

審査報告書

平成 25 年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg
[一 般 名]	タクロリムス水和物
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 28 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 mg (タクロリムスとして 0.5 mg) 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 1 mg) を含有する硬カプセル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (24 薬) 第 288 号<平成 24 年 9 月 13 日付 薬食審査発 0913 第 5 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>)
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 5 月 17 日

[販 売 名] プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg
[一 般 名] タクロリムス水和物
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 9 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する一定の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、安全性については、既承認の適応疾患と同様の安全性プロファイルが認められているものの、既承認の適応疾患と比べ本疾患における有害事象の発現率は総じて高いことから、本剤投与後には十分なモニタリングが行われるよう注意喚起が必要と考える。また、臨床試験における評価例数は限られていることから、製造販売後調査において、本剤の有効性及び安全性をさらに確認する必要があると考える。

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

[効能・効果] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
 3. 重症筋無力症
 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
 5. 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）
 6. 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）
 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

（下線部追加）

[用法・用量] 腎移植の場合
 通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/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 0.10 mg/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0.03~0.15 mg/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0.075~0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

肺移植の場合

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

膵移植の場合

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

小腸移植の場合

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

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06 mg/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0.06 mg/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0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20 ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg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3 mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5 mg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3 mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg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0.025 mg/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10～15 ng/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節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10 ng/mL とし投与量を調節する。

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0.0375 mg/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5～10 ng/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節する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 4 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名] プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg
[一 般 名] タクロリムス水和物
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 9 月 28 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 mg (タクロリムスとして 0.5 mg) 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 1 mg) を含有する硬カプセル剤

[申請時効能・効果] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 重症筋無力症
4. 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)
5. 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)
6. 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)
7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 腎移植の場合
通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/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 0.10 mg/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 0.03～0.15 mg/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 0.075～0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。
肺移植の場合
通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05～0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

膵移植の場合

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

小腸移植の場合

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

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06 mg/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0.06 mg/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0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20 ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg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3 mgを1日1回夕食後に経口投与する。

なお、高齢者には1.5 mg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3 mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg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0.025 mg/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10～15 ng/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節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10 ng/mLとし投与量を調節する。

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0.0375 mg/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5～10 ng/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節する。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるタクロリムス水和物は、藤沢薬品工業（現 アステラス製薬）において発見された免疫抑制剤であり、脱リン酸化酵素のカルシニューリンを阻害することにより T 細胞の活性化を特異的に阻害する。本邦において、本剤は、「腎、肝、心、肺、膵及び小腸移植における拒絶反応の抑制」、「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る）」、「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）」及び「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）」の効能・効果で承認されている。

多発性筋炎（polymyositis、以下「PM」）・皮膚筋炎（dermatomyositis、以下「DM」）は膠原病の一種であり、四肢近位の骨格筋の炎症に伴う筋力低下を主訴とする原因不明の慢性炎症性疾患である。間質性肺炎は、肺胞壁中やその周辺に炎症が生じ、炎症細胞の浸潤やコラーゲン等の増加による肺胞壁の肥厚が生じる疾患であり、不可逆的に病態が進行した場合、肺の硬化と肺の拡張・収縮の障害が生じ、高度の呼吸不全及び低酸素血症から致命的な状況に至る。膠原病の合併症として間質性肺炎を合併する場合があるが、特に PM・DM に合併する間質性肺炎は発症頻度が高く、予後も不良である。

PM・DM に合併する間質性肺炎に対する治療法として、副腎皮質ステロイド（以下、「ステロイド剤」）が、「びまん性間質性肺炎（肺線維症）」の効能・効果を有しているが、PM・DM に合併する間質性肺炎患者の約半数はステロイド剤に抵抗性を示し、このような症例では不可逆性肺障害の進行や感染症合併等の副作用により、短期死亡率が高く予後不良であることが報告されている（Nawata Y et al. *J Rheumatol.* 26: 1527-1533, 1999、Fujisawa T et al. *J Rheumatol.* 32: 58-64, 2005）。

PM・DM に合併する間質性肺炎において、罹患病変の肺胞・間質に多数浸潤している活性化 T リンパ球が強く関与していることが示唆されていること（Sauty A et al. *Eur Respir J.* 10: 2907-2912, 1997、Kurasawa K et al. *Clin Exp Immunol.* 129: 541-548, 2002、Yamadori I et al. *Rheumatol Int.* 21: 89-93, 2001、Kourakata H et al. *Respirology.* 4: 223-228, 1999）等を踏まえ、ステロイド剤等に対して抵抗性を示す患者を中心に、T 細胞の活性化を抑制する免疫抑制剤である本剤やシクロスポリンとステロイド剤との併用による治療が国内外で試みられており、呼吸機能の改善、救命効果等が示唆されたことが報告されている（Wilkes MR et al. *Arthritis Rheum.* 52: 2439-2446, 2005、Takada K et al. *Autoimmunity.* 38: 383-392, 2005、Ochi S et al. *Clin Exp Rheumatol.* 23: 707-710, 2005）。

これらの文献報告を踏まえ、PM・DM に合併する間質性肺炎に対する本剤の有効性及び安全性を検討するために、2007 年 8 月より、医師主導治験が実施され、今般、当該試験の結果等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本邦における PM・DM に合併する間質性肺炎の患者数は約 3400～11000 人と推測され、本剤は、2012 年 9 月に「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」を対象として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(24 薬) 第 288 号<平成 24 年 9 月 13 日付 薬食審査発 0913 第 5 号、

厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>)。

また、海外では、PM・DMに合併する間質性肺炎の有病率は本邦よりもさらに低く、2013年4月現在、PM・DMに合併する間質性肺炎に対する本剤の開発は行われていない。

2. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の有効性及び安全性を検討した試験成績として、PM・DMに合併する日本人間質性肺炎患者を対象とした医師主導治験(5.3.5.2-1)の成績が提出された。

(1) 医師主導治験(5.3.5.2-1)

非盲検非対照下で本剤とステロイド剤併用時の有効性及び安全性を検討し(パートA、目標症例数20例)、外部対照としてステロイド剤単剤で初期治療が行われたデータを後ろ向きに収集したHistorical control群(パートB、目標症例数はパートAの2倍以上を目安)を設定し、マッチングを行った上でパートAと比較する計画とされた。しかしながら、パートBとして集積された症例数が5例に留まったことから、選択基準及び除外基準を変更してパートB'として症例の追加集積を行う計画に変更されたものの、パートB'の集積例数も11例に留まったことから、パートA及びパートB/B'とのマッチングを行った上での比較は困難と判断され、実施されなかった。

1) パートA(2007年8月~2011年1月)

PM・DM(clinically amyopathic dermatomyositis<CADM>を含む)に合併する間質性肺炎患者の初発又は再発例¹(目標症例数20例)を対象に、ステロイド剤併用下における本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験(パートA)が実施された。

用法・用量は、本剤0.075 mg/kg/日を1日2回、朝及び夕食後に経口投与することから開始し、患者の臨床反応及び忍容性に応じて、最大投与量0.3 mg/kg/日、かつタクロリムスの全血中トラフ濃度が5~10 ng/mLの範囲で用量調節可能²と設定された。また、ステロイド剤は、本剤投与開始日よりプレドニゾン換算で0.6 mg/kg/日以上1.0 mg/kg/日以下で臨床的に投与可能な最大量を併用し、4週間は可能な限り同用量を維持し、その後は漸減³することと設定され、臨床的に必要な場合は1.0 mg/kg/日まで増量可能と設定された。投与期間は52週間と設定された。

登録された26例のうち、総投与症例25例(PM7例、DM18例<CADM6例を含む>)全例がFAS(Full Analysis Set)及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、8例

