

## 再審査報告書

平成 27 年 1 月 14 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	グラセプターカプセル 0.5mg グラセプターカプセル 1mg グラセプターカプセル 5mg
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>下記の臓器移植における拒絶反応の抑制</u> <u>腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植</u> 2. <u>骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	腎移植の場合 <u>通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 0.15～0.20mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。</u> 肝移植の場合 <u>通常、術後初期にはタクロリムスとして 0.10～0.15mg/kg を 1 日 1 回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。</u> <u>プログラフ経口製剤から切り換える場合（腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、骨髄移植）</u> <u>通常、プログラフ経口製剤からの切り換え時には同一 1 日用量を 1 日 1 回朝経口投与する。</u>  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、 <u>血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うこと。なお、血中トラフ濃度が 20ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</u>
承 認 年 月 日	<u>平成 20 年 7 月 16 日（下記以外）</u> <u>平成 23 年 7 月 26 日（小腸移植における拒絶反応の抑制）</u>
再 審 査 期 間	<u>腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵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：4 年。</u> <u>小腸移植における拒絶反応の抑制：上記の残余期間。（平成 24 年 7 月 15 日まで）</u>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、グラセプターカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg 及び同カプセル 5mg（以下「本剤」という。）について、使用実態下での有害事象発現状況、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検討することを目的に実施された。腎移植（目標症例数 300 例、52 施設、中央登録方式、平成 21 年 3 月から平成 24 年 3 月、その後追跡調査を実施）、肝移植（目標症例数 100 例、22 施設、中央登録方式、平成 21 年 3 月から平成 24 年 3 月）、骨髄移植（目標症例数 100 例、28 施設、中央登録方式、平成 21 年 3 月から平成 23 年 7 月）、心・肺・膵移植（目標症例数 20 例、5 施設、全例調査方式、平成 20 年 11 月から平成 23 年 4 月）及び小腸移植（全例調査方式、平成 23 年 10 月から平成 24 年 3 月）について実施され、合計 648 例（腎

移植 362 例、肝移植 144 例、骨髄 124 例、肺移植 8 例、膵移植 10 例、心移植及び小腸移植については症例の集積は無かった) の症例が収集された。なお、使用成績調査、製造販売後臨床試験は実施されていない。

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2.1 安全性

安全性については、収集された 648 例（腎移植 362 例、肝移植 144 例、骨髄移植 124 例、肺移植 8 例、膵移植 10 例）から、計 89 例（注射剤からの切り換え等の調査対象外使用例 83 例、登録違反 4 例等）を除外した 559 例（腎移植 353 例、肝移植 141 例、骨髄移植 48 例、肺移植 7 例、膵移植 10 例）が解析対象とされた。

#### 2.1.1 各移植分野での安全性

##### 2.1.1.1 腎移植

移植後本剤新規投与例（以下「新規移植例」という。）については移植 24 週後までの安全性が検討されている。収集された 256 例から除外例 6 例（登録違反 2 例、対象外使用 2 例、本剤未使用 1 例及び有害事象不明 1 例）を除いた 250 例が安全性解析対象とされ、104 例に 162 件の副作用が認められた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 41.6%（104/250 例）であった。承認時までの副作用発現率（34.3%、12/35 例）は切り換え例での 12 週間の観察期間であり比較は困難であるが、大きく異なるものではないと考えられる。器官別大分類で副作用発現率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」20.8%（52/250 例）、「代謝および栄養障害」8.8%（22/250 例）及び「臨床検査」7.6%（19/250 例）であった。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症 15 件、サイトメガロウイルス感染 13 件、高血圧 11 件、糖尿病 9 件であった。副作用のうち、「使用上の注意」から予測できないものは、腎尿細管壊死 2 件、骨髄機能不全、適応障害、間質性肺疾患、肺水腫、呼吸不全、尿閉、C-反応性蛋白増加、リパーゼ増加、移植腎の合併症、腱断裂、尿路吻合部漏出各 1 件であった。移植 24 週後までに重点調査項目<sup>1)</sup>に該当する副作用が認められたのは、感染症<sup>2)</sup>が 23.6%（59 例）、腎機能障害 6.8%（17 例）、耐糖能障害 5.6%（14 例）、精神神経系障害 3.2%（8 例）、心機能障害 0.8%（2 例）及び膵機能障害 0.4%（1 例）であった。安全性解析除外例 6 例中 1 例に白質脳症の副作用が認められたが、本剤の中止により回復が確認されている。移植 24 週以降も含めた全観察期間（1 年）では、感染症が 25.2%（63 例）見られたが、他の重点調査項目は 24 週後までと変化がなかった。

プログラム経口製剤からの切り換え例（以下「切り換え例」という。）では、収集された 106 例から除外例 3 例（対象外使用 2 例及び登録違反 1 例）を除いた 103 例が安全性解析対象とされ、全観察期間（24 週）において 11 例に 13 件の副作用が認められ、副作用発現率は 10.7%（11/103 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの副作用発現率 34.3%（12/35 例）に比べて高くなることはなかった。器官別大分類で副作用発現率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」4.9%（5/103 例）であった。

<sup>1)</sup> 1) 心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、リンパ腫、精神神経系障害の発現状況、2) 投与量と血中濃度の関係、3) 血中濃度測定頻度、4) 切り換え症例における服薬コンプライアンス改善状況、5) 薬物相互作用発現状況  
<sup>2)</sup> 器官別大分類の感染症に、発熱、上気道の炎症、サイトメガロウイルス検査陽性、等が追加されている。

副作用の内訳は、帯状疱疹、鼻咽頭炎及び倦怠感各 2 件、サイトメガロウイルス性大腸炎、高カリウム血症、感覚鈍麻、潮紅、歯肉腫脹、悪心及び尿蛋白各 1 件であった。いずれも「使用上の注意」から予測できるものであり、転帰は回復又は軽快であった。重点調査項目<sup>1</sup>に該当する副作用が認められたのは、感染症が 4.9% (5/103 例)、腎機能障害及び精神神経系障害が各 1.0% (1/103 例) であった。なお、切り換え例の安全性解析除外例 3 例で、1 例 1 件に免疫抑制剤濃度減少の副作用が認められた。

### 2.1.1.2 肝移植

新規移植例では、除外例は無く収集された 24 例が安全性解析対象とされた。全観察期間 (1 年間) で 9 例に 11 件の副作用が認められ、副作用発現率は 37.5% (9/24 例) であった。器官別大分類で副作用発現率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」20.8% (5/24 例) であった。副作用の内訳は、サイトメガロウイルス血症 3 件、真菌血症、肺炎、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害、糖尿病、味覚異常、腹水、胆管炎<sup>3</sup>及び腎障害各 1 件であった。いずれも「使用上の注意」から予測できるものであり、転帰は回復又は軽快であった。重点調査項目<sup>1</sup>の副作用は、感染症が 25.0% (6/24 例)、腎機能障害、耐糖能障害及びリンパ腫が各 4.2% (1/24 例) 認められた。

