

再審査報告書

平成 24 年 3 月 27 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プログラフ注射液 2mg プログラフ注射液 5mg プログラフカプセル 0.5mg プログラフカプセル 1mg プログラフカプセル 5mg プログラフ顆粒 0.2mg プログラフ顆粒 1mg
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> 腎移植、肝移植、 <u>心移植</u> 、 <u>肺移植</u> 、 <u>膵移植</u> 、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）***
承認の 用法・用量	別紙（1）参照
承認事項 一部変更 年月日	平成 12 年 9 月 22 日【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）】 <u>効能追加</u> 平成 13 年 6 月 20 日【 <u>心移植における拒絶反応の抑制</u> 】 <u>効能追加</u> 平成 15 年 1 月 31 日【 <u>肺移植における拒絶反応の抑制</u> 】 <u>効能追加</u> 平成 17 年 1 月 19 日【 <u>膵移植における拒絶反応の抑制</u> 】 <u>効能追加</u> 平成 17 年 4 月 11 日【 <u>関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）</u> 】 <u>効能追加</u> 平成 19 年 1 月 26 日【 <u>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）</u> 】 <u>効能追加</u> 平成 21 年 7 月 7 日【 <u>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）</u> 】 <u>効能追加</u> 平成 21 年 10 月 26 日【 <u>重症筋無力症</u> 】 平成 23 年 7 月 26 日【 <u>小腸移植における拒絶反応の抑制</u> 】 <u>効能追加</u>
再審査期間	【 <u>心移植における拒絶反応の抑制</u> 】：10 年 【 <u>肺移植・膵移植における拒絶反応の抑制</u> 】：残余期間（～平成 23 年 6 月 19 日）
備 考	再審査を受けた事項及びその再審査結果通知日 肝移植における拒絶反応の抑制：平成 20 年 12 月 19 日 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制：平成 20 年 12 月 19 日 腎移植における拒絶反応の抑制：平成 20 年 12 月 19 日

下線部：今回の再審査

* プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg、プログラフ顆粒 0.2mg、同 1mg のみ

** プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg のみ

*** プログラフカプセル 0.5mg、同 1mg、同 5mg のみ

1. 製造販売後調査全般

申請者は、『心移植』、『肺移植』、及び『脾移植』についてそれぞれ下記の調査を実施した。なお、製造販売後臨床試験は実施していない。

使用成績調査（心移植）					
目的	心移植における拒絶反応の抑制に対するプロテグリン注射液/カプセル/顆粒（以下「本剤」という。）の未知の副作用及び使用実態下での副作用発現状況等の安全性、並びに一次治療及び救済的治療での有効性と、これらに影響を与える要因の把握。				
調査方式	全症例	調査期間	2001年9月～2011年6月	観察期間	12週間
目標症例数	特に設定せず	回収	21例	解析対象症例数	安全性：20例、有効性：20例
特定使用成績調査（長期使用に関する調査：心移植）					
目的	心移植における拒絶反応の抑制に対する本剤の長期使用例での副作用発現状況等の安全性、有効性等の適正使用情報の検出又は確認。				
調査方式	使用成績調査において本剤が12週間を超えて投与された全症例	調査期間	2001年9月～2011年6月	観察期間	移植後最長5年間 ¹⁾
目標症例数	特に設定せず	回収	15例	解析対象症例数	安全性：19例 ²⁾ 、有効性：19例 ²⁾
特定使用成績調査（肺移植）					
目的	肺移植における拒絶反応の抑制に対する本剤の長期使用を含めた使用実態下での副作用発現状況等の安全性、有効性等の適正使用情報の検出又は確認。				
調査方式	全症例	調査期間	2003年6月～2011年6月	観察期間	移植後最長3年間
目標症例数	特に設定せず	回収	33例	解析対象症例数	安全性：29例、有効性：29例
特定使用成績調査（脾移植）					
目的	脾移植における拒絶反応の抑制に対する本剤の長期使用を含めた使用実態下での副作用発現状況等の安全性、有効性等の適正使用情報の検出又は確認。				
調査方式	全症例	調査期間	2005年9月～2011年6月	観察期間	移植後最長5年間 ¹⁾
目標症例数	特に設定せず	回収	40例	解析対象症例数	安全性：36例、有効性：36例

