



臨床薬理担当が期待する非臨床薬物動態研究者との協働

Clinical pharmacologist seeks contributions from non-clinical pharmacokineticist for efficient understanding of exposure-response relationship

貝原 徳紀

Atsunori Kaibara, PhD
Research Advisor, Biometrics Clinical PKPD
Eli Lilly Japan K.K.



Summary

曝露反応関係の理解は、至適用法用量の設定するにあたり必須の要件となり、臨床薬理担当が臨床開発を通して果たすべき主要な役割である。

我々開発側の研究者からすると、非臨床研究者、特に薬物動態担当からのインプットは、後期開発相に移行すると極端に減るのが通例。

臨床ステージ移行後、有効な臨床－非臨床の協働がないのは効率的開発を進める上で随分勿体ない。

非臨床情報による臨床薬理試験の補完によって正しい曝露反応関係理解のための助けは、ヒト薬物動態やPOC用量のピンポイントな予測より開発全体から見た時、ずっと価値の高い貢献となる場合がある。

創薬の効率性や生産性ばかりに焦点が当てられ、外資系企業の研究所が国内から次々と姿を消すなか、

曝露反応関係の理解という観点で非臨床研究所を併せ持つ内資系企業の開発上のアドバンテージをフルに発揮するための協働について、臨床薬理担当者の経験・視点から整理し、開発側が本当に欲しい非臨床薬物動態担当からのインプットについて議論したい。

Disclaimer

- 貝原徳紀は、日本イーライリリー株式会社の社員です。今回の発表内容に関して明らかにすべきCOIはありません。
- 発表内容は発表者の個人的見解に基づくものであり、所属会社を代表する見解ではありません。

Contents

0. キャリア紹介
1. 臨床薬理担当の役割
2. 非臨床薬物動態研究者とのあるべき協働
3. 研究－臨床の協働が生むアドバンテージ

Contents

0. キャリア紹介

1. 臨床薬理担当の役割
2. 非臨床薬物動態研究者とのあるべき協働
3. 研究－臨床の協働が生むアドバンテージ

My Career (1: before Postdoctoral Fellowship)

- 1990-1993: Researcher, Pharmaceutical Product Development Labs.
 - Pre-formulation studies
 - Development new drug delivery system
 - Inter-company P1 volunteer ← 新GCP施行1998以前
- 1993-1998: Pharmaceutical and Pharmacokinetic Research Labs.
 - PKPD analyses for clinical and non-clinical studies
 - Conducting and supervising ADME studies
- 1995-1996: **Postdoctoral Fellow**, Department of Laboratory Medicine @UCSF.
 - Developing viral dynamic models for cocktail therapy of anti-HIV agents for evaluating the synergy

My Career (2: after PD ~ Astellas ~ Eli Lilly)

- 1999-2005: Pharmacokinetics and Biopharmaceutical Research Labs.
 - Planning & reviewing clinical development plans and study protocols
- 2008-2011: Global Lead PKMS, **Astellas Pharma Global Development, Deerfield USA**
 - Establishing, Leading and managing PKMS @ Deerfield HQ
 - Providing PMX inputs for strategic development plans
 - **Playing Manager**: Conducting clinical PKPD and PMX analyses
- 2011-2018: Group Leader, PMX, Modeling & Simulation (PKMS) Lead, Clinical Pharmacology
- 2019-: Research Advisor: Clinical PKPD, Biometrics, **Eli Lilly Japan**

Contents

0. キャリア紹介

1. 臨床薬理担当の役割

2. 非臨床薬物動態研究者とのあるべき協働

3. 研究－臨床の協働が生むアドバンテージ

臨床薬理担当の役割

- 臨床薬理担当の役割は Dose Justificationの確立

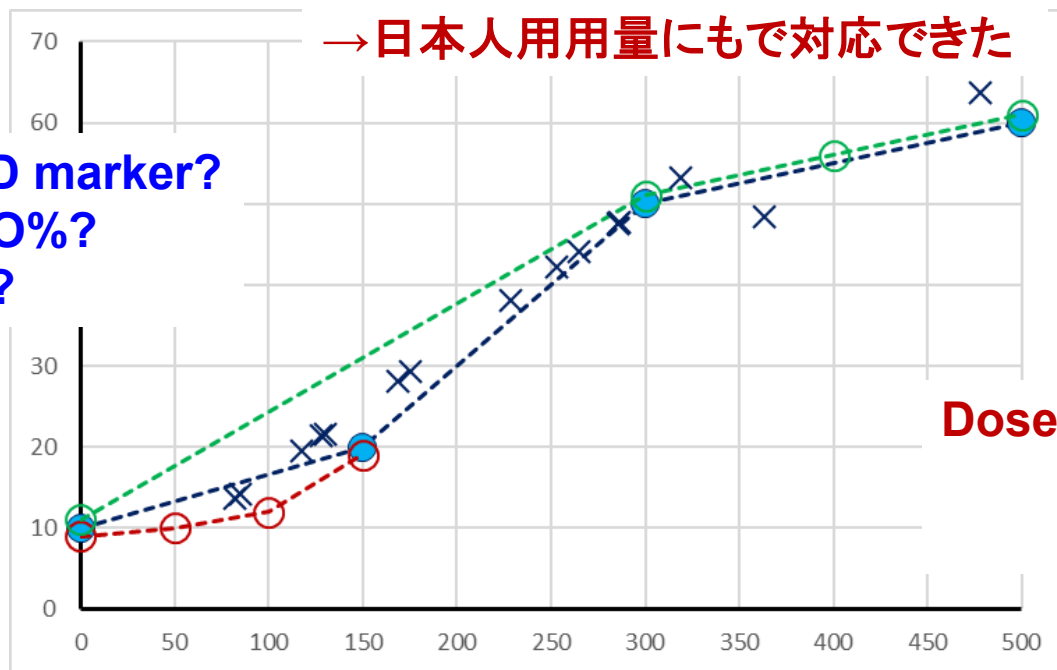
- For filing: 添文情報: PK/民族差/製剤間差/小児/special population/DDI
→Dose-responseで対応できた (Catchup)

P1→POC(1用量)→P2b(3用量)→P3 / P3

- For development: 検証試験用量選択→Exposure-response確立必要
- 世界同時申請スキーム→Pivotal Studyで日本人用量の検証は行われない

→日本人用用量にも対応できた

Efficacy → PD marker?
→ RO%?
→ Δ?