切り換え例では、収集された 120 例から除外例 3 例 (対象外使用 2 例及び登録違反 1 例) を除いた 117 例が安全性解析対象とされ、全観察期間 (24 週間) で 13 例に 18 件の副作用が認められた。副作用発現率は 11.1% (13/117 例) であった。器官別大分類で副作用発現率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」各 3.4% (4/117 例) であった。副作用の内訳は、脳出血 2 件、大腸菌性胃腸炎、帯状疱疹、尿路感染、ヘリコバクター胃潰瘍、サイトメガロウイルス血症、意識変容状態、痙攣、構音障害、頭痛、高血圧、悪心、急性胆管炎<sup>3</sup>、肝機能異常、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎及び血尿<sup>3</sup>各 1 件であった。このうち「使用上の注意」から予測できない副作用は、アレルギー性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎各 1 件であった。副作用の転帰は全例で、回復又は軽快であった。重点調査項目<sup>1</sup>の副作用は、感染症が 5.1% (6/117 例)、精神神経系障害が 1.7% (2/117 例) が認められた。なお、切り換え例における安全性解析除外例 3 例で、1 例に 3 件の副作用 (敗血症、血小板数減少及びサイトメガロウイルス血症) が認められ、当該症例は敗血症により死亡に至っている。

### 2.1.1.3 骨髄移植

収集された 124 例から除外例 76 例 (プログラフ注射剤からの切り換え 66 例及びプログラフ製剤前投与不明 10 例) を除いた 48 例が安全性解析対象とされた。16 週間の観察期間に 4 例に 8 件の副作用が認められ、副作用発現率は 8.3% (4/48 例) であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの副作用発現率 86.7% (13/15 例) に比べ高くなることはなかった。器官別大分類で副作用発現率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」4.2% (2/48 例) であった。副作用の内訳は、菌血症、帯状疱疹、感染、サイトメガロウイルス血症、膵炎、ネフローゼ症候群、血中ビリルビン増加及び血中アルカリホス

<sup>3</sup> 重点調査項目では感染症に分類

ファターゼ増加各 1 件であり、いずれも「使用上の注意」から予測できるものであった。副作用の転帰は、血中アルカリホスファターゼ増加は未回復であったが、他は回復又は軽快であった。重点調査項目<sup>1</sup>の副作用は、感染症が 4.2% (2/48 例)、腎機能障害及び膵機能障害が各 2.1% (1/48 例) が認められた。

安全性解析除外例では、プログラフ注射剤から本剤へ切り換えられた症例 66 例中 16 例に 28 件の副作用が認められ、副作用発現率は 24.2% (16/66 例) で、経口製剤から本剤へ切り換えられた症例での副作用発現率 8.3% (4/48 例) より高かった。器官別大分類で副作用の発現率が高かったのは「臨床検査」7.6% (5/66 例) 及び「感染症および寄生虫症」6.1% (4/66 例) であった。主な副作用は、発熱及び血中クレアチニン増加各 2 件で、「使用上の注意」から予測できない副作用は、舌炎及び肝静脈閉塞であったが、転帰は、軽快 (舌炎) 及び死亡 (肝静脈閉塞) であった。また、本剤投与前にプログラフ製剤の投与が確認できなかった 10 例中 1 例に 2 件の副作用が認められた。認められた副作用は肝機能異常及び悪心で、肝機能異常は本剤の投与を減量したが未回復であり、悪心は本剤の継続投与中に軽快した。

#### 2.1.1.4 心移植・肺移植・膵移植・小腸移植

肺移植では、収集された 8 例から除外例 1 例 (プログラフ経口剤未投与) を除いた 7 例が安全性解析対象とされ、24 週間の観察期間に 1 例に 1 件の副作用が認められ、副作用発現率は 14.3% (1/7 例) であった。発現した副作用は頻脈性不整脈であったが、転帰は回復であった。安全性解析除外例で副作用は認められなかった。

膵移植では、除外例は無く、安全性解析対象 10 例において副作用は認められなかった。小腸移植及び心移植については調査期間内に症例の集積はなかった。

#### 2.1.2 安全性に影響を及ぼす因子

要因分析により統計学的な有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。なお、肺及び膵移植に関しては、症例の収集が少なく、要因分析は行われていない。

##### 2.1.2.1 腎移植

新規移植例の安全性解析対象例 250 例について解析が行われた。ただし、本剤からプログラフ経口剤への切り換え後に発現した 7 件の副作用は本集計より除外されている。患者背景因子<sup>4</sup>では、「合併症の有無」別及び「合併症高血圧の有無」別で副作用発現率に有意差が認められ、合併症を有する例で副作用発現率が高かった。合併症を有するものは、一般的に全身状態が悪いと考えられることから、副作用発現率に影響を及ぼしたものと推察された。高血圧は生活習慣病として種々の疾患を内蔵していることが多いと思われることから、副作用発現率に影響を及ぼしたものと考えられた。治療因子<sup>5</sup>では、免疫抑制療法 3 剤療法例で副作用発現率が 16.7% (4/24 例) と低かった。

切り換え例の安全性解析対象例 103 例において、患者背景因子<sup>4</sup>では、いずれの項目にも副作

<sup>4</sup> 性、年齢、体重、原疾患、透析期間、入院・外来の別、合併症の有無、主な合併症の有無、投与開始時肝機能、移植の種類、移植回数、ドナー年齢、ドナー続柄、性 (ドナー→レシピエント)、ABO 血液型適合性、HLA 抗原不適合数、

<sup>5</sup> 移植前本剤投与の有無、移植前本剤投与開始時期、移植前本剤初回一日投与量、移植前本剤初回一日投与回数、移植後本剤初回一日投与量、移植後本剤初回一日投与回数、本剤投与時の服薬コンプライアンス、免疫抑制療法 (2~5 剤療法)

用発現率に有意差は認められなかった。治療因子<sup>6</sup>では、「本剤初回一日投与量」別副作用発現率について、投与量が多い例ほど副作用発現率が高かった。また、「投与開始 14 日後までの本剤平均一日投与量」別についても、投与量が多い例ほど副作用発現率が高かった。

### 2.1.2.2 肝移植

新規移植例の安全性解析対象例数が 24 例と少数のため、因子の分析は実施されなかった。切り換え例の安全性解析において、背景因子検討は移植翌日切り換え例 4 例を除いた 113 例で実施された。なお、移植翌日切り換え例 4 例のうち、副作用が認められたのは 2 例 3 件（脳出血 2 件、高血圧 1 件、転帰はいずれも軽快）であった。

切り換え例の安全性解析対象例 113 例において、患者背景因子<sup>7</sup>では、「合併症あり」例で副作用発現率が 33.3%（8/24 例）と高かった。合併症を有するものは、一般に全身状態が悪と考えられ、このことが副作用発現率に影響を及ぼしたものと推察された。治療因子<sup>6</sup>では、切り換えまでの期間が短い例ほど副作用発現率が高い傾向が認められた。切り換えまでの期間が短い例ほど移植手術の影響で患者状態が回復しきっていないことも要因の一つと考えられた。

