

概要

|  |                     |           |
|--|---------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>アステラス製薬株式会社   | 各治験の要約表             | (審査当局使用欄) |
| 商品名：<br>プログラフ®   | 申請資料中の該当箇所<br>分冊番号： |           |
| 有効成分名：<br>タクロリムス水和物  | ページ：                |           |
| 治験課題名：重症筋無力症に対する FK506 の第 III 相非盲検非対照試験<br>—ステロイド抵抗性胸腺非摘除患者を対象とした非盲検非対照試験—   |                     |           |
| 総括報告書の責任者：アステラス製薬株式会社 ■■■■■ ■■■■■  |                     |           |
| 治験責任医師名：■■■■■ 他  |                     |           |
| 治験実施医療機関：■■■■■ ■■■■■ 他 計 23 施設   |                     |           |
| 公表文献：未公表   |                     |           |
| 治験期間：2 年 10 ヶ月（治験開始日から終了日までの期間）<br>治験開始日：2006 年 4 月 26 日（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：2009 年 2 月 26 日（最終症例の最終観察日）  | 開発のフェーズ：<br>第 III 相 |           |
| 目的：<br>ステロイド抵抗性かつ胸腺非摘除の重症筋無力症患者における本剤の有効性及び安全性の検討  |                     |           |
| 治験デザイン・治験方法：<br>本治験は多施設共同非盲検非対照試験（オープン試験）として実施した。<br>ステロイド抵抗性かつ胸腺非摘除の重症筋無力症患者に対し、ステロイド剤での治療に加えて本剤を投与し、筋力等の検査指標である QMG スコアの改善を評価した。<br>治験のフローチャートを次頁に示した。 |                     |           |

|  |                     |           |
|--|---------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>アステラス製薬株式会社   | 各治験の要約表             | (審査当局使用欄) |
| 商品名：<br>プログラフ®   | 申請資料中の該当箇所<br>分冊番号： |           |
| 有効成分名：<br>タクロリムス水和物  | ページ：                |           |
|  |                     |           |
| <p>目標被験者数：<br/>治験薬投与例数として 15 例</p> <p><b>【設定根拠】</b><br/>本治験の対象患者は非常に少ないと推測され、二重盲検群間比較試験を設定することは困難であると考えられたが、本剤の有効性及び安全性を評価するために十数例は確保する必要があることから、実施可能な投与例数として 15 例を目標とした。</p> <p>診断及び選択・除外基準：<br/>以下の選択基準のすべてを満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とした。</p> <p>1. 選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 重症筋無力症の診断基準（確実例又は疑い例）を満たす患者</li> <li>2) プレドニゾロン換算量として 40 mg/隔日以上ステロイド治療（4 週間以上）にもかかわらず、症状の安定（MGFA Post-intervention Status の MM status）が得られない患者</li> <li>3) QMG スコア 7 点以上の患者（前観察期間内変動±25%以内）</li> <li>4) 16 歳以上 65 歳未満の患者（同意取得時）</li> <li>5) 文書による同意が得られている患者。また、20 歳未満の患者では代諾者による同意も得られていること</li> </ol> |                     |           |

|                        |                     |           |
|------------------------|---------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>アステラス製薬株式会社 | 各治験の要約表             | (審査当局使用欄) |
| 商品名：<br>プログラフ®         | 申請資料中の該当箇所<br>分冊番号： |           |
| 有効成分名：<br>タクロリムス水和物    | ページ：                |           |

### 【設定根拠】

選択基準 2) の設定根拠：

ステロイド抵抗性を規定する明確な基準はないが、医学専門家に意見聴取を行ったところ、「4週間以上、40 mg/隔日以上ステロイド剤治療にも関わらず症状の安定 (MM status) が得られない患者」であれば、ステロイド抵抗性の患者とみなすことに対し、多くの重症筋無力症専門医の同意が得られるであろうとの見解が示された。

選択基準 3) の設定根拠：

重症筋無力症の臨床症状を示す客観的指標としては、日常生活活動度を示す MG-ADL と筋力を定量的に評価する QMG スコアの二つが考えられるが、QMG スコアの方がより客観性が高いこと、また、QMG スコアが本治験での主要評価項目である点を勘案し、QMG スコアによりステロイド抵抗性患者の臨床症状を定義することとした。この見解を踏まえて、本選択基準を設定した。

公表論文<sup>†</sup>によると、本治験の対象となる MM status が得られていない患者の QMG スコアの平均値は 12.07 (SD : 4.38) であり、MM status が得られていない患者の大部分が QMG スコア 7 以上であったとされていることから、「QMG スコア 7 点以上」を選択基準に設定した。

† Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki A III, Swan A, Newsom-Davis J. Development of a thymectomy trial in nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving immunosuppressive therapy. Ann NY Acad Sci. 2003;998:473-80.