1) 救済的治療の場合は投与開始後最長5年間。

2) 使用成績調査票に記載された長期投与情報4例分を含む。

2. 心移植に関する使用成績調査及び特定使用成績調査の概要

2-1. 安全性

使用成績調査における調査票収集症例21例のうち、本適応承認前に本剤を使用した1例を除外した20例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率は45.0%（9/20例）であった。器官別大分類で副作用の発現症例率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、並びに「臨床検査」各15.0%（3例）であった。基本語別の副作用では、“腎機能障害”が2件発現した以外は1件のみの発現であった。

安全性に関する集計にあたっては、使用成績調査と長期使用に関する特定使用成績調査において収集された副作用を対象に使用成績調査観察期間（12週まで）と長期使用観察期間（12週超）毎に集計された。長期使用例の安全性解析対象症例は、特定使用成績調査において収集された15例と使用成績調査における長期投与情報を含む4例の合計19例とされた。12週を超えた長期使用観察期間の副作用発現症例率は52.6%（10/19例）であった。器官別大分類で長期使用観察期間において新たに発現した副作用の発現症例率は、「血液およびリンパ系障害」10.5%（2例）、「免疫系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、並びに「生殖系および乳房障害」が各5.3%（1例）であった。基本語別の副作用では、12週超において新たに発現した2件以上の副作用は“貧血”のみであった。

なお、本適応の承認審査時まで国内で新たな臨床試験は実施されていない。

2-2. 有効性

使用成績調査については、一次治療症例では移植後12週における累積生存率、累積生着率、累積拒絶反応発現率（いずれもKaplan-Meier法）が集計され、救済的治療症例では本剤への変更理由別の有効性（拒絶反応に対する治療効果を総合的に判断して「有効、無効、判定不能」の2段階3区分にて担当医師が評価）が評価された。更に、長期使用に関する特定使用成績調査において、全期間における一次治療症例での累積生存率、累積生着率、累積拒絶反応発現率が集計された。安全性解析対象症例20例全例が有効性解析対象症例とされた。

一次治療症例の有効性解析対象症例10例において、移植後12週の累積生存率、累積生着率は共に100.0%、移植後12週の累積拒絶反応発現率は、臨床所見、生検所見共に40.0%であっ

た。また、移植後3年の累積生存率、累積生着率は共に100.0%、移植後3年の累積拒絶反応発現率は、臨床所見、生検所見共に50.0%であった。なお、一次治療症例において移植後4年以降の収集はなかった。

救済的治療症例の有効性解析対象症例10例において、拒絶反応の発現により本剤へ変更された6例に対する本剤の有効性（拒絶反応に対する治療効果）は、全例で「有効」と判定された。副作用のため、他の免疫抑制剤から本剤へ変更された2例について、変更理由となった副作用（腎機能障害、可逆性後頭葉白質脳症）の転帰はいずれも回復又は軽快であった。拒絶反応、及び副作用又は臨床検査値異常以外の目的で他の免疫抑制剤から本剤へ変更された2例において、その目的（ステロイド剤減量、シクロスポリン減量困難）に対する有効性は、いずれも「有効」と判定された。

3. 肺移植に関する特定使用成績調査の概要

3-1. 安全性

調査票収集症例33例のうち、本適応承認前に本剤を使用した4例を除外した29例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率は58.6%（17/29例）であった。器官別大分類別で副作用の発現症例率が高かったのは、「代謝および栄養障害」31.0%（9例）、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、並びに「胃腸障害」各17.2%（5例）であった。基本語別で2件以上発現した副作用は、“高脂血症”3件、“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”、“高血糖”、及び“振戦”が各2件であった。

なお、本適応の承認審査時までに国内で新たな臨床試験は実施されていない。

3-2. 有効性

一次治療症例については、移植後3年の累積生存率、累積生着率、累積拒絶反応発現率（いずれもKaplan-Meier法）を算出し、救済的治療症例については本剤への変更理由別の有効性が評価された。

一次治療症例の有効性解析対象症例12例において、移植後3年の累積生存率、累積生着率は共に82.5%、累積拒絶反応発現率は75.0%であった。

救済的治療症例の有効性解析対象症例17例において、拒絶反応の発現により本剤へ変更された10例に対する本剤の有効性（拒絶反応に対する治療効果）は、90.0%が「有効」であった。副作用のため、他の免疫抑制剤から本剤へ変更された1例について、変更理由となった副作用（腎障害）の転帰は、本剤投与後12週において不変であった。拒絶反応、及び副作用又は臨床検査値異常以外の目的で他の免疫抑制剤から本剤へ変更された6例において、その目的（移植後の内服薬投与タイミングに合わせて変薬2例、前薬の血中濃度が不安定のため、有害事象発現予防のため、有害事象再発予防のため、前薬より内服〔嚥下〕が容易であるため各1例）に対する有効性は、判定不能症例1例を除く5例が「有効」と判定された。なお、判定不能の1例は転院により観察が終了となった症例であった。