¹ Bohan and Peterによる診断基準において、PM又はDMの「probable」又は「definite」の基準を満たす患者、又はSontheimerにより提案された定義によりCADMと分類される患者で、肺高分解能CTにより、放射線科医により間質性肺炎の診断に合致するとされ(ただし、肺高分解能CT所見として均等影<コンソリデーション>のみを呈する患者は、既に肺生検により特発性器質性肺炎(BOOP)以外の間質性肺炎病理組織型が認められた場合を除いて除外)、かつ血清KL-6値が基準範囲上限を超え、Mahler Baseline Dyspnea Indexの「問2」で「2」以下の労作時呼吸苦の存在、動脈血ガス分析におけるPaCO₂上昇を伴わないPaO₂の低下(<80 mmHg)、呼吸機能検査において%VC<80若しくは%DLco'<65、又は呼吸機能検査若しくは胸部CT所見の増悪のいずれか一つを満たす患者

² 投与量は以下の計算式を必要に応じて利用し、調節された。変更後投与量(mg/kg/日) = 変更前投与量(mg/kg/日) × 目標トラフ濃度(ng/mL) / 測定トラフ濃度(ng/mL)。

³ 4週以後は、臨床的に必要又は可能であれば、下記のスケジュールを参考に漸減を行うことと設定された。①4週毎に5 mg/日減量し、20 mg/日まで減量する。②その後、4週毎に2.5 mg/日減量し、10 mg/日まで減量する。③更に安定していれば、4週毎に2.5 mg/日を超えない範囲で減量し、10 mg/日未満に減量してもよい。また、投与開始4週以内であれば、ステロイドパルス療法は2回以内で施行可能と設定された。

に認められ、中止理由は、併用禁止薬による治療が必要 4 例、有害事象 3 例、治験責任医師が不適当と判断 1 例であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週後の生存率 [95%信頼区間] は 88.0 [67.3, 96.0] % (生存例 22 例、Kaplan-Meier 法) であった。基礎疾患別では、PM で 100.0% (7/7 例)、DM (CADM 含む) で 83.3% (15/18 例)、DM のうち CADM で 66.7% (4/6 例) であった。

有効性の副次評価項目である投与 52 週後の無増悪生存率 [95%信頼区間] は 76.4 [51.8, 89.5] % (増悪例 5 例、Kaplan-Meier 法) であった。

有効性の副次評価項目である呼吸機能検査値及び動脈血ガス分析値の治験薬投与前からの変化量 (平均値) の推移は、表 1 のとおりであった。

表 1 呼吸機能検査値及び動脈血ガス分析値の治験薬投与前からの変化量の推移

	評価時期	例数	治験薬投与前からの変化量 (平均値)
%FVC (%)	4 週後	20	8.54
	8 週後	17	11.94
	12 週後	16	10.89
	24 週後	17	14.19
	36 週後	17	14.38
	52 週後	16	13.97
	52 週後又は中止時	19	12.48
%DLco' (%)	4 週後	18	8.59
	8 週後	16	7.62
	12 週後	16	3.97
	24 週後	16	7.53
	36 週後	16	9.11
	52 週後	15	4.76
	52 週後又は中止時	17	3.92
AaDO ₂ (mmHg)	4 週後	21	-11.5
	8 週後	18	-16.1
	12 週後	18	-14.3
	24 週後	17	-17.9
	36 週後	17	-16.5
	52 週後	15	-14.4
	52 週後又は中止時	23	-2.34

%FVC : forced vital capacity : 努力性肺活量

%DLco' : Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide : ヘリウム希釈率から算出した肺胞換気量を用いた%一酸化炭素肺拡散能

AaDO₂ : alveolar-arterial oxygen difference : 肺胞気・動脈血酸素分圧較差

有効性の副次評価項目である併用ステロイド剤の用量 (平均値±標準偏差) は、本剤投与開始時 0.860±0.171 mg/kg/日であったが、4 週後から漸減し、52 週後には 0.213±0.171 mg/kg/日まで減量された。ステロイドパルス療法による用量を含めて集計した場合にも、全体的な併用ステロイド剤の用量の推移は同様の傾向であった。

本剤投与 3 日目から 52 週までの本剤投与量及びタクロリムスの全血中トラフ濃度⁴は表 2 のとおりであり、タクロリムス全血中トラフ濃度は投与 3 日後では 5 ng/mL 未満の症例が半数以上認められたが、投与 1 週以降は、半数以上が目標トラフ濃度 (5~10 ng/mL) であった。

⁴ タクロリムスの全血中濃度は、免疫測定法 (EIA 法等) により、治験実施医療機関ごとに測定された (定量下限 : 0.5~3.0 ng/mL)。

表2 本剤の投与量及びタクロリムス全血中トラフ濃度 (パート A)

評価時期	例数	投与量 (mg/kg/日)	5 ng/mL 未満	5 ng/mL 以上～ 10 ng/mL 以下	10 ng/mL 超～ 15 ng/mL 未満	15 ng/mL 以上～ 20 ng/mL 未満	20 ng/mL 以上
3 日後	25	0.0744 [0.065, 0.083]	14 (56.0)	9 (36.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
1 週後	24	0.0784 [0.036, 0.128]	6 (25.0)	14 (58.3)	3 (12.5)	1 (4.2)	0 (0.0)
2 週後	24	0.0743 [0.028, 0.131]	6 (25.0)	12 (50.0)	6 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 週後	21	0.0715 [0.028, 0.131]	3 (14.3)	15 (71.4)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
12 週後	19	0.0662 [0.028, 0.147]	7 (36.8)	11 (57.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
24 週後	17	0.0722 [0.017, 0.172]	5 (29.4)	12 (70.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
36 週後	18	0.0711 [0.018, 0.165]	9 (50.0)	8 (44.4)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
48 週後	17	0.0757 [0.034, 0.157]	5 (29.4)	12 (70.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
52 週後又は中止時	25	0.0707 [0.017, 0.157]	9 (36.0)	16 (64.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%). 投与量は平均値 [範囲] .。

有害事象は、100% (25/25 例) に認められ、主な事象は表 3 のとおりであった。死亡例は、4 例 (間質性肺疾患 2 例、間質性肺疾患/サイトメガロウイルス性肺炎、肝硬変各 1 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象 (死亡を含む) は、44.0% (11/25 例、間質性肺疾患 5 例、間質性肺疾患/サイトメガロウイルス性肺炎、肝硬変/腹水/血小板減少症/急性呼吸不全、白内障、ノカルジア症/ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、気縦隔症、帯状疱疹各 1 例) に認められ、間質性肺疾患、気縦隔症各 1 例を除き、本剤との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は 20.0% (5/25 例、間質性肺疾患 2 例、間質性肺疾患/サイトメガロウイルス性肺炎、ノカルジア症/ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、腹水/血小板数減少各 1 例) であり、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