## 2. 除外基準

下記 6)~9) の下線部に該当する基準については、投与開始前 4 週 (28 日) 以内に実施した臨床検査結果に基づき判断した。

- 1) 胸腺摘除術を施行した患者
- 2) 過去にタクロリムス (外用剤を除く) が投与された患者
- 3) 治験薬投与開始前 12 週 (84 日) 以内にステロイドパルス療法, 血液浄化療法, 免疫グロブリン療法を実施した患者
- 4) 治験薬投与開始前 12 週 (84 日) 以内にステロイド剤以外の免疫抑制剤の新規投与又は増量を行った患者<sup>‡</sup>
- 5) 治験薬投与開始前 12 週 (84 日) 以内にアンベノニウム, ピリドスチグミン以外の抗コリンエステラーゼ剤の投与を行った患者

|   |                             |                  |
|---|-----------------------------|------------------|
| <p>治験依頼者名：<br/>アステラス製薬株式会社</p>  | <p>各治験の要約表</p>              | <p>(審査当局使用欄)</p> |
| <p>商品名：<br/>プログラフ®</p>  | <p>申請資料中の該当箇所<br/>分冊番号：</p> |                  |
| <p>有効成分名：<br/>タクロリムス水和物</p>   | <p>ページ：</p>                 |                  |
| <p>6) 腎機能障害 (血清クレアチニンが <u>1.5 mg/dL 以上</u>) を有する患者</p> <p>7) 膵炎又は糖尿病 (空腹時血糖が <u>126 mg/dL 以上</u> 又は随時血糖が <u>200 mg/dL 以上</u>, あるいは <u>HbA<sub>1c</sub> が 6.5% 以上</u>) を合併する患者</p> <p>8) 肝機能障害 (<u>AST (GOT) 又は ALT (GPT) が測定機関の基準範囲上限の 2.5 倍以上</u>) を有する患者</p> <p>9) 高カリウム血症 (<u>血清カリウムが測定機関の基準範囲上限を超える</u>) を有する患者</p> <p>10) 虚血性心疾患, 加療を要する不整脈, 心不全の合併及びその既往を有する患者</p> <p>11) 悪性腫瘍の合併及びその既往を有する患者 (ただし, 5 年以上再発を認めない症例は除く)</p> <p>12) 重篤な感染症を合併する患者</p> <p>13) 重篤な薬物過敏症を合併及び既往を有する患者</p> <p>14) 妊婦あるいは授乳中の患者。治験期間中に妊娠を希望する患者。あるいは妊娠している可能性のある患者 (前観察期間の妊娠検査において陽性)</p> <p>15) 本治験の同意取得前 12 週 (84 日) 以内に, ほかの治験又は製造販売後臨床試験に参加していた患者</p> <p>16) 治験責任医師の判断により, 治験を安全に実施することができないと思われる臨床状態にある患者</p> <p>‡ ・この場合の「新規投与及び増量」は, 重症筋無力症の治療を目的として継続的に使用される場合を指し, 有効性評価に影響しないと判断される頓用のような一時的使用は該当しない。<br/>         ・貼付剤, 吸入剤等局所投与の場合は該当しない。<br/>         ・継続的に使用されている薬剤について, 有効性評価に影響しないと判断される期間休薬した後, 休薬前の用量を上限として投与を再開した場合は, 「新規投与及び増量」に該当しない。</p> <p><b>【設定根拠】</b></p> <p>1)~5)は, 本剤の有効性評価に影響する可能性があることから設定した。6)~16)は, 安全性配慮の観点から設定した。6)~12)については, これまでに本剤投与により認められた主な副作用である腎機能障害, 耐糖能異常, 循環器系の随伴症状等の発現リスクを回避するために, 14)については動物で生殖・発生毒性が認められていることから, それぞれ設定した。7)は日本糖尿病学会の基準を参考に設定した。</p> |                             |                  |