Dose → AUC?
→ Cmax?
→ TAEC?

Exposure-Response to Justify Label Dose

Dose Justificationのための有効性最大化、安全性懸念最小化を曝露反応関係から構築するのが世界の潮流

Table IV. Exposure-Response/Dose-Response Analysis for Efficacy and Safety Used to Support Labeled Doses Across Three Periods Based on PDUFA in 80 Biologic License Applications Approved by the FDA.⁶

Analysis	Total No.	PDUFA III	PDUFA IV	PDUFA V
		2002-2006	2007-2011	2012-2016
Efficacy				
Exposure-response	42	4	10	28
Dose-response	17	4	9	4
None	21	4	6	11
Safety				
Exposure-response	27	2	5	20
Dose-response	20	5	8	7
None	33	5	12	16

FDA = Food and Drug Administration; PDUFA = Prescription Drug User Fee Act.

Lu et.al., Exposure-response information is required to justify label dose (2016)

臨床薬理担当の役割 ～曝露反応関係の確立

• P1 → POC → P2b (3用量) → P3 / P3

- **For development:** 検証試験用量選択 → 曝露反応関係 = Exposure-response の確立
 - ✓ 用量選択を誤って検証試験を無にするリスクヘッジ
 - ✓ 安全性懸念を最小化し有効性を最大化する用法用量のrationale作り
- 曝露反応関係確立を最も効果的に可能とする適切な初期臨床評価プランの策定
 - ✓ 臨床開発早期からの曝露反応による民族差評価のベース戦略策定
- **For filing:** 添文を通じた臨床薬理情報の提供: 民族差/製剤間差/小児/special population/DDI
 - ✓ 確立したExposure-responseをベースにした Dose Justification
 - ✓ それを日本人にも適用させるrationale作り

臨床薬理担当の役割 ～ 添文情報

- **検証verification**とは：①実際に調べて証明すること。②ある仮説から論理的に導き出された結論を、事実の観察や実験の結果と照らし合わせて、その仮説の真偽を確かめること。③証拠資料たる事物・場所の在否および状態を裁判官や捜査機関が直接確かめる行為。広辞苑第六版(2008)
- **For filing**: 添文における臨床薬理情報→適正使用のために医療現場に不可欠な情報であるが、添文情報の大半を占める情報のかなりの部分は「**検証**」データで構成される訳ではない。
→*実例*

臨床薬理担当の役割 ~ 添文情報(1/2)



*2019年6月改訂(第1版)

免疫抑制剤
日本薬局方
タクロリムスカプセル
プログラフ[®]カプセル0.5mg
プログラフ[®]カプセル1mg
Prograf[®] Capsules 0.5mg・1mg

日本標準商品分類番号	
873999	

	カプセル0.5mg	カプセル1mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
販売開始	1996年8月	1993年6月

貯法: 室温保存
有効期間: 3年

- 1. 警告 (効能共通)**
- 1.1 本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
 - 1.2 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することで、切り換えによる吸収の変動がないことを確認すること。[16.1.10 参照]
- (臓器移植)**
- 1.3 本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
 - 1.4 関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するのと同時に、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。(ループス腎炎)
 - 1.5 本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。
 - 1.6 本剤の投与は、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

- 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)**
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者 [10.1 参照]
 - 2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者 [8.2, 10.1 参照]
 - 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分(1カプセル中)	添加剤
プログラフカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして0.5mg)	乳糖水和物、ヒドロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル1mg	日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg)	

3.2 製剤の性状

プログラフカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色	色		識別コード
			号数	重量	
プログラフカプセル1mg	硬カプセル剤	白色	5号	約99mg	E607
			5号	約93mg	

4. 効能又は効果

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
- 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
 - 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
 - 重症筋無力症
 - 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限り)
 - ループス腎炎 (ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
 - 難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限る)
 - 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

5. 効能又は効果に関連する注意

- (骨髄移植)**
- 5.1 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。(重症筋無力症)
 - 5.2 本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。(関節リウマチ)
 - 5.3 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。(ループス腎炎)
 - 5.4 急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
 - 5.5 潰瘍性大腸炎
 - 5.6 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

(腎移植の場合)
通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

(肝移植の場合)

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

(心移植の場合)

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後は、徐々に減量して有効最少量で維持する。

(肺移植の場合)

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後は、徐々に減量して有効最少量で維持する。

(腎移植の場合)

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

(小腸移植の場合)

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

(骨髄移植の場合)

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状態に応じて血中濃度を測定し、必要に応じて調整を行うこと。特に移植後2週間以内は血中濃度を測定し、20ng/mLを超えないよう注意すること。

(重症筋無力症の場合)

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

(関節リウマチの場合)

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与すること。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増減できる。

(ループス腎炎の場合)

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

(潰瘍性大腸炎の場合)

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調整する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調整する。

(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合)

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調整する。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

- 7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球成分に分布するため、本剤の投与量を調整する際には全血中濃度を測定すること。
- 7.2 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。

7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。[顆粒のカプセルに対するCmax及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08; 16.1.10 参照]

7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調整すること。

7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与12時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[11.1.1 参照]

7.4 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調整すること。

(肝移植、腎移植及び骨髄移植)

7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。[16.1.1, 16.1.2, 16.1.4, 17.2.1, 17.2.2, 17.2.6 参照]

(骨髄移植)

7.6 クレアチニン値が投与前の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こと。[11.1.1 参照]

7.7 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病発現時には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。

(重症筋無力症)

7.8 副作用の発現を防ぐため、投与開始3か月間は1か月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調整することが望ましい。[9.8 参照]

適用疾患ごとの至適トラフ濃度設定

全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調整することが望ましい。[9.8 参照]

(ループス腎炎)

7.10 副作用の発現を防ぐため、投与開始3か月間は1か月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調整することが望ましい。また、本剤を2か月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

(潰瘍性大腸炎)

7.11 治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調整するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。

7.12 原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調整すること。[17.1.12 参照]

7.12.1 初回投与から2週間まで

・初回投与後12時間及び24時間中の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調整を実施する。

7.12.2 2週間以降

・1回目の用量調整後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調整を実施する。

臨床薬理担当の役割 ~ 添文情報(3/4)

・2回目の用量調節から15日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する。

7.12.2 2週以降

・投与開始後2週時(3回目)の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。

7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。

7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.14 2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。