副作用は、100% (25/25 例) に認められた。

表 3 10%以上に発現が認められた有害事象（パート A、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (25 例)
血中免疫グロブリン G 減少	11 (44.0)
便秘	9 (36.0)
間質性肺疾患	9 (36.0)
白血球数増加	8 (32.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (28.0)
糖尿病	7 (28.0)
脂質異常症	7 (28.0)
振戦	7 (28.0)
C-反応性蛋白増加	7 (28.0)
鼻咽頭炎	6 (24.0)
耐糖能障害	6 (24.0)
高血圧	6 (24.0)
血中尿素増加	6 (24.0)
下痢	6 (24.0)
血小板数減少	6 (24.0)
クッシング様	5 (20.0)
不眠症	5 (20.0)
口内炎	5 (20.0)
好中球数増加	5 (20.0)
带状疱疹	4 (16.0)
末梢性浮腫	4 (16.0)
血中ビリルビン増加	4 (16.0)
ミオパチー	4 (16.0)
皮下出血	4 (16.0)
ざ瘡	4 (16.0)
高カリウム血症	4 (16.0)
血中トリグリセリド増加	4 (16.0)
低比重リボ蛋白増加	4 (16.0)
リンパ球数減少	4 (16.0)
サーファクタントプロテイン増加	4 (16.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (12.0)
血中コレステロール増加	3 (12.0)
血中クレアチニン増加	3 (12.0)
腎機能障害	3 (12.0)
皮膚剥脱	3 (12.0)
発疹	3 (12.0)
嘔吐	3 (12.0)
白血球百分率異常	3 (12.0)
感覚鈍麻	3 (12.0)
胸部 X 線異常	3 (12.0)
低血糖症	3 (12.0)
心室性期外収縮	3 (12.0)
貧血	3 (12.0)
リパーゼ増加	3 (12.0)
体重増加	3 (12.0)
血沈亢進	3 (12.0)
肝酵素上昇	3 (12.0)

例数 (%)

2) パート B/B' (2000 年 1 月～2008 年 12 月)

パート A との有効性及び安全性を比較するため、各治験実施医療機関において初期治療としてステロイド剤が他の免疫抑制剤との併用なしに少なくとも 2 週間以上投与された PM・DM (CADM を含む) に合併する間質性肺炎患者の初発例 (目標症例数はパート A の 2 倍以上を目安) を対象に、ステロイド剤投与から 52 週間までのデータを抽出することと設定された (Historical control 群)。

パート B として、登録された 22 例のうち、5 例 (PM 1 例、DM 4 例<CADM 1 例を含む>) のデ

ータが抽出された。しかしながら、パート B の目標症例数に達しなかったため、選択基準⁵及び除外基準⁶を変更して追加登録が実施され、パート B'として、登録された 17 例のうち、11 例 (PM 6 例、DM 5 例) のデータが抽出された。パート B 及びパート B'を合わせたパート B/B'として、16 例 (PM 7 例、DM 8 例、CADM 1 例) のデータが抽出された。

有効性の主要評価項目であるステロイド剤投与 52 週後の生存率 [95%信頼区間] は、パート B で 80.0 [20.4, 96.9] % (生存例 4 例)、パート B'で 100% [100, 100] % (生存例 11 例)、パート B/B'で 93.8 [63.2, 99.1] % (生存例 15 例) であった (Kaplan-Meier 法)。パート B/B'における基礎疾患別では、PM で 100% (7/7 例)、DM (CADM 含む) で 88.9% (8/9 例)、DM のうち CADM で 100% (1/1 例) であった。

有効性の副次評価項目であるステロイド剤投与 52 週後の無増悪生存率 [95%信頼区間] は、パート B、パート B'及びパート B/B'でそれぞれ、50.0 [0.6, 91.0] % (増悪例 1 例)、68.6 [30.5, 88.7] % (増悪例 3 例) 及び 66.2 [32.4, 86.0] % (増悪例 4 例) であった (Kaplan-Meier 法)。

有効性の副次評価項目である呼吸機能検査値及び動脈血ガス分析について、長期にわたる測定が行われた症例は少なかったが、%VC (vital capacity : 肺活量)、%FVC、%DLco^hは、パート A と同様にステロイド剤投与開始後に改善した症例が認められた。PaO₂ (動脈血酸素分圧) 及び AaDO₂ は、全体的には緩やかな改善傾向又は著変なく維持される傾向が認められた。

有効性の副次評価項目であるステロイド剤の用量 (平均値±標準偏差) は、パート B/B'で、投与開始時は 0.775±0.402 mg/kg/日、投与開始 52 週後は 0.278±0.139 mg/kg/日であった。

安全性について、感染症情報等が収集された。感染症の発現率は、パート B で 100.0% (5/5 例)、パート B'で 81.8% (9/11 例)、パート B/B'で 87.5% (14/16 例) であり、その内訳は表 4 のとおりであった。

表 4 感染症の発現状況 (パート B/B')

事象名	パート B (5 例)	パート B' (11 例)	パート B/B' (16 例)
サイトメガロウイルス感染	1 (20.0)	0	1 (6.3)
気管支炎	0	1 (9.1)	1 (6.3)
胃腸炎	0	1 (9.1)	1 (6.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (9.1)	1 (6.3)
带状疱疹	0	2 (18.2)	2 (12.5)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (9.1)	1 (6.3)
感染	0	1 (9.1)	1 (6.3)
鼻咽頭炎	1 (20.0)	2 (18.2)	3 (18.8)
爪真菌症	0	1 (9.1)	1 (6.3)
口腔カンジダ症	1 (20.0)	3 (27.3)	4 (25.0)
咽頭炎	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (12.5)
肺炎	1 (20.0)	0	1 (6.3)
気道感染	0	1 (9.1)	1 (6.3)
口腔ヘルペス	0	1 (9.1)	1 (6.3)
上気道の炎症	1 (20.0)	3 (27.3)	4 (25.0)
口内炎	1 (20.0)	0	1 (6.3)

例数 (%)

⁵ 診断に皮膚生検を必要としないこと、肺 CT 及び血清 KL-6 値や呼吸機能検査を投与開始 2 週間までから、投与開始 1 週間までとすること、初期治療としてのステロイド投与についてプレドニゾロン換算で 0.6 mg/kg/日以上 1.0 mg/kg/日以下を 14 日以上から、0.6 mg/kg/日以上 1.2 mg/kg/日以下を 7 日以上に変更された。

⁶ 投与開始日に、膝炎、糖尿病、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上、肝機能障害、高カリウム血症及び虚血性心疾患等の心血管系障害を有する患者の除外基準が削除された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、PM・DMに合併する間質性肺炎の病態及び治療の現状を踏まえた上で、医師主導治験の計画について、以下のように説明している。

間質性肺炎は、肺胞壁中やその周辺に炎症が生じ、炎症細胞の浸潤やコラーゲン等の増加による肺胞壁の肥厚が生じる疾患であり、不可逆的に病態が進行した場合、肺の硬化と肺の拡張・収縮の障害が生じ、高度の呼吸不全及び低酸素血症から致命的な状況に至る。PM・DMに合併する間質性肺炎の経過からみた病型は、①発症から1ヵ月以内、又は2～3ヵ月以内に進行・増悪する急性又は亜急性型、②呼吸不全となるまでには6ヵ月以上を要し、徐々に進行する慢性型、③慢性型の急性又は亜急性増悪、④胸部CTや呼吸機能検査のガス拡散能等で軽度の異常を認めるも無症状で経過する無症候性型の大きく4つに分類される（Kameda H and Takeuchi T. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 6: 409-415, 2006）。DMに合併する間質性肺炎では急性型の病像を示すことが多く、予後不良であり、2年生存率は55.6%と報告されている。DMのなかでも筋炎を伴わない又は筋炎が非常に軽症の皮膚筋炎（CADM）では急性型の間質性肺炎を高頻度に合併し、ステロイドをはじめとする既存の治療法に抵抗性を示すことから、生命予後は特に不良である。また、PMに合併する間質性肺炎はDMに比べ急性死亡に至る例は少なく、2年生存率は87.1%と報告されているが、慢性化し不可逆的に進行することが多い（Fujisawa T et al. *J Rheumatol*. 32: 58-64, 2005、平田真哉、宮坂信之. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発に関する研究. 2010）。