|   |  |           |
|---|--|-----------|
| 治験依頼者名：<br>アステラス製薬株式会社  | 各治験の要約表                                | (審査当局使用欄) |
| 商品名：<br>プログラフ®  | 申請資料中の該当箇所<br>分冊番号：                    |           |
| 有効成分名：<br>タクロリムス水和物   | ページ：                                   |           |
| 治験薬，投与量及び投与方法：  |  |           |
| 1. 治験薬及びロット番号   |  |           |
|   | 治験薬                                    | ロット番号     |
| FK506 カプセル 0.5 mg   | 1 カプセル中に FK506 を 0.5 mg 含有する淡黄色の硬カプセル剤 | ■         |
| FK506 カプセル 0.5 mg   | 1 カプセル中に FK506 を 0.5 mg 含有する淡黄色の硬カプセル剤 | ■         |
| FK506 カプセル 1 mg   | 1 カプセル中に FK506 を 1 mg 含有する白色の硬カプセル剤    | ■         |
| FK506 カプセル 1 mg   | 1 カプセル中に FK506 を 1 mg 含有する白色の硬カプセル剤    | ■         |
| 2. 投与量及び投与方法  |  |           |
| <p>FK506 3 mg/日 (FK506 1 mg カプセルを 3 カプセル) より投与を開始し，1 日 1 回，夕食後に経口投与することとした。ただし，治験責任医師等の判断で臨床症状や副作用を考慮し，3 mg/日を上限として適宜用量変更することを可とした。</p> <p><b>【設定根拠】</b></p> <p>既承認の全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合）の用法・用量は「3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与」とされている。製造販売後使用成績調査結果より，対象患者層は異なるものの，本用法・用量で特に問題となる副作用の発現は認められず，また有効性も確認されていることから，既承認適応症における用法・用量と同一とした。</p> |  |           |
| 評価期間：   |  |           |
| 前観察期間：I 期 -84～-28 日，II 期 -28～-1 日<br>(投与開始日を第 1 日，投与開始日前日を第-1 日とした)   |  |           |
| 治験薬投与期間：28 週間   |  |           |
| 併用治療（薬剤及び療法）：   |  |           |
| <p>治験薬投与開始前から投与されているステロイド剤の併用は可としたが，治験薬投与開始後の新たなステロイド剤（貼付剤，吸入剤等局所投与のものを除く）の追加及び増量を行わないこととした。減量は可とした。また，嘔吐等の有害事象発現等によりステロイド剤の経口摂取が困難な場合に限り，静注への用法変更を可としたが，当該有害事象消失時には速やかに用法変更前の用法に切り替えるものとした。</p> <p>その他，併用禁止・併用制限・併用注意薬剤等については，次頁のとおり規定した。</p>  |  |           |

|   |                             |           |
|---|-----------------------------|-----------|
| <b>治験依頼者名：</b><br>アステラス製薬株式会社   | <b>各治験の要約表</b>              | (審査当局使用欄) |
| <b>商品名：</b><br>プログラフ®   | <b>申請資料中の該当箇所<br/>分冊番号：</b> |           |
| <b>有効成分名：</b><br>タクロリムス水和物  | <b>ページ：</b>                 |           |
| 1) 併用禁止薬剤等 <ul style="list-style-type: none"> <li>① 胸腺摘除術</li> <li>② 放射線照射療法</li> <li>③ ステロイド剤以外の免疫抑制剤</li> <li>④ アンベノニウム, ピリドスチグミン以外の抗コリンエステラーゼ剤</li> <li>⑤ ステロイドパルス療法</li> <li>⑥ 血液浄化療法又は免疫グロブリン療法</li> <li>⑦ 入院を要する外科的治療</li> <li>⑧ タクロリムス含有製剤</li> <li>⑨ カリウム保持性利尿剤</li> <li>⑩ 生ワクチン</li> <li>⑪ ボセンタン</li> <li>⑫ ほかの治験薬及び製造販売後臨床試験薬</li> </ul> 2) 併用制限薬剤 <ul style="list-style-type: none"> <li>① 抗コリンエステラーゼ剤 (アンベノニウム, ピリドスチグミン)</li> </ul> 3) 併用注意薬剤等 <ul style="list-style-type: none"> <li>① 本剤の血中濃度を上昇させる可能性のある薬剤, 飲食物</li> <li>② 本剤の血中濃度を低下させる可能性のある薬剤, 飲食物</li> <li>③ 腎毒性のある薬剤</li> <li>④ 併用薬剤の効果を減弱させることがある不活化ワクチン</li> </ul> |                             |           |

|                        |                     |           |
|------------------------|---------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>アステラス製薬株式会社 | 各治験の要約表             | (審査当局使用欄) |
| 商品名：<br>プログラフ®         | 申請資料中の該当箇所<br>分冊番号： |           |
| 有効成分名：<br>タクロリムス水和物    | ページ：                |           |