7.15 通常、3か月までの投与とすること。
(多発性肺炎・皮膚肺炎に合併する間質性肺炎)

7.16 1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。

7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後はステロイド剤の漸減を考慮すること。[17.1.13 参照]

8 重要な基本的注意 (効能共通)

8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[8.11.8、8.12、11.1.1参照]

8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクソン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。[2.3、10.1参照]

8.3 高血糖、尿糖等の腎機能障害の発現頻度が高いので、

(重症筋無力症)
8.10 胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性及び危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。

(関節リウマチ)
8.11 少数例ながら非ステロイド性抗炎症薬を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので腎障害の発現に注意すること。[8.1参照]

(ループ腎炎)
8.12 病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意すること。[8.1参照]

8.13 基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する機会が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。[8.4参照]

(潰瘍性大腸炎)
8.14 本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

(多発性肺炎・皮膚肺炎に合併する間質性肺炎)
8.15 本剤によりニューモシステイス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者
感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10参照]

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者
間質性肺炎が悪化する可能性がある。[11.1.18参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があら

とがある。[11.1.10参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.3 肝機能障害患者

薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ)で胎毒作用、胎児毒性が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響(低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害)の報告がある¹⁴⁾。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等

特に2歳未満の小児(乳児)において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発症、腎移植、症、関節リウマチ、皮膚炎の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下している。[7.9参照]

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1参照]

小児・高齢者用量

相互作用

薬名等	機序・危険因子
免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムス、シクロシリン、ネオール)等	シクロスポリン、タクロリムス、シクロシリン、ネオールとの併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン(トラクリア)	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤(スピロラクソン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)	高カリウム血症が発現することがある。
シクロスポリン、タクロリムス、シクロシリン、ネオール	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
ボセンタン	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤(スピロラクソン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)	高カリウム血症が発現することがある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質(エリスロマイシン、ジョヤマイシン、クラリスロマイシン、アゾール系抗真菌剤、イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール)等	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
カルシウム拮抗薬(ニフェジピン、ニルバジピン、ニカルジピン、ジルチアゼム)等	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル)その他の薬剤(プロモクリプチン、ダゾール、エチルエステル、ジオール、オメプラゾール、ランソプラゾール、トソイタム、アソダラム)等	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
テラプレビル	本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg、1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある。
オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニター及び投与量・投与期間の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビル(25mg・150mg・100mg)1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。
抗てんかん剤(フルバマゼピン、カルバマゼピタル、フェニトイン)等	拒絶反応発現の可能性があるので、本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導されるため、本剤の代謝が促進される。本剤の血中濃度が低下する。

腎・肝機能障害時用量設定、妊婦・授乳婦

心筋障害(心機能低下、肥厚を含む)等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。[8.13、11.1.2参照]

8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。

8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10参照]

8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。[10.2、11.1.13参照]

8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。(骨髄移植)

8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかも早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

臨床薬理担当の役割 ～ 添文情報(5/6)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物 セイヨウトネリノ オトギリソウ含有食品 ソウ(St. John's Wort) セント・ジョンズ ズ・ワート)含有 食品	本剤投与時はセイヨウトネリノ、オトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相間に増強される。

相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 不活化ワクチン インフルエンザHA ワクチン	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート等 [8.7参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有すること。
エブレレン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相間に増強される。

※作用により相互に代謝が阻害され、ニルバジビンの血中濃度も上昇する可能性がある。
 ※※作用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

(効能共通)

11.1.1 急性腎障害 (0.1～5%未満)、ネフローゼ症候群 (0.1%未満)

[7.3、7.6、8.1参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心臓液貯留、心筋障害 (各0.1～5%未満)

心障害 (ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心臓液貯留があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.3 中枢神経系障害 (0.1～5%未満)

可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳血管障害 (0.1～5%未満)

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.5 血栓性微小血管障害 (0.1～5%未満)

溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.6 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病 (各0.1～5%未満)、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球病 (いずれも頻度不明)

11.1.7 イレウス (0.1～5%未満)

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各0.1～5%未満)

11.1.10 感染症 (15%以上)

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 BKウイルス腎症 (頻度不明)

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍 (0.1～5%未満)
Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫(初期症状:発熱、リンパ腫大等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。[8.7、9.7参照]

11.1.14 肺炎 (0.1～5%未満)

[8.3参照]

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化 (0.1～5%未満)、高血糖 (15%以上)

[8.3参照]

11.1.16 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST、ALT、γ-GTP、AI-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。(重症筋無力症)

11.1.17 クリーゼ (頻度不明)

症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

(関節リウマチ)

11.1.18 間質性肺炎 (頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び副腎皮質検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	腎障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白)(23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リッパ血症、低リッパ血症、高クレアチニン血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿酸	CK上昇	

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	しびれ、不眠、失眠、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満	下血	胸やけ、消化管出血
腎臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常 (AST上昇、ALT上昇、AI-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇)			
血液		貧血、血小板減少、白血球減少、白血球減少	リンパ球減少	
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異相感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	夜痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、弱視

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。



プログラフカプセル0.5mg/1mg

13. 過量投与

13.1 症状

BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている⁷⁾⁸⁾。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの破損により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

(効能共通)

15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある。
(関節リウマチ)

15.1.2 本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNFα製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

15.1.3 人工関節置換術等の手術における本剤の安全性は確立していない。

15.1.4 28週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。28週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット(10～30mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁹⁾。

16. 薬物動態

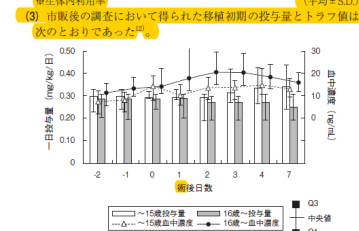
16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植 [7.5参照]

適用症ごとの薬物動態

	12±2	14±5	274±105	16±5	20±12
※12時間後血中濃度 ※※体内利用率	(平均±S.D.)				
(2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例(平均年齢9歳)にプログラフ(平均投与量0.218mg/kg)を朝食1時間前と朝食後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった ¹⁰⁾ 。					

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	FP (%)
朝食直後	16±0.5	51±24	247±85	119±37
朝食直後	28±0.8	28±11	205±78	100±39
※※体内利用率	(平均±S.D.)			
(3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった ¹¹⁾ 。				



16.1.2 肝移植 [7.5参照]

