］でみられた有害事象の因果関係別発現率
表 2.7.6.22-42　国内第 II 相プライマリー骨髄移植継続試験［FJ-506E-BT02］でみられた有害事象の因果関係別発現率



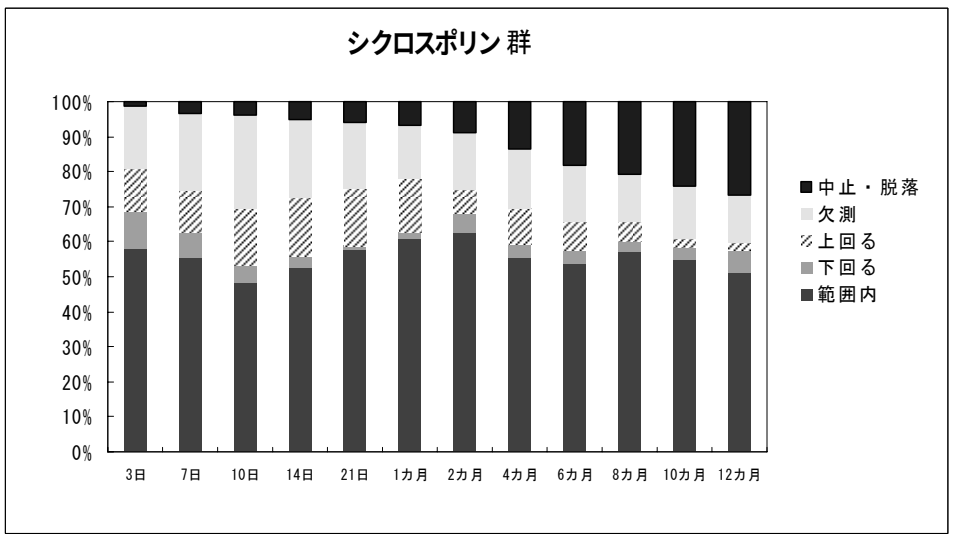




図 2.7.6.22-1　海外第Ⅲ相プライマリー腎移植試験［[redacted]-0-158］における
血中トラフ濃度推移

本試験の目標トラフ濃度：移植後 90 日まで 7～16ng/mL，90 日以降 5～15ng/mL

表 2.7.6.22-1 [redacted]-0-158 試験におけるトラフ濃度の分布推移

| 群 | トラフ濃度の測定時期 | トラフ濃度の分布 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 目標範囲内 | 目標を下回る | 目標を上回る | 欠測 | 中止・脱落（累積） |
| MR4 群 | 第 3 日 | 95(44.4) | 58(27.1) | 36(16.8) | 25(11.7) | 0(0.0) |
| | 第 7 日 | 102(47.7) | 50(23.4) | 21(9.8) | 40(18.7) | 1(0.5) |
| | 第 10 日 | 114(53.3) | 39(18.2) | 14(6.5) | 43(20.1) | 4(1.9) |
| | 第 14 日 | 118(55.1) | 29(13.6) | 20(9.4) | 40(18.7) | 7(3.3) |
| | 第 21 日 | 128(59.8) | 37(17.3) | 18(8.4) | 23(10.8) | 8(3.7) |
| | 第 1 カ月 | 118(55.1) | 36(16.8) | 28(13.1) | 20(9.4) | 12(5.6) |
| | 第 2 カ月 | 138(64.5) | 33(15.4) | 10(4.7) | 16(7.5) | 17(7.9) |
| | 第 4 カ月 | 143(66.8) | 18(8.4) | 13(6.1) | 22(10.3) | 18(8.4) |
| | 第 6 カ月 | 134(62.6) | 29(13.6) | 6(2.8) | 21(9.8) | 24(11.2) |
| | 第 8 カ月 | 136(63.6) | 27(12.6) | 4(1.9) | 22(10.3) | 25(11.7) |
| | 第 10 カ月 | 127(59.4) | 28(13.1) | 4(1.9) | 29(13.6) | 26(12.2) |
| | 第 12 カ月 | 129(60.3) | 33(15.4) | 3(1.4) | 22(10.3) | 27(12.6) |
| プログラフ群 | 第 3 日 | 77(36.3) | 48(22.6) | 47(22.2) | 39(18.4) | 1(0.5) |
| | 第 7 日 | 104(49.1) | 31(14.6) | 18(8.5) | 56(26.4) | 3(1.4) |
| | 第 10 日 | 103(48.6) | 29(13.7) | 14(6.6) | 62(29.3) | 4(1.9) |
| | 第 14 日 | 105(49.5) | 23(10.9) | 25(11.8) | 53(25.0) | 6(2.8) |
| | 第 21 日 | 118(55.7) | 25(11.8) | 19(9.0) | 43(20.3) | 7(3.3) |
| | 第 1 カ月 | 122(57.6) | 23(10.9) | 21(9.9) | 38(17.9) | 8(3.8) |
| | 第 2 カ月 | 125(59.0) | 29(13.7) | 11(5.2) | 36(17.0) | 11(5.2) |
| | 第 4 カ月 | 124(58.5) | 20(9.4) | 7(3.3) | 44(20.8) | 17(8.0) |
| | 第 6 カ月 | 135(63.7) | 8(3.8) | 5(2.4) | 43(20.3) | 21(9.9) |
| | 第 8 カ月 | 122(57.6) | 16(7.6) | 1(0.5) | 46(21.7) | 27(12.7) |
| | 第 10 カ月 | 120(56.6) | 15(7.1) | 4(1.9) | 45(21.2) | 28(13.2) |
| | 第 12 カ月 | 123(58.0) | 21(9.9) | 4(1.9) | 33(15.6) | 31(14.6) |
| シクロスポリン群 | 第 3 日 | 123(58.0) | 23(10.9) | 26(12.3) | 37(17.5) | 3(1.4) |
| | 第 7 日 | 118(55.7) | 15(7.1) | 25(11.8) | 47(22.2) | 7(3.3) |
| | 第 10 日 | 102(48.1) | 11(5.2) | 34(16.0) | 57(26.9) | 8(3.8) |
| | 第 14 日 | 111(52.4) | 8(3.8) | 35(16.5) | 47(22.2) | 11(5.2) |
| | 第 21 日 | 122(57.6) | 3(1.4) | 34(16.0) | 40(18.9) | 13(6.1) |
| | 第 1 カ月 | 129(60.9) | 4(1.9) | 32(15.1) | 33(15.6) | 14(6.6) |
| | 第 2 カ月 | 133(62.7) | 12(5.7) | 14(6.6) | 34(16.0) | 19(9.0) |
| | 第 4 カ月 | 118(55.7) | 8(3.8) | 21(9.9) | 36(17.0) | 29(13.7) |
| | 第 6 カ月 | 114(53.8) | 8(3.8) | 17(8.0) | 34(16.0) | 39(18.4) |
| | 第 8 カ月 | 121(57.1) | 7(3.3) | 11(5.2) | 29(13.7) | 44(20.8) |
| | 第 10 カ月 | 117(55.2) | 7(3.3) | 5(2.4) | 32(15.1) | 51(24.1) |
| | 第 12 カ月 | 109(51.4) | 13(6.1) | 5(2.4) | 28(13.2) | 57(26.9) |

解析対象：FAS（MR4 群：214，プログラフ群：212, シクロスポリン群：212）
表中の数字は例数（%）

表 2.7.6.22-2　国内第Ⅱ相腎移植切り換え試験［FJ-506E-KT01］における
発現率 3%以上の有害事象

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル<br>治験開始前<br>11 週間<br>(n=37) | プログラフ®カプセル<br>治験開始後<br>1 週間<br>(n=37) | MR4 カプセル<br>切り換え後<br>12 週間<br>(n=35) |
|---|---|---|---|
| **全事象** | 11(29.7%) | 10(27.0%) | 17(48.6%) |
| **胃腸障害** | | | |
| 下痢 | 0 | 0 | 4(11.4%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | |
| 鼻咽頭炎 | 4(10.8%) | 0 | 4(11.4%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | |
| 背部痛 | 0 | 0 | 2(5.7%) |
| **血管障害** | | | |
| 高血圧 | 0 | 2(5.4%) | 1(2.9%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 0 | 2(5.4%) | 0 |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | |
| 上記道の炎症 | 4(10.8%) | 0 | 1(2.9%) |
| **神経系障害** | | | |
| 頭痛 | 0 | 2(5.4%) | 1(2.9%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | |
| 発熱 | 1(2.7%) | 0 | 2(5.7%) |

表 2.7.6.22-3　国内第Ⅱ相腎移植切り換え試験［FJ-506E-KT01］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル<br>治験開始前<br>11 週間<br>(n=37) | プログラフ®カプセル<br>治験開始後<br>1 週間<br>(n=37) | MR4 カプセル<br>切り換え後<br>12 週間<br>(n=35) |
|---|---|---|---|
| **全事象** | 10(27.0%) | 2(5.4%) | 12(34.3%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | |
| 鼻咽頭炎 | 4(10.8%) | 0 | 4(11.4%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | |
| 上気道の炎症 | 4(10.8%) | 0 | 1(2.9%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | |
| 発熱 | 1(2.7%) | 0 | 2(5.7%) |

表 2.7.6.22-4　海外第Ⅱ相腎移植切り換え試験［[redacted]-0-131］における
発現率 3%以上の有害事象

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®<br>カプセル<br>第 1 週<br>(n=68) | MR4 カプセル<br>第 2 週<br>(n=67) | MR4 カプセル<br>第 3 週<br>(n=67) | MR4 カプセル<br>第 4 週<br>(n=67) | MR4 カプセル<br>第 5 週<br>(n=67) |
|---|---|---|---|---|---|
| **全事象** | 4 (5.9%) | 10 (14.9%) | 9 (13.4%) | 10 (14.9%) | 14 (20.9%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 0 | 0 | 0 | 3 (4.5%) | 1 (1.5%) |

表 2.7.6.22-5　海外第Ⅱ相腎移植切り換え試験［[redacted]-0-131］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®<br>カプセル | MR4 カプセル | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 第 1 週<br>(n=68) | 第 2 週<br>(n=67) | 第 3 週<br>(n=67) | 第 4 週<br>(n=67) | 第 5 週<br>(n=67) |
| 全事象 | 1 (1.5%) | 3 (4.5%) | 2 (3.0%) | 1 (1.5%) | 5 (7.5%) |

本試験では，基本語レベルで発現率が 3%を超える有害事象はなかった。

表 2.7.6.22-6　海外第Ⅱ相肝移植切り換え試験［[redacted]-0-152］における
発現率 3%以上の有害事象

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®<br>カプセル | MR4 カプセル | プログラフ®<br>カプセル | MR4 カプセル |
|---|---|---|---|---|
| | 第 1～2 週<br>(n=70) | 第 3～4 週<br>(n=69) | 第 5～6 週<br>(n=67) | 第 7～8 週<br>(n=67) |
| 全事象 | 26 (37.1%) | 25 (36.2%) | 20 (29.9%) | 22 (32.8%) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 下痢NOS | 1(1.4%) | 4(5.8%) | 0 | 1(1.5%) |
| 悪心 | 1(1.4%) | 0 | 3(4.5%) | 2(3.0%) |
| 全身障害及び投与局所様態 | | | | |
| 疲労 | 0 | 1(1.4%) | 1(1.5%) | 3(4.5%) |
| 末梢性浮腫 | 3(4.3%) | 0 | 0 | 1(1.5%) |
| 神経系障害 | | | | |
| 頭痛 | 1(1.4%) | 7(10.1%) | 4(6.0%) | 3(4.5%) |
| 振戦 | 1(1.4%) | 3(4.3%) | 0 | 0 |

表 2.7.6.22-7　海外第Ⅱ相肝移植切り換え試験［[redacted]-0-152］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®<br>カプセル | MR4 カプセル | プログラフ®<br>カプセル | MR4 カプセル |
|---|---|---|---|---|
| | 第 1～2 週<br>(n=70) | 第 3～4 週<br>(n=69) | 第 5～6 週<br>(n=67) | 第 7～8 週<br>(n=67) |
| 全事象 | 4 (5.7%) | 9 (13.0%) | 6 (9.0%) | 7 (10.4%) |
| 神経系障害 | | | | |
| 振戦 | 1(1.4%) | 3(4.3%) | 0 | 0 |

表 2.7.6.22-8　海外第Ⅱ相小児科肝移植切り換え試験［[redacted]-0-160］における
発現率 3%以上の有害事象

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | *プログラフ®カプセル*<br>**第 1 週**<br>**(n=19)** | **MR4 カプセル**<br>**第 2 週**<br>**(n=18)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 2(10.5%) | 4(22.2%) |
| **胃腸障害** | | |
| 悪心 | 1(5.3%) | 0 |
| 嘔吐 | 1(5.3%) | 1(5.6%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 発熱 | 0 | 1(5.6%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| 上気道感染 | 0 | 1(5.6%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | |
| 挫傷 | 0 | 1(5.6%) |
| **神経系障害** | | |
| 頭痛 | 0 | 1(5.6%) |
| 振戦 | 0 | 1(5.6%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | |
| 蕁麻疹 | 0 | 1(5.6%) |
| **外科及び内科処置** | | |
| 抜爪 | 1(5.3%) | 0 |

表 2.7.6.22-9　海外第Ⅱ相小児科肝移植切り換え試験［[redacted]-0-160］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | *プログラフ®カプセル*<br>**第 1 週**<br>**(n=19)** | **MR4 カプセル**<br>**第 2 週**<br>**(n=18)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 0 | 2(11.1%) |
| **神経系障害** | | |
| 頭痛 | 0 | 1(5.6%) |
| 振戦 | 0 | 1(5.6%) |

表 2.7.6.22-10　海外第Ⅱ相心移植切り換え試験［FG-506-15-02］における
発現率 3%以上の有害事象

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | *プログラフ®カプセル*<br>**第 1 週**<br>**(n=85)** | **MR4 カプセル**<br>**第 2～5 週**<br>**(n=82)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 10 (11.8%) | 22 (26.8%) |
| **胃腸障害** | | |
| 下痢NOS | 0 | 3(3.7%) |
| 悪心 | 0 | 3(3.7%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 3(3.7%) |

表 2.7.6.22-11　海外第Ⅱ相心移植切り換え試験［FG-506-15-02］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **プログラフ®カプセル**<br>**第 1 週**<br>**(n=85)** | **MR4 カプセル**<br>**第 2～5 週**<br>**(n=82)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 1 (1.2%) | 5 (6.1%) |

本試験では，基本語レベルで発現率が 3%を超える有害事象はなかった。

表 2.7.6.22-12　海外第Ⅱ相プライマリー腎移植試験［FG-506E-12-01］における発現率 3%以上の有害事象

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **プログラフ®カプセル (n=59)** | **MR4 カプセル (n=60)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 58 (98.3%) | 56 (93.3%) |
| **代謝及び栄養障害** | | |
| 高カリウム血症 | 8(13.6%) | 5(8.3%) |
| 低カリウム血症 | 6(10.2%) | 5(8.3%) |
| 高血糖NOS | 5(8.5%) | 3(5.0%) |
| アシドーシスNOS | 4(6.8%) | 4(6.7%) |
| 低カルシウム血症 | 1(1.7%) | 5(8.3%) |
| 異脂肪血症 | 4(6.8%) | 2(3.3%) |
| 低リン酸血症 | 2(3.4%) | 3(5.0%) |
| 高ホモシステイン血症 | 0 | 4(6.7%) |
| 高コレステロール血症 | 1(1.7%) | 3(5.0%) |
| 高トリグリセリド血症 | 2(3.4%) | 2(3.3%) |
| 高脂血症NOS | 2(3.4%) | 1(1.7%) |
| 低マグネシウム血症 | 2(3.4%) | 0 |
| **血液及びリンパ系障害** | | |
| 貧血NOS | 15(25.4%) | 16(26.7%) |
| 二次性貧血 | 3(5.1%) | 3(5.0%) |
| 白血球減少症NOS | 2(3.4%) | 1(1.7%) |
| 血小板減少症 | 2(3.4%) | 1(1.7%) |
| 血小板血症 | 2(3.4%) | 0 |
| **胃腸障害** | | |
| 下痢NOS | 9(15.3%) | 6(10.0%) |
| 便秘 | 4(6.8%) | 7(11.7%) |
| 嘔吐NOS | 4(6.8%) | 2(3.3%) |
| 悪心 | 0 | 2(3.3%) |
| 胃炎NOS | 1(1.7%) | 2(3.3%) |
| 消化不良 | 2(3.4%) | 1(1.7%) |
| **腎及び尿路障害** | | |
| 腎機能障害NOS | 8(13.6%) | 6(10.0%) |
| 腎尿細管壊死 | 5(8.5%) | 4(6.7%) |
| 蛋白尿 | 2(3.4%) | 0 |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| 尿路感染NOS | 7(11.9%) | 6(10.0%) |
| サイトメガロウイルス感染 | 3(5.1%) | 4(6.7%) |
| 創傷感染 | 0 | 3(5.0%) |
| 上気道感染NOS | 2(3.4%) | 1(1.7%) |
| カンジダ感染NOS | 2(3.4%) | 1(1.7%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | |
| 移植片機能不全 | 9(15.3%) | 8(13.3%) |
| 処置後痛 | 5(8.5%) | 3(5.0%) |
| 術後貧血 | 2(3.4%) | 0 |
| 術後悪心 | 1(1.7%) | 2(3.3%) |
| **臨床検査** | | |
| 肝機能検査値異常 | 6(10.2%) | 7(11.7%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2(3.4%) | 2(3.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 4(6.8%) | 1(1.7%) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 2(3.3%) |
| *次頁へ続く* | | |

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル<br>(n=59) | MR4 カプセル<br>(n=60) |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **血管障害** | | |
| 高血圧NOS | 13(22.0%) | 6(10.0%) |
| **神経系障害** | | |
| 振戦 | 5(8.5%) | 4(6.7%) |
| 頭痛 | 3(5.1%) | 3(5.0%) |
| 浮動性めまい | 2(3.4%) | 1(1.7%) |
| **精神障害** | | |
| 不安 | 1(1.7%) | 3(5.0%) |
| うつ病 | 0 | 3(5.0%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| 咳嗽 | 2(3.4%) | 0 |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | |
| そう痒症 | 0 | 3(5.0%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 末梢性浮腫 | 3(5.1%) | 0 |
| 浮腫NOS | 0 | 2(3.3%) |
| 疼痛NOS | 0 | 2(3.3%) |
| **心臓障害** | | |
| 頻脈NOS | 2(3.4%) | 1(1.7%) |

表 2.7.6.22-13　海外第Ⅱ相プライマリー腎移植試験［FG-506E-12-01］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル<br>(n=59) | MR4 カプセル<br>(n=60) |
|---|---|---|
| **全事象** | 27 (45.8%) | 26 (43.3%) |
| **代謝及び栄養障害** | | |
| 高血糖NOS | 5(8.5%) | 2(3.3%) |
| 高コレステロール血症 | 1(1.7%) | 3(5.0%) |
| アシドーシスNOS | 1(1.7%) | 2(3.3%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| 尿路感染NOS | 4(6.8%) | 4(6.7%) |
| サイトメガロウイルス感染 | 1(1.7%) | 3(5.0%) |
| 創傷感染 | 0 | 2(3.3%) |
| カンジダ感染NOS | 2(3.4%) | 0 |
| **神経系障害** | | |
| 振戦 | 5(8.5%) | 3(5.0%) |
| 頭痛 | 3(5.1%) | 1(1.7%) |
| **臨床検査** | | |
| 肝機能検査値異常 | 3(5.1%) | 3(5.0%) |
| **血管障害** | | |
| 高血圧NOS | 4(6.8%) | 3(5.0%) |
| **胃腸障害** | | |
| 下痢NOS | 1(1.7%) | 3(5.0%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | |
| 貧血NOS | 2(3.4%) | 0 |
| 血小板減少症 | 2(3.4%) | 0 |

表 2.7.6.22-14　海外第Ⅱ相プライマリー肝移植試験［FG-506-11-01］における
発現率 3%以上の有害事象

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **プログラフ®カプセル**<br>**(n=62)** | **MR4 カプセル**<br>**(n=67)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 62 (100%) | 64 (95.5%) |
| **代謝及び栄養障害** | | |
| 高血糖 | 20 (32.3%) | 17 (25.4%) |
| インスリン依存性糖尿病 | 14 (22.6%) | 11 (16.4%) |
| インスリン非依存性糖尿病 | 5 (8.1%) | 2 (3.0%) |
| 低カリウム血症 | 6 (9.7%) | 6 (9.0%) |
| 高カリウム血症 | 5 (8.1%) | 4 (6.0%) |
| 低アルブミン血症 | 11 (17.7%) | 9 (13.4%) |
| 低マグネシウム血症 | 11 (17.7%) | 5 (7.5%) |
| 血液量増加症 | 2 (3.2%) | 4 (6.0%) |
| 体液貯留 | 1 (1.6%) | 3 (4.5%) |
| 水分過負荷 | 2 (3.2%) | 0 |
| 低カルシウム血症 | 3 (4.8%) | 6 (9.0%) |
| 代謝性アシドーシス | 3 (4.8%) | 4 (6.0%) |
| 低リン酸血症 | 2 (3.2%) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 2 (3.2%) | 0 |
| **胃腸障害** | | |
| 悪心 | 9 (14.5%) | 8 (11.9%) |
| 嘔吐 | 6 (9.7%) | 7 (10.4%) |
| 下痢 | 11 (17.7%) | 16 (23.9%) |
| 便秘 | 7 (11.3%) | 9 (13.4%) |
| 腹痛 | 3 (4.8%) | 9 (13.4%) |
| 上腹部痛 | 3 (4.8%) | 2 (3.0%) |
| 腹水 | 1 (1.6%) | 15 (22.4%) |
| 鼓腸 | 5 (8.1%) | 6 (9.0%) |
| 嚥下障害 | 2 (3.2%) | 0 |
| **血液及びリンパ系障害** | | |
| 貧血 | 21 (33.9%) | 16 (23.9%) |
| 二次性貧血 | 3 (4.8%) | 7 (10.4%) |
| 血小板減少症 | 6 (9.7%) | 9 (13.4%) |
| 白血球増加症 | 4 (6.5%) | 6 (9.0%) |
| 白血球減少症 | 3 (4.8%) | 4 (6.0%) |
| 血小板血症 | 1 (1.6%) | 3 (4.5%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| 創傷感染 | 2 (3.2%) | 6 (9.0%) |
| カテーテル関連感染 | 1 (1.6%) | 3 (4.5%) |
| 感染 | 1 (1.6%) | 3 (4.5%) |
| 敗血症 | 2 (3.2%) | 2 (3.0%) |
| 敗血症性ショック | 2 (3.2%) | 1 (1.5%) |
| 肺炎 | 4 (6.5%) | 3 (4.5%) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (3.2%) | 0 |
| サイトメガロウイルス感染 | 2 (3.2%) | 3 (4.5%) |
| 尿路感染 | 3 (4.8%) | 3 (4.5%) |
| 単純ヘルペス | 0 | 5 (7.5%) |
| *次頁へ続く* | | |