### 2.1.2.3 骨髄移植

切り換え例の安全性解析対象例 48 例において患者背景因子<sup>8</sup>及び治療因子<sup>9</sup>を要因項目として層別した解析が実施され、患者背景因子において「合併症あり」例で 25.0%（3/12 例）と高かった。合併症を有するものは、一般に全身状態が悪と考えられ、このことが副作用発現率に影響を及ぼしたものと推察された。

## 2.1.3 投与量と血中トラフ濃度の関係、血中濃度測定頻度

腎移植における新規移植例で本剤投与量の中央値は、移植 2 日前から移植日は 0.143～0.149mg/kg/日、移植 2 日後から移植 2 週間まで 0.139～0.150mg/kg/日で推移しており、血中トラフ濃度は、移植 3 日後に 12.10ng/mL に上昇してピークとなった。移植 4 週後に投与量は 0.116mg/kg/日、血中トラフ濃度は 7.80ng/mL となり、移植 24 週後に投与量は 0.078mg/kg/日、血中トラフ濃度は 5.50ng/mL と徐々に減少した。

肝移植における新規移植例で本剤投与量の中央値は、移植 1 日後で 0.041mg/kg/日、移植 4 週後で 0.097mg/kg/日まで増加し、血中トラフ濃度は、移植 4 週後で 10.60ng/mL とピークとなった。本剤の投与量は移植 12 週後に 0.072mg/kg/日、移植 24 週後に 0.058mg/kg/日と減少し、血中トラフ濃度は移植 12 週後以降約 5～6ng/mL で推移した。

腎移植における切り換え例で本剤投与量の中央値は、投与開始日で、0.065mg/kg/日であり、そ

<sup>6</sup> 切り換えまでの期間（移植から本剤投与までの期間）、切り換え後の本剤投与状況（初回一日投与量、初回一日投与回数、投与 14 日後までの平均一日投与量、切り換え時におけるプログラフ経口製剤と本剤の投与量比）、本剤投与時の服薬コンプライアンス、併用免疫抑制療法の有無

<sup>7</sup> 性、年齢、体重、原疾患、入院・外来の別、合併症の有無、投与開始時腎機能、移植の種類、移植回数、ドナー年齢、ドナー続柄、性（ドナー→レシピエント）、ABO 血液型適合性、HLA 抗原不適合数

<sup>8</sup> 性、年齢、体重、使用理由、原疾患（病期及び MDS の病型）、入院・外来の別、合併症の有無、主な合併症の有無、投与開始時の肝機能及び腎機能、移植の種類（及び骨髄衣装の種類）、移植回数、移植前処置（放射線照射）の有無、移植前処置（薬剤）の有無及び各薬剤の有無、血液型適合性、HLA 適合性（血清学的 typing、DNA typing）

<sup>9</sup> 切り換えまでの期間（移植から本剤投与までの期間）、切り換え後の本剤投与状況（初回一日投与量、初回一日投与回数、切り換え時におけるプログラフ経口剤と本剤の投与量比）、本剤投与時の服薬コンプライアンス、併用免疫抑制療法の有無

の後も投与 24 週後まで、0.059~0.064mg/kg/日と観察期間中ほぼ一定で推移した。本剤投与時の血中トラフ濃度は、投与 1 週後は 5.20ng/mL、2 週後は 6.95ng/mL でばらつきが認められたが、投与 4 週後以降は安定し、約 4.5ng/mL 前後で推移した。

肝移植における切り換え例で本剤投与量の中央値は、投与開始日で 0.034mg/kg/日であり、その後も投与 24 週後まで 0.035mg/kg/日前後で安定して推移した。血中トラフ濃度は、プログラフ経口製剤最終投与時点で 3.60ng/mL であり、本剤投与 1 週後は 3.50ng/mL、2 週後は 3.70ng/mL であった。その後、投与 24 週後まで、約 3~4ng/mL で推移した。

骨髄移植における切り換え例で本剤投与量の中央値は、投与開始日は 0.025mg/kg/日であり、その後も投与 16 週後まで 0.022mg/kg/日前後で安定して推移した。血中トラフ濃度は、プログラフ経口製剤最終投与時点で 4.60ng/mL であったが、本剤切り換え 1 週後で 2.90ng/mL まで低下し、2 週後から 16 週後は 2.65~3.50ng/mL で安定して推移した。肺移植、脾移植においては症例が少なく十分な検討は行われていない。

また、血中濃度測定頻度については、どの領域においても本剤投与開始早期より血中濃度測定が実施され、その後も定期的に測定されており、問題となる点は認められなかった。

#### 2.1.4 切り換え症例における服薬コンプライアンス

服薬コンプライアンスが 90%以上である例数は、腎移植では本剤及びプログラフ経口製剤で同数 (98.1%、101/103 例) であり、肝移植では本剤 (96.5%、109/113 例) がプログラフ経口製剤 (84.1%、95/113 例) よりも改善され、骨髄移植では本剤 (100%、48/48 例) とプログラフ経口製剤 (95.8%、46/48 例) とでほぼ同等であった。また、肺移植及び脾移植においては、プログラフ経口製剤及び本剤ともに全例で 90%以上であった。以上のように、本剤の服薬コンプライアンスに問題は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

### 2.2.1 腎移植

新規移植例の有効性解析対象例は、安全性解析対象例から primary non function 1 例を除外した 249 例である。 Kaplan-Meier 法により算出した移植 24 週後時点の累積生存率及び累積生着率はいずれも 98.2%、累積拒絶反応発現率は 16.1%であった。新規移植例における移植 24 週後までの死亡例は 4 例であり、機能廃絶 4 例はいずれも死亡による機能廃絶例であった。新規移植例の有効性解析対象 249 例において、患者背景因子<sup>4</sup>及び治療因子<sup>10</sup>を要因項目として、「累積拒絶反応発現率」に影響を及ぼす要因の検討が実施された。24 週観察期間において 38 例に 48 件の拒絶反応が認められ、累積拒絶反応発現率は 16.1%であった。要因検討で有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

患者背景因子では、「遺伝性疾患・先天性代謝異常」の有無で有意差が認められたが、原疾患として遺伝性疾患・先天性代謝異常を有する症例の累積拒絶反応発現率は 0%であった。「合併症の