(1) 小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重重換算で27～44倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた¹²⁾ (外国入でのプログラフカプセル投与時のデータ)。

(2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹³⁾。

臨床薬理担当の役割～添文情報(9/10)

表1 DAIスコア改善率

DAIスコアによる改善度*	改善率/症例数 (%)	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAIスコアによる改善度*	16/32 (50.0)	4/30 (13.3)

*DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てで改善した場合を「改善」とした。

追加比較試験での用量調節方法
以上の2項目を判定し、少なくとも投与開始日から2週間経過後の改善率を条件(投与量減)は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は日経口摂取量が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

用量調節機会	血中タクロリムス濃度の測定時期	用量調節方法
1回目**	投与1日目(12及び24時間後)	$D_{0-2} = D_{0-2} \times 125\%$ ($C_{10} + C_{24}$) / (2 × 3)
2回目**	1回目の調節から2、3日経過時点(原則、投与4日目)	$D_{2-3} = D_{0-2} \times 125\% \times C$
3回目**	1回目の調節から3、4日経過時点(原則、投与7、8日目)で2時間	$D_{3-4} = D_{0-2} \times 75\% \times C$
4回目**	2回目の調節から15日以上経過時点(原則、投与12日目)で1時間	$D_{12-15} = D_{0-2} \times 75\% \times C$
5回目**	3、4、6、8、10、12週時又は中絶終了時	$D_{12-15} = D_{0-2} \times 75\% \times C_{max}$

D₀₋₂: 調節前の投与量(投与開始時40.025mg/kg)、算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与量	30%以上	50%以上	70%以上	90%以上
体重量(kg)	≤50.0	≤70.0	≤90.0	≤100.0
投与量(mg)	1.5	1.5	2.0	2.5

**投与量五入し、0.5mg

C: $D_{0-2} = D_{0-2} \times 125\%$ の場合、C₁₀を用いて算出する。共に定数を代入して算出する。
C: 2分の1を相対する用量調節する。また、10%増量の場合には増加量より1日1回増量量(2分の1)とする。
C₁₀: C₁₀が7.5mg/mL以上15mg/mL未満の場合は、直次の用量を乗に0.6倍(平均値125%)した用量とする。
C₂₄: 1回目の調節から、3日経過時点における2点の血中タクロリムス濃度の平均値。
C₃: 2回目の調節から15日以上経過時点における血中タクロリムス濃度の平均値はその平均値。
C_{max}: 2週時において、日経口摂取量(5-10mg/kg)を逸脱した血中タクロリムス濃度。

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール
血中濃度測定日
投与日
12日目
24日目
4日目
7日目
8日目
10日目
13日目
15日目

P3用量調節方法(潰瘍性大腸炎)

(多発性肺炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎)
17.1.13 国内多発性肺炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導治験(単群の多施設共同オープン試験) [7.18参照]
多発性肺炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に、ステロイド剤との併用下でプログラファカプセルを2週間投与した。その結果、投与52週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0%及び76.4%であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制 [7.5参照]

(1) 使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査
市販後の調査(1996-2006年)における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人(1233例)ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児(205例)ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった²⁶⁾。

17.2.2 肺移植における拒絶反応の抑制 [7.5参照]

(1) 使用成績調査
市販後の調査(1993-2003年)における6か月累積生存率は、成人(244例)では74.1%、小児(504例)では87.9%であった²⁷⁾。

17.2.3 心臓移植における拒絶反応の抑制

(1) 使用成績調査・長期特別調査
市販後の調査における拒絶反応抑制(12例)の12週間累積生存率及び12週間累積生着率はそれぞれ100%、12週間累積拒絶反応発現率は40.0%であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はそれぞれ100%、3年累積拒絶反応発現率は50.0%であった²⁸⁾。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制

(1) 特定使用成績調査
市販後の調査における肺移植一次治療症例(12例)の3年累積生存率及び3年累積生着率はそれぞれ82.5%、3年累積拒絶反応発現率は75.0%であった²⁹⁾。

17.2.5 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 特定使用成績調査
市販後の調査における肝移植一次治療症例(35例)の4年累積生存率は100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった³⁰⁾。

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 [7.5参照]

(1) 使用成績調査・小児特別調査
(予防投与)
市販後の調査(1999-2004年)におけるgrade II以上のGVHDの累積発現率(移植後100日時点)は、成人(215例)では44.1%、小児(117例)では40.8%であった³¹⁾。
なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。
[治療投与]
市販後の調査(1994-2004年)における急性GVHDに対する有効率は、56.8% (42/74例)であった³²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序
タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫応答作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す³³⁾。

18.2 In vitro作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン(IL)-2及びインターフェロン(IFN)-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する³⁴⁾。

18.2.2 免疫系以外の各種細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている³⁵⁾。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性移植モデル(カニクイザルTM、イヌTM、ラットTM)における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる³⁶⁾。

18.3.2 ラット再生肝臓に促進及びイヌ門脈結核による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増進効果を示す³⁷⁾。

18.3.3 移植片対宿主病モデル(マウスTM、ラットTM)において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる³⁸⁾。

18.3.4 腎移植モデル(ヒトTM、イヌTM、ラットTM)、心臓移植モデル(ラットTM)³⁹⁾、肺移植モデル(イヌTM)及び腎移植モデル(イヌTM)における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる⁴⁰⁾。

18.4 関節炎に対する作用
関節炎モデル(ラット)における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎及び骨・軟骨病変を改善する⁴¹⁾。

18.5 腎炎に対する作用
腎炎モデル(マウス)における抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する⁴²⁾。

18.6 大腸炎に対する作用
炎症性腸疾患モデル(マウス)において、大腸粘膜の活性化T細胞からのIFN-γの産生を抑制し⁴³⁾、大腸炎病変を軽減する⁴⁴⁾。

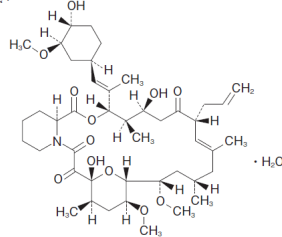
18.7 間質性肺炎に対する作用
間質性肺炎モデル(マウス)の肺胞におけるT細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する⁴⁵⁾。また、肺傷害モデル(マウス、イヌ)の生存率を改善する⁴⁶⁾。