評価項目、評価スケジュール及び評価基準：  
本治験の観察・検査スケジュールを以下に示した。

| 観察時期  | 前観察期間           |                 | 投与開始日           | 2 週後 | 4 週後  | 8 週後  | 12 週後 | 16 週後       | 20 週後       | 24 週後       | 28 週後<br>又は<br>中止時 |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|------|-------|-------|-------|-------------|-------------|-------------|--------------------|
|   | I 期             | II 期            |                 |      |       |       |       |             |             |             |                    |
| 投与開始日からの日数 <sup>1)</sup>                          | -84～<br>-28     | -28～<br>-1      | 1               | 2～22 | 23～43 | 44～71 | 72～99 | 100～<br>127 | 128～<br>155 | 156～<br>183 | 184～<br>211        |
| 同意取得 <sup>2)</sup>                                | ●               |                 |                 |      |       |       |       |             |             |             |                    |
| 被験者登録   |                 | ●               | ●               |      |       |       |       |             |             |             |                    |
| MGFA<br>post-intervention<br>status <sup>3)</sup> | ● <sup>4)</sup> |                 | ● <sup>4)</sup> | ●    | ●     | ●     | ●     | ●           | ●           | ●           | ●                  |
| QMG スコア   | ● <sup>4)</sup> |                 | ● <sup>4)</sup> |      | ●     |       |       | ●           |             |             | ●                  |
| MG-ADL  | ● <sup>4)</sup> |                 | ● <sup>4)</sup> | ●    | ●     | ●     | ●     | ●           | ●           | ●           | ●                  |
| 抗 AChR 抗体価  |                 | ●               |                 |      | ●     |       |       | ●           |             |             | ●                  |
| IL-2 産生能  |                 | ●               |                 |      | ●     |       |       | ●           |             |             | ●                  |
| 血液検査・尿検査 <sup>5)</sup>                            |                 | ● <sup>4)</sup> |                 | ●    | ●     | ●     | ●     | ●           | ●           | ●           | ●                  |
| 内分泌学検査  |                 | ● <sup>4)</sup> |                 |      |       |       |       |             |             |             |                    |
| 全血中 FK506 濃度                                      |                 |                 |                 | ●    | ●     | ●     | ●     | ●           | ●           | ●           | ●                  |
| 血圧・体重   |                 | ●               |                 | ●    | ●     | ●     | ●     | ●           | ●           | ●           | ●                  |
| 心電図 <sup>6)</sup>                                 |                 | ●               |                 | ●    | ●     | ●     | ●     | ●           | ●           | ●           | ●                  |
| 胸部 X 線検査 <sup>7)</sup>                            |                 | ●               |                 |      |       |       |       |             |             |             | ●                  |
| その他 <sup>8)</sup>                                 |                 |                 | ←               |      |       |       |       |             |             |             | →                  |
| 有害事象  |                 |                 | ←               |      |       |       |       |             |             |             | →                  |
| 前治療・併用薬<br>使用状況 <sup>9)</sup>                     | ←               |                 |                 |      |       |       |       |             |             |             | →                  |
| 服薬状況  |                 |                 |                 | ●    | ●     | ●     | ●     | ●           | ●           | ●           | ●                  |

- 1) 投与開始日を第 1 日、投与開始日前日を第-1 日とした。  
中止時の観察・検査実施時期の許容範囲は最終服薬日+15 日以内とした。
- 2) 取得時期は選択基準及び除外基準確認のための検査日以前とした。
- 3) QMG スコア、MG-ADL 及び治験薬投与中の抗コリンエステラーゼ剤使用状況を判定の目安とした。
- 4) 選択基準、除外基準について調査した。
  - ① MGFA Post-intervention Status
  - ② QMG スコア
  - ③ 血液検査：s-Cr、血糖、HbA<sub>1c</sub>、AST (GOT)、ALT (GPT)、K
  - ④ 内分泌学検査 (妊娠検査)：HCG (女性のみ実施)
- 5) ① 血液学検査：RBC、Hb、Ht、Plt、WBC、WBC 分画  
② 血液生化学検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-p、LDH、 $\gamma$ -GTP、T-bil、s-Cr、BUN、UA、TP、Alb、 $\beta_2$ -MG、Amy、血糖、HbA<sub>1c</sub>、T-cho、TG、Na、K、Cl、Mg、Ca  
③ 尿検査：蛋白定性、糖定性、ウロビリノーゲン定性、NAG
- 6) 12 誘導心電図を測定した。  
循環器系の随伴症状が認められた場合は、症状を認めた時点あるいは次回来院時に必要に応じて実施した。
- 7) 呼吸器系の症状又は心電図異常所見を認めた場合、必要に応じて実施した。