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | MR4 カプセル<br>(n=67) |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | |
| 処置後痛 | 9 (14.5%) | 8 (11.9%) |
| 移植片虚血 | 6 (9.7%) | 1 (1.5%) |
| 移植手術における合併症 | 1 (1.6%) | 4 (6.0%) |
| 移植片機能不全 | 4 (6.5%) | 1 (1.5%) |
| 処置後出血 | 1 (1.6%) | 3 (4.5%) |
| 切開部位合併症 | 2 (3.2%) | 1 (1.5%) |
| 吻合部合併症 | 2 (3.2%) | 0 |
| 移植組織の壊死性保存時障害 | 11 (17.7%) | 10 (14.9%) |
| 創部分泌 | 2 (3.2%) | 0 |
| 処置後胆汁漏出 | 4 (6.5%) | 2 (3.0%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| 胸水 | 11 (17.7%) | 12 (17.9%) |
| 胸水症 | 4 (6.5%) | 7 (10.4%) |
| 呼吸不全 | 2 (3.2%) | 5 (7.5%) |
| 急性呼吸不全 | 2 (3.2%) | 2 (3.0%) |
| 無気肺 | 3 (4.8%) | 3 (4.5%) |
| 呼吸困難 | 4 (6.5%) | 3 (4.5%) |
| 鼻出血 | 0 | 3 (4.5%) |
| 肺高血圧症 | 2 (3.2%) | 1 (1.5%) |
| 肺塞栓症 | 2 (3.2%) | 0 |
| **精神障害** | | |
| 不眠症 | 12 (19.4%) | 15 (22.4%) |
| 激越 | 8 (12.9%) | 5 (7.5%) |
| 不安 | 1 (1.6%) | 3 (4.5%) |
| 錯乱状態 | 7 (11.3%) | 4 (6.0%) |
| **腎及び尿路障害** | | |
| 腎機能不全 | 16 (25.8%) | 17 (25.4%) |
| 乏尿 | 3 (4.8%) | 6 (9.0%) |
| 急性腎不全 | 3 (4.8%) | 5 (7.5%) |
| 腎機能障害 | 4 (6.5%) | 4 (6.0%) |
| **肝胆道系障害** | | |
| 高ビリルビン血症 | 9 (14.5%) | 8 (11.9%) |
| 胆汁うっ滞 | 5 (8.1%) | 8 (11.9%) |
| 肝動脈血栓症 | 3 (4.8%) | 1 (1.5%) |
| 門脈血栓症 | 2 (3.2%) | 2 (3.0%) |
| 胆管狭窄 | 3 (4.8%) | 6 (9.0%) |
| 肝細胞融解性肝炎 | 3 (4.8%) | 0 |
| **血管障害** | | |
| 高血圧 | 8 (12.9%) | 18 (26.9%) |
| 二次性高血圧 | 3 (4.8%) | 2 (3.0%) |
| 不安定高血圧 | 2 (3.2%) | 0 |
| 低血圧 | 8 (12.9%) | 7 (10.4%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 疼痛 | 10 (16.1%) | 11 (16.4%) |
| 胸痛 | 2 (3.2%) | 2 (3.0%) |
| 発熱 | 8 (12.9%) | 8 (11.9%) |
| 末梢性浮腫 | 2 (3.2%) | 5 (7.5%) |
| *次頁へ続く* | | |

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | MR4 カプセル<br>(n=67) |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **神経系障害** | | |
| 振戦 | 7 (11.3%) | 6 (9.0%) |
| 頭痛 | 1 (1.6%) | 7 (10.4%) |
| 錯感覚 | 3 (4.8%) | 0 |
| てんかん | 2 (3.2%) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 3 (4.5%) |
| **臨床検査** | | |
| 肝機能検査値異常 | 2 (3.2%) | 4 (6.0%) |
| 喀痰培養陽性 | 2 (3.2%) | 3 (4.5%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | |
| 四肢痛 | 2 (3.2%) | 0 |
| 関節痛 | 4 (6.5%) | 1 (1.5%) |
| **心臓障害** | | |
| 頻脈 | 4 (6.5%) | 3 (4.5%) |
| 頻脈性不整脈 | 2 (3.2%) | 0 |
| 心房細動 | 1 (1.6%) | 4 (6.0%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | |
| そう痒症 | 3 (4.8%) | 4 (6.0%) |

表 2.7.6.22-15　海外第Ⅱ相プライマリー肝移植試験［FG-506-11-01］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| MedDRA (version 6.0)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | MR4 カプセル<br>(n=67) |
|---|---|---|
| **全事象** | 57 (87.1%) | 56 (83.6%) |
| **代謝及び栄養障害** | | |
| インスリン依存性糖尿病 | 12 (19.4%) | 10 (14.9%) |
| インスリン非依存性糖尿病 | 4 (6.5%) | 1 (1.5%) |
| 高血糖 | 9 (14.5%) | 6 (9.0%) |
| 低マグネシウム血症 | 8 (12.9%) | 3 (4.5%) |
| 高カリウム血症 | 3 (4.8%) | 2 (3.0%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| 創傷感染 | 1 (1.6%) | 4 (6.0%) |
| 感染 | 1 (1.6%) | 3 (4.5%) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (3.2%) | 0 |
| 単純ヘルペス | 0 | 3 (4.5%) |
| 尿路感染 | 0 | 3 (4.5%) |
| **腎及び尿路障害** | | |
| 腎機能不全 | 12 (19.4%) | 14 (20.9%) |
| 腎機能障害 | 4 (6.5%) | 4 (6.0%) |
| 急性腎不全 | 1 (1.6%) | 4 (6.0%) |
| **神経系障害** | | |
| 振戦 | 7 (11.3%) | 6 (9.0%) |
| 頭痛 | 1 (1.6%) | 5 (7.5%) |
| てんかん | 2 (3.2%) | 0 |
| *次頁へ続く* | | |

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **プログラフ®カプセル**<br>**(n=62)** | **MR4 カプセル**<br>**(n=67)** |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **臨床検査** | | |
| 肝機能検査値異常 | 2 (3.2%) | 4 (6.0%) |
| 喀痰培養陽性 | 2 (3.2%) | 3 (4.5%) |
| **精神障害** | | |
| 激越 | 2 (3.2%) | 3 (4.5%) |
| 錯乱状態 | 4 (6.5%) | 1 (1.5%) |
| **血管障害** | | |
| 高血圧 | 6 (9.7%) | 10 (14.9%) |
| 二次性高血圧 | 3 (4.8%) | 1 (1.5%) |
| **胃腸障害** | | |
| 下痢 | 4 (6.5%) | 4 (6.0%) |
| 悪心 | 3 (4.8%) | 0 |
| 嘔吐 | 2 (3.2%) | 1 (1.5%) |
| 腹水 | 0 | 3 (4.5%) |
| **肝胆道系障害** | | |
| 胆汁うっ滞 | 3 (4.8%) | 4 (6.0%) |
| 肝細胞融解性肝炎 | 2 (3.2%) | 0 |
| **血液及びリンパ系障害** | | |
| 貧血 | 2 (3.2%) | 5 (7.5%) |
| 血小板減少症 | 0 | 3 (4.5%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| 胸水症 | 1 (1.6%) | 3 (4.5%) |

表 2.7.6.22-16　海外第Ⅲ相プライマリー腎移植試験［[redacted]-0-158］における
発現率 3%以上の有害事象

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **プログラフ®群**<br>**(n=212)** | **MR4 群**<br>**(n=214)** | シクロスポリン **群**<br>**(n=212)** |
|---|---|---|---|
| **全事象** | 212 (100.0%) | 214 (100.0%) | 210 (99.1%) |
| **胃腸障害** | | | |
| 下痢 | 94 (44.3%) | 97 (45.3%) | 54 (25.5%) |
| 悪心 | 82 (38.7%) | 90 (42.1%) | 99 (46.7%) |
| 便秘 | 76 (35.8%) | 89 (41.6%) | 87 (41.0%) |
| 嘔吐 | 54 (25.5%) | 56 (26.2%) | 52 (24.5%) |
| 消化不良 | 38 (17.9%) | 32 (15.0%) | 32 (15.1%) |
| 腹痛 | 27 (12.7%) | 29 (13.6%) | 38 (17.9%) |
| 鼓腸 | 22 (10.4%) | 15 (7.0%) | 16 (7.5%) |
| 上腹部痛 | 21 (9.9%) | 16 (7.5%) | 18 (8.5%) |
| 腹部膨満 | 16 (7.5%) | 11 (5.1%) | 18 (8.5%) |
| 軟便 | 15 (7.1%) | 11 (5.1%) | 4 (1.9%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 5 (2.4%) | 10 (4.7%) | 13 (6.1%) |
| 痔核 | 5 (2.4%) | 12 (5.6%) | 6 (2.8%) |
| 処置後悪心 | 5 (2.4%) | 8 (3.7%) | 5 (2.4%) |
| 下腹部痛 | 2 (0.9%) | 10 (4.7%) | 9 (4.2%) |
| 歯肉増殖 | 0 | 1 (0.5%) | 10 (4.7) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | |
| 処置後痛 | 61 (28.8%) | 63 (29.4%) | 58 (27.4%) |
| 切開部位合併症 | 60 (28.3%) | 44 (20.6%) | 49 (23.1%) |
| 移植片機能不全 | 50 (23.6%) | 39 (18.2%) | 37 (17.5%) |
| 移植手術における合併症 | 15 (7.1%) | 7 (3.3%) | 13 (6.1%) |
| 治療薬毒性 | 12 (5.7%) | 7 (3.3%) | 10 (4.7%) |
| 処置後分泌物 | 7 (3.3%) | 11 (5.1%) | 13 (6.1%) |
| 腎周囲液貯留 | 6 (2.8%) | 6 (2.8%) | 7 (3.3%) |
| 瘢痕ヘルニア | 2 (0.9%) | 7 (3.3%) | 3 (1.4%) |
| 創し開 | 2 (0.9%) | 7 (3.3%) | 9 (4.2%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | |
| 低マグネシウム血症 | 60 (28.3%) | 55 (25.7%) | 47 (22.2%) |
| 低リン酸血症 | 59 (27.8%) | 51 (23.8%) | 45 (21.2%) |
| 高カリウム血症 | 54 (25.5%) | 47 (22.0%) | 41 (19.3%) |
| 高血糖 | 45 (21.2%) | 41 (19.2%) | 32 (15.1%) |
| 高脂血症 | 37 (17.5%) | 35 (16.4%) | 52 (24.5) |
| 低カリウム血症 | 34 (16.0%) | 34 (15.9%) | 37 (17.5%) |
| 糖尿病 | 24 (11.3%) | 30 (14.0%) | 14 (6.6%) |
| 脱水 | 20 (9.4%) | 16 (7.5%) | 9 (4.2%) |
| 低カルシウム血症 | 18 (8.5%) | 18 (8.4%) | 28 (13.2%) |
| 水分過負荷 | 17 (8.0%) | 10 (4.7%) | 12 (5.7%) |
| 代謝性アシドーシス | 14 (6.6%) | 17 (7.9%) | 13 (6.1%) |
| 食欲不振 | 10 (4.7%) | 4 (1.9%) | 9 (4.2%) |
| 高コレステロール血症 | 10 (4.7%) | 8 (3.7%) | 16 (7.5%) |
| 低血糖症 | 10 (4.7%) | 9 (4.2%) | 10 (4.7%) |
| 高カルシウム血症 | 9 (4.2%) | 10 (4.7%) | 8 (3.8%) |
| アシドーシス | 7 (3.3%) | 7 (3.3%) | 4 (1.9%) |
| コントロール不良の糖尿病 | 7 (3.3%) | 5 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| 異脂肪血症 | 4 (1.9%) | 12 (5.6%) | 6 (2.8%) |
| 高リン酸塩血症 | 3 (1.4%) | 8 (3.7%) | 6 (2.8%) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (0.9%) | 6 (2.8%) | 10 (4.7%) |
| *次頁へ続く* | | | |

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **プログラフ®群**<br>**(n=212)** | **MR4 群**<br>**(n=214)** | シクロスポリン**群**<br>**(n=212)** |
|---|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | |
| 尿路感染 | 54 (25.5%) | 34 (15.9%) | 47 (22.2%) |
| 上気道感染 | 24 (11.3%) | 27 (12.6%) | 29 (13.7%) |
| サイトメガロウイルス感染 | 17 (8.0%) | 15 (7.0%) | 16 (7.5%) |
| ヒトポリオーマウイルス感染 | 9 (4.2%) | 6 (2.8%) | 5 (2.4%) |
| 鼻咽頭炎 | 9 (4.2%) | 8 (3.7%) | 9 (4.2%) |
| 口腔カンジダ症 | 9 (4.2%) | 15 (7.0%) | 13 (6.1%) |
| 単純ヘルペス | 8 (3.8%) | 10 (4.7%) | 5 (2.4%) |
| 副鼻腔炎 | 7 (3.3%) | 15 (7.0%) | 5 (2.4%) |
| 気管支炎 | 6 (2.8%) | 7 (3.3%) | 3 (1.4%) |
| 帯状疱疹 | 6 (2.8%) | 7 (3.3%) | 8 (3.8%) |
| 癜風 | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) | 7 (3.3%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | |
| 末梢性浮腫 | 74 (34.9%) | 76 (35.5%) | 97 (45.8%) |
| 浮腫 | 28 (13.2%) | 19 (8.9%) | 25 (11.8%) |
| 発熱 | 25 (11.8%) | 24 (11.2%) | 35 (16.5%) |
| 無力症 | 23 (10.8%) | 17 (7.9%) | 23 (10.8%) |
| 疲労 | 23 (10.8%) | 34 (15.9%) | 26 (12.3%) |
| 胸痛 | 17 (8.0%) | 22 (10.3%) | 12 (5.7%) |
| 疼痛 | 11 (5.2%) | 14 (6.5%) | 15 (7.1%) |
| 全身浮腫 | 8 (3.8%) | 12 (5.6%) | 5 (2.4%) |
| 悪寒 | 3 (1.4%) | 10 (4.7%) | 5 (2.4%) |
| **神経系障害** | | | |
| 振戦 | 73 (34.4%) | 75 (35.0%) | 42 (19.8%) |
| 頭痛 | 51 (24.1%) | 46 (21.5%) | 52 (24.5%) |
| 浮動性めまい | 27 (12.7%) | 21 (9.8%) | 24 (11.3%) |
| 感覚鈍麻 | 5 (2.4%) | 10 (4.7%) | 11 (5.2%) |
| 錯感覚 | 3 (1.4%) | 12 (5.6%) | 13 (6.1%) |
| **臨床検査** | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 49 (23.1%) | 40 (18.7%) | 48 (22.6%) |
| 血中マグネシウム減少 | 19 (9.0%) | 17 (7.9%) | 14 (6.6%) |
| 体重増加 | 18 (8.5%) | 14 (6.5%) | 22 (10.4%) |
| 心雑音 | 11 (5.2%) | 7 (3.3%) | 5 (2.4%) |
| 血中リン減少 | 10 (4.7%) | 11 (5.1%) | 6 (2.8%) |
| 尿量減少 | 8 (3.8%) | 13 (6.1%) | 13 (6.1%) |
| 肝酵素上昇 | 6 (2.8%) | 8 (3.7%) | 10 (4.7%) |
| 肝機能検査異常 | 5 (2.4%) | 10 (4.7%) | 7 (3.3%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | | |
| 貧血 | 64 (30.2%) | 72 (33.6%) | 59 (27.8%) |
| 白血球減少症 | 33 (15.6%) | 35 (16.4%) | 25 (11.8%) |
| 赤血球増加症 | 13 (6.1%) | 12 (5.6%) | 9 (4.2%) |
| 好中球減少症 | 9 (4.2%) | 10 (4.7%) | 6 (2.8%) |
| 血小板減少症 | 8 (3.8%) | 8 (3.7%) | 5 (2.4%) |
| 白血球増加症 | 4 (1.9%) | 12 (5.6%) | 9 (4.2%) |
| 血管障害 | 105 (49.5%) | 109 (50.9%) | 111 (52.4%) |
| 高血圧 | 68 (32.1%) | 64 (29.9%) | 74 (34.9%) |
| 低血圧 | 18 (8.5%) | 23 (10.7%) | 20 (9.4%) |
| 起立性低血圧 | 10 (4.7%) | 15 (7.0%) | 5 (2.4%) |
| 血腫 | 7 (3.3%) | 6 (2.8%) | 6 (2.8%) |
| リンパ嚢腫 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) | 7 (3.3%) |
| *次頁へ続く* | | | |

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **プログラフ®群**<br>**(n=212)** | **MR4 群**<br>**(n=214)** | シクロスポリン**群**<br>**(n=212)** |
|---|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | |
| 背部痛 | 27 (12.7%) | 32 (15.0%) | 30 (14.2%) |
| 四肢痛 | 27 (12.7%) | 27 (12.6%) | 26 (12.3%) |
| 関節痛 | 26 (12.3%) | 27 (12.6%) | 28 (13.2%) |
| 筋痙攣 | 17 (8.0%) | 20 (9.3%) | 23 (10.8%) |
| 骨減少症 | 12 (5.7%) | 13 (6.1%) | 13 (6.1%) |
| 筋痛 | 9 (4.2%) | 5 (2.3%) | 9 (4.2%) |
| 側腹部痛 | 8 (3.8%) | 5 (2.3%) | 7 (3.3%) |
| 骨粗鬆症 | 4 (1.9%) | 10 (4.7%) | 5 (2.4%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | |
| 咳嗽 | 27 (12.7%) | 16 (7.5%) | 21 (9.9%) |
| 呼吸困難 | 24 (11.3%) | 29 (13.6%) | 28 (13.2%) |
| 咽喉頭疼痛 | 15 (7.1%) | 17 (7.9%) | 11 (5.2%) |
| 労作性呼吸困難 | 12 (5.7%) | 10 (4.7%) | 8 (3.8%) |
| 湿性咳嗽 | 10 (4.7%) | 8 (3.7%) | 6 (2.8%) |
| 鼻閉 | 4 (1.9%) | 6 (2.8%) | 8 (3.8%) |
| 副鼻腔うっ血 | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) | 7 (3.3%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | |
| そう痒症 | 22 (10.4%) | 28 (13.1%) | 16 (7.5%) |
| 脱毛症 | 15 (7.1%) | 14 (6.5%) | 4 (1.9%) |
| ざ瘡 | 13 (6.1%) | 18 (8.4%) | 22 (10.4%) |
| 発疹 | 11 (5.2%) | 11 (5.1%) | 5 (2.4%) |
| 皮膚潰瘍 | 8 (3.8%) | 2 (0.9%) | 5 (2.4%) |
| 寝汗 | 7 (3.3%) | 7 (3.3%) | 8 (3.8%) |
| 皮膚病変 | 7 (3.3%) | 4 (1.9%) | 4 (1.9%) |
| **精神障害** | | | |
| 不眠症 | 64 (30.2%) | 55 (25.7%) | 45 (21.2%) |
| 不安 | 24 (11.3%) | 27 (12.6%) | 22 (10.4%) |
| うつ病 | 13 (6.1%) | 12 (5.6%) | 11 (5.2%) |
| 錯乱状態 | 6 (2.8%) | 8 (3.7%) | 2 (0.9%) |
| **腎及び尿路障害** | | | |
| 排尿困難 | 23 (10.8%) | 15 (7.0%) | 20 (9.4%) |
| 血尿 | 18 (8.5%) | 19 (8.9%) | 23 (10.8%) |
| 膀胱痙縮 | 6 (2.8%) | 3 (1.4%) | 7 (3.3%) |
| 尿道痛 | 6 (2.8%) | 10 (4.7%) | 3 (1.4%) |
| 蛋白尿 | 5 (2.4%) | 14 (6.5%) | 11 (5.2%) |
| 尿閉 | 4 (1.9%) | 3 (1.4%) | 7 (3.3%) |
| 水腎症 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) | 9 (4.2%) |
| 中毒性ネフロパシー | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) | 8 (3.8%) |
| **心臓障害** | | | |
| 頻脈 | 12 (5.7%) | 11 (5.1%) | 10 (4.7%) |
| 心房細動 | 4 (1.9%) | 5 (2.3%) | 8 (3.8%) |
| **生殖系及び乳房障害** | | | |
| 勃起不全 | 6 (2.8%) | 7 (3.3%) | 6 (2.8%) |
| 良性前立腺肥大症 | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) | 7 (3.3%) |
| **眼障害** | | | |
| 霧視 | 8 (3.8%) | 8 (3.7%) | 7 (3.3%) |
| **内分泌障害** | | | |
| 男性型多毛症 | 0 | 0 | 18 (8.5%) |