<sup>10</sup> 移植前本剤初回一日投与量、移植後本剤初回一日投与量、服薬コンプライアンス、免疫抑制療法

有無」及び「糖尿病の有無」別において、いずれも合併症を有する症例で累積拒絶反応発現率が高かった。合併症を有する患者は、一般に全身状態が悪く感染症を合併することが多いと考えられ、感染症治療のために免疫抑制療法が低くコントロールされることで累積拒絶反応発現率に影響を及ぼしたものと推察された。また、糖尿病は生活習慣病として合併率も高く、種々の疾患を内蔵していることが多いことから、累積拒絶反応発現率に影響を及ぼしたものと考えられた。「移植状況」別では、非血縁例の累積拒絶反応発現率は 23.9%と血縁例の 10.0%と比べて高かった。「ドナー続柄」に関して「年齢」、「透析期間」、「ABO 血液型適合性」及び「HLA 抗原不適合数」で有意差が認められた。非血縁ドナーは血縁ドナーに比べ、患者の年齢層が高く、透析期間も長い傾向にあり、また ABO 血液型適合性の不適合例数、HLA 抗原不適合数も多い傾向にあり、このことが累積拒絶反応発現率に影響を及ぼしたものと推察された。「組織適合性」別では、HLA 抗原不適合数が少ないほど累積拒絶反応発現率も低い傾向がみられた。「HLA 抗原不適合数」が少ないほど拒絶反応発現率が低い傾向は、一般的に知られているところであり、本調査でも同様の傾向がみられた。治療因子では、5 剤療法で累積拒絶反応発現率が 41.2%と高かった。「免疫抑制療法」に関して更なる要因分析を行ったところ、5 剤療法が用いられた症例における ABO 血液型不適合が 52.9%と高かった。このことが、5 剤療法が用いられた症例群での累積拒絶反応発現率に影響を及ぼしたものと考えられた。

切り換え例に有効性解析除外例は無く、有効性解析対象症例 103 例における本剤投与開始 24 週後時点のカプランマイヤー法により算出された累積生存率及び累積生着率は 99.0%、累積拒絶反応発現率は 1.1%であった。死亡例は 1 例であり、機能廃絶症例も死亡例のみであった。本剤投与期間中の拒絶反応発現例は 2 例であった（1 例では投与 24 週以降に発現）。切り換え症例の有効性に影響を及ぼす要因の検討は、有効性評価対象のイベント発現が少数例であったため実施されなかった。

### 2.2.2 肝移植

新規移植例に有効性解析除外例は無く、有効性解析対象 24 例における移植 1 年後時点でカプランマイヤー法により算出された累積生存率及び累積生着率は、いずれも 94.1%、累積拒絶反応発現率は 20.8%であった。新規移植例における観察期間中の死亡は 1 例であった。また、新規移植例における観察期間中の機能廃絶症例は、肝動脈閉塞による 1 例であった。当該症例は機能廃絶日に死亡した例（上記死亡例と同一例）である。有効性に影響を及ぼす要因の検討は、有効性評価対象のイベント発現が少数例であったため実施されなかった。

切り換え例にも有効性解析除外例は無く、有効性解析対象 117 例における本剤投与開始 24 週後時点のカプランマイヤー法により算出された累積生存率及び累積生着率は 100%、累積拒絶反応発現率は 2.6%であった。有効性に影響を及ぼす要因の検討は、有効性評価対象のイベント発現が少数例であったため実施されなかった。

### 2.2.3 骨髄移植

切り換え例に有効性解析除外例は無く、有効性解析対象 48 例における本剤投与開始 16 週後時点の有効性がカプランマイヤー法により検討され、本剤投与開始 16 週後時点の累積生存率は 100%であった。累積骨髄機能回復率は、有効性解析対象例で本剤への切り換え時点までに骨髄機

能が回復していたため算出されなかった。本剤投与開始 16 週後時点の累積原疾患再発率は 7.5%、累積拒絶反応発現率は 0%、累積急性 GVHD 発現率は 2.2%、累積慢性 GVHD 発現率は 17.5%であった。切り換え例 48 例について、患者背景因子<sup>8</sup>、治療因子<sup>11</sup>を要因項目として、「累積慢性 GVHD 発現率」に影響を及ぼす要因の検討が実施された。検討された因子で慢性 GVHD 発現率解析対象症例 48 例において有意差が認められたものはなかった。

#### 2.2.4 肺移植・膵移植

肺移植領域に有効性解析除外例は無く、有効性解析対象 7 例の有効性は、本剤投与開始 24 週後時点又は中止時点で拒絶反応の発現は認められず、全例生存しており、移植肺も生着していた。

膵移植領域に有効性解析除外例は無く、有効性解析対象 10 例の有効性は、本剤投与開始 24 週後時点で全例生存しており、膵腎同時移植症例の 8 例においては移植膵及び移植腎が、腎移植後膵移植症例の 2 例においては移植膵が全例で生着していた。観察期間中、10 例中 2 例に軽度の急性拒絶反応の発現が 2 件認められたが、いずれも消失・軽快した。本剤投与開始時にインスリン離脱をしていた 7 例はインスリン離脱が継続していた。また、本剤投与開始時にインスリン離脱していなかった 3 例では、本調査観察期間中にはいずれの症例もインスリンを離脱していなかった。有効性に影響を及ぼす要因の検討は、いずれの領域についても有効性評価対象のイベント発現が少数例であったため実施されなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

#### 2-3 特別な背景を有する患者

特定使用成績調査における小児、高齢者、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者において得られた結果は、以下のとおりである。なお、肝移植の切り換え例においては、切り換え例の安全性解析対象例 117 例のうち、移植翌日切り換え例 4 例を除いた 113 例における小児、高齢者及び腎機能障害を有する患者での安全性の成績を示した。また、妊娠・出産・授乳が確認された症例はなかった。

**小児（15 歳未満）：**腎移植の新規移植例において小児の収集はなく、切り換え例において 9 例が収集されたが、副作用は認められなかった。肝移植の新規移植例において小児の収集はなく、切り換え例において 26 例が収集された。副作用は 3 例で認められ副作用発現率は 11.5% (3/26 例)であった。副作用発現症例のうち 1 例に意識変容状態、痙攣及び頭痛各 1 件の重篤な副作用が認められたが、いずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であり、転帰は回復であった。残りの 2 例には重篤でないアレルギー性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎が各 1 件認められた。小児と成人（15 歳以上 65 歳未満）で副作用発現率に有意な差は認められなかった。骨髄移植の切り換え例において 2 例が収集されたが、副作用は認められなかった。肺移植領域及び膵移植領域において小児の収集はなかった。