4. 膵移植に関する特定使用成績調査の概要

4-1. 安全性

調査票収集症例40例のうち、本適応承認前に本剤を使用した4例を除外した36例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率は63.9%（23/36例）であった。器官別大分類別で副作用の発現症例率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」30.6%（11例）並びに「臨床検査」22.2%（8例）であった。基本語別で3件以上発現した副作用は、“尿路感染症”4件、“サイトメガロウイルス感染”、“下痢”、“血中クレアチニン増加”、及び“サイトメガロウイルス検査陽性”が各3件あった。

なお、本適応の承認審査時までに国内で新たな臨床試験は実施されていない。

4-2. 有効性

一次治療症例については、移植後4年の累積生存率、累積生着率、累積拒絶反応発現率、累積インスリン離脱率（いずれもKaplan-Meier法）を算出し、救済的治療症例については本剤への変更理由別の有効性が評価された。

一次治療症例の有効性解析対象症例 35 例において、移植後 4 年の累積生存率は 100.0%、累積生着率は 78.3%、累積拒絶反応発現率は 37.7%、累積インスリン離脱率は 95.5%であった。

救済的治療症例の有効性解析対象症例 1 例において、本剤への変更理由（前薬の血中濃度が不安定なため）に対する評価は「有効」であった。

5. 特別な背景を有する患者

使用成績調査及び特定使用成績調査において得られた症例から該当症例について検討された。なお、『心移植』の使用成績調査及び特定使用成績調査、並びに『脾移植』の特定使用成績調査において、小児、高齢者、及び妊産婦の症例は収集されなかった。『肺移植』の特定使用成績調査において、高齢者、妊産婦、及び腎機能障害を有する患者の症例は収集されなかった。

- **小児（15 歳未満）**：『肺移植』の特定使用成績調査において安全性解析対象症例として 2 例（12 歳及び 13 歳）が収集された。いずれも拒絶反応による救済的治療症例であった。副作用の発現はなく、新たな拒絶反応は認められず、有効性の評価は「有効」であった。
- **腎機能障害を有する患者**：『心移植』の使用成績調査において安全性解析対象症例として 12 例が収集された。12 例中 6 例に 11 件の副作用が認められた。2 件以上発現した副作用は“腎機能障害” 2 件であった。長期使用観察期間（12 週超）で認められた副作用は 6 例 13 件であった。2 件以上発現した副作用は“骨粗鬆症” 2 件であった。『脾移植』の特定使用成績調査において、全症例の原疾患が 1 型糖尿病であること、移植術式から脾腎同時移植が 25 例、腎移植後脾移植が 6 例とほとんどの症例で腎移植が行われていることから、腎機能障害を有する患者についての評価は不能と申請者は考察した。また、有効性について、『心移植』の使用成績調査及び特定使用成績調査における一次治療症例 7 例中 2 例に拒絶反応の発現を認めたものの、全例、生存/生着していた。救済的治療症例 5 例中 3 例に新たな拒絶反応を認めたものの、3 例とも生存生着していた。新たな拒絶反応の発現がなかった残る 2 例も投与開始後 12 週まではともに生存/生着していたが、うち 1 例はその後、本剤投与開始後 100 日に発現した副作用（誤嚥性肺炎、播種性帯状疱疹）による死亡を確認した。
- **肝機能障害を有する患者**：『心移植』の使用成績調査において安全性解析対象症例として 3 例が収集された。3 例中 2 例に 5 件の副作用が認められた。2 件以上発現した副作用はなかった。長期使用観察期間（12 週超）で認められた副作用は 3 例 10 件であった。2 件以上発現した副作用はなかった。『肺移植』の特定使用成績調査において安全性解析対象症例として 1 例が収集された。合併疾患は慢性移植片対宿主病（肝及び皮膚）であること、該当症例は他になかったことから、肝機能障害を有する患者についての評価は不能と申請者は考察した。『脾移植』の特定使用成績調査において、本剤投与開始前の臨床検査値に肝機能障害を示唆する記載はなかったが、肝機能障害を示唆する合併疾患（B 型肝炎）を有する症例を 1 例認めた。当該症例に有害事象の発現はなかった。また、有効性について、『心移植』の使用成績調査及び特定使用成績調査における一次治療症例 1 例は拒絶反応を認めたが、生存/生着していた。救済的治療症例の 2 例ともに新たな拒絶反応を認めたが、いずれも生存/生着していた。『脾移植』の特定使用成績調査において収集された 1 例は、移植日にインスリン離脱をし、移植後 1 年時点で生存、移植脾・腎は生着していた。