表 2.7.6.22-17　海外第Ⅲ相プライマリー腎移植試験［[redacted]-0-158］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **プログラフ®群**<br>**(n=212)** | **MR4 群**<br>**(n=214)** | シクロスポリン**群**<br>**(n=212)** |
|---|---|---|---|
| **全事象** | 172 (81.1%) | 170 (79.4%) | 168 (79.2%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | |
| 低マグネシウム血症 | 30 (14.2%) | 27 (12.6%) | 19 (9.0%) |
| 高カリウム血症 | 26 (12.3%) | 16 (7.5%) | 12 (5.7%) |
| 糖尿病 | 22 (10.4%) | 20 (9.3%) | 7 (3.3%) |
| 高血糖 | 21 (9.9%) | 21 (9.8%) | 11 (5.2%) |
| 高脂血症 | 20 (9.4%) | 21 (9.8%) | 32 (15.1%) |
| 低リン酸血症 | 12 (5.7%) | 11 (5.1%) | 12 (5.7%) |
| **神経系障害** | | | |
| 振戦 | 67 (31.6%) | 70 (32.7%) | 36 (17.0%) |
| 頭痛 | 11 (5.2%) | 16 (7.5%) | 17 (8.0%) |
| 錯感覚 | 1 (0.5%) | 9 (4.2%) | 7 (3.3%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | |
| 尿路感染 | 14 (6.6%) | 13 (6.1%) | 14 (6.6%) |
| サイトメガロウイルス感染 | 10 (4.7%) | 6 (2.8%) | 8 (3.7%) |
| ヒトポリオーマウイルス感染 | 8 (3.7%) | 5 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| 上気道感染 | 7 (3.3%) | 7 (3.3%) | 6 (2.8%) |
| 口腔カンジダ症 | 5 (2.4%) | 9 (4.2%) | 8 (3.8%) |
| **臨床検査** | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 33 (15.6%) | 27 (12.6%) | 28 (13.2%) |
| **胃腸障害** | | | |
| 下痢 | 30 (14.2%) | 32 (15.0%) | 13 (6.1%) |
| 悪心 | 14 (6.6%) | 22 (10.3%) | 25 (11.8%) |
| 嘔吐 | 10 (4.7%) | 13 (6.1%) | 12 (5.7%) |
| 消化不良 | 8 (3.7%) | 5 (2.3%) | 11 (5.2%) |
| 便秘 | 3 (1.4%) | 10 (4.7%) | 9 (4.2%) |
| **血管障害** | | | |
| 高血圧 | 24 (11.3%) | 26 (12.2%) | 31 (14.6%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | |
| 治療薬毒性 | 12 (5.7%) | 7 (3.3%) | 10 (4.7%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | | |
| 白血球減少症 | 8 (3.7%) | 3 (3.3%) | 7 (3.3%) |
| 貧血 | 6 (2.8%) | 8 (3.7%) | 8 (3.7%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | |
| 末梢性浮腫 | 6 (2.8%) | 12 (5.6%) | 20 (9.4%) |
| 発熱 | 2 (0.9%) | 7 (3.3%) | 2 (0.9%) |
| 疼痛 | 0 | 0 | 3 (1.4%) |
| 悪寒 | 0 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | |
| 脱毛症 | 11 (5.2%) | 12 (5.6%) | 4 (1.9%) |
| **精神障害** | | | |
| 不眠症 | 11 (5.2%) | 13 (6.1%) | 13 (6.1%) |
| **腎及び尿路障害** | | | |
| 中毒性ネフロパシー | 1 (0.5%) | 3 (1.4%) | 8 (3.8%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | |
| 筋痙縮 | 5 (2.4%) | 8 (3.7%) | 5 (2.4%) |
| **内分泌障害** | | | |
| 男性型多毛症 | 0 | 0 | 16 (7.5%) |

表 2.7.6.22-18　国内第Ⅱ相プライマリー骨髄移植試験［FJ-506E-BT01］における
発現率 3%以上の有害事象

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **治験薬投与例†**<br>**(n=20)** | **MR4 投与例†**<br>**(n=15)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 20(100.0%) | 14(93.3%) |
| **胃腸障害** | | |
| 悪心 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| 胃炎 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| 下痢 | 3(15.0%) | 3(20.0%) |
| 口唇出血 | 1(5.0%) | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 1(5.0%) | 0 |
| 腹痛 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| 便秘 | 5(25.0%) | 1(6.7%) |
| 肛門周囲痛 | 1(5.0%) | 0 |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| クロストリジウム性大腸炎 | 1(5.0%) | 0 |
| サイトメガロウイルス感染 | 6(30.0%) | 4(26.7%) |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | 2(10.0%) | 0 |
| ヘルペス脳炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 咽頭炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 細菌感染 | 1(5.0%) | 0 |
| 歯髄炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 真菌性肺炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 帯状疱疹 | 3(15.0%) | 3(20.0%) |
| 単純ヘルペス | 2(10.0%) | 2(13.3%) |
| 尿路感染 | 1(5.0%) | 0 |
| 敗血症 | 2(10.0%) | 0 |
| 肺炎 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| 鼻咽頭炎 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| 毛包炎 | 2(10.0%) | 0 |
| 膀胱炎 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| **肝胆道系障害** | | |
| 肝炎 | 1(5.0%) | 0 |
| **眼障害** | | |
| イールズ病 | 1(5.0%) | 0 |
| 乾性角結膜炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 眼痛 | 1(5.0%) | 0 |
| 眼瞼紅斑 | 1(5.0%) | 0 |
| 結膜炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 結膜出血 | 1(5.0%) | 0 |
| 点状角膜炎 | 1(5.0%) | 0 |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | |
| 関節痛 | 2(10.0%) | 0 |
| 筋痛 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 骨痛 | 5(25.0%) | 0 |
| 四肢痛 | 4(20.0%) | 1(6.7%) |
| 背部痛 | 1(5.0%) | 0 |
| **血液及びリンパ系障害** | | |
| 出血傾向 | 3(15.0%) | 0 |
| 貧血 | 1(5.0%) | 0 |
| ほてり | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| *次頁へ続く* | | |

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **治験薬投与例†**<br>**(n=20)** | **MR4 投与例†**<br>**(n=15)** |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| しゃっくり | 1(5.0%) | 0 |
| 咽喉頭疼痛 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| 咳嗽 | 1(5.0%) | 0 |
| 胸水 | 1(5.0%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 2(10.0%) | 2(13.3%) |
| 鼻出血 | 5(25.0%) | 0 |
| 無気肺 | 1(5.0%) | 0 |
| **耳及び迷路障害** | | |
| メニエール病 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | |
| 硬膜下血腫 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 輸血反応 | 1(5.0%) | 0 |
| **神経系障害** | | |
| 意識レベルの低下 | 1(5.0%) | 0 |
| 感覚減退 | 5(25.0%) | 1(6.7%) |
| 傾眠 | 1(5.0%) | 0 |
| 錯感覚 | 4(20.0%) | 0 |
| 振戦 | 4(20.0%) | 2(13.3%) |
| 頭痛 | 4(20.0%) | 1(6.7%) |
| 脳梗塞 | 1(5.0%) | 0 |
| 浮動性めまい | 2(10.0%) | 0 |
| 味覚異常 | 1(5.0%) | 0 |
| **腎及び尿路障害** | | |
| 出血性膀胱炎 | 3(15.0%) | 1(6.7%) |
| 排尿困難 | 1(5.0%) | 0 |
| **精神障害** | | |
| 易刺激性 | 1(5.0%) | 0 |
| 不安障害 | 1(5.0%) | 0 |
| 不眠症 | 5(25.0%) | 1(6.7%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 異常感 | 1(5.0%) | 0 |
| 胸部不快感 | 1(5.0%) | 0 |
| 倦怠感 | 2(10.0%) | 0 |
| 口渇 | 2(10.0%) | 0 |
| 多臓器不全 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 注射部位紅斑 | 3(15.0%) | 0 |
| 発熱 | 19(95.0%) | 4(26.7%) |
| 浮腫 | 4(20.0%) | 1(6.7%) |
| 疼痛 | 1(5.0%) | 0 |
| **内分泌障害** | | |
| クッシング様 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| *次頁へ続く* | | |

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **治験薬投与例†**<br>**(n=20)** | **MR4 投与例†**<br>**(n=15)** |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | |
| そう痒症 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| 丘疹 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 紅斑 | 2(10.0%) | 2(13.3) |
| 全身性そう痒症 | 1(5.0%) | 0 |
| 剥脱性皮膚炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 発疹 | 4(20.0%) | 1(6.7%) |
| 皮下出血 | 1(5.0%) | 0 |
| 皮膚刺激 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 蕁麻疹 | 6(30.0%) | 1(6.7%) |
| **臨床検査** | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 13(65.0%) | 4(26.7%) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 15(75.0%) | 3(20.0%) |
| グリコヘモグロビン増加 | 3(15.0%) | 0 |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 8(40.0%) | 5(33.3%) |
| ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性 | 1(5.0%) | 0 |
| β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 | 8(40.0%) | 3(20.0%) |
| $\beta_2$ミクログロブリン増加 | 14(70.0%) | 6(40.0%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 17(85.0%) | 4(26.7%) |
| 血圧上昇 | 7(35.0%) | 3(20.0%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 14(70.0%) | 4(26.7%) |
| 血中カリウム減少 | 2(10.0%) | 0 |
| 血中カリウム増加 | 9(45.0%) | 2(13.3%) |
| 血中カルシウム増加 | 1(5.0%) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 10(50.0%) | 8(53.3%) |
| 血中コレステロール減少 | 1(5.0%) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 1(5.0%) | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 8(40.0%) | 3(20.0%) |
| 血中ビリルビン増加 | 9(45.0%) | 2(13.3%) |
| 血中ブドウ糖増加 | 8(40.0%) | 2(13.3%) |
| 血中マグネシウム減少 | 9(45.0%) | 3(20.0%) |
| 血中塩化物増加 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 16(80.0%) | 3(20.0%) |
| 血中尿酸増加 | 4(20.0%) | 4(26.7%) |
| 血中尿素増加 | 13(65.0%) | 6(40.0%) |
| 心電図異常 | 1(5.0%) | 0 |
| 総蛋白減少 | 4(20.0%) | 2(13.3%) |
| 体重減少 | 3(15.0%) | 2(13.3%) |
| 体重増加 | 7(35.0%) | 1(6.7%) |
| 尿潜血陽性 | 3(15.0%) | 0 |
| 尿中ウロビリン陽性 | 2(10.0%) | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 5(25.0%) | 3(20.0%) |
| 尿中蛋白陽性 | 8(40.0%) | 2(13.3%) |
| 抱合ビリルビン増加 | 8(40.0%) | 1(6.7%) |

†：本治験では，登録された 20 例のすべてが治験薬である FK506 注射液の投与により開始され，そのうち 15 例では治験期間中 FK506 注射液から MR4 カプセルに切り換えられた。

表 2.7.6.22-19　国内第Ⅱ相プライマリー骨髄移植試験［FJ-506E-BT01］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **治験薬投与例†**<br>**(n=20)** | **MR4 投与例†**<br>**(n=15)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 19(95.0%) | 13(86.7%) |
| **胃腸障害** | | |
| 悪心 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 胃炎 | 1(5.0%) | 0 |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 5(25.0%) | 4(26.7%) |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 細菌感染 | 1(5.0%) | 0 |
| 歯髄炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 真菌性肺炎 | 1(5.0%) | 0 |
| 帯状疱疹 | 3(15.0%) | 3(20.0%) |
| 単純ヘルペス | 2(10.0%) | 2(13.3%) |
| 尿路感染 | 1(5.0%) | 0 |
| 肺炎 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| 鼻咽頭炎 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 膀胱炎 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| **眼障害** | | |
| 乾性角結膜炎 | 1(5.0%) | 0 |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | |
| 四肢痛 | 3(15.0%) | 0 |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| 胸水 | 1(5.0%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 2(10.0%) | 2(13.3%) |
| 感覚減退 | 4(20.0%) | 1(6.7%) |
| 錯感覚 | 4(20.0%) | 0 |
| 振戦 | 4(20.0%) | 2(13.3%) |
| 頭痛 | 3(15.0%) | 0 |
| 脳梗塞 | 1(5.0%) | 0 |
| 味覚異常 | 1(5.0%) | 0 |
| **腎及び尿路障害** | | |
| 出血性膀胱炎 | 2(10.0%) | 1(6.7%) |
| **精神障害** | | |
| 不眠症 | 1(5.0%) | 0 |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 多臓器不全 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 発熱 | 10(50.0%) | 2(13.3%) |
| 浮腫 | 2(10.0%) | 0 |
| 疼痛 | 1(5.0%) | 0 |
| そう痒症 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 紅斑 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | |
| 発疹 | 1(5.0%) | 0 |
| *次頁へ続く* | | |

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **治験薬投与例†**<br>**(n=20)** | **MR4 投与例†**<br>**(n=15)** |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **臨床検査** | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4(20.0%) | 2(13.3%) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 7(35.0%) | 2(13.3%) |
| グリコヘモグロビン増加 | 1(5.0%) | 0 |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 5(25.0%) | 4(26.7%) |
| ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性 | 1(5.0%) | 0 |
| β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 | 6(30.0%) | 3(20.0%) |
| $\beta_2$ミクログロブリン増加 | 13(65.0%) | 6(40.0%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 6(30.0%) | 1(6.7%) |
| 血圧上昇 | 3(15.0%) | 1(6.7%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 5(25.0%) | 1(6.7%) |
| 血中カリウム増加 | 8(40.0%) | 2(13.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 9(45.0%) | 7(46.7%) |
| 血中トリグリセリド増加 | 5(25.0%) | 2(13.3%) |
| 血中ビリルビン増加 | 3(15.0%) | 1(6.7%) |
| 血中ブドウ糖増加 | 4(20.0%) | 1(6.7%) |
| 血中マグネシウム減少 | 9(45.0%) | 3(20.0%) |
| 血中塩化物増加 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 5(25.0%) | 1(6.7%) |
| 血中尿酸増加 | 3(15.0%) | 3(20.0%) |
| 血中尿素増加 | 8(40.0%) | 6(40.0%) |
| 総蛋白減少 | 1(5.0%) | 1(6.7%) |
| 体重減少 | 2(10.0%) | 2(13.3%) |
| 体重増加 | 3(15.0%) | 1(6.7%) |
| 尿潜血陽性 | 2(10.0%) | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 3(15.0%) | 2(13.3%) |
| 尿中蛋白陽性 | 7(35.0%) | 2(13.3%) |
| 抱合ビリルビン増加 | 2(10.0%) | 0 |

†：本治験では，登録された 20 例のすべてが治験薬である FK506 注射液の投与により開始され，そのうち 15 例では治験期間中 FK506 注射液から MR4 カプセルに切り換えられた。

表 2.7.6.22-20　国内第Ⅱ相プライマリー骨髄移植継続試験［FJ-506E-BT02］における発現率 3%以上の有害事象

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **FJ-506E-BT01 試験**<br>**(予防的投与試験)†**<br>**(n=11)** | **FJ-506E-BT02 試験**<br>**(継続投与試験)†**<br>**(n=11)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 11(100.0%) | 11(100.0%) |
| **胃腸障害** | | |
| 悪心 | 1(9.1%) | 0 |
| 胃炎 | 2(18.2%) | 0 |
| 下痢 | 2(18.2%) | 3(27.3%) |
| 歯の知覚過敏 | 1(9.1%) | 0 |
| 腹痛 | 1(9.1%) | 0 |
| 便秘 | 4(36.4%) | 1(9.1%) |
| 肛門周囲痛 | 1(9.1%) | 0 |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 5(45.5%) | 0 |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | 1(9.1%) | 0 |
| 咽頭炎 | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| 急性気管支炎 | 0 | 1(9.1%) |
| 細菌性髄膜炎 | 0 | 1(9.1%) |
| 歯髄炎 | 1(9.1%) | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 1(9.1%) |
| 真菌性肺炎 | 1(9.1%) | 0 |
| 帯状疱疹 | 3(27.3%) | 1(9.1%) |
| 単純ヘルペス | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| 肺炎 | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| 鼻咽頭炎 | 1(9.1%) | 2(18.2%) |
| 毛包炎 | 2(18.2%) | 0 |
| **眼障害** | | |
| 乾性角結膜炎 | 1(9.1%) | 2(18.2%) |
| 眼痛 | 1(9.1%) | 0 |
| 眼瞼紅斑 | 1(9.1%) | 0 |
| 結膜炎 | 1(9.1%) | 0 |
| 結膜出血 | 1(9.1%) | 0 |
| 点状角膜炎 | 0 | 1(9.1%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | |
| 関節痛 | 2(18.2%) | 0 |
| 筋痛 | 1(9.1%) | 0 |
| 骨痛 | 3(27.3%) | 0 |
| 四肢痛 | 3(27.3%) | 0 |
| 背部痛 | 0 | 1(9.1%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | |
| 出血傾向 | 2(18.2%) | 1(9.1%) |
| 貧血 | 1(9.1%) | 0 |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| しゃっくり | 1(9.1%) | 0 |
| 咳嗽 | 0 | 1(9.1%) |
| 胸水 | 1(9.1%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 2(18.2%) | 0 |
| 鼻出血 | 3(27.3%) | 0 |
| **耳及び迷路障害** | | |
| メニエール病 | 1(9.1%) | 0 |
| *次頁へ続く* | | |

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **FJ-506E-BT01 試験**<br>**(予防的投与試験)†**<br>**(n=11)** | **FJ-506E-BT02 試験**<br>**(継続投与試験)†**<br>**(n=11)** |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | |
| 角膜びらん | 0 | 1(9.1%) |
| 硬膜下血腫 | 1(9.1%) | 0 |
| 凍瘡 | 0 | 1(9.1%) |
| **神経系障害** | | |
| 意識レベルの低下 | 1(9.1%) | 0 |
| 感覚減退 | 4(36.4%) | 1(9.1%) |
| 錯感覚 | 2(18.2%) | 0 |
| 小脳出血 | 0 | 1(9.1%) |
| 振戦 | 3(27.3%) | 1(9.1%) |
| 頭痛 | 3(27.3%) | 0 |
| 浮動性めまい | 1(9.1%) | 0 |
| 味覚異常 | 1(9.1%) | 0 |
| 出血性膀胱炎 | 1(9.1%) | 0 |
| 水腎症 | 0 | 1(9.1%) |
| **生殖系及び乳房障害** | | |
| 乳汁漏出症 | 0 | 1(9.1%) |
| **精神障害** | | |
| 不眠症 | 3(27.3%) | 0 |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 倦怠感 | 1(9.1%) | 0 |
| 口渇 | 1(9.1%) | 0 |
| 注射部位紅斑 | 2(18.2%) | 0 |
| 発熱 | 11(100.0%) | 3(27.3%) |
| 浮腫 | 2(18.2%) | 1(9.1%) |
| 疼痛 | 1(9.1%) | 0 |
| **内分泌障害** | | |
| クッシング様 | 0 | 1(9.1%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | |
| 丘疹 | 1(9.1%) | 0 |
| 湿疹 | 0 | 1(9.1%) |
| 発疹 | 2(18.2%) | 1(9.1%) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 1(9.1%) |
| 蕁麻疹 | 3(27.3%) | 0 |
| *次頁へ続く* | | |

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **FJ-506E-BT01 試験**<br>**(予防的投与試験)†**<br>**(n=11)** | **FJ-506E-BT02 試験**<br>**(継続投与試験)†**<br>**(n=11)** |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **臨床検査** | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 7(63.6%) | 1(9.1%) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 7(63.6%) | 1(9.1%) |
| グリコヘモグロビン増加 | 2(18.2%) | 1(9.1%) |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 4(36.4%) | 0 |
| ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性 | 1(9.1%) | 0 |
| β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 | 3(27.3%) | 1(9.1%) |
| $\beta_2$ミクログロブリン増加 | 10(90.9%) | 3(27.3%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 8(72.7%) | 2(18.2%) |
| 血圧上昇 | 3(27.3%) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 7(63.6%) | 1(9.1%) |
| 血中カリウム増加 | 4(36.4%) | 1(9.1%) |
| 血中クレアチニン増加 | 6(54.5%) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 1(9.1%) |
| 血中トリグリセリド増加 | 4(36.4%) | 1(9.1%) |
| 血中ビリルビン増加 | 3(27.3%) | 1(9.1%) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1(9.1%) | 0 |
| 血中マグネシウム減少 | 5(45.5%) | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 9(81.8%) | 3(27.3%) |
| 血中尿酸増加 | 2(18.2%) | 4(36.4%) |
| 血中尿素増加 | 6(54.5%) | 2(18.2%) |
| 総蛋白減少 | 1(9.1%) | 0 |
| 体重減少 | 2(18.2%) | 0 |
| 体重増加 | 4(36.4%) | 1(9.1%) |
| 尿潜血陽性 | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 3(27.3%) | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 3(27.3%) | 2(18.2%) |
| 抱合ビリルビン増加 | 2(18.2%) | 0 |

†：FJ-506E-BT01 試験では 20 例に治験薬（FK506 注射液または MR4 カプセル）が投与され，うち 15 例で MR4 カプセルが投与され，13 例が完了した。FJ-506E-BT01 試験を完了した 13 例のうち 11 例が FJ-506E-BT02 試験に登録された。本表はその 11 例の FJ-506E-BT01 試験期間（移植後 100 日まで）と，その後の FJ-506E-BT02 試験期間（移植後 1 年まで）のデータを表示した。