|  |                                   |           |
|--|-----------------------------------|-----------|
| <b>治験依頼者名：</b><br>アステラス製薬株式会社  | <b>各治験の要約表</b>                    | (審査当局使用欄) |
| <b>商品名：</b><br>プログラフ®  | <b>申請資料中の該当箇所</b><br><b>分冊番号：</b> |           |
| <b>有効成分名：</b><br>タクロリムス水和物   | <b>ページ：</b>                       |           |
| <p>8) 以下の検査について、該当する随伴症状又は心電図異常所見を認めた場合、必要に応じて実施することとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 心エコー（心症状又は心電図異常所見を認めた場合）</li> <li>② 脳 CT, 脳 MRI（中枢神経症状を認めた場合）</li> <li>③ グルコース負荷試験（75 g OGTT：耐糖能異常が疑われた場合 [明らかな耐糖能異常を認めた場合は除く]）</li> <li>④ 便潜血（消化器症状が発現した場合）</li> </ul> <p>9) ステロイド剤, 抗コリンエステラーゼ剤について、服薬日誌をもとに使用時期, 使用量を調査した。</p> <p><b>1. 有効性</b></p> <p>1) QMG スコア（主要評価項目）<br/>                 前観察期間, 投与開始日, 投与 4, 16, 28 週後又は中止時に重症筋無力症の症状の程度を QMG スコアスケール表に従い調査した。</p> <p>2) MG-ADL<br/>                 前観察期間, 投与開始日, 投与 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 週後又は中止時に日常生活動作における支障の程度を MG-ADL スケール表に従い調査した。</p> <p>3) MGFA Post-intervention Status<br/>                 前観察期間, 投与開始日, 投与 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 週後又は中止時に被験者の治療状態を MGFA による分類に従い調査した。</p> <p>4) 抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体価<br/>                 前観察期間, 投与 4, 16, 28 週後又は中止時に採血し, 測定を行った。</p> <p>5) IL-2 産生能<br/>                 前観察期間, 投与 4, 16, 28 週後又は中止時に採血し, 測定を行った。</p> <p><b>2. 安全性</b></p> <p>1) 有害事象<br/>                 治験薬投与期間中に認められたすべての有害事象を調査した。</p> <p>2) バイタルサイン<br/>                 前観察期間, 投与 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 週後又は中止時に血圧及び体重の測定を行った。</p> <p>3) 臨床検査<br/>                 前観察期間, 投与 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 週後又は中止時に血液及び尿検査を行った。</p> |                                   |           |

|  |                             |                  |
|--|-----------------------------|------------------|
| <p>治験依頼者名：<br/>アステラス製薬株式会社</p>   | <p>各治験の要約表</p>              | <p>(審査当局使用欄)</p> |
| <p>商品名：<br/>プログラフ®</p>   | <p>申請資料中の該当箇所<br/>分冊番号：</p> |                  |
| <p>有効成分名：<br/>タクロリムス水和物</p>  | <p>ページ：</p>                 |                  |
| <p>4) 心電図検査<br/>前観察期間，投与 4， 12， 20， 28 週後又は中止時に 12 誘導心電図測定を行った。</p> <p>5) 胸部 X 線検査<br/>前観察期間， 28 週後又は中止時に胸部 X 線撮影を行った。</p> <p>6) 薬物濃度測定<br/>投与 2， 4， 8， 12， 16， 20， 24， 28 週後又は中止時に全血中 FK506 濃度のモニタリングを行った。</p> <p>7) その他の検査<br/>下記に該当する随伴症状又は異常所見を認めた場合，必要に応じて実施した。</p> <p>① 心エコー（心症状又は心電図異常所見を認めた場合）</p> <p>② 脳 CT， 脳 MRI（中枢神経症状を認めた場合）</p> <p>③ 75 g OGTT によるグルコース負荷試験（耐糖能異常が疑われた場合に実施。ただし，明らかな耐糖能異常を認めた場合は除く）</p> <p>④ 便潜血（消化器症状が発現した場合）</p> |                             |                  |

|  |                             |                  |
|--|-----------------------------|------------------|
| <p>治験依頼者名：<br/>アステラス製薬株式会社</p>   | <p>各治験の要約表</p>              | <p>(審査当局使用欄)</p> |
| <p>商品名：<br/>プログラフ®</p>   | <p>申請資料中の該当箇所<br/>分冊番号：</p> |                  |
| <p>有効成分名：<br/>タクロリムス水和物</p>  | <p>ページ：</p>                 |                  |
| <p>統計解析：</p> <p>1. 解析対象集団：</p> <p>有効性解析対象集団は以下の基準を満たすものとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 症例登録時に重症筋無力症の診断基準を満たした症例</li> <li>2) 治験薬が投与された症例</li> </ol> <p>安全性解析対象集団は治験薬が投与された症例とした。</p> <p>2. 被験者背景及びその他の基準値：</p> <p>有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団を対象にして、被験者背景及び基準値の解析を行った。</p> <p>3. 有効性：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 主要評価項目の解析 <ol style="list-style-type: none"> <li>① 主要な解析 <p>主要評価項目であるQMGスコア（投与後最終時点）の実測値及び治験薬投与開始時からの変化量について分布及び要約統計量を示し、対応のあるt検定を用いて群内比較を行った。</p> </li> <li>② 副次的な解析 <p>規定の各時期において主要な解析と同様の解析を行った。</p> </li> </ol> </li> <li>2) 副次評価項目の解析 <p>各時期及び投与後最終において、副次評価項目であるMG-ADLスコアの実測値及び治験薬投与開始時からの変化量の要約統計量を示した。</p> </li> <li>3) その他の解析 <p>各時期の抗AChR抗体価及びIL-2 産生能の実測値及び変化量の要約統計量を示した。</p> </li> </ol> <p>4. 安全性：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 有害事象 <ol style="list-style-type: none"> <li>① 有害事象の有無及び有害事象による中止の有無別に例数と割合を示した。副作用についても同様に行った。</li> </ol> </li> </ol> |                             |                  |