以上より、今回の成績から新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の調査成績に関して新たな対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び「使用上の注意」から予測できない副作用については次項にて詳述する。

6. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は、『心移植』において 37 例 57 件、『肺移植』において 34 例 51 件、『脾移植』において 25 例 39 件であった。このうち、死因として挙げられた副作用は、『心移植』において

は“敗血症”、“シェードモナス感染”、及び“播種性帯状疱疹”各1件、『肺移植』においては“気管支肺アスペルギルス症”、“サイトメガロウイルス感染”、“肺炎”、“シェードモナス菌性肺感染”、“エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害”、“血栓性微小血管症”、及び“びまん性汎細気管支炎”各1件であった。なお、『脾移植』において該当事象はなかった。死因として挙げられた副作用のうち“血栓性微小血管症”を除く事象はいずれも感染症であり、死亡に至った経過については、本剤を含む複数の免疫抑制剤の併用により易感染状態が強まり重症化したと申請者は考察した。また、“血栓性微小血管症”が発現した症例については、本剤投与前のシクロスポリン投与中より既に“血栓性微小血管症”の兆候が認められていることより、本剤よりむしろシクロスポリンの影響が大きいと申請者は考察した。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、『心移植』において10例10件、『肺移植』において10例11件、『脾移植』において8例8件であった。基本語別の主な副作用は、『心移植』においては“誤嚥性肺炎”及び“白血球数減少”各2件、『肺移植』においては“リンパ腫”、“好中球減少症”ほか各1件、『脾移植』においては“静脈血栓症”2件であった。転帰別では、心移植においては回復又は軽快7件、死亡2件、不明1件、肺移植においては回復又は軽快8件、未回復1件、死亡1件、不明1件、脾移植においては回復又は軽快2件、未回復2件、不明4件であった。これらのうち、3件以上の発現があった“静脈血栓症関連”（静脈血栓症2件、血栓症1件）について、申請者は次のように考察した。

“静脈血栓症”の1件は脾移植後に周術期の合併症として発現したとのことであったが、経過や本剤の使用状況等、詳細な情報が不明であり本剤との因果関係は評価困難であった。“静脈血栓症”のもう1件は静脈血栓により移植脾臓絶に至ったとのことであるが、経過や本剤の使用状況等、詳細な情報が不明であることより、同様に本剤との因果関係は評価困難であった。また、“血栓症”の1件は、脾移植後に脾血栓症が発現した症例であり、本剤投与後に発現していることから本剤との関連性は否定できないが、移植直後に発現していること並びに本剤投与継続中に回復していることから、移植手術による影響が大きいと考えられた。いずれの症例においても評価困難若しくは本剤以外の要因の影響が大きいと申請者は考察した。また、今回の静脈血栓症関連は3件とも脾移植症例であったが、脾移植後には合併症として血栓症が生じやすいことが知られているため、その影響も考えられることから、申請者は現時点で新たな対応は不要と考察したが、今後とも同様の報告に留意していくこととした。また、死亡に至った副作用は、『心移植』においては“誤嚥性肺炎”及び“肝障害”各1件、『肺移植』においては“リンパ腫”1件であり、『脾移植』において該当事象はなかった。なお、“リンパ腫”については、「重大な副作用」の項に「リンパ腫等の悪性腫瘍」を記載しているが、致命的な転帰をたどるおそれがある旨については明記していないことから、「使用上の注意」から予測できない副作用とされた。“肝障害”については、「その他の副作用」の項に「肝機能異常」を記載しているが、重篤であることから予測できない副作用とされた。死亡に至った副作用と本剤との因果関係は、心移植による“誤嚥性肺炎”については、全身状態悪化による嚥下機能低下や咽頭クランプの影響等、患者素因による可能性が高いと申請者は考察した。“肝障害”については、本剤休薬後に一旦ビリルビン値が低下し、本剤再開後に増悪している経過より、本剤の関与は否定できないが、移植後の心停止による多臓器不全の影響もあるものと申請者は考察した。肺移植による“リンパ腫”については、本剤投与中に発現していることから本剤の関与は否定できないが、元々悪性リンパ腫を持つ患者での再発であり、患者素因による可能性や、併用薬の影響もあると申請者は考察した。以上より、死亡に至った副作用については、申請者は現時点で新たな対応は不要と考察したが、今後とも同様の報告に留意していくこととした。

