

衛研発 第 3043 号
平成 12 年 10 月 26 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名 プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg、同 5mg、プログラフ注射液 5mg

一般名 タクロリムス水和物

申請者名 藤沢薬品工業株式会社

申請年月日 平成 12 年 2 月 18 日

薬効分類名 399 (他に分類されない代謝性医薬品)

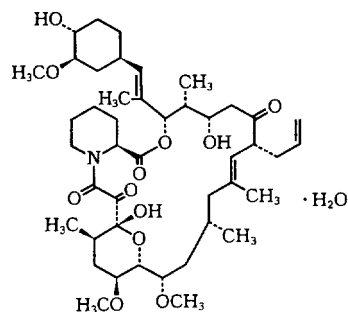
申請区分 新効能医薬品 1-(4)

化学構造式

分子式 $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量 822.05

構造式



化学名

(日本名) (-)-(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[(E)-2-[(1R,3R,4R)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ [22.3.1.0^{4,9}] オクタコサ-18-エン-2,3,10,16-テトラオン 水和物

(英名) (-)-(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-

4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

特記事項 医薬品製造承認事項一部変更承認申請

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 10 月 26 日作成

販売名 プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg、同 5mg、プログラフ注射液 5mg
一般名 タクロリムス水和物
申請者名 藤沢薬品工業株式会社
申請年月日 平成 12 年 2 月 18 日

審査結果 本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、承認して差し支えないと判断する。

効能・効果 肝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
腎移植における拒絶反応の抑制
心移植における拒絶反応の抑制

全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）

（注：全身型重症筋無力症は 0.5mg, 1mg カプセルのみ）

（下線部が今回追加分）

<効能・効果に関連する使用上の注意>：カプセル剤

(1) 骨髄移植時の使用に際し、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。

(2) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で使用した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。

<効能・効果に関連する使用上の注意>：注射液

骨髄移植時の使用に際し、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。

用法・用量 【カプセル】

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。

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。

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。

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には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

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。

全身型重症筋無力症の場合 (0.5mg, 1mg カプセルのみ)

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 骨髄移植では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、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10~20ng/mL とすること。

(3) 全身型重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 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、投与量を調節することが望ましい。また、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。

(4) 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、血中濃度をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植では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。

(5) 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ので注意すること。

(下線部が今回追加分)

【注射液】

肝移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

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0.03mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。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0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

腎移植の場合

通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

心移植の場合

通常、タクロリムスとして 1 回 0.05mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

なお、本剤の血中濃度は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、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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 骨髄移植では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、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10~20ng/mL とすること。
- (2) 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、血中濃度をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植では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。
- (3) 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ので注意すること。

(下線部が今回追加分)

審査報告（1）

平成 12 年 9 月 28 日

1. 申請品目

[販売名]	プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg、同 5mg、プログラフ注射液 5mg
[一般名]	タクロリムス水和物
[申請年月日]	平成 12 年 2 月 18 日
[申請者]	藤沢薬品工業株式会社
[剤型・含量]	カプセル剤及び注射剤：1 カプセル中にタクロリムス水和物として 0.51mg（タクロリムスとして 0.5mg）、1.02mg（タクロリムスとして 1mg）（プログラフカプセル 1mg）、 <u>5.1mg（タクロリムスとして 5mg）</u> （プログラフカプセル 5mg）及び 1 管 1mL 中にタクロリムス水和物として 5.1mg（タクロリムスとして 5mg）（プログラフ注射液 5mg）を含む。 (点線部は薬価未収載)
[申請時の効能・効果]	・肝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 ・腎移植における拒絶反応の抑制 ・ <u>心移植における拒絶反応の抑制</u>

(下線部が今回追加)

[申請時の用法・用量]	カプセル剤 ・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。 ・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。

・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 日量 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。

・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 回経口投与し、症状に応じて適宜増減する。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。

注射剤

・肝移植の場合

通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

・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 0.03mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。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 0.10 mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

・腎移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

・心移植の場合

通常、タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

(下線部が今回追加)

[特記事項]

製造承認事項一部変更承認申請

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 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

タクロリムス (FK506) はマクロライド構造を有する放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物であり、1993年4月、本邦で「肝移植における拒絶反応の抑制」が効能・効果として承認されて以来、「骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」、「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認されている。FK506の免疫抑制作用は、主としてT細胞による分化・増殖因子の産生を阻害することに起因するが、これは細胞内でFK506結合たんぱく (FKBP) と結合し、分化・増殖因子の産生をメッセンジャーRNAへの転写レベルで抑制することに基づくと考えられている。FKBPはシクロスポリン (CsA) 結合たんぱくであるシクロフィリンとは全く異なることが明らかとなっており、その相違がFK506とCsAとの作用様式及び強度の相違として現れていると推察される。