|   |                             |                  |
|---|-----------------------------|------------------|
| <p>治験依頼者名：<br/>アステラス製薬株式会社</p>  | <p>各治験の要約表</p>              | <p>(審査当局使用欄)</p> |
| <p>商品名：<br/>プログラフ®</p>  | <p>申請資料中の該当箇所<br/>分冊番号：</p> |                  |
| <p>有効成分名：<br/>タクロリムス水和物</p>   | <p>ページ：</p>                 |                  |
| <p>② 有害事象の各症状 (MedDRA ver.10.1 : PTコード) ごとに、発現例数と割合を示した。また、器官分類別 (MedDRA ver.10.1 : SOCコード) 及び程度別の発現例数と割合を示した。副作用についても同様に行った。</p> <p>2) 臨床検査値<br/>規定の各時期及び投与後最終時における実測値及び治験薬投与開始時からの変化量について要約統計量を示した。また、シフトテーブルを作成した。</p> <p>3) その他の検査</p> <p>① 規定の各時期及び投与後最終時における血圧及び体重の実測値及び治験薬投与開始時からの変化量について要約統計量を示した。</p> <p>② 規定の各時期及び投与後最終時における心電図及び胸部X線検査は、クロス表等を作成した。</p>  |                             |                  |
| <p><b>結果：</b></p> <p><b>1. 被験者の内訳及び解析対象集団：</b><br/>目標とする治験薬投与例数 15 例に対し、本治験には 11 例が組み入れられ、治験薬が投与された。全例が有効性及び安全性解析対象集団として採用された。</p> <p><b>2. 人口統計学的及び他の基準値の特性：</b><br/>解析対象 11 例 (男性 3 例, 女性 8 例) の平均罹病期間は 4.59 年であった。本治験の対象は胸腺非摘除のステロイド抵抗性 MG 患者であり、治験薬投与開始時のステロイド平均投与量は 23.86 mg/日、合計 QMG スコアの平均は 13.7、合計 MG-ADL スコアの平均は 6.7 であった。MGFA Post-intervention Status は全例が「MM よりも症状不安定」であった。</p> <p><b>3. 治験薬の曝露：</b><br/>治験薬投与日数の平均 ± SD は 185.5 ± 29.49 日であった。11 例全例とも開始時の治験薬投与量は 3.0 mg/日であり、治験期間内での変更はなかった。11 例中 1 例が対象疾患の悪化により、投与開始から 98 日目 (投与開始日が第 1 日) に治験を中止した。</p> |                             |                  |

|                        |                     |           |
|------------------------|---------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>アステラス製薬株式会社 | 各治験の要約表             | (審査当局使用欄) |
| 商品名：<br>プログラフ®         | 申請資料中の該当箇所<br>分冊番号： |           |
| 有効成分名：<br>タクロリムス水和物    | ページ：                |           |

4. 有効性：

主要評価項目：QMGスコア

11 例中 8 例の最終時の合計QMGスコアは投与開始時と比較して減少した。合計QMGスコア減少例の内訳は、7点減少が1例、4点減少が2例、3点減少が4例、1点減少が1例であった。QMGスコアの減少がみられなかった3例のうち1例は不変、2例がそれぞれ1点又は2点の悪化であった。また、投与開始時と比べた最終時までの合計QMGスコアの平均の変化量は統計学的に有意であった (P=0.015)。