**高齢者（65 歳以上）：**腎移植の新規移植例において 18 例を収集し、7 例に副作用が認められた。このうち重篤なものは心内膜炎、サイトメガロウイルス血症、腱断裂、耐糖能障害、感染性腸炎、

<sup>11</sup> 切り換えまでの期間（移植日から本剤投与までの期間）、本剤初回一日投与量



移植腎の合併症及びエンテロバクター性敗血症の 5 例 7 件で、心内膜炎の 1 例は本剤の投与を中止したものの、本事象により死亡に至った。また、臍断裂は未回復であった。サイトメガロウイルス血症、耐糖能障害は本剤の投与継続中に回復/軽快した。移植腎の合併症及びエンテロバクター性敗血症は本剤の減量後に回復/軽快した。感染性腸炎に関しては、トラフ濃度が高いため本剤が休薬され、その後回復、回復と同時に本剤の投与も再開された。非重篤と判断されたサイトメガロウイルス検査陽性は 1 例に 2 回認められたが、いずれも回復を確認している。高齢者（65 歳以上）と成人（15 歳以上 65 歳未満）の副作用発現率を比較したところ、副作用発現率に有意差は認められず、高齢者に発現した副作用にも特徴は認められず、重点調査項目別においても有意差は認められなかった。なお、切り換え例で 7 例が収集されたが、副作用は認められなかった。肝移植の新規移植例で 2 例が収集され、各 1 件の副作用（味覚異常及び糖尿病）が認められたがいずれも重篤ではなく、本剤の中止により軽快した。切り換え例で 6 例が収集されたが副作用は認められなかった。骨髄移植の切り換え例で 3 例が収集され、1 例に副作用としてネフローゼ症候群（合併症の悪化）が認められたが、本剤を中止し、対症療法により発現 14 日後に軽快した。肺移植領域及び膵移植領域において高齢者の収集はなかった。

**肝機能障害を有する患者：**腎移植の新規移植例において肝機能障害を有する安全性解析対象例 1 例に副作用が 2 件認められた。内訳は創部膿瘍及びサイトメガロウイルス感染各 1 件であり、いずれも重篤な副作用であったが、本剤の減量及び対症療法によりいずれも回復した。なお、切り換え例 5 例において副作用は認められなかった。骨髄移植の切り換え例において本剤投与開始時に肝機能障害を有する症例 15 例が収集された。投与開始時の肝機能は中等度障害が 2 例、軽度障害が 13 例であった。副作用は 1 例で 3 件が認められ、带状疱疹、感染及び膵炎各 1 件であった。肺移植領域及び膵移植領域において肝機能障害を有する症例の収集はなかった。

**腎機能障害を有する患者：**肝移植の新規移植例において、本剤投与開始時に腎機能障害を有する 4 例が収集された。投与開始時の腎機能はいずれも軽度障害であった。腎機能障害を有する症例に認められた副作用は 1 例 1 件（腎障害）のみであり、本剤の中止により軽快した。肝移植の切り換え例において、本剤投与開始時に腎機能障害を有する 16 例が収集された。投与開始時の腎機能は軽度障害が 14 例、中等度障害が 2 例であった。腎機能障害を有する症例に認められた副作用は 1 例 1 件（大腸菌性胃腸炎）のみであり、本剤投与開始時の腎機能障害の有無で、副作用発現率に有意差は認められなかった。骨髄移植の切り換え例において、本剤投与開始時に腎機能障害を有する 11 例が収集された。投与開始時の腎機能はいずれも軽度障害であった。副作用は 2 例 3 件が認められ、菌血症、サイトメガロウイルス血症及びネフローゼ症候群各 1 件であった。肺移植領域及び膵移植領域において腎機能障害を有する症例の収集はなかった。

機構は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された副作用は、合計 179 例 273 件であった。腎移植において 130 例 191 件、肝移植において 20 例 29 件、骨髄移植において 26 例 50 件、心移植において 1 例 1 件、肺移植において 2 例 2 件であった。これらの症例の情報源は、腎移植において特定使用成績調査 89 例 125 件、自発報告 41 例 66 件、肝移植において、特定使用成績調査 19

例 28 件、自発報告 1 例 1 件、骨髄移植において、特定使用成績調査 21 例 35 件、自発報告 5 例 15 件、心移植において自発報告 2 例 2 件及び肺移植において特定使用成績調査 2 例 2 件であった。

主な副作用は、腎移植においてはサイトメガロウイルス感染 25 件、サイトメガロウイルス血症 16 件、サイトメガロウイルス検査陽性 14 件及び糖尿病 13 件、肝移植においてはサイトメガロウイルス血症 6 件並びに感染、脳出血及び胆管炎各 2 件、骨髄移植においては带状疱疹、敗血症及び薬物相互作用各 3 件、心移植においては高血糖 1 件、並びに肺移植においては感染性胸水及び頻脈性不整脈各 1 件であった。

再審査期間後の報告となった症例も含め再審査期間中に得られた「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は腎移植において 18 例 33 件、肝移植において 2 例 2 件、骨髄移植において 6 例 6 件、脾移植において 1 例 1 件及び移植領域不明症例において 1 例 1 件であった。主な副作用は、腎移植においては低ナトリウム血症、下痢、腎尿細管壊死、薬物相互作用及び薬物濃度減少各 2 件等、肝移植においては間質性肺疾患及び血小板数減少各 1 件、骨髄移植においては再発急性骨髄性白血病 2 件等、脾移植においては自然流産 1 件並びに移植領域不明症例においては臍断裂 1 件であった。これらのうち、全移植領域で合計 2 件以上の発現があった副作用は、再発急性骨髄性白血病、低ナトリウム血症、間質性肺疾患、下痢、悪心、腎尿細管壊死、薬物相互作用、血圧低下、薬物濃度減少及び臍断裂であった。転帰については、腎移植で不明の 4 件を除く 29 件中、25 件が回復又は軽快であり、未回復が 1 件、死亡が 3 件（間質性肺疾患、肺水腫及び呼吸不全）であった。肝移植においては、転帰死亡（血小板数減少）1 件、軽快（間質性肺疾患）が 1 件であった。骨髄移植においては、転帰不明の 1 件を除く 5 件中、回復又は軽快が 2 件、死亡が 3 件（再発急性骨髄性白血病 2 件及び肝静脈閉塞 1 件）であった。脾移植における自然流産 1 件及び移植領域不明症例における臍断裂 1 件については転帰不明であった。

死亡例で報告された予測できない副作用は、腎移植においては間質性肺疾患、肺水腫及び呼吸不全各 1 件（間質性肺疾患及び呼吸不全は同一症例）、肝移植においては血小板数減少 1 件、骨髄移植においては再発急性骨髄性白血病 2 件及び肝静脈閉塞 1 件であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

間質性肺疾患及び呼吸不全により死亡した症例については、本剤との関連性は否定できないが、間質性肺疾患については心不全から低酸素血症となり、人工呼吸器管理からの高濃度酸素による肺障害の可能性が大きいと考えられた。呼吸不全は間質性肺疾患に続発した事象と考えられた。肺水腫については、本剤との関連性は否定できないが、先行して発現している拒絶反応の影響も考えられた。血小板数減少については、本剤投与後に発現し、死亡に至っていることから本剤の関連性は否定できないが、術前より状態が悪い患者であり、敗血症等の全身状態の悪化により死亡した可能性が考えられた。再発急性骨髄性白血病については、2 件とも本剤の免疫抑制作用の関与も否定できないが、原疾患の自然経過の可能性も考えられた。肝静脈閉塞については、本剤との関連性は否定できないが、移植前処置の全身放射線照射や化学療法の影響も考えられた。死亡に至った副作用については、本剤以外の要因が存在し、本剤との関連性が不明確であるが、今後とも同様の報告に留意する、と申請者は説明した。