18.8 重症筋無力症に対する作用
重症筋無力症モデル(ラット)において、抗Aセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性収縮振幅位の変動を改善する⁴⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)
化学名：(3S, 4R, 5S, 8R, 9E, 12S, 14S, 15R, 16S, 18R, 19R, 26aS)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxyethoxyethyl]-1-methylethyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetrahydro-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazazoepicyclotricosine-1, 7, 20, 21(4H, 23H)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₁H₆₈N₂O₁₂ · H₂O
分子量：822.03
融点：130-133℃
分配係数：1000以上(1-オクタノール/水系)
性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はエタノール(95)に溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ製により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

(プログラファカプセル0.5mg)
100カプセル(10カプセル×10、乾燥剤入り)
(プログラファカプセル1mg)
100カプセル(10カプセル×10、乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 1) Saegusa, T. et al.: 基礎と臨床 1992; 26 (3): 969-981 [PRG-01148]
- 2) Zheng, S. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76 (6): 988-996 [PRG-36798]
- 3) Coscia, L.A. et al.: Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28 (8): 1174-1187 [PRG-36799]
- 4) Jain, A. et al.: Transplantation 1997; 64 (4): 559-565 [PRG-05533]
- 5) Fung, J. J. et al.: Transplant Proc. 1990; 22 (1) Suppl 1: 6-12 [PRG-00191]
- 6) Garg, I. et al.: Hepatology 2011; 54 (1): 20-27 [PRG-28255]
- 7) Curran, C. F. et al.: Transplantation 1996; 62 (9): 1376-1377 [PRG-04546]
- 8) Mrvso, R. et al.: J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35 (4): 395-399 [PRG-05400]
- 9) 社内報告書：ラット・生殖毒性 (DIR940072)
- 10) 石橋通也 他：移植 1994; 29 (3): 294-313 [PRG-02352]
- 11) 社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態 (DIR080173)
- 12) 社内報告書：腎臓ウマチ患者・薬物動態 (DIR080174)
- 13) McDiarmid, S. V. et al.: Transplantation 1993; 55 (6): 1328-1332 [PRG-07116]
- 14) 社内報告書：肝移植患者・薬物動態 (DIR080175)
- 15) Jain, A. et al.: Transplant. Proc. 1994; 26 (3): 1609-1610 [PRG-02370]
- 16) 社内報告書：腎移植患者・薬物動態 (DIR080176)
- 17) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態 (DIR090123)
- 18) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態 (DIR160018)
- 19) 社内報告書：関節ウマチ患者・薬物動態 (2005年4月11日承認 申請資料概要へ1-2) (1) (DIR050001)
- 20) 社内報告書：関節ウマチ患者・薬物動態 (2005年4月11日承認 申請資料概要へ1-2) (2) (DIR050002)
- 21) 社内報告書：関節ウマチ患者・薬物動態 (2005年4月11日承認 申請資料概要へ1-2) (3) (DIR050003)
- 22) 社内報告書：ループS腎炎患者・薬物動態 (2007年1月26日承認 CTD 27.2) (DIR070003)
- 23) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態 (DIR090108)

- 24) 社内報告書：多発性肺炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態 (DIR130021)
- 25) 高原史郎 他：今日の移植 1999; 12 (5): 537-543 [PRG-08414]
- 26) Dressler, D. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 59 (2): 151 [PRG-03974]
- 27) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態 (2009年7月7日承認 CTD 27.2.3) (DIR090109)
- 28) Iwawaki, K. et al.: 薬物動態 1998; 13 (3): 259-265 [PRG-06905]
- 29) Christians, U. et al.: Transplant. Proc. 1991; 23 (6): 2741-2744 [PRG-00688]
- 30) Venkataraman, R. et al.: Transplant. Proc. 1991; 23 (6): 2736-2740 [PRG-00687]
- 31) 深尾 立 他：移植 1994; 29 (6): 614-631 [PRG-02754]
- 32) 落合武志 他：移植 1994; 29 (6): 650-681 [PRG-02756]
- 33) 高橋公太 他：移植 1994; 29 (6): 682-697 [PRG-02757]
- 34) 大島伸一 他：移植 2001; 36 (1): 20-38 [PRG-10222]
- 35) 上本伸二 他：臨床麻酔 1993; 17 (8): 1087-1089 [PRG-01833]
- 36) Inomata, Y. et al.: Transplantation 1996; 61 (2): 247-252 [PRG-03043]
- 37) 上本伸二 他：今日の移植 1999; 12 (4): 445-451 [PRG-08153]
- 38) 上本伸二 他：今日の移植 2000; 13 (2): 185-194 [PRG-08973]
- 39) Reichart, B. et al.: J. Heart Lung Transplant. 1998; 17 (8): 775-781 [PRG-07233]
- 40) Taylor, D. O. et al.: J. Heart Lung Transplant. 1999; 18 (4): 336-345 [PRG-07960]
- 41) Mentzer, R. M. Jr. et al.: Transplantation 1998; 65 (1): 109-113 [PRG-06273]
- 42) Pham, S. M. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996; 111 (4): 764-772 [PRG-03803]
- 43) Keenan, R. J. et al.: Ann. Thorac. Surg. 1995; 60 (3): 580-585 [PRG-03344]
- 44) Reichenspurner, H. et al.: Transplantation 1999; 68 (1): 67-71 [PRG-08173]
- 45) Gressner, R. W. G.: Clin. Transplant. 1997; 11 (4): 299-312 [PRG-05540]
- 46) Corry, R. J. et al.: Transplant. Proc. 1998; 30 (2): 521 [PRG-06437]
- 47) Atkison, P. et al.: Pediatr. Transplant. 1997; 1 (2): 111-118 [PRG-08067]
- 48) 古川博之 他：今日の移植 1997; 10 (4): 527-536 [PRG-05378]
- 49) Kareem, M. A. et al.: Ann. Surg. 2009; 250 (4): 567-581 [PRG-25785]
- 50) 平岡 謙 他：今日の移植 1997; 10 (4): 593-604 [PRG-05380]
- 51) 金丸照久 他：今日の移植 1998; 11 (3): 367-380 [PRG-06465]
- 52) 平岡 謙 他：今日の移植 1998; 11 (5): 649-672 [PRG-07196]
- 53) 平岡 謙 他：今日の移植 2000; 13 (3): 277-288 [PRG-09279]
- 54) 正岡 徹 他：今日の移植 1993; 6 (3): 313-320 [PRG-01707]
- 55) 社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第II試験 (DIR090168)
- 56) 社内報告書：重症筋無力症患者・第III比較試験 (2009年10月16日承認 CTD 27.6.1) (DIR090170)
- 57) 社内報告書：重症筋無力症患者・第III比較試験 (2009年10月16日承認 CTD 27.6.2) (DIR090171)
- 58) Kondo, H. et al.: J. Rheumatol. 2004; 31 (2): 243-251 [PRG-15720]
- 59) 社内報告書：関節ウマチ患者・後期第II相高年齢者試験 (2005年4月11日承認 申請資料概要ト1-4) (DIR050004)
- 60) 社内報告書：関節ウマチ患者・第III比較試験 (2005年4月11日承認 申請資料概要ト1-5) (DIR050005)
- 61) Kawai, S. et al.: Rheumatology 2006; 45 (4): 441-444 [PRG-19478]
- 62) 社内報告書：ループS腎炎患者・第III比較試験 (2007年1月26日承認 CTD 27.6.1, CTD 27.3.3) (DIR170004)