非重篤な症例も含めた「使用上の注意」から予測できない副作用は、『心移植』において16例21件、『肺移植』において11例12件、『脾移植』において9例9件であった。基本語別の主な副作用は、“骨粗鬆症”、“胆石症関連”（胆石症2件、胆嚢炎1件）、及び“静脈血栓症関連”（静脈血栓症2件、血栓症1件）の各3件であった。“骨粗鬆症”3件はすべて非重篤な事象であった。いずれも本剤投与中に発現していることより本剤との関連性は完全には否定できないが、うち1件は本剤継続のまま加療にて軽快していること、1件は長期臥床の影響も考えられること、また、3件ともステロイド剤を併用していることより、い

ずれの症例もステロイド剤の影響があると申請者は考察した。“胆石症”2件及び“胆嚢炎”1件はすべて非重篤な事象であった。いずれも本剤投与中に発現していることより本剤との関連性は完全には否定できないが、2件は本剤継続のまま併用薬剤セフトリアキソン中止後に軽快し、またもう1件も転帰は不明であるが同じくセフトリアキソンを併用していたことより、いずれもセフトリアキソンの影響が大きいと申請者は考察した。“静脈血栓症関連”の症例はいずれも重篤な事象であり、重篤な副作用の項にて記載済みである。上記以外の副作用についても報告件数や本剤以外の要因を勘案すると、本剤との因果関係の評価するには更なる情報の収集が必要であると思われるため、申請者は現時点においては特段の対応は不要と考察したが、今後とも類似症例の発現に留意していくこととした。

なお、申請者は企業中核安全性情報の改訂に伴って、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に“無顆粒球症、溶血性貧血”の追記を行い、他に「その他の副作用」の項に、“冷感、好中球減少、消化管出血”の追記も行った（2012年1月改訂）。

機構は、申請者の見解を了承した。

7. 相互作用

再審査期間中に、本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用症例として、『心移植』においてクラリスロマイシン5例、フェニトイン1例の計6例、『脾移植』においてホスフルコナゾール1例が収集された。なお、『肺移植』における該当症例はなかった。いずれの薬剤も「使用上の注意」の相互作用の項に記載済みであり、対応不要と申請者は考察した。

機構は、申請者の見解を了承した。

8. 重大な措置、海外からの情報

タクロリムスは、2011年3月現在、肝、腎、心、肺、脾臓等の臓器移植における拒絶反応の抑制を効能・効果として、米国、英国等、世界104カ国で承認され、96カ国で発売されている。このうち、心移植、肺移植、脾臓移植の適応*に関して、心移植については欧米を中心に適応を取得しているが、海外において肺移植の適応を取得しているのはニュージーランドとオーストラリアの2カ国、脾臓移植の適応を取得しているのはニュージーランドのみである（*臓器等の特定の移植の適応を除く）。

再審査期間中の国内における重大な措置は、安全性に関するものであった。添付文書の警告欄は2001年1月の顆粒製剤承認に伴い、2001年3月に新設されたが、2005年4月に追加効能・効果として『関節リウマチ』が承認されたことに伴い、関連する注意喚起が警告欄に追記された。更に、2007年1月に追加効能・効果として『ループス腎炎』が承認されたことに伴い、関連する注意喚起が警告欄に追記された。国外でとられた重大な措置に関する報告は安全性に関する10件であった。既に対応済みあるいは情報が不十分のため評価困難なものであり、現時点までの諸外国の対応からは、新たな対応は不要と申請者は考察した。

機構は、申請者の見解を了承した。

9. 研究報告

再審査期間中に、安全性に関する研究報告18報が報告された。これらのうち1報については、その報告内容に基づいて「使用上の注意」の改訂が実施された。心移植における臨床研究2報が含まれていたが、本剤との関連が明確でないか、あるいは既に「使用上の注意」に記載済みであり、対応不要と申請者は考察した。残る15報についても、新たな対応は不要と申請者は考察した。なお、有効性に関する研究報告はなかった。

機構は、申請者の見解を了承した。

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（薬事法第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しない。）と判断した。