また、脾移植 1 例において発現した自然流産と本剤との関連性について、本剤投与中の妊娠 9 週に発生しているものの情報不足により評価困難であるが、本症例では本剤の投与がその後も継続され、自然流産の翌年に帝王切開にて正常児を出産している。妊娠・出産に関しても、今後と

も同様の報告に留意していく、と申請者は説明した。

「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は腎移植において 123 例 160 件、肝移植において 19 例 27 件、骨髄移植において 24 例 44 件、心移植において 1 例 1 件、肺移植において 2 例 2 件及び移植領域不明症例において 1 例 1 件であった。主な器官別大分類の副作用は、腎移植において「感染症および寄生虫症」90 件、「臨床検査」20 件、「代謝および栄養障害」17 件及び「腎および尿路障害」15 件、肝移植において「感染症および寄生虫症」14 件及び「神経系障害」6 件、骨髄移植において「感染症および寄生虫症」22 件並びに「神経系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」各 5 件、心移植において「代謝および栄養障害」1 件、肺移植において「感染症および寄生虫症」及び「心臓障害」各 1 件並びに移植領域不明症例において「胃腸障害」1 件であった。主な副作用は、腎移植において、サイトメガロウイルス感染 25 件、サイトメガロウイルス血症 16 件、サイトメガロウイルス検査陽性 14 件及び糖尿病 13 件、肝移植において、サイトメガロウイルス血症 6 件並びに感染、脳出血及び胆管炎各 2 件、骨髄移植において、帯状疱疹、敗血症及び薬物相互作用各 3 件、心移植において高血糖 1 件、肺移植において感染性胸水及び頻脈性不整脈各 1 件並びに移植領域不明症例において、麻痺性イレウス 1 件であった。副作用の転帰については、転帰不明を除き、転帰が回復又は軽快の件数は、腎移植では 132 件中 123 件 (93.2%)、肝移植では 25 件中 24 件 (96.0%) 及び骨髄移植では 40 件中 34 件 (85.0%) で、肺移植 2 件及び移植領域不明症例 1 件は全例が回復又は軽快しており、いずれの移植領域においても 8 割以上の副作用が回復又は軽快していた。

死亡例で報告された予測できる副作用は、腎移植では、心内膜炎及び血栓性微小血管症各 1 件、肝移植では、敗血症 1 件、骨髄移植では、肝膿瘍、敗血症及び発熱性好中球減少症各 1 件であった。これらの副作用は、既に添付文書の「警告」欄に「重篤な副作用（感染症、血栓性微小血管障害等）により、致死的な経過をたどることがある」旨の注意喚起が行われていると申請者は説明した。

なお、再審査期間終了後の平成 24 年 1 月に、再審査期間及び終了以降の肝機能障害及び黄疸の国内症例の集積を踏まえ、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」が追記された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に、本剤と「使用上の注意」の「相互作用」の項に記載のない薬剤との相互作用が疑われる副作用症例として 5 件が収集され、これらについて申請者は以下のように説明した。

1) イトラコナゾールと本剤を併用し、約 2 カ月後に本剤血中濃度が低下し、その後回復した。本剤とイトラコナゾール併用から約 2 カ月後に本剤血中濃度が低下しているため、相互作用の可能性は低いと考えられた。

2) オセルタミビルリン酸塩及びレボフロキサシンと本剤の併用により本剤血中濃度が上昇した。オセルタミビルリン酸塩併用後に本剤血中濃度が上昇し、オセルタミビルリン酸塩中止後に本剤血中濃度は安定していることから、本剤とオセルタミビルリン酸塩の相互作用は否定できず、また、オセルタミビルリン酸塩と同時期に投与・中止したレボフロキサシンとの相互作用も考えら

れたが、本剤血中濃度上昇による有害事象の発現はなかった。

3) フルボキサミンマレイン酸塩と本剤を併用して、本剤 AUC が上昇したとの報告であったが、詳細が不明であり評価は困難と考えられた。本剤 AUC 上昇による有害事象の発現はなかった。

4) カモスタットメシル酸塩と本剤の併用により本剤の血中濃度が低下した。本剤増量及びカルモスタットメシル酸塩中止後に回復した。その後本剤の投与量の増減を繰り返したが、プログラムに変更された。カモスタットメシル酸塩の再開によりタクロリムス血中濃度が上昇し、カモスタットメシル酸塩中止後、タクロリムス血中濃度は安定した。本剤とカモスタットメシル酸塩の相互作用は否定できないものの、本剤のトラフコントロールが適切でなかった可能性が考えられた。

5) オルメサルタンメドキシミル及びアゼルニジピン（オルメサルタン合剤）と本剤の併用により本剤の血中濃度が上昇した。併用後に本剤血中濃度上昇が発現していることより、薬物相互作用の可能性は否定できないが、本剤休薬前に本剤の血中濃度は低下を始めていることより、薬物相互作用以外の要因による一過性の上昇であった可能性も考えられた。

再審査期間終了日以降、平成 26 年 6 月 30 日までに本剤と他の薬剤及び食物との相互作用が疑われる副作用症例として、スピロラクトン（本剤血中濃度の低下）、ペルジピン、エベロリムス、アミオダロン、グレープフルーツジュース及びブロナンセリン各 1 例の計 6 例 6 件が報告された。これらのうちペルジピン、アミオダロン、グレープフルーツジュースについては、「使用上の注意」の「相互作用」の項に記載済みであり、記載のない薬剤について、以下に示した。

1) スピロラクトンと本剤の併用により年齢・性別不明の患者において、本剤の血中濃度が低下したとの報告であったが、詳細は不明である。なお、本剤とスピロラクトンの併用は禁忌に該当するが、有害事象の発現は報告されなかった。

2) エベロリムスと本剤を、年齢・性別不明の腎移植患者に併用したところ、エベロリムスの血中濃度が安定しなかった。エベロリムスを増量したところタクロリムス血中濃度もコントロールできなくなり、本剤をシクロスポリンに替えたところエベロリムスの血中濃度が安定したとの報告であった。本剤血中濃度に関する情報等の詳細が不明であり、評価は困難である。

3) ブロナンセリンを、本剤 1.5mg1 日 2 回、ミコフェノール酸モフェチル及びメチルプレドニゾロンを併用中の 50 歳代女性腎移植患者の妄想性障害に対して投与したところ、本剤の血中濃度が上昇したとの報告であったが、本剤血中濃度に関する情報等の詳細が不明であり評価は困難である。なお本剤血中濃度上昇に伴う有害事象の発現は無かった。