表 2.7.6.22-21　国内第Ⅱ相プライマリー骨髄移植継続試験［FJ-506E-BT02］における
発現率 3%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **FJ-506E-BT01 試験**<br>**(予防的投与試験)†**<br>**(n=11)** | **FJ-506E-BT02 試験**<br>**(継続投与試験)†**<br>**(n=11)** |
|---|---|---|
| **全事象** | 9(81.8%) | 11(100.0%) |
| **胃腸障害** | | |
| 胃炎 | 1(9.1%) | 0 |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 4(36.4%) | 0 |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | 1(9.1%) | 0 |
| 急性気管支炎 | 0 | 1(9.1%) |
| 細菌性髄膜炎 | 0 | 1(9.1%) |
| 歯髄炎 | 1(9.1%) | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 1(9.1%) |
| 真菌性肺炎 | 1(9.1%) | 0 |
| 帯状疱疹 | 3(27.3%) | 1(9.1%) |
| 単純ヘルペス | 1(9.1%) | 0 |
| 肺炎 | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| 鼻咽頭炎 | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| **眼障害** | | |
| 乾性角結膜炎 | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| 点状角膜炎 | 0 | 1(9.1%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | |
| 四肢痛 | 2(18.2%) | 0 |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| 胸水 | 1(9.1%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 2(18.2%) | 0 |
| **神経系障害** | | |
| 感覚減退 | 3(27.3%) | 1(9.1%) |
| 錯感覚 | 2(18.2%) | 0 |
| 小脳出血 | 0 | 1(9.1%) |
| 振戦 | 3(27.3%) | 1(9.1%) |
| 頭痛 | 2(18.2%) | 0 |
| 味覚異常 | 1(9.1%) | 0 |
| **腎及び尿路障害** | | |
| 出血性膀胱炎 | 1(9.1%) | 0 |
| 水腎症 | 0 | 1(9.1%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 発熱 | 7(63.6%) | 1(9.1%) |
| 浮腫 | 2(18.2%) | 1(9.1%) |
| 疼痛 | 1(9.1%) | 0 |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | |
| 発疹 | 1(9.1%) | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 1(9.1%) |
| *次頁へ続く* | | |

| **MedDRA (version 6.0)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | **FJ-506E-BT01 試験**<br>**(予防的投与試験)†**<br>**(n=11)** | **FJ-506E-BT02 試験**<br>**(継続投与試験)†**<br>**(n=11)** |
|---|---|---|
| *前頁からの続き* | | |
| **臨床検査** | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1(9.1%) | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 3(27.3%) | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 3(27.3%) | 0 |
| ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性 | 1(9.1%) | 0 |
| β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 | 3(27.3%) | 1(9.1%) |
| $\beta_2$ミクログロブリン増加 | 10(90.9%) | 3(27.3%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4(36.4%) | 0 |
| 血圧上昇 | 1(9.1%) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3(27.3%) | 0 |
| 血中カリウム増加 | 4(36.4%) | 1(9.1%) |
| 血中クレアチニン増加 | 6(54.5%) | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 3(27.3%) | 1(9.1%) |
| 血中ビリルビン増加 | 2(18.2%) | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1(9.1%) | 0 |
| 血中マグネシウム減少 | 5(45.5%) | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 4(36.4%) | 2(18.2%) |
| 血中尿酸増加 | 2(18.2%) | 4(36.4%) |
| 血中尿素増加 | 5(45.5%) | 2(18.2%) |
| 体重減少 | 1(9.1%) | 0 |
| 体重増加 | 3(27.3%) | 0 |
| 尿潜血陽性 | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2(18.2%) | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 3(27.3%) | 2(18.2%) |
| 抱合ビリルビン増加 | 2(18.2%) | 0 |

†：FJ-506E-BT01 試験では 20 例に治験薬（FK506 注射液または MR4 カプセル）が投与され，うち 15 例で MR4 カプセルが投与され，13 例が完了した。FJ-506E-BT01 試験を完了した 13 例のうち，11 例が FJ-506E-BT02 試験に登録された。本表はその 11 例の FJ-506E-BT01 試験期間（移植後 100 日まで）と，その後の FJ-506E-BT02 試験期間（移植後 1 年まで）のデータを表示した。

## 表 2.7.6.22-22　海外第 I 相単回投与試験（1.5 mg）[[redacted]-0-076]でみられた有害事象の因果関係別発現率

### 有害事象全体の因果関係別発現率† [[redacted]-0-076]

| | MR4 カプセル (n=16) | | プログラフ®カプセル (n=16) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 1(6.3%) | 3(18.8%) | 1(6.3%) | 3(18.8%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象† [[redacted]-0-076]

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=16) | | プログラフ®カプセル (n=16) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | | 2(12.5%) | | 1(6.3%) |
| 浮動性めまい | | | | 1(6.3%) |
| 口の錯感覚 | | | | 1(6.3%) |
| 傾眠 | | 1(6.3%) | | |
| **胃腸障害** | | | | |
| 上腹部痛 | 1(6.3%) | | | |
| 悪心 | | | | 1(6.3%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 鼻咽頭炎 | | | 1(6.3%) | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 鼻閉 | | | 1(6.3%) | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 死亡例 [[redacted]-0-076]

該当なし

### 重篤有害事象 [[redacted]-0-076]

該当なし

表 2.7.6.22-23　海外第 I 相単回投与試験（3 mg）[[redacted]-0-077］でみられた有害事象の因果関係別発現率

有害事象全体の因果関係別発現率† [[redacted]-0-077]

| | MR4 カプセル (n=30) | | プログラフ®カプセル (n=30) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 9(30.0%) | 5(16.7%) | 3(10.0%) | 9(30.0%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

発現率 3%以上の因果関係別有害事象† [[redacted]-0-077]

| **MedDRA (version 6.1) 器官別大分類** 基本語 | MR4 カプセル (n=30) | | プログラフ®カプセル (n=30) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | |
| 消化不良 | | | | 2(6.7%) |
| 軟便 | | 1(3.3%) | | 1(3.3%) |
| 腹痛 | | 1(3.3%) | | |
| 下痢 | | | | 1(3.3%) |
| 舌痛 | | | 1(3.3%) | |
| 悪心 | | 1(3.3%) | | |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | | 2(6.7%) | | 1(3.3%) |
| 浮動性めまい | | | 1(3.3%) | 1(3.3%) |
| 振戦 | 1(3.3%) | | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 鼻閉 | | 2(6.7%) | | 1(3.3%) |
| 咽喉頭疼痛 | | 2(6.7%) | | |
| 鼻出血 | 1(3.3%) | | | |
| 鼻漏 | | | 1(3.3%) | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 無力症 | | | | 1(3.3%) |
| 注射部位発疹 | | | | 1(3.3%) |
| 疼痛 | 1(3.3%) | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 上気道感染 | 2(6.7%) | | | |
| せつ | 1(3.3%) | | | |

*次頁へ続く*

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=30) | | プログラフ®カプセル<br>(n=30) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| ざ瘡 | 1(3.3%) | | | |
| 斑状出血 | 1(3.3%) | | | |
| そう痒症 | | | 1(3.3%) | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 皮膚裂傷 | 2(6.7%) | | | |
| **血管障害** | | | | |
| 蒼白 | | | | 1(3.3%) |
| 点状出血 | | | | 1(3.3%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 低血糖症 | 1(3.3%) | | | |
| **骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 背部痛 | | 1(3.3%) | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

**死亡例［[redacted]-0-077］**

該当なし

**重篤有害事象［[redacted]-0-077］**

該当なし

## 表 2.7.6.22-24　海外第 I 相単回投与試験（5 mg）[[redacted]-0-078］でみられた有害事象の因果関係別発現率

有害事象全体の因果関係別発現率† [[redacted]-0-078]

| | MR4 カプセル (n=16) | | プログラフ®カプセル (n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 1(6.3%) | 1(6.3%) | 4(26.7%) | 1(6.7%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

発現率 3%以上の因果関係別有害事象† [[redacted]-0-078]

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=16) | | プログラフ®カプセル (n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 鼻漏 | | | 2(13.3%) | |
| 咳嗽 | | | 1(6.7%) | |
| 鼻出血 | | 1(6.3%) | | |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | | 1(6.3%) | | 1(6.7%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| ウイルス性上気道感染 | | | 1(6.7%) | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 関節捻挫 | | | 1(6.7%) | |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 排尿困難 | 1(6.3%) | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

死亡例 [[redacted]-0-078]

該当なし

重篤有害事象 [[redacted]-0-078]

該当なし

## 表 2.7.6.22-25　海外第 I 相反復投与試験（2 mg／日）［FG-506-04-21］でみられた有害事象の因果関係別発現率

有害事象全体の因果関係別発現率†［FG-506-04-21］

| | MR4 カプセル (n=15) | | プログラフ®カプセル (n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 4(26.7%) | 10(66.7%) | 6(40.0%) | 12(80.0%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［FG-506-04-21］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=15) | | プログラフ®カプセル (n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | |
| 腹痛 | 1(6.7%) | 4(26.7%) | | 3(20.0%) |
| 鼓腸 | | 4(26.7%) | | 4(26.7%) |
| 悪心 | 3(20.0%) | | | |
| 変色便 | | 2(13.3%) | | |
| 軟便 | | 1(6.7%) | | 1(6.7%) |
| 下痢 | | | | 1(6.7%) |
| 嘔吐 | 1(6.7%) | | | |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | 1(6.7%) | 1(6.7%) | 2(13.3%) | 2(13.3%) |
| 浮動性めまい | | 1(6.7%) | | |
| 体位性めまい | 1(6.7%) | | | |
| 過眠症 | | 1(6.7%) | | |
| 錯感覚 | | | | 1(6.7%) |
| 感覚消失 | | 1(6.7%) | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 胸痛 | | 2(13.3%) | | 1(6.7%) |
| 疲労 | | 1(6.7%) | | 2(13.3%) |
| 飢餓 | | | | 1(6.7%) |
| 局所の炎症 | | | 1(6.7%) | |
| 疼痛 | | 1(6.7%) | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| 発疹 | 1(6.7%) | | 2(13.3%) | 1(6.7%) |
| 皮膚乾燥 | | 1(6.7%) | | |
| そう痒症 | | 1(6.7%) | | |
| 皮膚刺激 | | | | 1(6.7%) |
| *次頁へ続く* | | | | |

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=15) | | プログラフ®カプセル<br>(n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 背部痛 | | 2(13.3%) | | 2(13.3%) |
| 関節痛 | | | | 1(6.7%) |
| 筋痙攣 | | | | 1(6.7%) |
| 筋痛 | | | | 1(6.7%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 鼻咽頭炎 | | | 1(6.7%) | |
| 足部白癬 | | | | 1(6.7%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 水疱 | | 1(6.7%) | | |
| 挫傷 | 1(6.7%) | | | |
| **精神障害** | | | | |
| 気分動揺 | | | | 1(6.7%) |
| 神経過敏 | 1(6.7%) | | | |
| **耳及び迷路障害** | | | | |
| 耳鳴 | | | 1(6.7%) | |
| **眼障害** | | | | |
| 霧視 | | 1(6.7%) | | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 食欲不振 | | 1(6.7%) | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 咳嗽 | | | | 1(6.7%) |
| 咽喉頭疼痛 | | | | 1(6.7%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

## 死亡例［FG-506-04-21］

該当なし

## 重篤有害事象［FG-506-04-21］

該当なし

## 表 2.7.6.22-26　海外第 I 相反復投与試験（4 mg／日）［FG-506-04-25］でみられた有害事象の因果関係別発現率

有害事象全体の因果関係別発現率†［FG-506-04-25］

| | MR4 カプセル (n=25) | | プログラフ®カプセル (n=24) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 2(8.0%) | 12(48.0%) | 2(8.3%) | 15(62.5%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［FG-506-04-25］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=25) | | プログラフ®カプセル (n=24) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | | 3(12.0%) | | 6(25.0%) |
| 浮動性めまい | | | | 4(16.7%) |
| 傾眠 | | 1(4.0%) | | 1(4.2%) |
| 不随意性筋収縮 | | 1(4.0%) | | |
| **胃腸障害** | | | | |
| 下痢 | | 2(8.0%) | | 3(12.5%) |
| 上腹部痛 | | 1(4.0%) | | 1(4.2%) |
| 悪心 | | | | 2(8.3%) |
| 腹痛 | | 1(4.0%) | | |
| 排便回数増加 | | | | 1(4.2%) |
| 軟便 | | 1(4.0%) | | |
| 嘔吐 | | | | 1(4.2%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| 皮膚炎 | | 3(12.0%) | 1(4.2%) | |
| 斑状皮疹 | 1(4.0%) | 1(4.0%) | | 1(4.2%) |
| 皮膚乾燥 | | | | 1(4.2%) |
| 斑状出血 | | | 1(4.2%) | |
| 多汗症 | | 1(4.0%) | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | | 4(16.0%) | | 2(8.3%) |
| 鼻閉 | | | | 1(4.2%) |
| 季節性鼻炎 | | | | 1(4.2%) |

*次頁へ続く*

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=25) | | プログラフ®カプセル<br>(n=24) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 関節痛 | | 1(4.0%) | | 2(8.3%) |
| 背部痛 | | | | 2(8.3%) |
| 筋痛 | | | | 2(8.3%) |
| 四肢痛 | | 1(4.0%) | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 胸痛 | | | | 1(4.2%) |
| 疲労 | | | | 1(4.2%) |
| びくびく感 | | | | 1(4.2%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 毛包炎 | | | | 1(4.2%) |
| 鼻咽頭炎 | | 1(4.0%) | | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 食欲不振 | | 1(4.0%) | | 1(4.2%) |
| **精神障害** | | | | |
| 気力低下 | | | | 1(4.2%) |
| 神経過敏 | 1(4.0%) | | | |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | |
| リンパ節症 | | | | 1(4.2%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 水疱 | | | | 1(4.2%) |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 頻尿 | | | | 1(4.2%) |
| **血管障害** | | | | |
| ほてり | | | | 1(4.2%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 死亡例［FG-506-04-25］

該当なし

### 重篤有害事象［FG-506-04-25］

該当なし

## 表 2.7.6.22-27　国内第 I 相単回投与試験（3 mg）［FJ-506E-0001］でみられた有害事象の因果関係別発現率

有害事象全体の因果関係別発現率［FJ-506E-0001］

| | MR4 カプセル (n=20) | |
|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 1(5.0%) | 1(5.0%) |
| 死亡例 | | |
| 重篤な有害事象 | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

発現率 3%以上の因果関係別有害事象［FJ-506E-0001］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=20) | |
|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **臨床検査** | | |
| 血圧低下 | | 1(5.0%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 無力症 | | 1(5.0%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| 鼻漏 | 1(5.0%) | |
| **精神障害** | | |
| 不快気分 | | 1(5.0%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | |
| 冷汗 | | 1(5.0%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

死亡例［FJ-506E-0001］

該当なし

重篤有害事象［FJ-506E-0001］

該当なし

## 表 2.7.6.22-28　国内第 I 相単回投与線形性検討試験［FJ-506E-0002］でみられた有害事象の因果関係別発現率

### 有害事象全体の因果関係別発現率［FJ-506E-0002］

| | MR4 カプセル (n=20) | |
|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 1(5.9%) | 1(5.9%) |
| 死亡例 | | |
| 重篤な有害事象 | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象［FJ-506E-0002］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=20) | |
|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | |
| 下痢 | 1(5.9%) | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | |
| 背部痛 | 1(5.9%) | 1(5.9%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| 上気道の炎症 | 1(5.9%) | |
| **臨床検査** | | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1(5.9%) | |
| 好中球百分率減少 | 1(5.9%) | 1(5.9%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

### 死亡例［FJ-506E-0002］

該当なし

### 重篤有害事象［FJ-506E-0002］

該当なし

## 表 2.7.6.22-29　海外第 I 相食事の影響検討試験［[redacted]-0-123］でみられた有害事象の因果関係別発現率

### 有害事象全体の因果関係別発現率†［[redacted]-0-123］

| | MR4 カプセル (n=19) | | プログラフ®カプセル (n=20) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 3(15.8%) | 10(52.6%) | 1(5.0%) | 10(50.0%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | | 1(5.0%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［[redacted]-0-123］

| **MedDRA (version 6.1) 器官別大分類** 基本語 | MR4 カプセル (n=19) | | プログラフ®カプセル (n=20) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | |
| 鼓腸 | | 6(31.6%) | | 2(10.0%) |
| 水様便 | | 1(5.3%) | | 1(5.0%) |
| 嚥下障害 | | 1(5.3%) | | |
| 軟便 | | 1(5.3%) | | |
| 悪心 | | | | 1(5.0%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 疲労 | | 1(5.3%) | | 3(15.0%) |
| 熱感 | | 1(5.3%) | | |
| インフルエンザ様疾患 | | | 1(5.0%) | |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | 1(5.3%) | 2(10.5%) | | 2(10.0%) |
| 失神 | | 1(5.3%) | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| ざ瘡 | | | | 1(5.0%) |
| 紅斑 | | 1(5.3%) | | |
| そう痒症 | | | | 1(5.0%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 背部痛 | | | | 1(5.0%) |
| 四肢痛 | | 1(5.3%) | | |
| **心臓障害** | | | | |
| 狭心症 | 1(5.3%) | | | |
| **眼障害** | | | | |
| 眼出血 | 1(5.3%) | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 急性全身性発疹性膿疱症 | | 1(5.3%) | | |

*次頁へ続く*

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=19) | | プログラフ®カプセル<br>(n=20) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 食欲不振 | | | | 1(5.0%) |
| **生殖系及び乳房障害** | | | | |
| 精巣捻転 | | | | 1(5.0%) |
| **血管障害** | | | | |
| ほてり | | 1(5.3%) | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

**死亡例［[redacted]-0-123］**

該当なし

**重篤有害事象† ［[redacted]-0-123］**

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=19) | | プログラフ®カプセル<br>(n=20) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| **生殖系及び乳房障害** | | | | |
| 精巣捻転 | | | | 1(5.0%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

## 表 2.7.6.22-30　海外第 I 相食事のタイミングの影響検討試験［[redacted]-0-153］でみられた有害事象の因果関係別発現率

### 有害事象全体の因果関係別発現率†［[redacted]-0-153］

| | MR4 カプセル (n=24) | |
|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 11(45.8%) | 3(12.5%) |
| 死亡例 | | |
| 重篤な有害事象 | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［[redacted]-0-153］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=24) | |
|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | |
| 鼻炎 | 3(12.5%) | |
| 副鼻腔うっ血 | 3(12.5%) | |
| 咳嗽 | 1(4.2%) | |
| 湿性咳嗽 | 1(4.2%) | |
| 呼吸障害 | 1(4.2%) | |
| **感染症及び寄生虫症** | | |
| 咽頭炎 | 6(25.0%) | |
| **神経系障害** | | |
| 頭痛 | 2(8.3%) | 1(4.2%) |
| **胃腸障害** | | |
| 腹痛 | | 1(4.2%) |
| 消化不良 | | 1(4.2%) |
| 悪心 | | 1(4.2%) |
| 嘔吐 | | 1(4.2%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | |
| 倦怠感 | 1(4.2%) | |
| 発熱 | 1(4.2%) | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | |
| 関節痛 | 2(8.3%) | |
| **眼障害** | | |
| 結膜炎 | 1(4.2%) | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 死亡例［[redacted]-0-153］

該当なし

重篤有害事象［[redacted]-0-153］

該当なし

## 表 2.7.6.22-31　海外第 I 相投与時刻の影響検討試験［[redacted]-0-148］でみられた有害事象の因果関係別発現率

### 有害事象全体の因果関係別発現率†［[redacted]-0-148］

| | MR4 カプセル (n=24) | | プログラフ®カプセル (n=24) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 6(25.0%) | 10(41.7%) | 4(16.7%) | 6(25.0%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | 1(4.2%) | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［[redacted]-0-148］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=24) | | プログラフ®カプセル (n=24) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | 1(4.2%) | 2(8.3%) | 2(8.3%) | 1(4.2%) |
| 血管迷走神経性失神 | | 1(4.2%) | | |
| **胃腸障害** | | | | |
| 腹部膨満 | | 1(4.2%) | | 1(4.2%) |
| 下痢 | | 1(4.2%) | | |
| 口内乾燥 | | | | 1(4.2%) |
| 消化不良 | | | 1(4.2%) | |
| 鼓腸 | | | | 1(4.2%) |
| 歯肉潰瘍 | | | | 1(4.2%) |
| 軟便 | | 1(4.2%) | | |
| 流涎過多 | | | | 1(4.2%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| ウイルス性上気道感染 | 1(4.2%) | 1(4.2%) | 1(4.2%) | 1(4.2%) |
| 咽頭炎 | | | 1(4.2%) | |
| ウイルス感染 | | 1(4.2%) | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 2(8.3%) | 1(4.2%) | | |
| 鼻閉 | | 1(4.2%) | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 背部損傷 | | | 1(4.2%) | |
| 脳振盪 | 1(4.2%) | | | |
| 皮膚裂傷 | 1(4.2%) | | | |
| サンバーン | 1(4.2%) | | | |
| **耳及び迷路障害** | | | | |
| 耳痛 | | | | 1(4.2%) |
| 耳鳴 | | 1(4.2%) | | |
| *次頁へ続く* | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=24) | | プログラフ®カプセル<br>(n=24) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 胸痛 | 1(4.2%) | | | |
| 疲労 | | 1(4.2%) | | |
| 浮腫 | 1(4.2%) | | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| ざ瘡 | | | | 1(4.2%) |
| ばら色粃糠疹 | | 1(4.2%) | | |
| **心臓障害** | | | | |
| 頻脈 | | 1(4.2%) | | |
| **眼障害** | | | | |
| 眼の充血 | 1(4.2%) | | | |
| 眼球腫脹 | 1(4.2%) | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 関節痛 | 1(4.2%) | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

**死亡例［[redacted]-0-148］**

該当なし

**因果関係別の重篤有害事象† ［[redacted]-0-148］**

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=24) | | プログラフ®カプセル<br>(n=24) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| **眼障害** | | | | |
| 眼の充血 | 1(4.2%) | | | |
| 眼球腫脹 | 1(4.2%) | | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 胸痛 | 1(4.2%) | | | |
| 浮腫 | 1(4.2%) | | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 脳振盪 | 1(4.2%) | | | |
| 皮膚裂傷 | 1(4.2%) | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 関節痛 | 1(4.2%) | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

## 表 2.7.6.22-32　国内第 II 相腎移植切り換え試験［FJ-506E-KT01］でみられた有害事象の因果関係別発現率

### 有害事象全体の因果関係別発現率［FJ-506E-KT01］

| | MR4 カプセル | | プログラフ®カプセル | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 切り換え後<br>12 週間<br>(n=35) | | 治験開始前<br>11 週間<br>(n=37) | | 治験開始後<br>1 週間<br>(n=37) | |
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 11(31.4%) | 12(34.3%) | 2(5.4%) | 10(27.0%) | 10(27.0%) | 2(5.4%) |
| 死亡例 | | | | | | |
| 重篤な有害事象 | 1(2.9%) | | | | 1(2.7%) | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象［FJ-506E-KT01］

| | プログラフ®カプセル | | | | MR4 カプセル | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治験開始前<br>11 週間<br>(n=37) | | 治験開始後<br>1 週間<br>(n=37) | | 切り換え後<br>12 週間<br>(n=35) | |
| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 下痢 | | | | | 4(11.4%) | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | | 4(10.8%) | | | | 4(11.4%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | | |
| 背部痛 | | | | | 2(5.7%) | |
| **血管障害** | | | | | | |
| 高血圧 | | | 2(5.4%) | | 1(2.9%) | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | | |
| 上気道の炎症 | | 4(10.8%) | | | | 1(2.9%) |
| **神経系障害** | | | | | | |
| 頭痛 | | | 2(5.4%) | | | 1(2.9%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | | |
| 発熱 | | 1(2.7%) | | | | 2(5.7%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