PM・DMに合併する間質性肺炎に対する治療法として、ステロイド剤が、「びまん性間質性肺炎（肺線維症）」の効能・効果を有しており、PM・DMに合併する間質性肺炎の治療にも用いられているものの、約半数はステロイド剤の単剤治療に抵抗性を示し、このような患者では不可逆性肺障害の進行や感染症合併等の副作用により、短期死亡率が極めて高く、予後不良である（Nawata Y, et al. *J Rheumatol*. 26: 1527-1533, 1999、Fujisawa T et al. *J Rheumatol*. 32: 58-64, 2005）。

このように、PM・DMに合併する間質性肺炎は多くの患者において不可逆的に進行し、予後不良な難治性病態であること、多くの患者が既存治療のステロイド剤単剤治療に抵抗性を示すこと、さらに、ステロイド剤単剤治療が効果不十分な場合に免疫抑制剤を追加併用するよりも、初期治療からステロイド剤と同時に免疫抑制剤を併用する方が、短期死亡率が低下することが報告されていること（Nagasaka K et al. *Mod Rheumatol*. 13: 231-238, 2003、Wilkes MR et al. *Arthritis Rheum*. 52: 2439-2446, 2005、Takada K et al. *Autoimmunity*. 38: 383-392, 2005、Ochi S et al. *Clin Exp Rheumatol*. 23: 707-710, 2005、Takada K et al. *Mod Rheumatol*. 17: 123-130, 2007）から、医師主導治験の実施に当たっては、既存治療のステロイド剤単剤治療と比較する試験デザインは医学倫理的に適切ではないと判断され、初期治療より本剤とステロイド剤を併用したときの有効性及び安全性を非盲検非対照下で検討し、ステロイド単剤で初期治療が行われたデータを後ろ向きに収集したHistorical control群と比較する計画とされた。

また、申請者は、医師主導治験においてパートB/B'の症例集積が目標に満たなかった要因について、以下のように考察している。

T細胞の活性化を抑制する免疫抑制剤である本剤やシクロスポリンとステロイド剤との併用治療に係る近年の文献報告に基づき、国内ガイドライン（「間質性肺炎を合併した皮膚筋炎・多発性筋炎に対する治療ガイドライン」＜平田真哉、宮坂信之. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予

防・治療研究事業 膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発に関する研究. 2010>) において、本剤を含むカルシニューリン阻害薬は、PM・DM に合併する間質性肺炎に対して、ガイドラインの中で最も高い評価を得ている治療法として記載されている（エビデンスレベル：2b<よくデザインされた準実験的研究がある。後ろ向きコホート研究を含む。>、推奨度：B<行うよう勧められる[一つ以上のエビデンス 2 の研究がある]>）。同様の文献に基づき、海外ガイドライン等においても、ステロイド剤に対して効果を示さない PM・DM に合併する間質性肺炎に対して、本剤を含む免疫抑制剤の併用が推奨されている（Wells AU and Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 63: v1-58, 2008、Dellaripa PF and Miller ML. Interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis: treatment. *UpToDate*. 2012.）。このような状況下、本剤を含む免疫抑制剤は、PM・DM に合併する間質性肺炎に対して、適応外使用されていることが想定される。

また、医師主導治験の治験事務局が 236 の医療機関及び診療科に対して実施した「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する活動性間質性肺炎の治療に関する調査」において、パート B の疾患活動性基準を満たす患者に対する初期治療法についての回答が得られた 444 例（2008 年 4 月～2010 年 7 月）のうち、61.3%（272/444 例）で高用量のステロイド剤に加え免疫抑制剤が治療開始時から併用されていることが回答されており、臨床現場において免疫抑制剤とステロイド剤の併用治療が広く適応外使用されている実態が明らかとなった。

さらに、パート A 及びパート B/B' の治験開始前の肺高分解能 CT 所見による間質性肺炎の重症度スコア、及び%FVC、%DL_{CO}'、PaO₂、AaDO₂、KL-6、SP-D、CK の値は表 5 及び表 6 のとおりであり、パート A と比較してパート B/B' の方がより軽症であることが示唆されたこと、特発性間質性肺炎（特発性肺線維症）の重症度判定に規定されている PaO₂ と、PM・DM に合併する間質性肺炎の予後との関連が示唆されている血清 CK 値（Nawata Y, et al. *J Rheumatol*. 26: 1527-1533, 1999）を組み合わせた重症度を試行的に定義⁷して各患者の重症度を分類した場合にも、パート A では、重度 16.0%（4/25 例）、中等度 52.0%（13/25 例）、軽度 28.0%（7/25 例）であったのに対して、パート B/B' では、重度 0 例、中等度 12.5%（2/16 例）、軽度 68.8%（11/16 例）と、より軽度の患者が多かったことが示唆されたことから、パート B/B' の除外基準である「ステロイド剤投与開始前 12 週（84 日）及び開始後 2 週（14 日）以内にステロイド剤以外の免疫抑制剤が投与された患者」の規定により、パート B/B' には、初期治療として免疫抑制剤とステロイド剤の併用の必要がない緩徐進行性の患者、又はステロイド剤に対する反応性が高い患者が組み入れられた可能性があると考えられた。このことから、近年の治療実態として、臨床現場において免疫抑制剤とステロイド剤の併用治療が広く認知され、患者の重症度等に応じて、ステロイド剤単剤治療と免疫抑制剤の併用治療が使い分けられていることが示唆された。

以上を勘案すると、医師主導治験においてパート B/B' の症例集積が目標に満たなかった最も大きな要因として、現在の臨床現場では、ステロイド剤と免疫抑制剤の適応外使用による併用治療が一般化され、初期治療としてステロイド剤単剤治療が行われる患者は、軽症例等に限られる状況となっている

⁷ PaO₂ の重症度を I 度：80 mmHg 以上、II 度：70 mmHg 以上 80 mmHg 未満、III 度：60 mmHg 以上 70 mmHg 未満、IV 度：60 mmHg 未満とし、血清 CK 値の重症度は、正常範囲の上限を便宜的に 300 U/L と設定し、以下のとおり分類した。

- ・ 軽度：PaO₂ 重症度が I～II 度、かつ CK が 300 U/L 以上の症例
- ・ 中等度：重度及び軽度のいずれにも分類されない症例
- ・ 重度：PaO₂ 重症度が III～IV 度、かつ CK が 300 U/L 未満の症例

ることが考えられた。

表 5 医師主導治験における治験開始前の肺高分解能 CT 所見（間質性肺炎の所見：主観的評価項目）

	パート A (25 例)	パート B (5 例)	パート B/B' (16 例)
Total score (%) ^a	55.27±26.56 (25)	33.0±14.50 (5)	39.41±22.65 (14)
High attenuation score (%) ^a	52.20±26.22 (25)	31.67±15.50 (5)	38.93±23.01 (14)

平均値±標準偏差（例数）

Total score (%)：肺野のうち、すべての異常の領域が占める割合

High attenuation score (%)：肺野のうち、すりガラス影と浸潤影（均等影）をあわせた領域が占める割合

a：加算平均：(右上肺野 score+右中肺野 score+右下肺野 score+左上肺野 score+左中肺野 score+左下肺野 score)÷6

表 6 医師主導治験における治験開始前の間質性肺炎に関連する検査値

		パート A (25 例)	パート B (5 例)	パート B/B' (16 例)
呼吸機能検査	%FVC (%)	69.12±13.96 (24)	61.10±13.34 (4)	70.72±19.12 (13)
	%DLco' (%)	43.65±8.66 (22)	50.67±4.65 (3)	50.11±12.08 (10)
	PaO ₂ (mmHg)	79.45±14.23 (24)	84.38±7.33 (5)	82.38±8.90 (13)
	AaDO ₂ (mmHg)	29.55±32.97 (24)	22.72±29.19 (5)	20.92±18.66 (13)
血清免疫学的検査	KL-6 (U/mL)	1118.8±740.3 (25)	1011.8±160.2 (4)	1119.2±764.0 (14)
	SP-D (ng/mL)	182.8±132.7 (25)	88.2±25.2 (2)	118.0±56.0 (9)
臨床検査	CK (U/L)	948.2±1259.0 (25)	2101.0±3698.9 (5)	2407.1±3061.0 (15)