臨床薬理担当の役割 ～ 添文情報(11)

- 63) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験（2009年7月7日承認CTD 2.7.6.1）（DIR090105）
- 64) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年7月7日承認CTD 2.7.6.2）（DIR090106）
- 65) 社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導試験（2013年6月14日承認CTD 2.7.6.1）（DIR130022）
- 66) 社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
- 67) 社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
- 68) 社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
- 69) 社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
- 70) 社内報告書：脾移植患者・使用成績調査（DIR120161）
- 71) 社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
- 72) 奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996; 70 (1) : 1-8 [PRG-03740]
- 73) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 1987; 40 (9) : 1256-1265 [PRG-00003]
- 74) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 2000; 130 (7) : 1655-1663 [PRG-09368]
- 75) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 2001; 1 (4) : 749-757 [PRG-10660]
- 76) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22 (1) Suppl.1 : 66-71 [PRG-00207]
- 77) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 1987; 19 (5) Suppl.6 : 64-67 [PRG-00039]
- 78) 稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988; 36 (1) : 81-89 [PRG-00110]
- 79) 岡村直孝：移植 1991; 26 (5) : 436-444 [PRG-00678]
- 80) Mazzaferri, V. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22 (1) Suppl.1 : 93-95 [PRG-00216]
- 81) Loresal, O. et al. : Transplant. Proc. 1991; 23 (6) : 2825-2828 [PRG-00715]
- 82) 社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
- 83) Markus, P. M. et al. : Surgery 1991; 110 (2) : 357-364 [PRG-00582]
- 84) Todo, S. et al. : Surgery 1989; 106 (2) : 444-451 [PRG-00091]
- 85) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 1987; 19 (5) Suppl.6 : 53-56 [PRG-00035]
- 86) 社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
- 87) Ochiai, T. et al. : Transplantation 1987; 44 (6) : 734-738 [PRG-00050]
- 88) 和田洋巳 他：今日の移植 1992; 5 (4) : 387-391 [PRG-01270]
- 89) 剣持 敬 他：日本外科学会雑誌 1992; 93 (6) : 626-631 [PRG-01169]
- 90) Sakuma, S. et al. : Inflamm. Res. 2001; 50 (10) : 509-514 [PRG-11482]
- 91) Magari, K. et al. : Inflamm. Res. 2003; 52 (12) : 524-529 [PRG-15696]
- 92) Magari, K. et al. : J. Rheumatol. 2003; 30 (10) : 2193-2200 [PRG-15312]
- 93) 社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060209）
- 94) 社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060210）
- 95) 社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090125）
- 96) 社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090123）
- 97) Fujiki, M. et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999; 21 (6) : 675-683 [PRG-08654]
- 98) Koshika, T. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (1) : 79-84 [PRG-10109]
- 99) Koshika, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2005; 515 (1-3) : 169-178 [PRG-18045]
- 100) Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 1997; 10 (1) : 11-16 [PRG-04959]
24. 文献請求先及び問い合わせ先
アステラス製薬株式会社、メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

• **For filing:** 適正使用のために医療現場に不可欠な情報であるが、添文情報の大半を占める情報のかなりの部分は「検証」データで構成される訳ではない。

Contents

0. キャリア紹介

1. 臨床薬理担当の役割

2. 非臨床薬物動態研究者とのあるべき協働

3. 研究－臨床の協働が生むアドバンテージ

非臨床薬物動態研究者とのあるべき協働

- 臨床薬理の一開発担当者から非臨床動態研究者への視点:
- 臨床ステージへのPJ移行だけに関心が偏り、臨床以降後のサポートは必ずしも十分ではない。→もっと開発に介入を
 - 臨床ステージへの移行は決して非臨床からのサポートが不必要となったことを意味するのではない。
 - 臨床薬理担当への開発途上における曝露反応関係構築過程での適切なサポートは開発スピードに重大な影響を与え得る。
- 「臨床評価」「検証」といった開発用語に対する過度な警戒から開発側に必要なインプットがされてない。→もっと開発を勉強すべき
- 臨床で容易に評価可能なものの予測に力が入りすぎでは。
 - 必ずしも絶対予測値の正確性が求められるのではない。
 - 曝露反応関係確立に向け、臨床試験で「検証」されるべき仮説の設定への貢献こそ求められる。

非臨床薬物動態研究者とのあるべき協働

- 臨床で容易に評価可能なものの予測に力が入りすぎでは。
 - 必ずしも絶対予測値の正確性が求められるのではない→ヒトPK
 - 曝露反応関係確立に向け、臨床試験で「検証」されるべき仮説の設定への貢献こそ求められる。