### 死亡例［FJ-506E-KT01］

該当なし

因果関係別の重篤有害事象［FJ-506E-KT01］

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | プログラフ®カプセル | | | | MR4 カプセル | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治験開始前<br>11 週間<br>(n=37) | | 治験開始後<br>1 週間<br>(n=37) | | 切り換え後<br>12 週間<br>(n=35) | |
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 嘔吐 | | | 1(2.7%) | | | |
| **神経系障害** | | | | | | |
| 脳梗塞 | | | | | 1(2.9%) | |
| **神経系障害** | | | | | | |
| 片頭痛 | | | 1(2.7%) | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

## 表 2.7.6.22-33　海外第 II 相腎移植切り換え試験［[redacted]-0-131］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）

### 有害事象全体の因果関係別発現率†［[redacted]-0-131］

| | MR4 カプセル 切り換え後 4 週間 (n=67) | | プログラフ®カプセル 切り換え前 1 週間 (n=68) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 21(31.3%) | 16(23.9%) | 3(4.4%) | 1(1.5%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | 1(1.5%) | 1(1.5%) | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［[redacted]-0-131］

| **MedDRA (version 6.1)** **器官別大分類** 基本語 | MR4 カプセル (n=67) | | プログラフ®カプセル (n=68) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 3(4.5%) | 1(1.5%) | | |
| **胃腸障害** | | | | |
| 下痢ＮＯＳ‡ | | 2(3.0%) | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 末梢性浮腫 | 1(1.5%) | 2(3.0%) | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 4(6.0%) | | | |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | 3(4.5%) | 1(1.5%) | | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 低マグネシウム血症 | | 2(3.0%) | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

‡：LLT

### 死亡例［[redacted]-0-131］

該当なし

因果関係別の重篤有害事象† [[redacted]-0-131]

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=67) | | プログラフ®カプセル<br>(n=68) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **心臓障害** | | | | |
| 心房細動 | 1(1.5%) | | | |
| **臨床検査** | | | | |
| 肝機能検査値異常 | | 1(1.5%) | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

## 表 2.7.6.22-34　海外第 II 相腎移植切り換え試験［FG-506E-12-02］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）

### 有害事象全体の因果関係別発現率†［FG-506E-12-02］

| | MR4 カプセル (n=68) | | プログラフ®カプセル (n=69) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 7(10.3%) | 11(16.2%) | 9(13.0%) | 6(8.7%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | 1(1.4%) | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［FG-506E-12-02］

| **MedDRA (version 6.1) 器官別大分類** 基本語 | MR4 カプセル (n=68) | | プログラフ®カプセル (n=69) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | | 5(7.4%) | | 3(4.3%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 死亡例［FG-506E-12-02］

該当なし

### 因果関係別の重篤有害事象†［FG-506E-12-02］

| **MedDRA (version 6.1) 器官別大分類** 基本語 | MR4 カプセル (n=68) | | プログラフ®カプセル (n=69) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | |
| 腹部不快感 | | | 1(1.4%) | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

表 2.7.6.22-35　海外第 II 相肝移植切り換え試験［[redacted]-0-152］でみられた有害事象の
因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）

有害事象全体の因果関係別発現率†［[redacted]-0-152］

| | MR4 カプセル (n=69) | | プログラフ®カプセル (n=70) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 21(30.4%) | 18(26.1%) | 27(38.6%) | 16(22.9%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | 1(1.4%) | | 1(1.4%) | 3(4.3%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［[redacted]-0-152］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=69) | | プログラフ®カプセル (n=70) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | |
| 悪心 | 2(2.9%) | | | 4(5.7%) |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | 4(5.8%) | 4(5.8%) | 3(4.3%) | 2(2.9%) |
| 振戦 | | 3(4.3%) | | 1(1.4%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

死亡例［[redacted]-0-152］

該当なし

因果関係別の重篤有害事象†［[redacted]-0-152］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=69) | | プログラフ®カプセル (n=70) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **肝胆道系障害** | | | | |
| 胆管炎ＮＯＳ‡ | | | | 1(1.4%) |
| 胆汁うっ滞 | 1(1.4%) | | | |
| **胃腸障害** | | | | |
| 悪心 | | | | 1(1.4%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 気管支拡張症ＮＯＳ‡ | | | 1(1.4%) | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 高カリウム血症 | | | | 1(1.4%) |

*次頁へ続く*

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=69) | | プログラフ®カプセル<br>(n=70) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **良性，悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）** | | | | |
| 肺小結節 | | | 1(1.4%) | |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | | | | 1(1.4%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

‡：LLT

## 表 2.7.6.22-36　海外第 II 相小児科肝移植切り換え試験［[redacted]-0-160］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）

### 有害事象全体の因果関係別発現率†［[redacted]-0-160］

| | MR4 カプセル (n=18) | | プログラフ®カプセル (n=19) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 2(11.1%) | 3(16.7%) | 2(10.5%) | 1(5.3%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［[redacted]-0-160］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=18) | | プログラフ®カプセル (n=19) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | |
| 嘔吐 | 1(5.6%) | | 1(5.3%) | |
| 悪心 | | | | 1(5.3%) |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | | 1(5.6%) | | |
| 振戦 | | 1(5.6%) | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 発熱 | 1(5.6%) | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 上気道感染 | 1(5.6%) | | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 挫傷 | 1(5.6%) | | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| 蕁麻疹 | | 1(5.6%) | | |
| **外科及び内科処置** | | | | |
| 抜爪 | | | 1(5.3%) | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 死亡例［[redacted]-0-160］

該当なし

### 重篤有害事象［[redacted]-0-160］

該当なし

## 表 2.7.6.22-37　海外第 II 相心移植切り換え試験［FG-506-15-02］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）

### 有害事象全体の因果関係別発現率†［FG-506-15-02］

| | MR4 カプセル<br>切り換え後 5 週間 (n=82) | | プログラフ®カプセル<br>切り換え前 1 週間 (n=85) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 14(17.1%) | 8(9.8%) | 5(5.9%) | 5(5.9%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象［FG-506-15-02］

該当なし

### 死亡例［FG-506-15-02］

該当なし

### 重篤有害事象［FG-506-15-02］

該当なし

## 表 2.7.6.22-38　海外第 II 相プライマリー腎移植試験［FG-506E-12-01］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）

有害事象全体の因果関係別発現率†［FG-506E-12-01］

| | MR4 カプセル (n=60) | | プログラフ®カプセル (n=59) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 29(48.3%) | 47(78.3%) | 31(52.5%) | 47(79.7%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | 11(18.3%) | 8(13.3%) | 4(6.8%) | 10(16.9%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［FG-506E-12-01］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=60) | | プログラフ®カプセル (n=59) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 高カリウム血症 | 3(5.0%) | 2(3.3%) | 5(8.5%) | 3(5.1%) |
| 低カリウム血症 | 3(5.0%) | 2(3.3%) | 2(3.4%) | 4(6.8%) |
| アシドーシス | | 4(6.7%) | 1(1.7%) | 3(5.1%) |
| 高血糖 | | 3(5.0%) | | 5(8.5%) |
| 異脂肪血症 | | 2(3.3%) | | 4(6.8%) |
| 低カルシウム血症 | 3(5.0%) | 2(3.3%) | | |
| 低リン酸血症 | 1(1.7%) | 2(3.3%) | 1(1.7%) | 1(1.7%) |
| 高コレステロール血症 | | 3(5.0%) | | 1(1.7%) |
| 高ホモシステイン血症 | 4(6.7%) | | | |
| 高トリグリセリド血症 | | 2(3.3%) | 2(3.4%) | |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | |
| 貧血 | 6(10.0%) | 9(15.0%) | 4(6.8%) | 11(18.6%) |
| 二次性貧血 | 1(1.7%) | 2(3.3%) | 1(1.7%) | 2(3.4%) |
| 白血球減少症 | | 1(1.7%) | | 2(3.4%) |
| 血小板減少症 | | 1(1.7%) | | 2(3.4%) |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 腎機能障害 | | 6(10.0%) | | 8(13.6%) |
| 腎尿細管壊死 | | 3(5.0%) | 1(1.7%) | 2(3.4%) |
| 蛋白尿 | | | 2(3.4%) | |
| **胃腸障害** | | | | |
| 下痢 | | 6(10.0%) | 3(5.1%) | 6(10.2%) |
| 便秘 | 4(6.7%) | 2(3.3%) | 3(5.1%) | 1(1.7%) |
| 嘔吐 | | 2(3.3%) | 2(3.4%) | 1(1.7%) |
| 胃炎 | | 2(3.3%) | 1(1.7%) | |

*次頁へ続く*

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=60) | | プログラフ®カプセル<br>(n=59) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 尿路感染 | 1(1.7%) | 5(8.3%) | 1(1.7%) | 6(10.2%) |
| サイトメガロウイルス感染 | | 4(6.7%) | | 3(5.1%) |
| カンジダ症 | 1(1.7%) | | | 2(3.4%) |
| 上気道感染 | | 1(1.7%) | | 2(3.4%) |
| 創傷感染 | 1(1.7%) | 2(3.3%) | | |
| **血管障害** | | | | |
| 高血圧 | | 6(10.0%) | 4(6.8%) | 9(15.3%) |
| **臨床検査** | | | | |
| 肝酵素上昇 | | 8(13.3%) | | 5(8.5%) |
| 血中クレアチニン増加 | | 1(1.7%) | 1(1.7%) | 3(5.1%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | 2(3.3%) | | 2(3.4%) |
| 血中ブドウ糖増加 | | 2(3.3%) | | |
| **免疫系障害** | | | | |
| 腎移植拒絶反応 | 2(3.3%) | 10(16.7%) | 1(1.7%) | 8(13.6%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 移植片機能不全 | 3(5.0%) | 2(3.3%) | 1(1.7%) | 6(10.2%) |
| 処置後痛 | | | | 2(3.4%) |
| **神経系障害** | | | | |
| 振戦 | 1(1.7%) | 3(5.0%) | | 5(8.5%) |
| 頭痛 | 2(3.3%) | 1(1.7%) | | 3(5.1%) |
| 浮動性めまい | 1(1.7%) | | | 2(3.4%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| そう痒症 | | 3(5.0%) | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 末梢性浮腫 | | | 1(1.7%) | 2(3.4%) |
| 浮腫 | | 2(3.3%) | | |
| 疼痛 | 2(3.3%) | | | |
| **精神障害** | | | | |
| 不安 | 1(1.7%) | 2(3.3%) | 1(1.7%) | |
| うつ病 | 1(1.7%) | 2(3.3%) | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

死亡例［FG-506E-12-01］

該当なし

因果関係別の重篤有害事象†［FG-506E-12-01］

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=60) | | プログラフ®カプセル (n=59) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **免疫系障害** | | | | |
| 腎移植拒絶反応 | 1(1.7%) | 3(5.0%) | | 3(5.1%) |
| 移植拒絶反応 | | | | 1(1.7%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 創傷感染 | 1(1.7%) | 2(3.3%) | | |
| サイトメガロウイルス感染 | | | | 1(1.7%) |
| 胃腸炎 | | | | 1(1.7%) |
| 感染性リンパ嚢腫 | | 1(1.7%) | | |
| 敗血症 | | | 1(1.7%) | |
| 尿路感染 | | | | 1(1.7%) |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 腎結石症 | 1(1.7%) | | | |
| 骨盤部尿管閉塞 | | | 1(1.7%) | |
| 腎機能障害 | | 1(1.7%) | | |
| 腎尿細管壊死 | | 1(1.7%) | | |
| 尿管壊死 | 1(1.7%) | | | |
| 尿管狭窄 | | 1(1.7%) | | |
| 尿閉 | | | 1(1.7%) | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 移植片機能不全 | 1(1.7%) | | | |
| 移植片血栓症 | | | | 1(1.7%) |
| 腎臓破裂 | 1(1.7%) | | | |
| 術中出血 | 1(1.7%) | | | |
| 処置後尿漏出 | 1(1.7%) | | | |
| 処置合併症 | 1(1.7%) | | | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| インスリン非依存性糖尿病 | | 1(1.7%) | | 1(1.7%) |
| 糖尿病 | | 1(1.7%) | | |
| 耐糖能障害 | | | | 1(1.7%) |
| **心臓障害** | | | | |
| 心筋梗塞 | | | 1(1.7%) | |
| 上室性頻脈 | 1(1.7%) | | | |
| **胃腸障害** | | | | |
| 胃炎 | | 1(1.7%) | | |
| 出血性胃炎 | | 1(1.7%) | | |
| **臨床検査** | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | | | | 1(1.7%) |
| **神経系障害** | | | | |
| てんかん | | | | 1(1.7%) |
| **精神障害** | | | | |
| うつ病 | 1(1.7%) | | | |
| **外科及び内科処置** | | | | |
| 酸素補充 | 1(1.7%) | | | |
| **血管障害** | | | | |
| リンパ嚢腫 | 1(1.7%) | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

## 表 2.7.6.22-39　海外第 II 相プライマリー肝移植試験［FG-506-11-01］でみられた有害事象の因果関係別発現率（プロトコルで定められた投与期間内における発現率）

### 有害事象全体の因果関係別発現率†［FG-506-11-01］

| | MR4 カプセル (n=67) | | プログラフ®カプセル (n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 35(52.2%) | 60(89.6%) | 32(51.6%) | 55(88.7%) |
| 死亡例 | | 1(1.5%) | | 1(1.6%) |
| 重篤な有害事象 | 12(17.9%) | 26(38.8%) | 10(16.1%) | 19(30.6%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［FG-506-11-01］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル (n=67) | | プログラフ®カプセル (n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| インスリン依存性糖尿病 | | 10(14.9%) | | 11(17.7%) |
| 高血糖 | 3(4.5%) | 8(11.9%) | 2(3.2%) | 8(12.9%) |
| 低アルブミン血症 | 5(7.5%) | 2(3.0%) | 6(9.7%) | 4(6.5%) |
| 低マグネシウム血症 | 1(1.5%) | 3(4.5%) | 1(1.6%) | 10(16.1%) |
| 低カリウム血症 | 2(3.0%) | 4(6.0%) | | 3(4.8%) |
| 高カリウム血症 | 1(1.5%) | 2(3.0%) | 1(1.6%) | 4(6.5%) |
| 血液量増加症 | 4(6.0%) | | 2(3.2%) | |
| 水分過負荷 | | | 2(3.2%) | |
| 高トリグリセリド血症 | | | 2(3.2%) | |
| **胃腸障害** | | | | |
| 下痢 | 9(13.4%) | 7(10.4%) | 3(4.8%) | 8(12.9%) |
| 悪心 | 7(10.4%) | 2(3.0%) | 6(9.7%) | 4(6.5%) |
| 腹水 | 5(7.5%) | 10(14.9%) | 1(1.6%) | |
| 便秘 | 8(11.9%) | 1(1.5%) | 7(11.3%) | |
| 嘔吐 | 4(6.0%) | 4(6.0%) | 3(4.8%) | 2(3.2%) |
| 腹痛 | 3(4.5%) | 6(9.0%) | 3(4.8%) | |
| 鼓腸 | 5(7.5%) | 1(1.5%) | 5(8.1%) | |
| 上腹部痛 | | 2(3.0%) | 1(1.6%) | 2(3.2%) |
| 嚥下障害 | | | 2(3.2%) | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 創傷感染 | | 6(9.0%) | | 2(3.2%) |
| 肺炎 | 3(4.5%) | | 2(3.2%) | 2(3.2%) |
| 尿路感染 | | 3(4.5%) | 3(4.8%) | |
| 単純ヘルペス | 2(3.0%) | 3(4.5%) | | |
| カテーテル関連感染 | | 3(4.5%) | | 1(1.6%) |
| 感染 | | 3(4.5%) | | 1(1.6%) |

*次頁へ続く*

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=67) | | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **精神障害** | | | | |
| 不眠症 | 9(13.4%) | 6(9.0%) | 9(14.5%) | 3(4.8%) |
| 激越 | | 5(7.5%) | 3(4.8%) | 5(8.1%) |
| 錯乱状態 | 2(3.0%) | 2(3.0%) | 2(3.2%) | 5(8.1%) |
| 不安 | | 3(4.5%) | 1(1.6%) | |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 腎機能不全 | 2(3.0%) | 14(20.9%) | 4(6.5%) | 12(19.4%) |
| 腎機能障害 | | 4(6.0%) | | 4(6.5%) |
| 急性腎不全 | | 4(6.0%) | 1(1.6%) | 2(3.2%) |
| 乏尿 | 1(1.5%) | 3(4.5%) | 2(3.2%) | |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | |
| 貧血 | 5(7.5%) | 7(10.4%) | 6(9.7%) | 11(17.7%) |
| 血小板減少症 | 3(4.5%) | 3(4.5%) | 2(3.2%) | 2(3.2%) |
| 白血球増加症 | 2(3.0%) | 2(3.0%) | 2(3.2%) | 2(3.2%) |
| 白血球減少症 | 1(1.5%) | 2(3.0%) | 2(3.2%) | 1(1.6%) |
| 二次性貧血 | | 3(4.5%) | | 2(3.2%) |
| 血小板血症 | 3(4.5%) | | | 1(1.6%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 胸水 | 10(14.9%) | 2(3.0%) | 7(11.3%) | 2(3.2%) |
| 胸水症 | | 6(9.0%) | | 4(6.5%) |
| 呼吸困難 | 2(3.0%) | | 3(4.8%) | 1(1.6%) |
| 急性呼吸不全 | | 2(3.0%) | | 2(3.2%) |
| **肝胆道系障害** | | | | |
| 胆汁うっ滞 | 1(1.5%) | 7(10.4%) | 1(1.6%) | 4(6.5%) |
| 高ビリルビン血症 | 4(6.0%) | 1(1.5%) | 4(6.5%) | 1(1.6%) |
| 胆管狭窄 | 3(4.5%) | 3(4.5%) | 2(3.2%) | 1(1.6%) |
| 肝動脈血栓症 | 1(1.5%) | | 1(1.6%) | 2(3.2%) |
| 肝細胞融解性肝炎 | | | | 3(4.8%) |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 移植組織の壊死性保存時障害 | 6(9.0%) | 1(1.5%) | 4(6.5%) | 1(1.6%) |
| 処置後胆汁漏出 | 1(1.5%) | 1(1.5%) | 2(3.2%) | 2(3.2%) |
| 移植片機能不全 | | 1(1.5%) | 2(3.2%) | 2(3.2%) |
| 処置後痛 | 1(1.5%) | | 3(4.8%) | 1(1.6%) |
| 移植片虚血 | 1(1.5%) | | 2(3.2%) | 1(1.6%) |
| 吻合部合併症 | | | 2(3.2%) | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 発熱 | 4(6.0%) | 3(4.5%) | 5(8.1%) | 4(6.5%) |
| 疼痛 | 7(10.4%) | | 3(4.8%) | 1(1.6%) |
| 末梢性浮腫 | 1(1.5%) | 4(6.0%) | 2(3.2%) | |
| **免疫系障害** | | | | |
| 肝移植拒絶反応 | 2(3.0%) | 16(23.9%) | 1(1.6%) | 16(25.8%) |
| *次頁へ続く* | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=67) | | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **神経系障害** | | | | |
| 振戦 | | 6(9.0%) | | 7(11.3%) |
| 頭痛 | 1(1.5%) | 6(9.0%) | | 1(1.6%) |
| 錯感覚 | | | 1(1.6%) | 2(3.2%) |
| てんかん | | | | 2(3.2%) |
| **血管障害** | | | | |
| 高血圧 | 3(4.5%) | 13(19.4%) | | 5(8.1%) |
| 二次性高血圧 | | 1(1.5%) | | 3(4.8%) |
| **臨床検査** | | | | |
| 肝酵素上昇 | | 5(7.5%) | | 2(3.2%) |
| 喀痰培養陽性 | | 3(4.5%) | | 2(3.2%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 背部痛 | 7(10.4%) | 3(4.5%) | 6(9.7%) | 2(3.2%) |
| 関節痛 | | 1(1.5%) | 1(1.6%) | 3(4.8%) |
| 四肢痛 | | | 2(3.2%) | |
| **心臓障害** | | | | |
| 頻脈 | 2(3.0%) | 1(1.5%) | 1(1.6%) | 2(3.2%) |
| 心房細動 | | 3(4.5%) | 1(1.6%) | |
| 頻脈性不整脈 | | | 2(3.2%) | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| そう痒症 | 1(1.5%) | 2(3.0%) | 1(1.6%) | 2(3.2%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

因果関係別の死亡例†［FG-506-11-01］

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=67) | | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 肺高血圧症 | | 1(1.5%) | | |
| 呼吸不全 | | | | 1(1.6%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | |
| 貧血 | | | | 1(1.6%) |
| 白血球減少症 | | | | 1(1.6%) |
| **心臓障害** | | | | |
| 心停止 | | 1(1.5%) | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 多臓器不全 | | | | 1(1.6%) |

*次頁へ続く*

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=67) | | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 肺炎 | | | | 1(1.6%) |
| 敗血症性ショック | | | | 1(1.6%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 体液貯留 | | 1(1.5%) | | |
| **精神障害** | | | | |
| 激越 | | 1(1.5%) | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 乏尿 | | 1(1.5%) | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