合計QMGスコアの推移及び変化量をそれぞれ表1、表2に示した。

表1 合計 QMG スコアの推移

| 症例番号    | 前観察期間<br>(I期) | 投与開始時       | 4 週後        | 16 週後       | 28 週後       | 最終時         |
|---------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| P20501  | 10            | 10          | 9           | 7           | 7           | 7           |
| P20601  | 7             | 7           | 6           | 1           | 0           | 0           |
| P20602  | 7             | 8           | 9           | 7           | 8           | 8           |
| P20603  | 17            | 17          | 19          | 18          | 18          | 18          |
| P20604  | 12            | 11          | 11          | 9           | 8           | 8           |
| P20605  | 16            | 18          | 18          | -           | -           | 20          |
| P22401  | 26            | 24          | 24          | 24          | 21          | 21          |
| P22901  | 13            | 14          | 14          | 13          | 13          | 13          |
| P22902  | 14            | 13          | 9           | 9           | 9           | 9           |
| P24301  | 17            | 18          | 16          | 16          | 15          | 15          |
| P24302  | 12            | 11          | 11          | 10          | 7           | 7           |
| 平均 ± SD | 13.7 ± 5.37   | 13.7 ± 5.10 | 13.3 ± 5.44 | 11.4 ± 6.55 | 10.6 ± 6.17 | 11.5 ± 6.50 |
| 最小～最大   | 7～26          | 7～24        | 6～24        | 1～24        | 0～21        | 0～21        |
| 中央値     | 13.0          | 13.0        | 11.0        | 9.5         | 8.5         | 9.0         |
| Q1～Q3   | 10.0～17.0     | 10.0～18.0   | 9.0～18.0    | 7.0～16.0    | 7.0～15.0    | 7.0～18.0    |

解析対象：有効性解析対象集団

|                        |                     |           |
|------------------------|---------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>アステラス製薬株式会社 | 各治験の要約表             | (審査当局使用欄) |
| 商品名：<br>プログラフ®         | 申請資料中の該当箇所<br>分冊番号： |           |
| 有効成分名：<br>タクロリムス水和物    | ページ：                |           |

表 2 合計 QMG スコアの変化量

|                 | 4 週後                               | 16 週後                             | 28 週後                             | 最終時                                |
|-----------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 例数              | 11                                 | 10                                | 10                                | 11                                 |
| 平均 ±SD          | -0.5 ± 1.57                        | -1.9 ± 2.02                       | -2.7 ± 2.26                       | -2.3 ± 2.57                        |
| 最小～最大           | -4～2                               | -6～1                              | -7～1                              | -7～2                               |
| 中央値             | 0.0                                | -1.5                              | -3.0                              | -3.0                               |
| Q1～Q3           | -1.0～0.0                           | -3.0～-1.0                         | -4.0～-1.0                         | -4.0～0.0                           |
| 検定 <sup>†</sup> | P = 0.360<br>t = -0.959<br>df = 10 | P = 0.016<br>t = -2.967<br>df = 9 | P = 0.004<br>t = -3.773<br>df = 9 | P = 0.015<br>t = -2.930<br>df = 10 |

解析対象：有効性解析対象集団

†：対応のある t 検定

#### 副次評価項目：MG-ADLスコア

11 例中 8 例の最終時の合計MG-ADLスコアは投与開始時と比較して減少した。合計MG-ADLスコア減少例の内訳は、5 点減少が 2 例、3 点減少が 2 例、2 点減少が 4 例であった。この 8 例はいずれも合計QMGスコアにおいても開始時からのスコア減少がみられた症例であった。MG-ADLスコアの減少がみられなかった 3 例のうち 1 例は不変、2 例がそれぞれ 1 点又は 2 点の悪化であった。

#### その他の評価項目

##### 1) MGFA Post-intervention Status

本治験では、選択基準で「40 mg/隔日以上ステロイド治療（4 週間以上）にもかかわらず、症状の安定（MGFA Post-intervention Status の MM）が得られない患者」を対象とすると規定していることから、投与開始時の MGFA Post-intervention Status は 11 例全例とも「MM よりも症状不安定」であった。最終時に「MM」へと改善が認められた症例は 11 例中 3 例であったが、残り 8 例は不変であった。「MM」となった 3 例は、いずれも合計 QMG スコア及び MG-ADL スコアが減少した症例であった。