いずれも情報不足であり、本剤との因果関係も明確でないため現時点での対応は不要と考えるが、今後の発現状況に留意する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 5. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に、本邦において本剤の回収措置（クラス II）が取られた。欧州工場にて実施した Advagraf（本剤の欧州販売名）0.5mg カプセル安定性試験 18 カ月の溶出性試験において、平均溶出率の規格値からの逸脱を認めたため、平成 23 年 10 月 19 日より本邦において当該ロットの自主回収を行い、欧州においても同様の措置を行った。溶出性が高値を示した原因については特定

されていないが、当該ロットに関する安定性試験の 6、9 及び 12 カ月の溶出性においては適合であり、経時的な溶出性の変化は認められていない。溶出性亢進により、薬物動態に変化が生じる可能性が考えられるが、本剤は血中濃度をモニタリングしながら投与量が調節される薬剤であり、また、ロット特異的な副作用の発生の報告は認められなかった。

その他、国外でとられた重大な措置 9 件について申請者は以下のように説明した。

1) 平成 20 年の欧州医薬品庁 (EMA) /医薬品委員会 (CHMP) の月間報告にて、本剤、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 及びシロリムスによる治療を受けた患者において BK ウイルス関連腎症及び JC ウイルス関連進行性多巣性白質脳症 (PML) が報告されたことに関連して、新たな警告の記載を勧告した。本邦でも、BK ウイルス関連腎症、PML の発現症例が集積されたため、平成 21 年 9 月に添付文書改訂を行い、「重大な副作用」の項に「進行性多巣性白質脳症 (PML)」と「BK ウイルス腎症」が追記された。

2) 平成 20 年に EMA より Advagraf (タクロリムス製剤の欧米での販売名) と Prograf の取り違いによる投薬過誤に対する指示が出され、また同内容の指示が英国医薬品庁 (MHRA) より発出された。その後も海外において投薬過誤に対する注意喚起とともに警告、使用上の注意、副作用、相互作用等の追加記載がなされた。既に本邦においては、グラセプターカプセルとプログラフカプセルとの薬剤の取り違い防止の観点から注意喚起を実施していることから、対応は必要ないと考えた。同時に実施された海外における添付文書の改訂に関して、可逆性後白質脳症症候群について平成 22 年 4 月に本邦添付文書の改訂を行った。

3) 平成 21 年に米国において Prograf の添付文書が改訂された。追記された内容のうち、神経毒性及び潜伏ウイルス感染については、本邦の添付文書中の「警告」及び「重大な副作用」の項に中枢神経系障害及び感染症として記載していることから、対応は不要と考えた。プログラフと MMF 併用投与群の死亡率がシクロスポリンと MMF 併用投与群に比し高いとする報告については、統計解析により両群間に差がないこと等が示されたことから、対応は不要と考えた。

4) 平成 21 年 4 月に欧州において、Advagraf 用量追加が承認され、製品概要 (SPC) が改訂されたが、本邦においては既に添付文書に記載済みの内容であったことから、対応は必要ないと考えた。

5) 平成 21 年に韓国において Advagraf 及び Prograf の添付文書が改訂され、本剤はラクトースを含有するため、ガラクトース不耐性等の遺伝子疾患を有する患者には使用すべきでない旨が追記された。現段階では情報が不十分のため評価は困難であり、本邦において対応は必要ないと考えたが、今後も関連情報に留意する。

6) 平成 22 年 2 月に MHRA の Drug Safety Update にて、Modigraf (経口液剤用タクロリムス顆粒) 使用に関する注意喚起がなされたが、本邦においては、既に添付文書で剤型変更による血中濃度の変化について注意深くモニタリングするよう、十分な注意喚起を行っていることから、対応は必要ないと考えた。

7) 平成 23 年にカナダにおいて Advagraf 及び Prograf の添付文書が改訂され「赤芽球癆」が追記された。その後、米国等の添付文書、欧州 SPC への追記及びそれに伴う関連文書の改訂が行われた。「赤芽球癆」については、CCSI<sup>12</sup>の改訂に伴い平成 23 年 3 月に本邦の添付文書に記載済み

---

<sup>12</sup> Company Core Safety Information、「企業中核安全性情報」

であり、対応は必要ないと考えた。また、ニュージーランド等にて「赤芽球癆」の他に副作用の追記等の使用上の注意の改訂がされたが、その他の副作用についても、既に本邦の添付文書に記載済みであることから対応は必要ないと考えた。

8) 平成 23 年ニュージーランド及び米国において Prograf の添付文書が改訂され、副作用の項に「無顆粒球症」及び「溶血性貧血」が追記された。その後、オーストラリアの添付文書、欧州 SPC にも追記された。本改訂内容は、CCSI 改訂に伴うものであり、本邦においても平成 24 年 1 月に「重大な副作用」の項に「無顆粒球症」及び「溶血性貧血」を追記した。

9) 平成 24 年に Prograf の米国添付文書に CYP3A4 の阻害剤としてボセプレビル、テラプレビル、アミオダロンが追記され、テラプレビルとの併用時に本剤血中濃度が上昇した結果が追記された。この改訂は、CCSI 改訂に伴うものであり、本邦でも発売されているテラプレビル及びアミオダロンについては平成 24 年 6 月に本邦の添付文書に追記した。

再審査期間終了以降、平成 26 年 6 月 30 日までに国外でとられた安全性に関する重大な措置についての追加報告を申請者は以下のように説明した。

追加報告 1) ~4) は、上記措置報告 1、2、8、9 の追加報告で国内添付文書に記載済みであること等から対応の必要はないと考えた。

追加報告 5) 平成 24 年にフランス規制当局 (ANSM) が医療専門家に対して、タクロリムスとグレープフルーツジュースの薬物相互作用について注意喚起したという内容であった。国内においては、既に添付文書の相互作用欄にてグレープフルーツジュースとの併用に関する注意喚起を行っていることから、対応は必要ないと考えた。

追加報告 6) 平成 24 年に韓国にて Prograf、Advagraf 添付文書改訂が承認され、Warning の項に消化管穿孔が追記されたという内容であった。本改訂は、CCSI ver.10 改訂に伴うものである。消化管穿孔については、後述する QT 延長/ Torsades de Pointes (TdP) とともに平成 24 年 10 月 26 日に機構と相談した結果、タクロリムスとの関連性が明確と考えられる症例の集積がないことから同年 12 月 19 日に追記不要との判断に至った。

追加報告 7) 平成 25 年に韓国添付文書の Adverse reaction の項に Domestic adverse reaction cases が新設され、Advagraf、Prograf カプセル剤については四肢痛、赤芽球癆、胃食道逆流が、Prograf 注射剤については四肢痛、胃食道逆流が記載されたという内容であった。ただし、事象と薬剤との因果関係が確立されたとの意味は含まないと記載されている。四肢痛及び赤芽球癆についてはそれぞれ国内添付文書の副作用の項にて、それぞれ疼痛及び赤芽球癆として記載済みである。胃食道逆流については、国内添付文書には未記載であるが、今回の内容は「事象と薬剤との因果関係が確立されたとの意味は含まない」であること、並びに、国内にて集積された症例においては併用薬や患者素因等の交絡因子を有し本剤との因果関係が明確ではないことから、対応は必要ないと考えた。