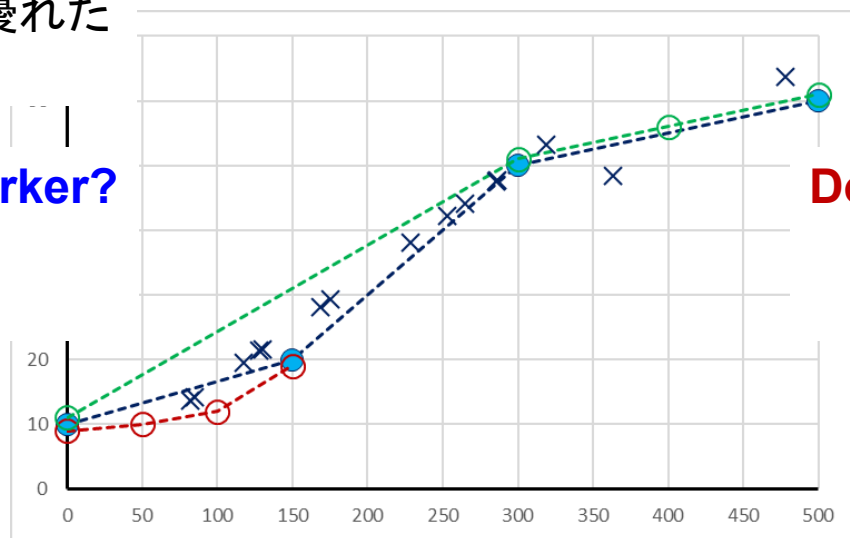
In silico simulation: QSP, PBPK, DILIsim,
In vitro: Kd, IC50, EC50, RO%, TK study

仮説: Endpoint/副作用を予測する最も優れた曝露パラメータはXXX

仮説: Endpoint/副作用を予測する最も優れたPDマーカーはXXX

Efficacy → PD marker?
→ RO%?
→ Δ?

Dose → AUC?
→ Cmax?
→ TAEC?



非臨床薬物動態担当が非臨床版MIDDをリード ～ MBDD in Paving the Critical Path

- “**Model-based drug development** is a priority for the critical path initiative. I believe it is the future of drug development.”
- “We need to **move from empirical evaluation to model-based, learn-confirm cycles** to enhance the predictive capacity of the drug development process.”

J. Woodcock, Presentation at ACCP Annual Meeting (Sep. 2007)

J. Woodcock et al., “The FDA Critical Path Initiative and Its Influence on New Drug Development”, *Annu. Rev. Med.* 59, 1–12 (2008).

Learning and Confirming Paradigm

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS

VOLUME 61 NUMBER 3

L. Sheiner, CPT 61:257 (1997)

MARCH 1997

COMMENTARY

Learning versus confirming in clinical drug development

Founder of
Pharmacometrics

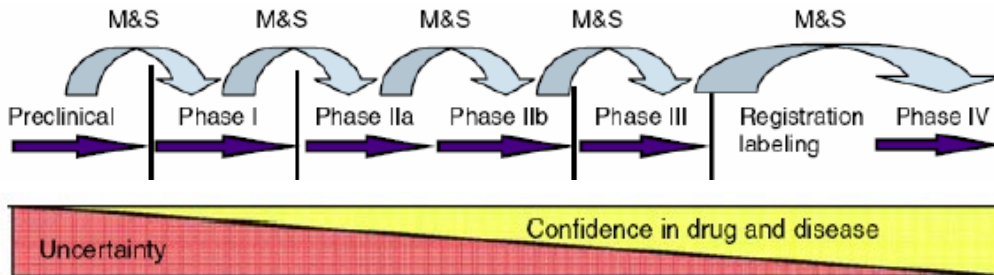


Lewis B. Sheiner, M.D., Ph.D. (1940-2004)

“The concept of **model-based drug development**, in which pharmaco-statistical models of drug efficacy and safety are developed from preclinical and available clinical data, offers an important approach to improving drug development knowledge management and development decision-making”



Model-Based Drug Development→MIDD



Model-based Drug Development

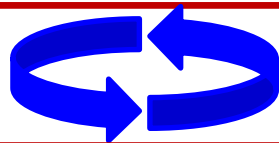
RL Lalonde¹, KG Kowalski², MM Hutmacher¹, W Ewy², DJ Nichols¹, PA Milligan¹, BW Corrigan¹, PA Lockwood¹, SA Marshall¹, LJ Benincosa¹, TG Tensfeldt¹, K Parivar¹, M Amantea¹, P Glue¹, H Koide¹ and R Miller¹

R. Lalonde, CPT, 82:21-32 (2007).

効率的開発のための臨床-非臨床版 Learning & Confirmation

Learning

臨床試験からの次相試験結果の予測(仮説) → 非臨床検討からの予測(仮説)



• Back and forth型の検討

Confirming

臨床試験による検証

• 検証verificationとは: ②ある仮説から論理的に導き出された結論を、事実の観察や実験の結果と照らし合わせて、その仮説の真偽を確かめること。

非臨床版 Learning & Confirmation ～ 実施部隊

- メディカル担当: Global Medical Lead — モデルの妥当性、反応のエンドポイント、エフェクトサイズベンチマーク設定をリード→非臨床版なら非臨床薬理・安全性担当
- 生物統計担当: Global Statistical Lead — Data Analytic Model (SAP)、Design & Trial Execution Modelsをリード. →非臨床版には不要
- 臨床薬理担当: Global Clinical Pharmacology Lead — Biomarker活用プラン、Translational Scienceをリード→非臨床版なら非臨床薬物動態担当
- PMX解析担当: Clinical Modeling & Simulation — 曝露反応関係モデリングを実施→非臨床版なら非臨床薬物動態担当