本邦においても1997年の臓器の移植に関する法律施行後、心移植

についても少数例ながら実施されているとともに、海外施設にて移植を受けて帰国した患者もいる。しかしながら、心移植の拒絶反応の抑制及び治療に対して国内で承認されている薬剤はなく、患者及び医療現場から心移植における拒絶反応の抑制の効能・効果を有する免疫抑制剤が望まれている。

FK506 は外国において心移植における拒絶反応の抑制に対して有用性を示す臨床成績が得られており、また、フランスを始め 12 カ国で、既に心移植における拒絶反応の抑制等、腎、肝移植以外の臓器移植に対する効能・効果を取得している。また、日本臓器移植学会は、移植において使用される免疫抑制剤については、海外等の臨床成績から、これらの薬剤の臨床上的有用性は確立されていると考えており、これらの免疫抑制剤の臨床成績を評価し、関係企業からの移植効能追加のための承認申請を促し、できるだけ早期に承認することを要望している。こうした学会からの要望がなされているなど移植を巡る状況を踏まえ、関係企業より一部変更承認申請が行われたものである。

ホ. 薬理作用に関する資料

本効能追加申請においては、新たに実施された試験結果は提出されておらず、申請効能に係る公表論文を参考資料としている。

参考資料によると、FK506 は、ラット心移植においては 1.0mg/kg/日の経口投与

によ

って拒絶反応を抑制し、生着期間を延長させた。

医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、これらの公表論文を資料とした採択経緯について説明を求め、その妥当性を確認した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1 提出された臨床試験結果の概略

今回提出された資料は、全て参考資料であり、国内で行なわれた新たな臨床試験は含まれていない。海外で行なわれた臨床試験及びレトロスペクティブな分析及び公表文献による臨床使用経験が、臓器別にまとめられた。

1-1 心移植

1-1-1 臨床試験成績

(1) 欧州多施設比較試験

本試験は、心移植患者における FK506 の至適投与方法を検索するとともに、CsA を中心とする免疫抑制療法と有効性及び安全性について比較検討する目的で、 年 月～ 年 月に実施された。試験は非盲検無作為化群間比較試験として行なわれた。18 歳以上のプライマリー心移植患者を対象とし、FK506 初期投与量 0.30mg/kg/日 1 日 2 回経口投与で

開始（プロトコール改訂後初期投与量 0.30mg/kg/日以下）し、目標血中トラフ値は 1 カ月までは 15~25ng/mL、それ以降は 10~20ng/mL（プロトコール改訂後：15ng/mL 以下）として調節された。併用療法は、アザチオプリン（Aza）、ステロイド、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（ATG）〔プロトコール改訂後 muromonab-CD₃（OKT3）、cyclophosphamide（CPA）を追加〕で、投与法は各施設の方法に従った。組み入れ症例は FK506 群 55 例、CsA 群 29 例の計 84 例で、うち FK506 群の 2 例が治験薬の投与が行なわれず解析対象より除外された。累積拒絶反応非発現率は 3 カ月時点及び 1 年時点で CsA 群よりも FK506 群で上回っていたが、統計上の有意差はなかった。1 年累積患者生存率は FK506 群で 79.6%、CsA 群で 92.9%で、FK506 群の方が低かったが、有意差はなかった。副作用は FK506 群で 96.3%、CsA 群で 96.4%にみられ、FK506 群で 20%以上にみられたものは感染症、腎機能異常、高血圧、高血糖、貧血、悪心及び高尿酸血症であった。