追加報告 8) 平成 25 年にタイにて Prograf 添付文書が改訂され、運転時、機械操作時の注意、生ワクチンとの併用、セント・ジョーンズ・ワートとの併用注意、消化管穿孔、QT 延長/ TdP、medication error、感染症に関する注意、ciclosporin 使用時の注意が追記されたという内容であった。本改訂は、CCSI ver.10、11 改訂、Company Core Data Sheet (CCDS) ver.1 新規作成に伴うものである。その後、平成 25 年には韓国、米国、台湾、欧州の添付文書にて、平成 26 年にはインド、カナダ、香港の添付文書にて消化管穿孔、QT 延長/ TdP に関する注意喚起及び運転時、機械操作時

の注意の追記を主とした改訂がなされた。消化管穿孔、QT 延長/TdP については、前述したとおり平成 24 年 10 月 26 日に機構と相談した結果、タクロリムスとの関連性が明確と考えられる症例の集積がないことから同年 12 月 19 日に追記不要との判断に至った。また、運転時、機械操作時の注意については平成 25 年 6 月 11 日に機構と相談を行った結果、同年 11 月 8 日に追記不要との判断に至った。

追加報告 9) 平成 25 年に米国にて Astagraf XL (タクロリムス徐放性カプセル) が腎移植における拒絶反応の抑制を適応症として承認を取得し、添付文書の Box warning に「移植に精通した医師が、十分な施設および患者管理下で使用する」、「感染に対する感受性上昇、リンパ腫及び皮膚がん等の悪性腫瘍発生の可能性がある」及び「女性の肝移植患者における死亡率の上昇が臨床試験で認められているため、肝移植に対する使用は推奨されない」旨の三点の内容が記載されたという内容であった。先の二点については、既に国内で注意喚起を実施している内容であり、女性の肝移植患者における死亡率の上昇については、国内で新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 6. 研究報告

本剤の安全性に関する 6 報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

1) 腎移植患者 22 例を対象に、本剤に TII<sup>13</sup>を併用した場合の本剤血中濃度への影響について検討したプロスペクティブパイロット研究の結果、TII の併用により全例で本剤血中濃度の上昇が認められた<sup>14</sup>。TII は国内未発売の医薬品であることから、新たな措置はとらないが、今後も同様の情報に留意する。

2) 腎移植患者を対象に、シクロスポリン群、タクロリムス群、シクロスポリンからタクロリムスに変更した群での慢性下痢発現率を比較し、下痢の発現率については、異なる CYP3A5 遺伝子型について解析した結果、特定の遺伝子型の慢性下痢発現率が高かった<sup>15</sup>。本研究では患者背景や本剤投与量等の情報が不足しており、また併用薬の MMF の影響も考えられることから、評価は困難である。下痢については、既に添付文書の「その他の副作用」の項に記載されており、新たな対応は不要と考える。

3) 成人フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ白血病 (ALL) に対する第一寛解期での血縁者間移植において、本剤による GVHD 予防が ALL 再発の有意なリスク因子のひとつとして示された<sup>16</sup>。具体的なリスク比、比較対象、群構成、統計学的手法等が不明のため評価は困難であるが、本剤の骨髄移植における使用では、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしない旨を「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載済みであり、新たな対応は不要と考える。

4) 生着 1 年以上の生体腎移植 118 例において、画像解析にて慢性移植腎機能低下に関連するとされる移植腎間質の線維増生 (IF) を測定することにより、関連因子と移植腎機能との相関性を

<sup>13</sup> Tripterygium wilfordii Hook F 含有製剤 (生薬名:雷公藤)

<sup>14</sup> Wen J., et al., Transplantation Proceedings, 40(10),3679, 2008

<sup>15</sup> Wen J., et al., 14<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation, Abstr. P-733, 2009

<sup>16</sup> 渡邊慶介, et al., 日本臨床腫瘍学会学術集会(8), 2010

検討した結果、CYP3A5 酵素欠損のある患者では、本剤血中濃度高濃度群の移植後 1 年 IF 増加率が高値であった<sup>17</sup>。CYP3A5 酵素欠損のある患者において本剤の血中濃度が上昇し、腎の線維増生から慢性移植腎機能低下につながる可能性を示唆しているが、本剤との因果関係に関する情報が十分ではない。本剤の血中濃度の上昇に対しては、「用法・用量」の項に「患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベルの血中濃度を参考にして投与量を調節すること」と記載済みであり、腎障害の発現に対しても、「使用上の注意」に記載して注意喚起を図っているため、新たな対応は不要と考える。

5) ラットにシクロスポリンまたは本剤を投与すると有意な骨減少が誘発された<sup>18</sup>。これまでも動物試験で本剤が骨量低下を誘発したという報告はあるが、臨床において本剤はステロイドとの併用療法が一般的であり、本剤が骨量低下に与える影響については明らかではない。今回の実験でも、用いられた免疫抑制剤の経口投与量は臨床で使用される経口投与量の 10 倍を超える高用量であることを考慮すると、本剤が臨床において骨粗鬆症を誘発する可能性について判断することは困難であり、新たな対応は不要と考える。

6) 免疫抑制法を要する移植例においては、通常より高率に悪性腫瘍が発生し、特に長期成績が向上している腎移植においても重要な問題である<sup>19</sup>との報告があった。免疫抑制療法下での悪性腫瘍発現リスクについては、重要な基本的注意に「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」、また、重大な副作用に「リンパ腫等の悪性腫瘍」を記載済みである。なお、現在の添付文書記載における悪性腫瘍の発現率は、製造販売後調査から算出したものであるが、最長 5 年間の観察期間であり、5 年を超える症例での悪性腫瘍発現率は不明である。現時点では特別な対応は行わず、今後も同様の情報収集に努め、その結果を以て適切に対応する所存である。

再審査期間終了日以降、平成 26 年 6 月 30 日までに当局へ報告した研究報告は、タクロリムス製剤の安全性に関するものが 3 報（結核のリスク因子であること、悪性腫瘍のリスク因子であること、重度非感染性下痢の発現率が高いこと）である。いずれも本剤とは特定されていない内容であり、また、既に「使用上の注意」に記載済みであるか、あるいはタクロリムス製剤との関連が明確でないことから、新たな対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上

<sup>17</sup> 三浦喜子, et al., 日本泌尿器科学会雑誌, 101(2), 220, 2010 / 日本泌尿器科学会総会(98);2010.

<sup>18</sup> 若林広行, et al., 応用薬理, 2010, 78(5,6), 138/応用薬理シンポジウム(12), 2010

<sup>19</sup> 木村恭祐, et al., 日本移植学会総会 (47), 2011