因果関係別の重篤有害事象†［FG-506-11-01］

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=67) | | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| **免疫系障害** | | | | |
| 肝移植拒絶反応 | 1(1.5%) | 7(10.4%) | 1(1.6%) | 4(6.5%) |
| 移植拒絶反応 | | | 1(1.6%) | |
| **肝胆道系障害** | | | | |
| 胆管狭窄 | 1(1.5%) | 3(4.5%) | 1(1.6%) | 1(1.6%) |
| 肝動脈血栓症 | 1(1.5%) | | | 2(3.2%) |
| 門脈血栓症 | 1(1.5%) | | 1(1.6%) | |
| 胆汁性嚢胞 | | | | 1(1.6%) |
| 胆汁うっ滞 | | 1(1.5%) | | |
| 肝動脈閉塞 | | 1(1.5%) | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 肺炎 | 1(1.5%) | | | 2(3.2%) |
| 敗血症性ショック | 1(1.5%) | | 1(1.6%) | 1(1.6%) |
| サイトメガロウイルス感染 | 1(1.5%) | | | 1(1.6%) |
| 感染性肝炎 | 1(1.5%) | 1(1.5%) | | |
| 腹部膿瘍 | | 1(1.5%) | | |
| 肝炎 | | | | 1(1.6%) |
| 感染 | | 1(1.5%) | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 肺感染 | | 1(1.5%) | | |
| 敗血症 | | | | 1(1.6%) |

*次頁へ続く*

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=67) | | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 呼吸不全 | | 2(3.0%) | 1(1.6%) | |
| 急性呼吸不全 | | 2(3.0%) | | |
| 胸水症 | | 1(1.5%) | | 1(1.6%) |
| 肺塞栓症 | | | 1(1.6%) | 1(1.6%) |
| 肺高血圧症 | | 1(1.5%) | | 1(1.6%) |
| 間質性肺疾患 | | 1(1.5%) | | |
| 呼吸窮迫 | 1(1.5%) | | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 処置後胆汁漏出 | | 1(1.5%) | 1(1.6%) | 2(3.2%) |
| 移植片機能不全 | | 1(1.5%) | 1(1.6%) | |
| 移植手術における合併症 | | | 1(1.6%) | |
| 移植片虚血 | | | | 1(1.6%) |
| 血胸 | | | 1(1.6%) | |
| 処置後出血 | 1(1.5%) | | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 腎機能不全 | | 2(3.0%) | | 2(3.2%) |
| 急性腎不全 | | 2(3.0%) | | 1(1.6%) |
| 無尿 | | | | 1(1.6%) |
| ネフローゼ症候群 | | 1(1.5%) | | |
| 腎機能障害 | | | | 1(1.6%) |
| **神経系障害** | | | | |
| てんかん | | | | 2(3.2%) |
| 失語症 | | | | 1(1.6%) |
| 脳幹出血 | | 1(1.5%) | | |
| 脳出血 | | | | 1(1.6%) |
| 痙攣 | | | | 1(1.6%) |
| 大発作痙攣 | | 1(1.5%) | | |
| **胃腸障害** | | | | |
| 上腹部痛 | | 1(1.5%) | | |
| 腹水 | | 1(1.5%) | | |
| 下痢 | | 1(1.5%) | | |
| 胃腸出血 | 1(1.5%) | | | |
| 腹膜炎 | 1(1.5%) | | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 多臓器不全 | | | | 1(1.6%) |
| 疼痛 | 1(1.5%) | | | |
| 全身性炎症反応症候群 | | 1(1.5%) | | |
| **精神障害** | | | | |
| 神経性過食症 | 1(1.5%) | | | |
| 錯乱状態 | | | | 1(1.6%) |
| 精神状態変化 | | | | 1(1.6%) |
| *次頁へ続く* | | | | |

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=67) | | プログラフ®カプセル<br>(n=62) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **血管障害** | | | | |
| 動脈解離 | 1(1.5%) | | | |
| 頚静脈血栓症 | | 1(1.5%) | | |
| 血管炎 | | | | 1(1.6%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | |
| 二次性貧血 | | 1(1.5%) | | |
| 血小板減少症 | | 1(1.5%) | | |
| **心臓障害** | | | | |
| 心停止 | | 1(1.5%) | | |
| **臨床検査** | | | | |
| 肝酵素上昇 | | 1(1.5%) | | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| コントロール不良の糖尿病 | | 1(1.5%) | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| コンパートメント症候群 | 1(1.5%) | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

## 表 2.7.6.22-40　海外第 III 相プライマリー腎移植試験［[redacted]-0-158］でみられた有害事象の因果関係別発現率

### 有害事象全体の因果関係別発現率†［[redacted]-0-158］

| | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ®カプセル (n=212) | | シクロスポリン (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 194(90.7%) | 191(89.3%) | 185(87.3%) | 191(90.1%) | 196 (92.5%) | 187(88.2%) |
| 死亡例 | 2(0.9%) | 2(0.9%) | 6(2.8%) | 5(2.4%) | 4(1.9%) | 5(2.4%) |
| 重篤な有害事象 | 52(24.3%) | 70(32.7%) | 51(24.1%) | 82(38.7%) | 56(26.4%) | 75(35.4%) |

発現例数（発現率）

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象†［[redacted]-0-158］

| MedDRA (version 6.1) 器官別大分類 基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ ® カプセル (n=212) | | シクロスポリンカプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 悪心 | 46(21.5%) | 51(23.8%) | 39(18.4%) | 46(21.7%) | 47(22.2%) | 57(26.9%) |
| 下痢 | 41(19.2%) | 62(29.0%) | 42(19.8%) | 62(29.2%) | 26(12.3%) | 30(14.2%) |
| 便秘 | 58(27.1%) | 36(16.8%) | 50(23.6%) | 28(13.2%) | 51(24.1%) | 37(17.5%) |
| 嘔吐 | 30(14.0%) | 30(14.0%) | 24(11.3%) | 31(14.6%) | 24(11.3%) | 29(13.7%) |
| 消化不良 | 8(3.7%) | 24(11.2%) | 20(9.4%) | 18(8.5%) | 12(5.7%) | 21(9.9%) |
| 腹痛 | 19(8.9%) | 10(4.7%) | 16(7.5%) | 11(5.2%) | 25(11.8%) | 16(7.5%) |
| 上腹部痛 | 9(4.2%) | 7(3.3%) | 15(7.1%) | 6(2.8%) | 11(5.2%) | 7(3.3%) |
| 鼓腸 | 11(5.1%) | 4(1.9%) | 17(8.0%) | 5(2.4%) | 9(4.2%) | 7(3.3%) |
| 腹部膨満 | 8(3.7%) | 4(1.9%) | 7(3.3%) | 9(4.2%) | 10(4.7%) | 8(3.8%) |
| 軟便 | 2(0.9%) | 9(4.2%) | 5(2.4%) | 10(4.7%) | 1(0.5%) | 3(1.4%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 7(3.3%) | 3(1.4%) | | 5(2.4%) | 6(2.8%) | 7(3.3%) |
| 痔核 | 10(4.7%) | 2(0.9%) | 4(1.9%) | 1(0.5%) | 4(1.9%) | 2(0.9%) |
| 処置後悪心 | 7(3.3%) | 1(0.5%) | 5(2.4%) | | 5(2.4%) | 1(0.5%) |
| 歯肉増殖 | 1(0.5%) | | | | 2(0.9%) | 8(3.8%) |
| **代謝及び栄養障害** | | | | | | |
| 低マグネシウム血症 | 16(7.5%) | 41(19.2%) | 20(9.4%) | 41(19.3%) | 18(8.5%) | 31(14.6%) |
| 低リン酸血症 | 25(11.7%) | 27(12.6%) | 20(9.4%) | 40(18.9%) | 19(9.0%) | 27(12.7%) |
| 高カリウム血症 | 20(9.3%) | 30(14.0%) | 17(8.0%) | 39(18.4%) | 20(9.4%) | 22(10.4%) |
| 高脂血症 | 8(3.7%) | 27(12.6%) | 9(4.2%) | 28(13.2%) | 13(6.1%) | 40(18.9%) |
| 高血糖 | 11(5.1%) | 33(15.4%) | 13(6.1%) | 32(15.1%) | 12(5.7%) | 21(9.9%) |
| 低カリウム血症 | 19(8.9%) | 16(7.5%) | 24(11.3%) | 11(5.2%) | 27(12.7%) | 12(5.7%) |
| 糖尿病 | 7(3.3%) | 23(10.7%) | 2(0.9%) | 22(10.4%) | 4(1.9%) | 10(4.7%) |
| 低カルシウム血症 | 10(4.7%) | 9(4.2%) | 12(5.7%) | 6(2.8%) | 19(9.0%) | 10(4.7%) |
| 脱水 | 8(3.7%) | 8(3.7%) | 9(4.2%) | 11(5.2%) | 5(2.4%) | 4(1.9%) |
| 代謝性アシドーシス | 8(3.7%) | 10(4.7%) | 9(4.2%) | 5(2.4%) | 10(4.7%) | 3(1.4%) |
| 水分過負荷 | 4(1.9%) | 7(3.3%) | 13(6.1%) | 4(1.9%) | 8(3.8%) | 4(1.9%) |
| 高コレステロール血症 | 4(1.9%) | 4(1.9%) | 5(2.4%) | 5(2.4%) | 6(2.8%) | 10(4.7%) |
| 低血糖症 | 5(2.3%) | 6(2.8%) | 3(1.4%) | 8(3.8%) | 8(3.8%) | 2(0.9%) |
| 高カルシウム血症 | 7(3.3%) | 3(1.4%) | 6(2.8%) | 4(1.9%) | 3(1.4%) | 5(2.4%) |
| 異脂肪血症 | 6(2.8%) | 7(3.3%) | 1(0.5%) | 3(1.4%) | 3(1.4%) | 3(1.4%) |
| 低ナトリウム血症 | 3(1.4%) | 3(1.4%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 8(3.8%) | 4(1.9%) |

*次頁へ続く*

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリンカプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | | | |
| 処置後痛 | 59(27.6%) | 4(1.9%) | 57(26.9%) | 5(2.4%) | 57(26.9%) | 2(0.5%) |
| 切開部位合併症 | 39(18.2%) | 6(2.8%) | 50(23.6%) | 11(5.2%) | 42(19.8%) | 11(5.2%) |
| 移植片機能不全 | 24(11.2%) | 15(7.0%) | 35(16.5%) | 15(7.1%) | 23(10.8%) | 14(6.6%) |
| 移植手術における合併症 | 4(1.9%) | 3(1.4%) | 13(6.1%) | 3(1.4%) | 11(5.2%) | 2(0.9%) |
| 処置後分泌物 | 10(4.7%) | 1(0.5%) | 5(2.4%) | 2(0.9%) | 11(5.2%) | 2(0.9%) |
| 治療薬毒性 | | 7(3.3%) | | 12(5.7%) | | 10(4.7%) |
| 創し開 | 6(2.8%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 7(3.3%) | 2(0.9%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | 41(19.2%) | 43(20.1%) | 40(18.9%) | 39(18.4%) | 47(22.2%) | 57(26.9%) |
| 発熱 | 8(3.7%) | 16(7.5%) | 14(6.6%) | 13(6.1%) | 19(9.0%) | 17(8.0%) |
| 疲労 | 16(7.5%) | 19(8.9%) | 8(3.8%) | 15(7.1%) | 16(7.5%) | 10(4.7%) |
| 浮腫 | 7(3.3%) | 13(6.1%) | 12(5.7%) | 17(8.0%) | 16(7.5%) | 10(4.7%) |
| 無力症 | 8(3.7%) | 9(4.2%) | 13(6.1%) | 10(4.7%) | 15(7.1%) | 8(3.8%) |
| 胸痛 | 13(6.1%) | 9(4.2%) | 11(5.2%) | 7(3.3%) | 8(3.8%) | 4(1.9%) |
| 疼痛 | 13(6.1%) | 1(0.5%) | 9(4.2%) | 2(0.9%) | 5(2.4%) | 11(5.2%) |
| 全身浮腫 | 6(2.8%) | 7(3.3%) | 1(0.5%) | 7(3.3%) | 3(1.4%) | 2(0.9%) |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | | |
| 尿路感染 | 16(7.5%) | 20(9.3%) | 25(11.8%) | 31(14.6%) | 27(12.7%) | 26(12.3%) |
| 上気道感染 | 11(5.1%) | 17(7.9%) | 16(7.5%) | 9(4.2%) | 14(6.6%) | 15(7.1%) |
| サイトメガロウイルス感染 | 6(2.8%) | 9(4.2%) | 5(2.4%) | 12(5.7%) | 8(3.8%) | 9(4.2%) |
| 口腔カンジダ症 | 3(1.4%) | 12(5.6%) | 1(0.5%) | 8(3.8%) | 3(1.4%) | 10(4.7%) |
| 鼻咽頭炎 | 5(2.3%) | 3(1.4%) | 6(2.8%) | 4(1.9%) | 7(3.3%) | 2(0.9%) |
| 副鼻腔炎 | 6(2.8%) | 9(4.2%) | 4(1.9%) | 3(1.4%) | 2(0.9%) | 3(1.4%) |
| ヒトポリオーマウイルス感染 | | 6(2.8%) | | 9(4.2%) | | 5(2.4%) |
| 胃腸炎 | 4(1.9%) | 10(4.7%) | | 1(0.5%) | 3(1.4%) | 1(0.5%) |
| **神経系障害** | | | | | | |
| 振戦 | 5(2.3%) | 72(33.6%) | 2(0.9%) | 72(34.0%) | 1(0.5%) | 41(19.3%) |
| 頭痛 | 25(11.7%) | 24(11.2%) | 21(9.9%) | 32(15.1%) | 24(11.3%) | 29(13.7%) |
| 浮動性めまい | 8(3.7%) | 14(6.5%) | 10(4.7%) | 17(8.0%) | 15(7.1%) | 10(4.7%) |
| 感覚減退 | 4(1.9%) | 7(3.3%) | 3(1.4%) | 3(1.4%) | 5(2.4%) | 6(2.8%) |
| 錯感覚 | 2(0.9%) | 10(4.7%) | 1(0.5%) | 2(0.9%) | 5(2.4%) | 8(3.8%) |
| **臨床検査** | | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 7(3.3%) | 34(15.9%) | 9(4.2%) | 42(19.8%) | 10(4.7%) | 40(18.9%) |
| 体重増加 | 5(2.3%) | 9(4.2%) | 8(3.8%) | 10(4.7%) | 9(4.2%) | 14(6.6%) |
| 血中マグネシウム減少 | 8(3.7%) | 9(4.2%) | 6(2.8%) | 13(6.1%) | 4(1.9%) | 11(5.2%) |
| 尿量減少 | 5(2.3%) | 9(4.2%) | 3(1.4%) | 5(2.4%) | 7(3.3%) | 6(2.8%) |
| 肝酵素上昇 | 1(0.5%) | 7(3.3%) | 1(0.5%) | 5(2.4%) | 2(0.9%) | 8(3.8%) |
| 心雑音 | 2(0.9%) | 5(2.3%) | 4(1.9%) | 7(3.3%) | 3(1.4%) | 2(0.9%) |
| 肝機能検査値異常 | 2(0.9%) | 8(3.7%) | 2(0.9%) | 3(1.4%) | 2(0.9%) | 5(2.4%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | | |
| 背部痛 | 20(9.3%) | 12(5.6%) | 18(8.5%) | 9(4.2%) | 23(10.8%) | 7(3.3%) |
| 関節痛 | 13(6.1%) | 14(6.5%) | 16(7.5%) | 11(5.2%) | 18(8.5%) | 11(5.2%) |
| 四肢痛 | 17(7.9%) | 10(4.7%) | 19(9.0%) | 8(3.8%) | 18(8.5%) | 10(4.7%) |
| *次頁へ続く* | | | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリンカプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | | |
| 筋痙攣 | 5(2.3%) | 16(7.5%) | 5(2.4%) | 13(6.1%) | 14(6.6%) | 9(4.2%) |
| 骨減少症 | 7(3.3%) | 6(2.8%) | 6(2.8%) | 6(2.8%) | 5(2.4%) | 8(3.8%) |
| 側腹部痛 | 1(0.5%) | 4(1.9%) | 7(3.3%) | 1(0.5%) | 6(2.8%) | 1(0.5%) |
| 骨粗鬆症 | 3(1.4%) | 7(3.3%) | 2(0.9%) | 2(0.9%) | 4(1.9%) | 1(0.5%) |
| **血管障害** | | | | | | |
| 高血圧 | 23(10.7%) | 41(19.2%) | 19(9.0%) | 50(23.6%) | 22(10.4%) | 53(25.0%) |
| 低血圧 | 18(8.4%) | 7(3.3%) | 12(5.7%) | 7(3.3%) | 14(6.6%) | 6(2.8%) |
| 起立性低血圧 | 5(2.3%) | 10(4.7%) | 5(2.4%) | 5(2.4%) | 3(1.4%) | 3(1.4%) |
| 血腫 | 5(2.3%) | 1(0.5%) | 7(3.3%) | | 5(2.4%) | 1(0.5%) |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | | | |
| 貧血 | 38(17.8%) | 39(18.2%) | 40(18.9%) | 27(12.7%) | 33(15.6%) | 27(12.7%) |
| 白血球減少症 | 17(7.9%) | 18(8.4%) | 15(7.1%) | 20(9.4%) | 10(4.7%) | 16(7.5%) |
| 赤血球増加症 | 10(4.7%) | 2(0.9%) | 7(3.3%) | 6(2.8%) | 4(1.9%) | 5(2.4%) |
| 白血球増加症 | 6(2.8%) | 6(2.8%) | 2(0.9%) | 2(0.9%) | 7(3.3%) | 2(0.9%) |
| 好中球減少症 | 3(1.4%) | 7(3.3%) | 4(1.9%) | 5(2.4%) | 3(1.4%) | 3(1.4%) |
| 血小板減少症 | 3(1.4%) | 7(3.3%) | 3(1.4%) | 5(2.4%) | 3(1.4%) | 2(0.9%) |
| **腎及び尿路障害** | | | | | | |
| 排尿困難 | 12(5.6%) | 3(1.4%) | 18(8.5%) | 7(3.3%) | 9(4.2%) | 12(5.7%) |
| 血尿 | 11(5.1%) | 8(3.7%) | 9(4.2%) | 9(4.2%) | 13(6.1%) | 11(5.2%) |
| 蛋白尿 | 4(1.9%) | 10(4.7%) | 2(0.9%) | 3(1.4%) | 4(1.9%) | 7(3.3%) |
| 尿道痛 | 8(3.7%) | 2(0.9%) | 6(2.8%) | | 3(1.4%) | |
| 中毒性ネフロパシー | | 3(1.4%) | | 1(0.5%) | | 8(3.8%) |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | | |
| 呼吸困難 | 16(7.5%) | 14(6.5%) | 15(7.1%) | 9(4.2%) | 15(7.1%) | 14(6.6%) |
| 咳嗽 | 10(4.7%) | 7(3.3%) | 18(8.5%) | 9(4.2%) | 16(7.5%) | 5(2.4%) |
| 咽喉頭疼痛 | 12(5.6%) | 5(2.3%) | 7(3.3%) | 8(3.8%) | 8(3.8%) | 3(1.4%) |
| 労作性呼吸困難 | 4(1.9%) | 6(2.8%) | 7(3.3%) | 5(2.4%) | 5(2.4%) | 4(1.9%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | | | |
| そう痒症 | 15(7.0%) | 13(6.1%) | 12(5.7%) | 10(4.7%) | 11(5.2%) | 6(2.8%) |
| ざ瘡 | 12(5.6%) | 6(2.8%) | 10(4.7%) | 3(1.4%) | 9(4.2%) | 14(6.6%) |
| 脱毛症 | | 14(6.5%) | 4(1.9%) | 11(5.2%) | | 4(1.9%) |
| 発疹 | 3(1.4%) | 8(3.7%) | 3(1.4%) | 8(3.8%) | 2(0.9%) | 3(1.4%) |
| 皮膚潰瘍 | 2(0.9%) | | 7(3.3%) | 1(0.5%) | 3(1.4%) | 2(0.9%) |
| **精神障害** | | | | | | |
| 不眠症 | 28(13.1%) | 28(13.1%) | 38(17.9%) | 26(12.3%) | 23(10.8%) | 23(10.8%) |
| 不安 | 12(5.6%) | 15(7.0%) | 15(7.1%) | 10(4.7%) | 16(7.5%) | 7(3.3%) |
| うつ病 | 6(2.8%) | 6(2.8%) | 6(2.8%) | 7(3.3%) | 6(2.8%) | 5(2.4%) |
| **心臓障害** | | | | | | |
| 頻脈 | 4(1.9%) | 7(3.3%) | 7(3.3%) | 6(2.8%) | 3(1.4%) | 7(3.3%) |
| **内分泌障害** | | | | | | |
| 男性型多毛症 | | | | | 1(0.5%) | 17(8.0%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

## 因果関係別の死亡例† [[redacted]-0-158]

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=214) | | プログラフ® カプセル<br>(n=212) | | シクロスポリンカプセル<br>(n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | | | |
| 貧血 | | | 3(1.4%) | 1(0.5%) | 2(0.9%) | 1(0.5%) |
| 白血球減少症 | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | |
| 血小板減少症 | | | 2(0.9%) | | | |
| 凝血異常 | | | | 1(0.5%) | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | | | | | 1(0.5%) | 2(0.9%) |
| 疲労 | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | |
| 無力症 | | | 1(0.5%) | | | |
| 浮腫 | | | | 1(0.5%) | | |
| 疼痛 | | | | | 1(0.5%) | |
| **臨床検査** | | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | | | 1(0.5%) | | | |
| 血液培養陽性 | | | 1(0.5%) | | | |
| 血中ブドウ糖増加 | 1(0.5%) | | | | | |
| 血中マグネシウム減少 | | | | 1(0.5%) | | |
| 体温上昇 | | 1(0.5%) | | | | |
| 尿培養陽性 | | | | | | 1(0.5%) |
| 心電図T波逆転 | | | 1(0.5%) | | | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | | | |
| 代謝性アシドーシス | | | | 1(0.5%) | 2(0.9%) | |
| 食欲不振 | | | | 1(0.5%) | | |
| 水分過負荷 | | | 1(0.5%) | | | |
| 高血糖 | | | | | | 1(0.5%) |
| 高ナトリウム血症 | | | | 1(0.5%) | | |
| 低カルシウム血症 | | | 1(0.5%) | | | |
| 低マグネシウム血症 | | | | 1(0.5%) | | |
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 下痢 | | 2(0.9%) | | | | |
| 消化管運動障害 | 1(0.5%) | | | | | 1(0.5%) |
| 腹部不快感 | | | 1(0.5%) | | | |
| 消化不良 | | | | 1(0.5%) | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | | |
| 尿路感染 | | | 2(0.9%) | | | 1(0.5%) |
| 胃腸炎 | | 2(0.9%) | | | | |
| 創傷感染 | | | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) |
| アデノウイルス感染 | | | | 1(0.5%) | | |
| 蜂巣炎 | | | 1(0.5%) | | | |
| サイトメガロウイルス血症 | | | | | | 1(0.5%) |
| ヒトポリオーマウイルス感染 | | | | | | 1(0.5%) |
| 感染性嚢腫 | | | 1(0.5%) | | | |
| 肺炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| 術後感染 | | | 1(0.5%) | | | |