(2) 米国多施設比較試験

本試験は前述の試験と同様の目的で、 年 月～ 年 月に行なわれた。試験は非盲検無作為化群間比較試験として行なわれた。対象患者は術前の腎機能に応じて高リスク患者（移植前 1 週間の最大血清クレアチニン値が 2.1mg/dL 以上、或いは 1.8mg/dL 以上で処置が必要な患者）と低リスク患者（高リスク患者の基準にあてはまらない患者）に層別され、FK506、CsA とともに投与量が調節された。FK506 の投与量は、低リスク患者では、術前に 0.05~0.075mg/kg を経口投与又は 0.03mg/kg を静注し、術後 12 時間から 0.05~0.075mg/kg を 1 日 2 回経口投与又は 0.03mg/kg を静注（24 時間持続点滴）した。高リスク患者では、術後 3 日から低リスク患者と同様の方法で FK506 を投与した。併用療法は、Aza、ステロイド及び OKT3 とされた。組み入れ症例 88 例のうち、移植の行なわれなかった 2 例及びクロスマッチ陽性が認められた 1 例の計 3 例が解析から除外され、FK506 群 39 例、CsA 群 46 例の計 85 例で解析が実施された。グレード 3A 以上の累積拒絶反応非発現率に FK506 群と CsA 群で有意な差はなかった。1 年累積患者生存率は FK506 群で 90%、CsA 群で 91%であった。1 年累積臓器生着率は FK506 群で 90%、CsA 群で 91%であった。副作用は FK506 群で 79.5%、CsA 群で 41.3%に発現した。FK506 群で 20%以上にみられた副作用は振戦、下痢及び頭痛であった。感染症の発現頻度は両群で有意な差はなかった。

(3) 米国救済的治療試験

従来の免疫抑制療法では維持困難もしくは治療不耐性の同種臓器移植患者に対する FK506 の救済的治療効果と安全性が検討された。組み入れられた全症例は 146 例で、内訳は腎移植 96 例、心移植 16 例、 肝移植 2 例 及び を含まない多臓器移植 5 例（腎肝移植 4 例及び腎心移植 1 例）であった。これらの例に対し、FK506 0.15~0.30mg/kg/日の経口投与又は 0.05~0.10mg/kg/日の静脈内投与（24 時間持続点滴）が行なわれた。投与量は拒絶反応、副作用及び血中トラフ値（10~40ng/mL）により調節された。CsA の併用は禁止された。組み入れられた心移植患者 16 例中 12 例は急性拒絶反応が切り替え理由であった。

全例が 182 ± 68 日の評価期間中生存しており、移植心の生着が確認された。20%以上の頻度でみられた有害事象は下痢、頭痛、腎機能異常、うつ病、肺炎及び皮疹であった。臨床検査値では、BUN と血清クレアチニン値が投与開始後 6 カ月まで上昇傾向を示した。16 例中 1 例は副作用（下痢）発現を理由に FK506 の投与が中止された。

1-1-2 臨床報告

ピッツバーグ大学で実施された心移植に対する FK506 のプロスペクティブ試験の中期成績が示された。患者は FK506 群 122 例、CsA 群 50 例、(CsA+ATG 又は OKT3) 群 71 例の 3 群に割り付けられた。CsA は何らかの理由で FK506 が投与できない患者に投与された。FK506 の投与量は静注での初期投与量 0.15mg/kg/日（プロトコール改訂後 0.05mg/kg/日）とし、経口投与が可能となった後は 0.2~0.3mg/kg/日が投与された。初期 2 カ月の目標血中トラフ値は 15~30ng/mL とし、その後は 5~15ng/mL に徐々に減量された。ステロイド及び Aza が併用可能免疫抑制剤とされた。累積患者生存率と累積拒絶反応非発現率は、FK506 群と CsA 群及び (CsA+ATG 又は OKT3) 群で違いはなかったが、拒絶反応発現頻度は FK506 群で他の 2 群に比べ有意に低かった。また、副作用で FK506 群で投与中止に至った症例はなかった。

以上より、FK506 投与により CsA とほぼ同様の成績が得られ、更に救済的治療に有効であり、また、安全性については既承認の肝・腎移植に対する投与時と大きな違いはないものとされた。

2 審査センターでの審査の概要

審査センターにおける審査の経緯について、以下に示す。

本薬は、主に CsA に置き換わり得る薬剤として、心移植や肝移植後の免疫抑制療法における使用が、標準的な内科学の教科書に記載されている（Cecil Textbook of Medicine, 21st ed., Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed.）。

今回の提出資料には、国内における臨床試験の結果がなく、用法・用量についての設定根拠が必ずしも明確でない。そのため審査センターは、国内において本薬を今回の申請効能で（適応外として）使用した症例があれば、可能な限り示し、本邦における有効性、安全性について考察を求めるとともに、用法・用量の設定根拠について尋ねた。国内における本薬使用が確認された症例は、心移植 5 例 であった（文献などによる検索）。これらは 拒絶反応による CsA からの切り替え症例であった。また、安全性については、当局へ副作用報告がなされた国内症例 2 例（20 歳男性の心移植患者：徐脈発作、手指振戦と歯肉知覚過敏