平均値±標準偏差（例数）

申請者は、医師主導治験においてパート B/B'の症例集積が困難であり、パート A とパート B/B'とのデータを比較検討することができなかったことから、パート A の生存率と、PM・DM に合併する間質性肺炎患者について、ステロイド剤と免疫抑制剤の併用治療が行われた患者及びステロイド剤のみによる初期治療が行われた患者を対象として生存率が記載された公表文献⁸ 報のデータと比較した結果より、本剤の有効性について、以下のように考察している。

<比較に用いた公表文献の概要>

- ① PM・DM に合併する間質性肺炎患者 36 例（1975～1995 年）のデータを後ろ向きに集積し、シクロスポリンが併用された 5 例を除き、ステロイド剤単剤で間質性肺炎の治療が行われた 31 例（PM 11 例、DM 20 例）のデータが評価された。ステロイド剤は、プレドニゾロン 60 mg/日が 4 週間以上投与され、効果不十分な患者にはメチルプレドニゾロンパルス療法が追加された（8/11 例）。治療開始 1 年後の生存率は、PM で 91%（10/11 例）、DM で 50%（10/20 例）であった（Nawata Y, et al. *J Rheumatol.* 26: 1527-1533, 1999）。
- ② PM・DM に合併する間質性肺炎患者 28 例（PM 16 例、DM 12 例、1985～2001 年）のデータが後

⁸ 文献データベースの EMBASE 及び JMEDPlus を用いて、「多発性筋炎 (polymyositis)」、「皮膚筋炎 (dermatomyositis)」、「間質性肺炎 (interstitial pneumonia)」、「免疫抑制剤 (immunosuppressive agent)」等の検索キーワードを組み合わせて検索した結果、101 報の文献が抽出された。これらの文献を精査し、ステロイド剤単剤治療又はステロイド剤と免疫抑制剤の併用治療が行われ、1 年生存率の数値が記載されている、又は生存曲線から判読可能な文献 4 報を、また、この 4 報に引用されている文献についても同様に精査し、さらに 1 報を選択した。

る向きに集積された。全例（PM 16 例、DM 12 例）が初期治療としてプレドニゾン 40～60 mg/日（メチルプレドニゾンパルス療法併用又は非併用）による治療を受け、効果不十分な患者（PM 10 例、DM 11 例）には免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロホスファミド又はシクロスポリン）が追加併用された。PM の 71.4±48.5 ヶ月の経過観察後の生存率は 81%（13/16 例）、DM の 35.5±38.2 ヶ月の経過観察後の生存率は 58%（7/12 例）であり、Kaplan-Meier 法による治療開始 1 年後の累積生存率は、PM で約 93%、DM で約 67%であった（Fujisawa T et al. *J Rheumatol.* 32: 58-64, 2005）。

- ③ PM・DM に合併する間質性肺炎患者 34 例（1975～2005 年）のデータが後ろ向きに集積され、初期治療としてステロイド剤と同時に免疫抑制剤（本剤、シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン）が併用された患者集団（早期併用群）と、初期治療のステロイド剤単剤治療が効果不十分で免疫抑制剤が追加併用された患者集団（追加併用群）の有効性が比較検討された。治療開始 1 年後の生存率は、早期併用群で 100%（14/14 例。PM 4/4 例、DM 10/10 例）、追加併用群で 65%（13/20 例。PM 6/7 例、DM 7/13 例）であった（Takada K et al. *Mod Rheumatol.* 17: 123-130, 2007）。
- ④ DM に合併する急性/亜急性の間質性肺炎患者 16 例（1995～2005 年）のデータが後ろ向きに集積され、ステロイド剤による初期治療開始後早期にシクロスポリンが追加併用（間質性肺炎の診断から平均 3.8 日後）された患者集団（早期併用群）と、初期治療のステロイド剤単剤治療が効果不十分でシクロスポリンが追加併用（診断から平均 20.0 日後）された患者集団（追加併用群）の有効性が比較検討された。間質性肺炎の増悪に伴う呼吸不全による死亡より算出した診断から 1 年後の生存率は、早期併用群で 89%（8/9 例）、追加併用群で 43%（3/7 例）であった（Kotani T et al. *J Rheumatol.* 35: 254-259, 2008）。
- ⑤ DM に合併する間質性肺炎が数週間で発症又は増悪した患者 38 例（1989～2000 年）のデータが集積され、ステロイド剤による初期治療開始後 2 週間以内にシクロスポリンが追加併用された患者集団（早期併用群）と、初期治療としてステロイド剤単剤治療が少なくとも 2 週間以上行われた患者集団（追加併用群）の有効性が比較検討された。平均約 2 年の経過観察後の生存率は、早期併用群で 69%（9/13 例）、追加併用群で 32%（8/25 例）であった（Nagasaka K et al. *Mod Rheumatol.* 13: 231-238, 2003）。

<申請者の考察>

- ・ ①Nawata らの報告におけるステロイド剤単剤治療例と治療初期から本剤とステロイド剤が併用投与された医師主導治験におけるパート A の治療開始 1 年後の生存率を比較したところ、Nawata らの報告では、PM 及び DM で 91%（10/11 例）及び 50%（10/20 例）であったのに対して、パート A では、PM 及び DM で 100%（7/7 例）及び 83.3%（15/18 例）であり、いずれもパート A のほうが高かった。
- ・ ②Fujisawa ら及び③Takada らの報告より、初期治療のステロイド剤単剤治療が効果不十分で、免疫抑制剤が追加併用された患者とパート A における治療開始 1 年後の生存率を比較したところ、Fujisawa らの報告では PM 及び DM で約 93%及び約 67%、Takada らの報告では PM 及び DM で 86%

(6/7 例) 及び 53% (7/13 例) であり、いずれもパート A のほうが高かった。

- ④Kotani ら及び⑤Nagasaka らの報告は、急性/亜急性の間質性肺炎を合併する DM の患者が対象とされたことから、パート A よりも予後不良の患者集団である可能性が高いものの、早期併用群における治療開始 1 年後の生存率は Kotani らの報告で 43% (3/7 例)、⑤Nagasaka らの報告で 32% (8/25 例) であり、パート A の DM の生存率 83.3% (15/18 例) のほうが高かった。
- 治療初期としてステロイド剤と同時に免疫抑制剤が併用された患者とパート A における治療開始 1 年後の生存率を比較したところ、③Takada らの報告では、早期併用群で 100% (14/14 例)、パート A では 88.0% (22/25 例) であり、いずれも高かった。また、④Kotani ら及び⑤Nagasaka らの報告では、急性/亜急性の間質性肺炎を合併する DM の患者が対象であり、パート A よりも予後不良の患者層である可能性が高いものの、治療開始 1 年後の生存率は 89% (8/9 例) 及び 69% (9/13 例) であり、パート A の DM での生存率 83.3% (15/18 例) と同様に高かった。