*次頁に続く*

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル<br>(n=214) | | プログラフ® カプセル<br>(n=212) | | シクロスポリン カプセル<br>(n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | | | |
| 移植片機能不全 | | | | 1(0.5%) | | |
| 瘢痕ヘルニア | | | | | | 1(0.5%) |
| 医療用具による疼痛 | | | 1(0.5%) | | | |
| 腎周囲血腫 | | | 1(0.5%) | | | |
| 処置後痛 | | | 1(0.5%) | | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | | | |
| 高窒素血症 | | | | | 1(0.5%) | |
| 蛋白尿 | | | 1(0.5%) | | | |
| 腎機能障害 | | | | 1(0.5%) | | |
| 尿失禁 | | | 1(0.5%) | | | |
| **血管障害** | | | | | | |
| 深部静脈血栓症 | | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| 低血圧 | | | 1(0.5%) | | | |
| 鎖骨下動脈狭窄 | | | 1(0.5%) | | | |
| **心臓障害** | | | | | | |
| うっ血性心不全 | | | 1(0.5%) | | | |
| 左室不全 | | | 1(0.5%) | | | |
| 上室性期外収縮 | | | 1(0.5%) | | | |
| 頻脈 | | | 1(0.5%) | | | |
| **神経系障害** | | | | | | |
| 振戦 | | | | | | 2(0.9%) |
| 健忘 | | | | | | 1(0.5%) |
| 痙攣 | 1(0.5%) | | | | | |
| **精神障害** | | | | | | |
| 不安 | 1(0.5%) | | | | | |
| うつ病 | 1(0.5%) | | | | | |
| ディスフェミア | | | | | | 1(0.5%) |
| 不眠症 | 1(0.5%) | | | | | |
| 神経過敏 | | | | | | 1(0.5%) |
| 精神病性障害 | | | | | | 1(0.5%) |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | | | |
| ざ瘡 | | | | | 1(0.5%) | |
| 水疱性皮膚炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| 全身紅斑 | | | 1(0.5%) | | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | | |
| 胸水 | | | 1(0.5%) | | | |
| 呼吸不全 | | | | 1(0.5%) | | |
| **耳及び迷路障害** | | | | | | |
| 耳鳴 | | | | | | 1(0.5%) |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | | |
| 側腹部痛 | | | 1(0.5%) | | | |
| **良性，悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)** | | | | | | |
| 肺小結節 | | | 1(0.5%) | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

## 因果関係別の重篤有害事象† [[redacted]-0-158]

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリンカプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 3(1.4%) | 7(3.3%) | 2(0.9%) | 10(4.7%) | 6(2.8%) | 6(2.8%) |
| 尿路感染 | 4(1.9%) | 4(1.9%) | 2(0.9%) | 5(2.4%) | 6(2.8%) | 5(2.4%) |
| 胃腸炎 | 3(1.4%) | 6(2.8%) | | | | 1(0.5%) |
| 敗血症 | | 3(1.4%) | 1(0.5%) | 3(1.4%) | | 1(0.5%) |
| 尿路性敗血症 | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 3(1.4%) | 2(0.9%) | |
| 腎盂腎炎 | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | 3(1.4%) | | 2(0.9%) |
| ヒトポリオーマウイルス感染 | | 1(0.5%) | | 4(1.9%) | | 1(0.5%) |
| 肺炎 | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) | | 3(1.4%) |
| サイトメガロウイルス血症 | | 2(0.9%) | | 2(0.9%) | | |
| 大腸菌性尿路感染 | 1(0.5%) | | | | | 3(1.4%) |
| 帯状疱疹 | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 2(0.9%) | | |
| 気管支炎 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | |
| クロストリジウム性大腸炎 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| サイトメガロウイルス性胃炎 | | 1(0.5%) | | | | 2(0.9%) |
| ウイルス性胃腸炎 | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| 限局性感染 | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | |
| 術後感染 | 1(0.5%) | | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) |
| 糞線虫症 | | | 2(0.9%) | 1(0.5%) | | |
| ウイルス感染 | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) |
| 創傷感染 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| 菌血症 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | |
| 細菌性腎盂腎炎 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | |
| 蜂巣炎 | | | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) |
| 心内膜炎 | | | | 2(0.9%) | | |
| 大腸菌性菌血症 | | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| せつ | | | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) |
| 大葉性肺炎 | | 1(0.5%) | | | | 1(0.5%) |
| 骨髄炎 | | 1(0.5%) | | | | 1(0.5%) |
| パルボウイルス感染 | | 1(0.5%) | | | | 1(0.5%) |
| 急性腎盂腎炎 | | | | | 2(0.9%) | |
| ブドウ球菌感染 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | |
| 結核 | | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | |
| 腸球菌性尿路感染 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | |
| 膿瘍 | | | | 1(0.5%) | | |
| 急性気管支炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| 気管支肺アスペルギルス症 | | | | 1(0.5%) | | |
| カテーテル関連感染 | | | 1(0.5%) | | | |
| カテーテル敗血症 | | | | 1(0.5%) | | |

*次頁に続く*

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリン カプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | | | |
| リンパ性脈絡髄膜炎 | | 1(0.5%) | | | | |
| クロストリジウム感染 | | | 1(0.5%) | | | |
| サイトメガロウイルス性大腸炎 | | | 1(0.5%) | | | |
| サイトメガロウイルス性食道炎 | | 1(0.5%) | | | | |
| 感染性下痢 | | | 1(0.5%) | | | |
| 細菌性心内膜炎 | | | | | 1(0.5%) | |
| ヘルペスウイルス感染 | | | | | 1(0.5%) | |
| 感染性嚢腫 | | | 1(0.5%) | | | |
| 感染 | | 1(0.5%) | | | | |
| インフルエンザ | | | | | | 1(0.5%) |
| シュードモナス菌性肺感染 | | | 1(0.5%) | | | |
| マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 | | | | 1(0.5%) | | |
| 食道カンジダ症 | | 1(0.5%) | | | | |
| 精巣炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| 腎周囲膿瘍 | | | | | | 1(0.5%) |
| 真菌性肺炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| ブドウ球菌性肺炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| 術後膿瘍 | 1(0.5%) | | | | | |
| レンサ球菌性菌血症 | | | | | | 1(0.5%) |
| レンサ球菌性敗血症 | | | 1(0.5%) | | | |
| 扁桃炎 | | | | | | 1(0.5%) |
| 気管気管支炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| 細菌性尿路感染 | | | | | | 1(0.5%) |
| シュードモナス性尿路感染 | | | 1(0.5%) | | | |
| バンコマイシン耐性腸球菌感染 | | | 1(0.5%) | | | |
| 水痘 | 1(0.5%) | | | | | |
| **胃腸障害** | | | | | | |
| 下痢 | 3(1.4%) | 5(2.3%) | 3(1.4%) | 6(2.8%) | 2(0.9%) | 1(0.5%) |
| 嘔吐 | 3(1.4%) | 3(1.4%) | 2(0.9%) | 2(0.9%) | 1(0.5%) | 3(1.4%) |
| 悪心 | | 4(1.9%) | 2(0.9%) | 2(0.9%) | | 2(0.9%) |
| 腹痛 | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | 2(0.9%) | 2(0.9%) | 2(0.9%) |
| 腹部ヘルニア | 1(0.5%) | | 2(0.9%) | | | |
| 腹部絞扼性ヘルニア | | | | | 2(0.9%) | 1(0.5%) |
| 腸管穿孔 | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | 1(0.5%) |
| 亜イレウス | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) |
| 腹部癒着 | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | |
| 腸管皮膚瘻 | | | 2(0.9%) | | | |
| 胃潰瘍 | | | | | | 2(0.9%) |
| 胃腸出血 | | | | 2(0.9%) | | |
| *次頁に続く* | | | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリン カプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **胃腸障害** | | | | | | |
| イレウス | 1(0.5%) | | | | 1(0.5%) | |
| 胃排出不全 | 1(0.5%) | | | | | 1(0.5%) |
| 食道炎 | | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| 小腸閉塞 | | | | 2(0.9%) | | |
| 腹部血腫 | | | | | 1(0.5%) | |
| 腹壁嚢胞 | | | | 1(0.5%) | | |
| 急性腹症 | | 1(0.5%) | | | | |
| 腹水 | | | | 1(0.5%) | | |
| 大腸炎 | | 1(0.5%) | | | | |
| 虚血性大腸炎 | | | 1(0.5%) | | | |
| 便秘 | | | | | | 1(0.5%) |
| 血性下痢 | | | 1(0.5%) | | | |
| 憩室炎 | 1(0.5%) | | | | | |
| 十二指腸潰瘍 | 1(0.5%) | | | | | |
| 出血性十二指腸潰瘍 | | | | | | 1(0.5%) |
| 消化不良 | | | 1(0.5%) | | | |
| 出血性胃潰瘍 | | | | | | 1(0.5%) |
| 穿孔性胃潰瘍 | | | | | 1(0.5%) | |
| びらん性胃炎 | 1(0.5%) | | | | | |
| 歯肉増殖 | | | | | | 1(0.5%) |
| 鼡径ヘルニア | 1(0.5%) | | | | | |
| 腸管閉塞 | | | 1(0.5%) | | | |
| 食道びらん | | 1(0.5%) | | | | |
| 膵炎 | | 1(0.5%) | | | | |
| 胆管閉塞による膵炎 | | | 1(0.5%) | | | |
| 腹膜血腫 | | | 1(0.5%) | | | |
| 腹膜炎 | | 1(0.5%) | | | | |
| 直腸出血 | | 1(0.5%) | | | | |
| 後腹膜血腫 | | | | | 1(0.5%) | |
| 唾液腺腫大 | 1(0.5%) | | | | | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | | | |
| 脱水 | 3(1.4%) | 4(1.9%) | 3(1.4%) | 4(1.9%) | 3(1.4%) | 2(0.9%) |
| 糖尿病 | | 5(2.3%) | | 2(0.9%) | 1(0.5%) | 3(1.4%) |
| 高血糖 | | 5(2.3%) | 1(0.5%) | 3(1.4%) | | |
| 高カリウム血症 | 3(1.4%) | 3(1.4%) | | 2(0.9%) | | 1(0.5%) |
| コントロール不良の糖尿病 | | 1(0.5%) | | 3(1.4%) | | 1(0.5%) |
| 低血糖症 | 1(0.5%) | | | | | 2(0.9%) |
| 糖尿病性足病変 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | | 2(0.9%) | | | | |
| 痛風 | | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| 高カルシウム血症 | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | |
| 低カルシウム血症 | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | |
| 高浸透圧をともなう糖尿病 | | | | | | 1(0.5%) |
| *次頁に続く* | | | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリン カプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **代謝及び栄養障害** | | | | | | |
| 水分過負荷 | | | | | 1(0.5%) | |
| 高脂血症 | | | | 1(0.5%) | | |
| 低カリウム血症 | | | 1(0.5%) | | | |
| 低ナトリウム血症 | | | | | 1(0.5%) | |
| 低リン酸血症 | | | | | | 1(0.5%) |
| 血液量減少症 | | | 1(0.5%) | | | |
| 代謝性アシドーシス | | | 1(0.5%) | | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | | | |
| 移植片機能不全 | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 3(1.4%) | | 2(0.9%) |
| 治療薬毒性 | | 2(0.9%) | | 4(1.9%) | | 1(0.5%) |
| 移植手術における合併症 | | 1(0.5%) | 2(0.9%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) | |
| 腎周囲液貯留 | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) | | 2(0.9%) |
| 処置後尿漏出 | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | |
| 薬物毒性 | | | | 1(0.5%) | | 2(0.9%) |
| 瘢痕ヘルニア | | 1(0.5%) | 2(0.9%) | | | |
| 腎周囲血腫 | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | |
| 創し開 | 2(0.9%) | | | 1(0.5%) | | |
| 処置後出血 | 1(0.5%) | | | | 1(0.5%) | |
| 寛骨臼骨折 | 1(0.5%) | | | | | |
| 心臓ペースメーカー機能不全 | | | 1(0.5%) | | | |
| 移植片合併症 | | | | | 1(0.5%) | |
| 外傷性血尿 | | | | | | 1(0.5%) |
| 股関節部骨折 | | | | | 1(0.5%) | |
| 切開部位合併症 | | 1(0.5%) | | | | |
| 切開部位出血 | | | 1(0.5%) | | | |
| 処置後分泌物 | | | 1(0.5%) | | | |
| 処置後痛 | | | | 1(0.5%) | | |
| 術後血腫 | | | | 1(0.5%) | | |
| 術後イレウス | | 1(0.5%) | | | | |
| 処置合併症 | | | | | 1(0.5%) | |
| 恥骨枝骨折 | | 1(0.5%) | | | | |
| 肋骨骨折 | | 1(0.5%) | | | | |
| 硬膜下血腫 | | | 1(0.5%) | | | |
| 創部分泌 | | 1(0.5%) | | | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | | | |
| 急性腎不全 | | 3(1.4%) | | 2(0.9%) | 1(0.5%) | 2(0.9%) |
| 血尿 | 1(0.5%) | 2(0.9%) | | | | 4(1.9%) |
| 水腎症 | | 1(0.5%) | | 2(0.9%) | 2(0.9%) | 2(0.9%) |
| 腎機能障害 | | 2(0.9%) | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | |
| 排尿困難 | | | | 1(0.5%) | | 2(0.9%) |
| 腎静脈血栓症 | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | |
| 尿閉 | 1(0.5%) | | | | | 2(0.9%) |
| 閉塞性尿路疾患 | | | | 2(0.9%) | | |
| 尿失禁 | | | 2(0.9%) | | | |
| 尿路閉塞 | 1(0.5%) | | | | | 1(0.5%) |
| *次頁に続く* | | | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリンカプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | | | |
| 急性腎前性腎不全 | | | | | | 1(0.5%) |
| 高窒素血症 | | 1(0.5%) | | | | |
| 膀胱障害 | | | | 1(0.5%) | | |
| 膀胱頚部閉塞 | | | 1(0.5%) | | | |
| 尿路出血 | | | | 1(0.5%) | | |
| 水尿管症 | | | | | 1(0.5%) | |
| 腎症 | | | | 1(0.5%) | | |
| 中毒性ネフロパシー | | | | | | 1(0.5%) |
| 蛋白尿 | | | | | | 1(0.5%) |
| 腎動脈狭窄症 | | | | | 1(0.5%) | |
| 腎動脈血栓症 | | | | | 1(0.5%) | |
| 腎機能不全 | 1(0.5%) | | | | | |
| 尿管閉塞 | | | | 1(0.5%) | | |
| 尿管狭窄 | | | | 1(0.5%) | | |
| 外尿道口狭窄 | 1(0.5%) | | | | | |
| 尿貯留腫 | | | | | | 1(0.5%) |
| **血管障害** | | | | | | |
| 深部静脈血栓症 | 2(0.9%) | 2(0.9%) | 2(0.9%) | 3(1.4%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) |
| リンパ嚢腫 | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | 2(0.9%) | 3(1.4%) | 1(0.5%) |
| 低血圧 | 2(0.9%) | 2(0.9%) | | 2(0.9%) | 1(0.5%) | |
| 壊疽 | | | | 1(0.5%) | | 2(0.9%) |
| 血腫 | | | 1(0.5%) | | 2(0.9%) | |
| 高血圧性クリーゼ | | 2(0.9%) | | | | 1(0.5%) |
| 四肢動脈狭窄 | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | | | |
| 高血圧 | | | | | | 2(0.9%) |
| 起立性低血圧 | | | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) |
| 血栓症 | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | | |
| 腸骨動脈狭窄 | | | | | 1(0.5%) | |
| リンパ漏 | | | 1(0.5%) | | | |
| 末梢動脈瘤 | | | | | 1(0.5%) | |
| 末梢動脈解離 | | | 1(0.5%) | | | |
| 腎血管性高血圧 | | | | | | 1(0.5%) |
| 出血性ショック | | | | | 1(0.5%) | |
| 静脈狭窄 | | | | | 1(0.5%) | |
| **臨床検査** | | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 2(0.9%) | 6(2.8%) | 1(0.5%) | 11(5.2%) | 3(1.4%) | 11(5.2%) |
| 尿量減少 | | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) |
| 血中クレアチン増加 | | 1(0.5%) | | | | |
| 血中ブドウ糖増加 | | | | | 1(0.5%) | |
| 心臓負荷試験異常 | | | | | 1(0.5%) | |
| サイトメガロウイルス検査陽性 | | | | | | 1(0.5%) |
| ヘマトクリット減少 | | | 1(0.5%) | | | |
| ＩＮＲ増加 | | | | | | 1(0.5%) |
| 循環血液量低下 | | | 1(0.5%) | | | |
| 体重減少 | | | | | 1(0.5%) | |
| *次頁に続く* | | | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリンカプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | | | |
| 肺塞栓症 | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | 2(0.9%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) |
| 呼吸困難 | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) |
| 肺水腫 | 1(0.5%) | 2(0.9%) | 1(0.5%) | | | |
| 胸水 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | |
| 喘息 | | 1(0.5%) | | | | |
| 慢性閉塞性気道疾患 | | 1(0.5%) | | | | |
| 慢性閉塞性気道疾患増悪 | | | | | | 1(0.5%) |
| 呼吸困難増悪 | | | | | | 1(0.5%) |
| 鼻出血 | | | | | | 1(0.5%) |
| 低酸素症 | | | | | 1(0.5%) | |
| 喉頭浮腫 | | | 1(0.5%) | | | |
| 肺障害 | | | | 1(0.5%) | | |
| 胸膜痛 | | | | | 1(0.5%) | |
| 肺臓炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| 呼吸不全 | | | | 1(0.5%) | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | | | |
| 発熱 | | 2(0.9%) | 2(0.9%) | 1(0.5%) | 2(0.9%) | 6(2.8%) |
| 胸痛 | 2(0.9%) | 1(0.5%) | 2(0.9%) | | | |
| 無力症 | | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | |
| 疲労 | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | | | |
| 末梢性浮腫 | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | | |
| カテーテル留置部位出血 | 1(0.5%) | | | | | |
| 治癒不良 | 1(0.5%) | | | | | |
| 悪寒 | | 1(0.5%) | | | | |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | | | |
| 貧血 | 3(1.4%) | 1(0.5%) | | 3(1.4%) | | 1(0.5%) |
| 発熱性好中球減少症 | | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| 白血球減少症 | | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| 好中球減少症 | | | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) |
| 汎血球減少症 | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) | | |
| 血小板減少症 | 1(0.5%) | | | 1(0.5%) | | |
| 溶血 | 1(0.5%) | | | | | |
| 白血球増加症 | | 1(0.5%) | | | | |
| リンパ節症 | 1(0.5%) | | | | | |
| 正色素性正球性貧血 | | | 1(0.5%) | | | |
| 血栓性微小血管症 | | | | 1(0.5%) | | |
| **心臓障害** | | | | | | |
| 心筋梗塞 | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 2(0.9%) | | 2(0.9%) | 1(0.5%) |
| うっ血性心不全 | | 2(0.9%) | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| 心房細動 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| 心停止 | | | | 1(0.5%) | 2(0.9%) | |
| 冠動脈疾患 | | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | |
| 狭心症 | | | | 1(0.5%) | | |
| 不安定狭心症 | | 1(0.5%) | | | | |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | | | | 1(0.5%) | | |
| *次頁に続く* | | | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリンカプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **心臓障害** | | | | | | |
| 心房粗動 | | 1(0.5%) | | | | |
| 心肺停止 | | 1(0.5%) | | | | |
| うっ血性心筋症 | 1(0.5%) | | | | | |
| 心膜炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| 心室性二段脈 | | | | | 1(0.5%) | |
| 心室性頻脈 | | | | | 1(0.5%) | |
| **神経系障害** | | | | | | |
| 痙攣 | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | 2(0.9%) | | 1(0.5%) |
| 頭痛 | 2(0.9%) | | | 1(0.5%) | | |
| 脳血管発作 | | | | | 1(0.5%) | |
| 異常感覚 | | | | 1(0.5%) | | |
| 脳炎 | | | | | | 1(0.5%) |
| ニューロパシー | | 1(0.5%) | | | | |
| 末梢性ニューロパシー | | 1(0.5%) | | | | |
| パーキンソン病 | | | | | | 1(0.5%) |
| 睡眠時麻痺 | | | | 1(0.5%) | | |
| 失神 | | | | | | 1(0.5%) |
| **良性，悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）** | | | | | | |
| 腎細胞癌，病期不明 | | | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) |
| Ｂ細胞性リンパ腫 | | | | | | 1(0.5%) |
| 基底細胞癌 | | | | | | 1(0.5%) |
| 膀胱癌 | | | | | | 1(0.5%) |
| 虫垂のカルチノイド腫瘍 | | | | | 1(0.5%) | |
| カポジ肉腫 | | 1(0.5%) | | | | |
| リンパ増殖性障害 | | | | | | 1(0.5%) |
| 転移性腎細胞癌 | | | | 1(0.5%) | | |
| 前立腺癌 | | | | 1(0.5%) | | |
| 扁平上皮癌 | | | | | | 1(0.5%) |
| 皮膚有棘細胞癌 | | 1(0.5%) | | | | |
| **生殖系及び乳房障害** | | | | | | |
| 精巣上体炎 | | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | |
| 持続勃起症 | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | | | |
| 陰嚢浮腫 | | 1(0.5%) | 1(0.5%) | | | |
| 勃起不全 | | | | | 1(0.5%) | |
| 月経過多 | | | 1(0.5%) | | | |
| 前立腺炎 | | 1(0.5%) | | | | |
| 精巣梗塞 | | | | 1(0.5%) | | |
| **外科及び内科処置** | | | | | | |
| 腎摘除 | 1(0.5%) | | 1(0.5%) | | | |
| 結腸瘻閉鎖 | | | | | 1(0.5%) | |
| 冠動脈ステント挿入 | | 1(0.5%) | | | | |
| 入院 | | | | | 1(0.5%) | |
| 膝関節形成 | | | 1(0.5%) | | | |
| 膵移植 | | | | | 1(0.5%) | |
| 小腸切除 | | | | | 1(0.5%) | |
| *次頁に続く* | | | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | MR4 カプセル (n=214) | | プログラフ® カプセル (n=212) | | シクロスポリン カプセル (n=212) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | | | |
| 関節痛 | | 1(0.5%) | | | | |
| 背部痛 | | | | | | 1(0.5%) |
| 側腹部痛 | 1(0.5%) | | | | | |
| 椎間板腔狭窄 | 1(0.5%) | | | | | |
| 限局性骨関節炎 | 1(0.5%) | | | | | |
| 筋力低下 | 1(0.5%) | | | | | |
| 脊椎症 | 1(0.5%) | | | | | |
| **肝胆道系障害** | | | | | | |
| 胆管結石 | 1(0.5%) | | | | | |
| 胆管拡張 | | 1(0.5%) | | | | |
| 胆嚢炎 | 1(0.5%) | | | | | |
| 胆石症 | | | | | | 1(0.5%) |
| **内分泌障害** | | | | | | |
| 三次性副甲状腺機能亢進症 | | | 2(0.9%) | 1(0.5%) | | |
| **精神障害** | | | | | | |
| うつ病 | 1(0.5%) | | | | | |
| 精神状態変化 | | | 1(0.5%) | | | |
| 精神病性障害 | | | 1(0.5%) | | | |
| 自殺念慮 | 1(0.5%) | | | | | |
| **先天性，家族性及び遺伝性障害** | | | | | | |
| 先天性嚢胞性腎疾患 | | | | | 1(0.5%) | |
| **眼障害** | | | | | | |
| 網膜炎 | | | | 1(0.5%) | | |
| **免疫系障害** | | | | | | |
| 腎移植拒絶反応 | | | | 1(0.5%) | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | | | |
| 皮膚潰瘍 | 1(0.5%) | | | | | |
| **社会環境** | | | | | | |
| 殺人 | | | 1(0.5%) | | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