##### 2) 抗 AChR 抗体価

抗 AChR 抗体価が陽性であった 5 例とも、おおむね治験期間を通して抗 AChR 抗体価の減少傾向が認められた。

##### 3) IL-2 産生能

症例ごとに推移にばらつきがみられ、一定の傾向は認められなかった。

#### 5. 安全性：

|   |                                   |           |
|---|-----------------------------------|-----------|
| <b>治験依頼者名：</b><br>アステラス製薬株式会社   | <b>各治験の要約表</b>                    | (審査当局使用欄) |
| <b>商品名：</b><br>プログラフ®   | <b>申請資料中の該当箇所</b><br><b>分冊番号：</b> |           |
| <b>有効成分名：</b><br>タクロリムス水和物  | <b>ページ：</b>                       |           |
| <p><b>有害事象</b></p> <p>有害事象は 11 例全例に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は 7 例にみられた。2 例以上にみられた副作用は軽度の下痢及び尿中ブドウ糖陽性（各 2 例）であった。副作用のうち心拡大（1 例）が中等度と判定されたが、これ以外はすべて軽度であり、重度のものはない。</p> <p><b>死亡, その他の重篤な有害事象</b></p> <p>死亡及び死亡以外の重篤有害事象はみられなかった。</p> <p><b>治験中止に至った有害事象</b></p> <p>治験中止に至った有害事象はみられなかった。</p> <p><b>全血中FK506 濃度</b></p> <p>治験期間内に測定された全血中 FK506 濃度の最高値は 8.50 ng/mL, 症例ごとの最高値の平均は <math>4.116 \pm 1.8400</math> ng/mL であり, 腎機能障害等の副作用発現頻度の増加が懸念されるレベルではなかった。</p> <p><b>臨床検査値</b></p> <p>治験薬との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動として、尿中ブドウ糖陽性を 2 例に、血中尿酸増加及び白血球数増加を各 1 例に認めたが、いずれも軽度であった。他の臨床検査値の中央値及び平均値は、ほぼ安定した推移を示した。</p> <p>本治験では安全性確保のため、血清クレアチニン、空腹時血糖又は随時血糖、HbA<sub>1c</sub>について中止基準を設け、治験責任医師等が投与継続不可能と判断した場合には投与を中止することとしたが、11 例はいずれの中止基準にも抵触することはなかった。</p> <p><b>バイタルサイン</b></p> <p>血圧及び体重はほぼ安定した推移を示した。高血圧を合併する 1 例で血圧上昇（合併症悪化）が認められ、軽度の副作用と判定された。</p> <p><b>心電図所見</b></p> |                                   |           |

|  |                             |                  |
|--|-----------------------------|------------------|
| <p>治験依頼者名：<br/>アステラス製薬株式会社</p>   | <p>各治験の要約表</p>              | <p>(審査当局使用欄)</p> |
| <p>商品名：<br/>プログラフ®</p>   | <p>申請資料中の該当箇所<br/>分冊番号：</p> |                  |
| <p>有効成分名：<br/>タクロリムス水和物</p>  | <p>ページ：</p>                 |                  |
| <p>3例に各1件の心電図異常（PR短縮，左軸偏位，脚ブロック）が認められたが，いずれも臨床的に重要でない異常と判定された。PR短縮がみられた症例では投与開始前に陰性T波及び平低T波がみられていた。左軸偏位と脚ブロックは投与前から認められた所見であった。</p> <p><b>胸部X線検査</b></p> <p>胸部X線検査により1例に心拡大が認められ，中等度の副作用と判定されたが，治験薬投与を中止することなく，169日目に回復が確認された。</p> <p><b>結論：</b></p> <p>本治験はステロイド抵抗性かつ胸腺非摘除のMG患者を対象に実施した非盲検非対照試験であり，11例に治験薬が投与された。</p> <p>有効性では，11例中8例で最終時の合計QMGスコア（主要評価項目）は投与開始時より減少した（7点減少1例，4点減少2例，3点減少4例，1点減少1例）。これら8例では合計MG-ADLスコアも投与開始時と比べ同様に減少がみられた。このうち3例（合計QMGスコアはそれぞれ7点，3点，3点減少）では，投与開始からそれぞれ12週後，2週後，8週後に，MGFA Post-intervention statusが投与開始時の「MMよりも症状不安定」から「MM」へと改善が認められ，最終時（28週後）まで「MM」を維持した。他の5例については，最終時のMGFA Post-intervention Statusは投与開始時から変化がみられなかった。一方，有効性評価項目ではなかったが，ステロイド平均投与量は，投与開始から12週後以降に経時的な減少傾向が認められた。</p> <p>安全性に関しては，有害事象は11例全例に発現し，副作用は7例に発現したものの，特記すべき問題は認められなかった。2例以上で発現した副作用は軽度の下痢及び尿中ブドウ糖陽性（各2例）であった。副作用として，中等度の心拡大が1例に認められたが，治験薬投与を中止することなく回復した。治験期間中の死亡例，重篤有害事象発現例及び有害事象による治験中止例はなかった。また，治験期間内で測定された全血中FK506濃度は副作用発現頻度の上昇が懸念されるレベルではなかった。</p> <p>以上より，本剤はステロイド抵抗性かつ胸腺非摘除のMG患者においても有効性を発揮することが期待でき，かつ安全に使用し得ることが示唆された。</p> |                             |                  |

|                        |                     |           |
|------------------------|---------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>アステラス製薬株式会社 | 各治験の要約表             | (審査当局使用欄) |
| 商品名：<br>プログラフ®         | 申請資料中の該当箇所<br>分冊番号： |           |
| 有効成分名：<br>タクロリムス水和物    | ページ：                |           |
| 報告書の日付：2009年12月25日     |                     |           |