以上より、ステロイド剤単剤治療、及び初期治療としてのステロイド剤の単剤治療が効果不十分な患者に免疫抑制剤を追加併用投与した場合のいずれとの比較においても、治療初期から本剤とステロイド剤を併用投与したパート A の生存率のほうが高い傾向が認められ、治療初期からステロイド剤と免疫抑制剤を併用投与した場合との比較では、文献値とパート A で同様に高い生存率であったことから、PM・DM に合併する間質性肺炎に対し、治療初期から本剤とステロイド剤を併用投与することの臨床的有効性は確認できたと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の適用対象となる PM・DM に合併する間質性肺炎は予後不良で不可逆的に進行する難治性疾患であること、多くの患者が既存治療のステロイド剤単剤治療に抵抗性を示すこと、さらに、医師主導治験の計画時には、ステロイド剤単剤治療が効果不十分な場合に免疫抑制剤を追加併用するよりも、初期治療からステロイド剤と免疫抑制剤を併用投与する方が、短期死亡率が低下することが報告されており、臨床現場において初期治療から当該併用投与が支持される状況であったことを勘案すると、医師主導治験を非盲検非対照試験として実施したことについてはやむを得なかったと考える。

また、本剤を含む免疫抑制剤とステロイド剤の併用が広く適応外使用されている実態を踏まえれば、現状では、Historical control (パート B/B') のデータとして、本剤の適用対象となる患者と同様の重症度を有し、ステロイド剤単剤治療を受けた患者のデータを収集することは困難であったこともやむを得なかったと考える。

以上より、提出された医師主導治験成績から、本剤の有効性を厳密に評価することは困難であるものの、本疾患は予後不良で不可逆的に進行する難治性疾患であるにもかかわらず、治療初期から本剤とステロイド剤が併用投与されたパート A において高い生存率が示され、さらに投与開始前後で呼吸機能の改善、ステロイド剤の投与量の減量等も示され、これまでの文献報告と一致する結果が得られていることを踏まえると、PM・DM に合併する間質性肺炎に対する本剤の一定の有効性は期待できると評価することは可能と判断した。

以上の本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

(2) 安全性について

申請者は、PM・DMに合併する間質性肺炎患者に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

医師主導治験のパート A 及び既承認適応である他の自己免疫性疾患を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況は表 7 のとおりであり、本剤投与による全有害事象の発現率は、PM・DMに合併する間質性肺炎で 100.0% (25/25 例) であったのに対して、潰瘍性大腸炎では 96.4% (132/137 例)、関節リウマチでは 78.8% (401/509 例)、ループス腎炎では 98.5% (64/65 例)、重症筋無力症では 96.3% (78/81 例)、全身型重症筋無力症では 78.9% (15/19 例) であった。また、事象別では、鼻咽頭炎及び振戦の発現率は潰瘍性大腸炎で高かったものの、他の事象については他の自己免疫疾患と比較して、いずれも PM・DM に合併する間質性肺炎で発現率が高かった。

表 7 パート A で発現率 20.0%以上の発現が認められた有害事象についての他の自己免疫疾患との比較

	PM・DMに合併する間質性肺炎 ^a (25 例)	潰瘍性大腸炎 ^b (137 例)	関節リウマチ ^c (509 例)	ループス腎炎 ^d (65 例)	重症筋無力症 ^b (81 例)	全身型重症筋無力症 ^e (19 例)
全有害事象	25 (100.0)	132 (96.4)	401 (78.8)	64 (98.5)	78 (96.3)	15 (78.9)
鼻咽頭炎	6 (24.0)	56 (40.9)	—	30 (46.2)	35 (43.2)	—
かぜ症候群 ^e	—	—	112/508 (22.0)	—	—	4 (21.0)
クッシング様	5 (20.0)	3 (2.2)	0	1 (1.5)	1 (1.2)	0
糖尿病	7 (28.0)	0	0	0	0	0
耐糖能障害	6 (24.0)	3 (2.2)	1/508 (0.2)	1 (1.5)	0	0
脂質異常症	7 (28.0)	0	0	0	0	0
不眠症	5 (20.0)	8 (5.8)	8/508 (1.6)	4 (6.2)	6 (7.4)	0
振戦	7 (28.0)	53 (38.7)	—	1 (1.5)	4 (4.9)	—
振戦、手指振戦 ^e	—	—	6/508 (1.2)	—	—	1 (5.3)
高血圧	6 (24.0)	1 (0.7)	—	7 (10.8)	1 (1.2)	—
血圧上昇 (高血圧、高血圧悪化) ^e	—	—	18/508 (3.5)	—	—	0
間質性肺疾患	9 (36.0)	0	0	0	0	0
便秘	9 (36.0)	5 (3.6)	15/508 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.2)	0
下痢	6 (24.0)	3 (2.2)	25/508 (4.9)	12 (18.5)	17 (21.0)	2 (10.5)
口内炎	5 (20.0)	6 (4.4)	13/508 (2.6)	3 (4.6)	3 (3.7)	0
血中免疫グロブリン G 減少 ^f	11 (44.0)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	6 (24.0)	8 (5.8)	85/506 ^e (16.8)	7/64 ^e (10.9)	5 (6.2)	0
C-反応性蛋白増加	7 (28.0)	0	0	1	0	0
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	7 (28.0)	13 (9.5)	22/498 ^e (4.4)	10/64 ^e (15.6)	4 (4.9)	3 (15.8)
好中球数増加 (百分率増加を含む)	5 (20.0)	19 (13.9)	—	2/64 ^e (3.1)	2 (2.5)	—
好中球数増多 ^e	—	—	5/505 ^e (1.0)	—	—	3 (15.8)
血小板数減少	6 (24.0)	3 (2.2)	2/506 ^e (0.4)	3/64 ^e (4.7)	0	0
白血球数増加	8 (32.0)	34 (24.8)	21/506 ^e (4.2)	14/64 ^e (21.9)	11 (13.6)	1 (5.3)

例数 (%)

a : MedDRA/J ver.13.1、b : MedDRA/J ver.10.1、c : J-ART、d : MedDRA/J ver.7.1、e : 臨床検査未実施例は評価例数から除外、

f : 他の自己免疫疾患の治験では、血中免疫グロブリン測定は検査項目として設定されていない。

各疾患の用法・用量

- PM・DMに合併する間質性肺炎：通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375 mg/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 5~10 ng/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節する。
 - 潰瘍性大腸炎：通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025 mg/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 10~15 ng/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節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5~10 ng/mL とし投与量を調節する。
 - 関節リウマチ：通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5 mg 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 3 mg まで増量できる。
 - ループス腎炎：通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。
 - 重症筋無力症：通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。
- : 用いた用語集の違いにより対応する用語がなかったもの

また、本剤に特徴的な副作用である腎機能障害、耐糖能障害、心臓障害及び高血圧、感染症、神経障害及び脂質代謝に関する有害事象の発現率は、表8のとおりであり、全有害事象の発現率と同様に、いずれもPM・DMに合併する間質性肺炎で他の自己免疫疾患よりも全体的に高い傾向が認められた。