†：no relationship 又は definitely not と判定されたものだけを「因果関係なし」として集計した。

## 表 2.7.6.22-41　国内第 II 相プライマリー骨髄移植試験［FJ-506E-BT01］でみられた有害事象の因果関係別発現率

### 有害事象全体の因果関係別発現率［FJ-506E-BT01］

| | 治験薬投与開始後発現† (n=20) | | MR4 カプセル投与開始後発現† (n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 20(100.0%) | 19(95.0%) | 10(66.7%) | 13(86.7%) |
| 死亡例 | | 2(10.0%) | | 1(6.7%) |
| 重篤な有害事象 | 3(15.0%) | 4(20.0%) | | 3(20.0%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし，†：治験薬は FK506 注射液で開始，その後 MR4 カプセルに切り換えた

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象［FJ-506E-BT01］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | 治験薬投与開始後発現† (n=20) | | MR4 カプセル投与開始後発現† (n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | |
| 悪心 | 1(5.0%) | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| 胃炎 | 1(5.0%) | 1(5.0%) | 1(6.7%) | |
| 下痢 | 3(15.0%) | | 3(20.0%) | |
| 口唇出血 | 1(5.0%) | | | |
| 歯の知覚過敏 | 1(5.0%) | | | |
| 腹痛 | 2(10.0%) | | 1(6.7%) | |
| 便秘 | 5(25.0%) | | 1(6.7%) | |
| 肛門周囲痛 | 1(5.0%) | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| クロストリジウム性大腸炎 | 1(5.0%) | | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 1(5.0%) | 5(25.0%) | | 4(26.7%) |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | 1(5.0%) | 1(5.0%) | | |
| ヘルペス脳炎 | 1(5.0%) | | | |
| 咽頭炎 | 1(5.0%) | | | |
| 細菌感染 | | 1(5.0%) | | |
| 歯髄炎 | | 1(5.0%) | | |
| 真菌性肺炎 | | 1(5.0%) | | |
| 帯状疱疹 | | 3(15.0%) | | 3(20.0%) |
| 単純ヘルペス | | 2(10.0%) | | 2(13.3%) |
| 尿路感染 | | 1(5.0%) | | |
| 敗血症 | 2(10.0%) | | | |
| 肺炎 | | 2(10.0%) | | 1(6.7%) |
| 鼻咽頭炎 | 1(5.0%) | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| 毛包炎 | 2(10.0%) | | | |
| 膀胱炎 | | 2(10.0%) | | 1(6.7%) |

*次頁へ続く*

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | 治験薬投与開始後発現†<br>(n=20) | | MR4 カプセル投与開始後発現†<br>(n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **肝胆道系障害** | | | | |
| 肝炎 | 1(5.0%) | | | |
| **眼障害** | | | | |
| イールズ病 | 1(5.0%) | | | |
| 乾性角結膜炎 | | 1(5.0%) | | |
| 眼痛 | 1(5.0%) | | | |
| 眼瞼紅斑 | 1(5.0%) | | | |
| 結膜炎 | 1(5.0%) | | | |
| 結膜出血 | 1(5.0%) | | | |
| 点状角膜炎 | 1(5.0%) | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 関節痛 | 2(10.0%) | | | |
| 筋痛 | 1(5.0%) | | 1(6.7%) | |
| 骨痛 | 5(25.0%) | | | |
| 四肢痛 | 1(5.0%) | 3(15.0%) | 1(6.7%) | |
| 背部痛 | 1(5.0%) | | | |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | |
| 出血傾向 | 3(15.0%) | | | |
| 貧血 | 1(5.0%) | | | |
| **血管障害** | | | | |
| ほてり | 1(5.0%) | | 1(6.7%) | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| しゃっくり | 1(5.0%) | | | |
| 咽喉頭疼痛 | 2(10.0%) | | 1(6.7%) | |
| 咳嗽 | 1(5.0%) | | | |
| 胸水 | | 1(5.0%) | | |
| 上気道の炎症 | | 2(10.0%) | | 2(13.3%) |
| 鼻出血 | 5(25.0%) | | | |
| 無気肺 | 1(5.0%) | | | |
| **耳及び迷路障害** | | | | |
| メニエール病 | 1(5.0%) | | 1(6.7%) | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 硬膜下血腫 | 1(5.0%) | | 1(6.7%) | |
| 輸血反応 | 1(5.0%) | | | |
| **神経系障害** | | | | |
| 意識レベルの低下 | 1(5.0%) | | | |
| 感覚減退 | 1(5.0%) | 4(20.0%) | | 1(6.7%) |
| 傾眠 | 1(5.0%) | | | |
| 錯感覚 | | 4(20.0%) | | |
| 振戦 | | 4(20.0%) | | 2(13.3%) |
| 頭痛 | 2(10.0%) | 3(15.0%) | 1(6.7%) | |
| 脳梗塞 | | 1(5.0%) | | |
| 浮動性めまい | 2(10.0%) | | | |
| 味覚異常 | | 1(5.0%) | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 出血性膀胱炎 | 1(5.0%) | 2(10.0%) | | 1(6.7%) |
| 排尿困難 | 1(5.0%) | | | |
| *次頁へ続く* | | | | |

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | 治験薬投与開始後発現†<br>(n=20) | | MR4 カプセル投与開始後発現†<br>(n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **精神障害** | | | | |
| 易刺激性 | 1(5.0%) | | | |
| 不安障害 | 1(5.0%) | | | |
| 不眠症 | 4(20.0%) | 1(5.0%) | 1(6.7%) | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 異常感 | 1(5.0%) | | | |
| 胸部不快感 | 1(5.0%) | | | |
| 倦怠感 | 2(10.0%) | | | |
| 口渇 | 2(10.0%) | | | |
| 多臓器不全 | | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| 注射部位紅斑 | 3(15.0%) | | | |
| 発熱 | 13(65.0%) | 10(50.0%) | 2(13.3%) | 2(13.3%) |
| 浮腫 | 2(10.0%) | 2(10.0%) | 1(6.7%) | |
| 疼痛 | | 1(5.0%) | | |
| **内分泌障害** | | | | |
| クッシング様 | 1(5.0%) | | 1(6.7%) | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| そう痒症 | 1(5.0%) | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| 丘疹 | 1(5.0%) | | 1(6.7%) | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| 紅斑 | 1(5.0%) | 1(5.0%) | 1(6.7%) | 1(6.7%) |
| 全身性そう痒症 | 1(5.0%) | | | |
| 剥脱性皮膚炎 | 1(5.0%) | | | |
| 発疹 | 3(15.0%) | 1(5.0%) | 1(6.7%) | |
| 皮下出血 | 1(5.0%) | | | |
| 皮膚刺激 | 1(5.0%) | | 1(6.7%) | |
| 蕁麻疹 | 6(30.0%) | | 1(6.7%) | |
| **臨床検査** | | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 12(60.0%) | 4(20.0%) | 3(20.0%) | 2(13.3%) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 11(55.0%) | 7(35.0%) | 2(13.3%) | 2(13.3%) |
| グリコヘモグロビン増加 | 2(10.0%) | 1(5.0%) | | |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 3(15.0%) | 5(25.0%) | 1(6.7%) | 4(26.7%) |
| ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性 | | 1(5.0%) | | |
| βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 | 2(10.0%) | 6(30.0%) | | 3(20.0%) |
| $\beta_2$ミクログロブリン増加 | 1(5.0%) | 13(65.0%) | | 6(40.0%) |
| γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 | 11(55.0%) | 6(30.0%) | 3(20.0%) | 1(6.7%) |
| 血圧上昇 | 4(20.0%) | 3(15.0%) | 2(13.3%) | 1(6.7%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 11(55.0%) | 5(25.0%) | 4(26.7%) | 1(6.7%) |
| *次頁へ続く* | | | | |

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | 治験薬投与開始後発現†<br>(n=20) | | MR4 カプセル投与開始後発現†<br>(n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| 血中カリウム減少 | 2(10.0%) | | | |
| 血中カリウム増加 | 1(5.0%) | 8(40.0%) | | 2(13.3%) |
| 血中カルシウム増加 | 1(5.0%) | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 1(5.0%) | 9(45.0%) | 1(6.7%) | 7(46.7%) |
| 血中コレステロール減少 | 1(5.0%) | | | |
| 血中コレステロール増加 | 1(5.0%) | | | |
| 血中トリグリセリド増加 | 3(15.0%) | 5(25.0%) | 1(6.7%) | 2(13.3%) |
| 血中ビリルビン増加 | 7(35.0%) | 3(15.0%) | 2(13.3%) | 1(6.7%) |
| 血中ブドウ糖増加 | 4(20.0%) | 4(20.0%) | 1(6.7%) | 1(6.7%) |
| 血中マグネシウム減少 | | 9(45.0%) | | 3(20.0%) |
| 血中塩化物増加 | | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 13(65.0%) | 5(25.0%) | 2(13.3%) | 1(6.7%) |
| 血中尿酸増加 | 1(5.0%) | 3(15.0%) | 1(6.7%) | 3(20.0%) |
| 血中尿素増加 | 5(25.0%) | 8(40.0%) | | 6(40.0%) |
| 心電図異常 | 1(5.0%) | | | |
| 総蛋白減少 | 4(20.0%) | 1(5.0%) | 2(13.3%) | 1(6.7%) |
| 体重減少 | 1(5.0%) | 2(10.0%) | | 2(13.3%) |
| 体重増加 | 4(20.0%) | 3(15.0%) | | 1(6.7%) |
| 尿潜血陽性 | 2(10.0%) | 2(10.0%) | | |
| 尿中ウロビリン陽性 | 2(10.0%) | | | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2(10.0%) | 3(15.0%) | 1(6.7%) | 2(13.3%) |
| 尿中蛋白陽性 | 1(5.0%) | 7(35.0%) | | 2(13.3%) |
| 抱合ビリルビン増加 | 6(30.0%) | 2(10.0%) | 1(6.7%) | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし，†：治験薬は FK506 注射液で開始，その後 MR4 カプセルに切り換えた

因果関係別の死亡例［FJ-506E-BT01］

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | 治験薬投与開始後発現†<br>(n=20) | | MR4 カプセル投与開始後発現†<br>(n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 | 因果関係なし | 因果関係なし<br>以外 |
| **神経系障害** | | | | |
| 脳梗塞 | | 1(5.0%) | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 多臓器不全 | | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし，†：治験薬は FK506 注射液で開始，その後 MR4 カプセルに切り換えた

因果関係別の重篤有害事象［FJ-506E-BT01］

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | 治験薬投与開始後発現†<br>(n=20) | | MR4 カプセル投与開始後発現†<br>(n=15) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| ヘルペス脳炎 | 1(5.0%) | | | |
| 帯状疱疹 | | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| 敗血症 | 1(5.0%) | | | |
| **肝胆道系障害** | | | | |
| 肝炎 | 1(5.0%) | | | |
| **神経系障害** | | | | |
| 脳梗塞 | | 1(5.0%) | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 出血性膀胱炎 | | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 多臓器不全 | | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| **臨床検査** | | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1(5.0%) | | | |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1(5.0%) | | | |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| 血中ビリルビン増加 | | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1(5.0%) | | | |
| 血中尿素増加 | | 1(5.0%) | | 1(6.7%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし，†：治験薬は FK506 注射液で開始，その後 MR4 カプセルに切り換えた

## 表 2.7.6.22-42　国内第 II 相プライマリー骨髄移植継続試験［FJ-506E-BT02］でみられた有害事象の因果関係別発現率

### 有害事象全体の因果関係別発現率［FJ-506E-BT02］

| | FJ-506E-BT01 試験 (n=11) | | FJ-506E-BT02 試験 (n=11) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| 有害事象 | 9(81.8%) | 9(81.8%) | 11(100.0%) | 11(100.0%) |
| 死亡例 | | | | |
| 重篤な有害事象 | | 3(27.3%) | | 1(9.1%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

### 発現率 3%以上の因果関係別有害事象［FJ-506E-BT02］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | FJ-506E-BT01 試験 (n=11) | | FJ-506E-BT02 試験 (n=11) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **胃腸障害** | | | | |
| 悪心 | 1(9.1%) | | | |
| 胃炎 | 1(9.1%) | 1(9.1%) | | |
| 下痢 | 2(18.2%) | | 3(27.3%) | |
| 歯の知覚過敏 | 1(9.1%) | | | |
| 腹痛 | 1(9.1%) | | | |
| 便秘 | 4(36.4%) | | 1(9.1%) | |
| 肛門周囲痛 | 1(9.1%) | | | |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 1(9.1%) | 4(36.4%) | | |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | | 1(9.1%) | | |
| 咽頭炎 | 1(9.1%) | | 1(9.1%) | |
| 急性気管支炎 | | | | 1(9.1%) |
| 細菌性髄膜炎 | | | | 1(9.1%) |
| 歯髄炎 | | 1(9.1%) | | |
| 上気道感染 | | | | 1(9.1%) |
| 真菌性肺炎 | | 1(9.1%) | | |
| 帯状疱疹 | | 3(27.3%) | | 1(9.1%) |
| 単純ヘルペス | | 1(9.1%) | 1(9.1%) | |
| 肺炎 | | 1(9.1%) | | 1(9.1%) |
| 鼻咽頭炎 | | 1(9.1%) | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| 毛包炎 | 2(18.2%) | | | |
| **眼障害** | | | | |
| 乾性角結膜炎 | | 1(9.1%) | 1(9.1%) | 1(9.1%) |
| 眼痛 | 1(9.1%) | | | |
| 眼瞼紅斑 | 1(9.1%) | | | |
| 結膜炎 | 1(9.1%) | | | |
| 結膜出血 | 1(9.1%) | | | |
| 点状角膜炎 | | | | 1(9.1%) |

*次頁へ続く*

| MedDRA (version 6.1)<br>器官別大分類<br>基本語 | FJ-506E-BT01 試験 (n=11) | | FJ-506E-BT02 試験 (n=11) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 関節痛 | 2(18.2%) | | | |
| 筋痛 | 1(9.1%) | | | |
| 骨痛 | 3(27.3%) | | | |
| 四肢痛 | 1(9.1%) | 2(18.2%) | | |
| 背部痛 | | | 1(9.1%) | |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | |
| 出血傾向 | 2(18.2%) | | 1(9.1%) | |
| 貧血 | 1(9.1%) | | | |
| **呼吸器，胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| しゃっくり | 1(9.1%) | | | |
| 咳嗽 | | | 1(9.1%) | |
| 胸水 | | 1(9.1%) | | |
| 上気道の炎症 | | 2(18.2%) | | |
| 鼻出血 | 3(27.3%) | | | |
| **耳及び迷路障害** | | | | |
| メニエール病 | 1(9.1%) | | | |
| **傷害，中毒及び処置合併症** | | | | |
| 角膜びらん | | | 1(9.1%) | |
| 硬膜下血腫 | 1(9.1%) | | | |
| 凍瘡 | | | 1(9.1%) | |
| **神経系障害** | | | | |
| 意識レベルの低下 | 1(9.1%) | | | |
| 感覚減退 | 1(9.1%) | 3(27.3%) | | 1(9.1%) |
| 錯感覚 | | 2(18.2%) | | |
| 小脳出血 | | | | 1(9.1%) |
| 振戦 | | 3(27.3%) | | 1(9.1%) |
| 頭痛 | 1(9.1%) | 2(18.2%) | | |
| 浮動性めまい | 1(9.1%) | | | |
| 味覚異常 | | 1(9.1%) | | |
| **腎及び尿路障害** | | | | |
| 出血性膀胱炎 | | 1(9.1%) | | |
| 水腎症 | | | | 1(9.1%) |
| **生殖系及び乳房障害** | | | | |
| 乳汁漏出症 | | | 1(9.1%) | |
| **精神障害** | | | | |
| 不眠症 | 3(27.3%) | | | |
| **全身障害及び投与局所様態** | | | | |
| 倦怠感 | 1(9.1%) | | | |
| 口渇 | 1(9.1%) | | | |
| 注射部位紅斑 | 2(18.2%) | | | |
| 発熱 | 6(54.5%) | 7(63.6%) | 2(18.2%) | 1(9.1%) |
| 浮腫 | | 2(18.2%) | | 1(9.1%) |
| 疼痛 | | 1(9.1%) | | |
| **内分泌障害** | | | | |
| クッシング様 | | | 1(9.1%) | |
| *次頁へ続く* | | | | |

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | FJ-506E-BT01 試験 (n=11) | | FJ-506E-BT02 試験 (n=11) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| *前頁からの続き* | | | | |
| **皮膚及び皮下組織障害** | | | | |
| 丘疹 | 1(9.1%) | | | |
| 湿疹 | | | 1(9.1%) | |
| 発疹 | 1(9.1%) | 1(9.1%) | 1(9.1%) | |
| 皮脂欠乏性湿疹 | | | | 1(9.1%) |
| 蕁麻疹 | 3(27.3%) | | | |
| **臨床検査** | | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6(54.5%) | 1(9.1%) | 1(9.1%) | |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 4(36.4%) | 3(27.3%) | 1(9.1%) | |
| グリコヘモグロビン増加 | 1(9.1%) | 1(9.1%) | | 1(9.1%) |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | 1(9.1%) | 3(27.3%) | | |
| ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性 | | 1(9.1%) | | |
| β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 | | 3(27.3%) | | 1(9.1%) |
| $\beta_2$ミクログロブリン増加 | | 10(90.9%) | | 3(27.3%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4(36.4%) | 4(36.4%) | 2(18.2%) | |
| 血圧上昇 | 2(18.2%) | 1(9.1%) | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 4(36.4%) | 3(27.3%) | 1(9.1%) | |
| 血中カリウム増加 | | 4(36.4%) | | 1(9.1%) |
| 血中クレアチニン増加 | | 6(54.5%) | | |
| 血中コレステロール増加 | | | 1(9.1%) | |
| 血中トリグリセリド増加 | 1(9.1%) | 3(27.3%) | | 1(9.1%) |
| 血中ビリルビン増加 | 1(9.1%) | 2(18.2%) | 1(9.1%) | |
| 血中ブドウ糖増加 | | 1(9.1%) | | |
| 血中マグネシウム減少 | | 5(45.5%) | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 6(54.5%) | 4(36.4%) | 1(9.1%) | 2(18.2%) |
| 血中尿酸増加 | | 2(18.2%) | | 4(36.4%) |
| 血中尿素増加 | 1(9.1%) | 5(45.5%) | | 2(18.2%) |
| 総蛋白減少 | 1(9.1%) | | | |
| 体重減少 | 1(9.1%) | 1(9.1%) | | |
| 体重増加 | 1(9.1%) | 3(27.3%) | 1(9.1%) | |
| 尿潜血陽性 | | 1(9.1%) | | 1(9.1%) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1(9.1%) | 2(18.2%) | | |
| 尿中蛋白陽性 | | 3(27.3%) | | 2(18.2%) |
| 抱合ビリルビン増加 | | 2(18.2%) | | |

発現例数（発現率），空欄は発現なし

## 死亡例［FJ-506E-BT02］

該当なし

## 因果関係別の重篤有害事象［FJ-506E-BT02］

| **MedDRA (version 6.1)**<br>**器官別大分類**<br>基本語 | FJ-506E-BT01 試験 (n=11) | | FJ-506E-BT02 試験 (n=11) | |
|---|---|---|---|---|
| | 因果関係なし | 因果関係なし以外 | 因果関係なし | 因果関係なし以外 |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 細菌性髄膜炎 | | | | 1(9.1%) |
| 帯状疱疹 | | 1(9.1%) | | 1(9.1%) |
| 肺炎 | | | | 1(9.1%) |
| **神経系障害** | | | | |
| 小脳出血 | | | | 1(9.1%) |

発現例数（発現率），空欄は発現なし