→非臨床薬物動態担当には、非臨床版 Learning & Confirmationを回す非臨床側の中心となって欲しい。

Contents

0. キャリア紹介

1. 臨床薬理担当の役割

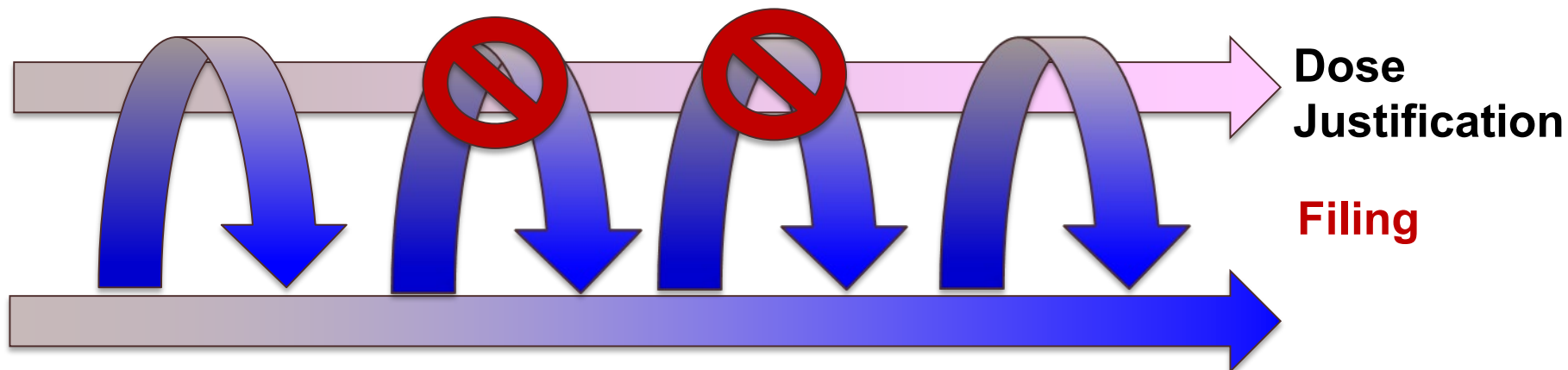
2. 非臨床薬物動態研究者とのあるべき協働

3. 研究－臨床の協働が生むアドバンテージ

研究－臨床の協働が生むアドバンテージ

- 効率的開発のための非臨床版 Learning & Confirmation
- Back and forth型のコラボレーション
- 臨床入りは、決して非臨床からのサポートが不必要となったことを意味するのではない。

Side Effect, Ethnic Difference, Inter-individual variability in Efficacy, DDI, rBA, Special Population, Time-dependent Efficacy/Tolerance, Food Effect, Pediatrics



研究－臨床の協働が生むアドバンテージ

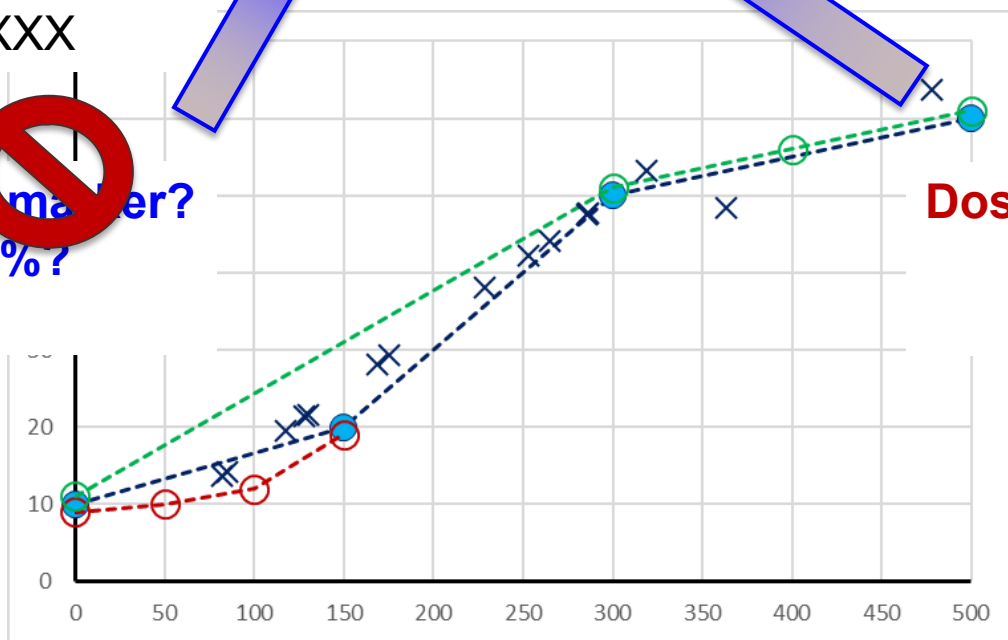
In silico simulation: QSP, PBPK, DILIsim,
In vitro: Kd, IC50, EC50, RO%, TK study

仮説: Endpoint/副作用を予測する最も優れた曝露パラメータはXXX

仮説: Endpoint/副作用を予測する最も優れたPDマーカーはXXX

Efficacy → PD marker?
→ RO%?
→ Δ?

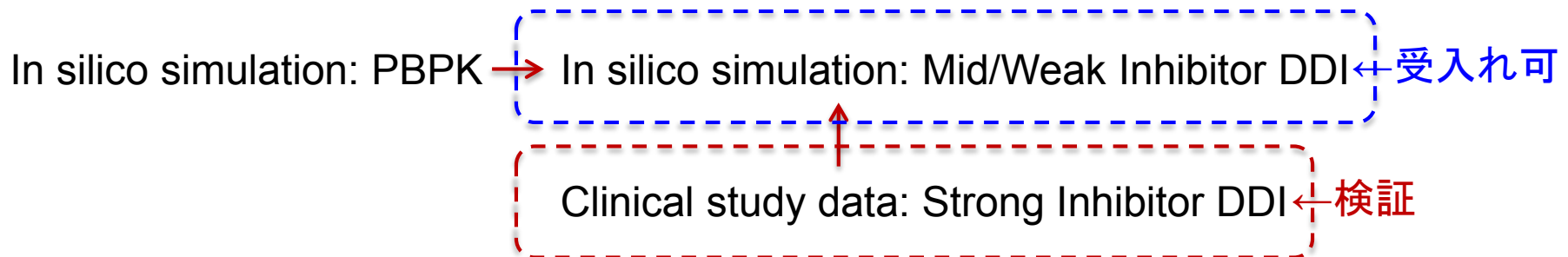
Dose → AUC?
→ Cmax?
→ TAEC?



なぜ仮説と検証のサイクル追求が必要なのか？

• 臨床開発の効率化の追求

- 20年後も新薬供給国の地位を保持し続けられるのか？
- モデルによる予測と治験成績とのベストバランスにより、承認判断に足る科学的信頼性を確保しつつ治験量を最小化(=効率的な医薬品開発)できる方策について産官学共同で議論する場を持つこと.
- 臨床データのみでの開発が追求されれば、国際競争力のある治験環境を提供できない限り国内での治験数は減少する.



Conclusions ~ Messages from おっさん

- 臨床薬理担当の役割は曝露反応に基づく Dose Justification の確立
- 曝露反応関係の確立と利用は世界同時申請スキームにおいてますます重要になる
- 臨床開発を通して曝露反応関係を確立していく過程においては適切なExposureパラメータを探索し、Responseを選択するパートナーとして非臨床担当のインプットが重要
- 非臨床薬物動態担当は臨床入りしたら役割終了ではなく、効率的な開発推進のために臨床薬理担当と二人三脚back and forth型のコラボレーションが必要ではないか？
- 研究所をそばに持つ内資系企業だからこそできるアプローチを競争力に変えなくてはいけないのではないか？