表8 本剤に特徴的な有害事象についての他の自己免疫疾患との比較

	PM・DMに合併する間質性肺炎 ^a (25例)	潰瘍性大腸炎 (137例) ^b	関節リウマチ (509例) ^c	ループス腎炎 (65例) ^d	重症筋無力症 (81例) ^b	全身型重症筋無力症 (19例) ^e
腎障害						
腎機能障害	3(12.0)	1(0.7)	1/508(0.2)	1(1.5)	0	0
血中クレアチニン増加	3(12.0)	21(15.3)	5/506(9.7) ^e	10/64(15.6) ^e	0	0
血中尿素増加	6(24.0)	8(5.8)	85/506(16.8) ^e	7/64(10.9) ^e	5(6.2)	0
尿中蛋白陽性	1(4.0)	22(16.1)	16/505(3.2) ^e	3/63(4.8) ^e	2(2.5)	0
耐糖能障害						
糖尿病	7(28.0)	0	0	0	0	0
耐糖能障害	6(24.0)	3(2.2)	1/508(0.2)	1(1.5)	0	0
高血糖	1(4.0)	0	0	0	2(2.5)	0
2型糖尿病	1(4.0)	0	0	0	0	0
耐糖能低下	2(8.0)	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1(4.0)	9(6.6)	17/505(3.4) ^e	7/64(10.9) ^e	10(12.3)	0
グリコヘモグロビン増加	2(8.0)	7(5.1)	36/498(7.2) ^e	5/63(7.9) ^e	7(8.6)	2(10.5)
心臓障害及び高血圧						
心筋症	1(4.0)	0	0	0	0	0
動悸	1(4.0)	3(2.2)	10/508(2.0)	1(1.5)	0	0
上室性期外収縮	1(4.0)	0	1/508(0.2)	0	0	0
上室性頻脈	1(4.0)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	3(12.0)	0	6/508(1.2)	0	0	0
左室肥大	1(4.0)	0	0	0	0	0
心電図T波振幅減少	1(4.0)	0	0	0	0	0
高血圧	6(24.0)	1(0.7)	—	7(10.8)	1(1.2)	—
血圧上昇	2(8.0)	5(3.6)	—	1(1.5)	1(1.2)	—
血圧上昇(高血圧、高血圧悪化) ^f	—	—	18/508(3.5)	—	—	0
感染症						
感染症及び寄生虫症(SOC)	19(76.0)	78(56.9)	173/508(34.1)	43(66.2)	57(70.4)	7(36.8)
神経障害						
浮動性めまい	2(8.0)	10(7.3)	-	6(9.2)	3(3.7)	-
めまい、めまい(感)、眩暈 ^f	—	—	16/508(3.1)	—	—	0
味覚異常	1(4.0)	0	0	0	0	0
頭痛	1(4.0)	36(26.3)	19/508(3.7)	11(16.9)	10(12.3)	1(5.3)
肝性脳症	1(4.0)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	3(12.0)	23(16.8)	—	0	1(1.2)	—
しびれ(感)、下肢しびれ(感)、手指しびれ(感)、上肢しびれ(感) ^f	—	—	7/508(1.4)	—	—	0
企図振戦	1(4.0)	0	0	0	0	0
腓骨神経麻痺	1(4.0)	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1(4.0)	0	0	0	0	0
傾眠	1(4.0)	3(2.2)	0	0	0	0
振戦	7(28.0)	53(38.7)	-	1(1.5)	4(4.9)	—
振戦、手指振戦 ^f	—	—	6/508(1.2)	—	—	1(5.3)
ラクナ梗塞	1(4.0)	0	0	0	0	0
脂質代謝						
高コレステロール血症	1(4.0)	0	0	0	0	0
脂質異常症	7(28.0)	0	0	0	0	0
高脂血症	2(8.0)	0	0	0	2(2.5)	0
血中コレステロール増加	3(12.0)	8(5.8)	11/506(2.2) ^e	5/64(7.8) ^e	2(2.5)	2(10.5)
血中トリグリセリド増加	4(16.0)	20(14.6)	19/495(3.8) ^e	10/64(15.6) ^e	10(12.3)	1(5.3)
低比重リポ蛋白増加	4(16.0)	0	0	0	0	0

例数(%)

a: MedDRA/J ver.13.1、b: MedDRA/J ver.10.1、c: J-ART、d: MedDRA/J ver.7.1、e: 臨床検査未実施例は評価例数から除外、f: 上段のMedDRA用語に対応するJ-ART用語。

—: 用いた用語集の違いにより対応する用語がなかったもの

PM・DMに合併する間質性肺炎において認められた有害事象（感染症、クッシング様、糖尿病、高血圧等）のうち、原疾患に関連する事象や本剤又はステロイド剤の薬理作用に起因する事象も認められた。PM・DMに合併する間質性肺炎における有害事象の発現率が他の自己免疫疾患よりも高い傾向であったことについては、潰瘍性大腸炎を除く他の自己免疫疾患と比較して本疾患での本剤の用量が比較的高いこと、また、PM・DMに合併する間質性肺炎の治験開始時のステロイド剤の用量（中央値）は0.938 mg/kg/日（体重60 kg換算で約56 mg/日）であったのに対して、他の自己免疫疾患の臨床試験での用量（中央値）は7.5 mg/日未満～40 mg/日であり、ステロイド剤の併用用量も他の自己免疫疾患に比べ高かったことが要因と考えられる。

申請者は、本剤の製造販売後安全性情報に基づき、PM・DMに合併する間質性肺炎患者において得られている情報について以下のように説明している。

公表文献・学会報告、自発報告、使用成績調査等により得られた本剤の安全性情報から、PM・DMに合併する間質性肺炎患者に投与されたと考えられる事例を抽出したところ、29例52件の有害事象の発現が確認された。有害事象の内訳は、感染症をはじめとして多岐にわたるが、複数の患者で認められた有害事象は、血栓性血小板減少性紫斑病4例、サイトメガロウイルス感染3例、可逆性後白質脳症症候群、血栓性微小血管症及び高血糖各2例であった。52件の有害事象のほとんどは既知の事象であり、未知の事象についてもその多くは本剤との因果関係が否定されている。

以上より、PM・DMに合併する間質性肺炎患者における本剤の安全性に新たな問題は認められていないと考える。

機構は、本剤のPM・DMに合併する間質性肺炎において、新規の有害事象は認められていないものの、他の自己免疫疾患と比較して各有害事象の発現率が全般的に高く、本剤に特徴的な副作用である腎機能障害、耐糖能障害、心臓障害及び高血圧、感染症、神経障害及び脂質代謝等についても発現率が高い傾向が認められていることから、本疾患では本剤による有害事象が発現しやすい傾向があることを周知し、十分なモニタリングが実施されるよう注意喚起する必要があると考える。また、医師主導治験における評価例数は限られていること、本疾患における本剤の適用患者では高用量のステロイド剤の併用や前治療により免疫機能に異常を来している可能性も想定されることから、製造販売後調査において、背景因子の影響を含め、使用実態下における本剤の安全性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

(3) 用法・用量について

申請者は、医師主導治験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

①PM・DMに合併する間質性肺炎患者を対象としたピッツバーグ大学における臨床研究(Wilkes MR et al. *Arthritis Rheum.* 52: 2439-2446, 2005)、及び東京医科歯科大学における臨床研究(Ochi S et al. *Clin Exp Rheumatol.* 23: 707-710, 2005、Takada K et al. *Autoimmunity.* 38: 383-392, 2005)では、本剤の初回投与量として0.0375 mg/kg/日を1日2回投与し、その後は患者の臨床反応及び忍容性に応じて最大投与量0.3 mg/kg/日、全血中トラフ濃度をそれぞれ、5～20 ng/mL及び5～10 ng/mLの範囲で調節したところ、本剤の有効性が確認されたこと、②本剤は移植領域でのデータの集積より、血中濃度が20 ng/mL以上で持続されたとき、腎機能障害等の発現頻度の増加が確認されていること、③既承認の自己免疫

疾患における本剤の有効投与量は 0.05～0.08 mg/kg/日程度（60 kg 換算）であることを踏まえ、医師主導治験の用法・用量は、初回投与量は 0.075 mg/kg/日を 1 日 2 回、経口投与することとし、その後は臨床反応及び忍容性に応じて全血中トラフ濃度 5～10 ng/mL の範囲で調節することと設定された。