) の詳細が示されたが、未知の副作用はないとされた。また、国内の使用経験は限られており、用法・用量を検討するのは困難であることが窺われた。今回申請の用法・用量の設定について申請者は、海外の臨床試験及び臨床報告を考察した結果、用法・用量は施設により差異が見られ、国内においても同様の状況が推測されるとした。また、移植直後の使用量と維持期における使用量が異なる施設も認められたため、特に心臓移植については、用量を幅記載とし、より使用実態に即した記載とした旨が回答された。

審査センターは、今回の提出資料が、最適な用法・用量を設定するには十分ではないと考える。しかし、申請された効能における本邦での臨床試験の実施が実質的に困難であること、また、本薬は後述する血中トラフ値及び感染症や副作用などの各患者の状態などを総合的に検討した上で用法・用量が継続的に調節されるものであることなどを考え合わせ、申請された用法・用量を不適切であるとする根拠はないものとする。

また、審査センターは、本薬の用量調節に目標血中トラフ値が重要であると考えられることから、血中トラフ値のモニタリング (TDM) について尋ねた。申請者は、本薬の TDM は移植直後あるいは本薬投与開始直後は頻回に実施されることが好ましく、状態が安定して通院可能となった後は毎通院時に実施されることが望ましいと回答した。また、目標血中トラフ値については、提出資料により、施設により及び移植臓器により多少異なるが、一般的に移植直後は高めに、維持期は低めに設定されていることが示された。また、国内の「骨髄移植における移植片対宿主病の予防」の治験成績及び「腎移植における拒絶反応の抑制」の治験成績より、血中トラフ値が 20ng/mL を越える推移を示すと副作用発現率が高まると考えられることが示され、その旨が添付文書 (案) に記載された。審査センターはこれらの回答を了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

4. 総合評価

審査センターは、下記の理由により、本薬の申請効能に対する有効性及び安全性は提出された資料より示されたものと考えられ、現時点では申請時の用法・用量を変更することなく本薬の承認は可能であると考えられる。

- ①免疫抑制剤である本薬は、今回申請された効能 において、必要不可欠な薬剤である。
- ②本薬の免疫抑制作用については、作用機序が確認されている。
- ③今回の申請効能では、本邦における症例が少ないが、海外における本薬の使用実績から、本薬の移植医療における有効性は示されていると考えられ、また、国内での用量設定試験や他剤との比較試験の実施は困難であると考えられる。
- ④用法・用量についても、海外の使用実績から推測可能であるとともに、血中トラフ値や拒絶反応の出現など、個々の症例の状態に合わせて調節されるものである。
- ⑤本薬の安全性については、海外における使用実績及び国内外における腎移植など既承認の効能による市販後調査などから、推測可能と考えられる。

しかし、国内での用量設定試験や比較対照試験は行われていないので、更なる安全性の確保及び用法・用量の最適化を目指し、適切な使用がなされると共に、市販後の広範な情報収集が必要であると考えられる。

審査報告 (2)

平成 12 年 10 月 26 日

1. 申請品目

[販売名]	プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg、同 5mg、プログラフ注射液 5mg
[一般名]	タクロリムス水和物
[申請年月日]	平成 12 年 2 月 18 日
[申請者]	藤沢薬品工業株式会社

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 本剤の有用性について

今回申請された効能・効果 において、本剤は必須の薬剤であり、作用機序も確認されていることから、本剤の有用性は認められるとの見解で専門委員は一致した。

2) 本剤の有効性及び安全性について

今回申請された効能・効果については国内での症例は少ないが、海外における成績から本剤の用法・用量の推測が可能であり、安全性については、海外における使用実績及び既承認効能による市販後調査などから推測可能であるとの見解で専門委員は一致した。しかしながら、例えば心移植については拒絶反応が心不全、死亡につながるものであることから、心筋生検等により頻繁に拒絶反応のチェックが必要であるなど、移植患者に対する免疫抑制療法には、専門的知識及び技術が不可欠である。そのため、審査センターは添付文書の冒頭に“臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師またはその指導のもとで行なうこと”とする警告を記載させることとし、専門委員においても、この記載が妥当であるとの見解で一致した。

3) 市販後調査について

今回の申請は海外データを元にした申請であることから、国内における本剤の有効性、安全性を確認するため、市販後に全例調査が必要であると審査センターは判断し、専門協議においてこの判断が妥当であるとの見解をえた。

2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、審査報告(1)の「申請時の用法・用量」を変更することなく、本剤を承認して差し支えないと判断した。