機構は、PM・DM に合併する間質性肺炎は希少疾患であるため、本剤の用法・用量について十分な検討は困難であるものの、既存の臨床研究及び医師主導治験において当該用法・用量が用いられ、有効性が示唆されていること、また、本薬の全血中トラフ濃度が高くなることで腎機能障害等の発現率が高くなることが知られているが、本疾患では他の自己免疫疾患よりも本剤による腎機能障害等が発現しやすい傾向が認められていることも踏まえると、特に安全性の観点からの血中トラフ濃度のモニタリングの実施も含め、本剤の用法・用量を申請用法・用量のとおり「通常、成人には、初期には本剤として 1 回 0.0375 mg/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 5～10 ng/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節する。」と設定することは許容可能と判断した。

(4) 製造販売後の安全対策について

申請者は、PM・DM に合併する間質性肺炎患者対象に、調査予定症例数を 100 例、症例観察期間を 2 年とする長期の調査を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討する旨を説明している。

機構は、医師主導治験における評価例数は限られていること、本疾患患者では既承認の自己免疫疾患に比べ本剤による有害事象が発現しやすい傾向が認められていることを踏まえると、製造販売後調査において、有害事象の発現状況について、引き続き慎重に検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.2-1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与及び治験薬の誤投与）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の PM・DM に合併する間質性肺炎に対する一定の有効性は期待でき、

認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は PM・DM に合併する間質性肺炎に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、既承認の適応疾患と同様の安全性プロファイルが認められているものの、既承認の適応疾患と比べ本疾患における各有害事象の発現率は総じて高いことから、その旨を周知するとともに、本剤投与後には十分なモニタリングが行われるよう注意喚起が必要と考える。また、臨床試験における PM・DM に合併する間質性肺炎患者に対する本剤の評価例数は限られていることから、製造販売後調査において、使用実態下における有効性及び安全性をさらに確認する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 5 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg
[一 般 名]	タクロリムス水和物
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

提示された医師主導治験成績から、本剤の有効性を厳密に評価することは困難だが、本剤の適用対象となる PM・DM（CADM を含む）に合併する間質性肺炎は予後不良で不可逆的に進行する難治性疾患であるにもかかわらず、治療初期から本剤とステロイド剤が併用投与されたパート A において高い生存率が示されており、さらに治療前後で呼吸機能の改善、ステロイド剤の投与量の減量等も示されていること、既存の文献報告とも一致する結果が得られていることを踏まえると、本剤の PM・DM に合併する間質性肺炎に対する一定の有効性は期待できるとの機構の判断は、専門委員よりおおむね支持された。

一方で、実施された医師主導治験成績より本剤の有効性を厳密に評価することは困難であることから、製造販売後調査において、詳細なデータを引き続き収集し、有効性についてさらに確認することが重要であり、得られた情報の論文化も考慮すべきであるとの意見が出された。また、DM に合併する間質性肺炎の治療 1 年後の生存率は、約 50% と報告されており（Nawata Y, et al. *J Rheumatol.* 26: 1527-1533, 1999）、CADM ではさらに生命予後が不良であることが広く認識されていることを踏まえると、これらの疾患について 1 年生存率の改善が見込まれることが示されたデータに基づき、本剤の有効性を認めることは妥当と考えるものの、PM に合併する間質性肺炎については 1 年生存率は約 90% と報告されていること（Nawata Y, et al. *J Rheumatol.* 26: 1527-1533, 1999）を踏まえると、より長期の生存率を踏まえて、本剤の有効性をさらに確認する必要があるとの意見が出された。

以上の専門委員からの意見も踏まえ、機構は、希少疾病用医薬品の承認申請においても無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施し、被験薬の有効性及び安全性を検討することが原則であると考えながら、本剤の適用対象となる PM・DM に合併する間質性肺炎は予後不良で不可逆的に進行する難治性疾患であること、多くの患者が既存治療のステロイド剤単剤治療に抵抗性を示すこと、さらに、既に本剤を含む免疫抑制剤とステロイド剤の併用が広く適応外使用されている実態があり、適切な対照を設定した臨床試験の実施が困難な状況であることを勘案した上で、提示された医師主導治験成績及び公表文献情報より、PM・DM に合併する間質性肺炎に対する本剤の一定の有効性は期待できると評価

することは可能と判断した。ただし、製造販売後調査において、個々の症例の詳細な臨床経過を可能な限り長期にわたり追跡し、より長期的な予後評価等を踏まえて、本剤の有効性をさらに確認する必要があると考える。

(2) ステロイド剤の併用について

機構は、ステロイド剤単剤治療が効果不十分な場合に免疫抑制剤を追加併用するよりも、初期治療からステロイド剤と同時に免疫抑制剤を併用する方が、短期死亡率が低下することが報告されており（Nagasaka K et al. *Mod Rheumatol*. 13: 231-238, 2003、Wilkes MR et al. *Arthritis Rheum*. 52: 2439-2446, 2005、Takada K et al. *Autoimmunity*. 38: 383-392, 2005、Ochi S et al. *Clin Exp Rheumatol*. 23: 707-710, 2005、Takada K et al. *Mod Rheumatol*. 17: 123-130, 2007）、医師主導治験はステロイド剤併用下で実施されていることから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において、PM・DMに合併する間質性肺炎に対して本剤を使用する場合には、投与開始時は原則としてステロイド剤と併用すべき旨を記載することが適切と判断した。なお、本疾患においては、既承認の適応疾患よりも有害事象の発現率が高い傾向が認められ、より高用量のステロイド剤の併用が一因である可能性が示唆されていること（審査報告(1)「(i) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 安全性について」の項参照)、また、専門委員より、ステロイド剤の併用により感染症、骨粗鬆症等の有害事象が発現し患者のリスク・ベネフィットバランスに影響を及ぼす可能性があることも指摘されていることから、製造販売後調査において、ステロイド剤の併用が本剤の安全性に及ぼす影響について検討し、医療現場に情報提供する必要があるとともに、症状が安定した後にはステロイド剤の減量が慎重に考慮されるよう、添付文書において注意を促すことも必要と考える。

(3) 製造販売後調査について

機構は、臨床試験におけるPM・DMに合併する間質性肺炎患者に対する本剤の評価例数は限られていることから、本剤の有効性及び安全性についてさらに検討可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。また、長期予後に関する情報が得られるよう、特にPMに合併する間質性肺炎患者の目標症例数を規定した上で、1症例あたりの観察期間を可能な限り長期間とすること、呼吸機能検査値、胸部CT所見、併用ステロイド剤についての情報等を含め、可能な限り詳細な情報が得られるように計画するよう指示した。

申請者は、観察期間を3年間、登録予定症例数を100例、そのうちPMの目標症例数を20例以上とする製造販売後調査を実施し、呼吸機能検査値、胸部CT所見等を含む評価項目及び観察ポイントを規定した上で、可能な限り詳細な情報を収集して本剤の安全性及び有効性について検討すること、本剤投与期間が投与開始から3ヵ月を超えた症例については、休薬、中止にかかわらず、本剤投与開始後3年間（休薬後の再投与期間も含む）の追跡調査を行うこと、本剤の有効性及び安全性について医師主導治験の結果とも比較検討すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は10年とすることが適当と判断する。

[効能・効果]

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 重症筋無力症
4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）
5. 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）
6. 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～重症に限り）
7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

（下線部追加）

[用法・用量]

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15 mg/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0.15 mg/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0.06 mg/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0.15 mg/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0.10 mg/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0.03～0.15 mg/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0.075～0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

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

膵移植の場合

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

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。

以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06 mg/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0.06 mg/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0.15 mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20 ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg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3 mgを1日1回夕食後に経口投与する。

なお、高齢者には1.5 mg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3 mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg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0.025 mg/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10～15 ng/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節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10 ng/mLとし投与量を調節する。

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0.0375 mg/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5～10 ng/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節する。

(下線部追加)