

再審査報告書

平成 24 年 4 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|---------------------|--|
| 販売名 | イムラン錠 50mg |
| 有効成分名 | アザチオプリン |
| 申請者名 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| 承認の 効能・効果 | <p>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、心移植、肺移植</p> <p>2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持</p> <p>3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患</p> |
| 承認の 用法・用量 | <p>1. <u>移植の場合</u> <u>通常、成人及び小児において、下記量を 1 日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。</u></p> <p>(1) 腎移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 0.5～1mg/kg 相当量</p> <p>(2) 肝、心及び肺移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量</p> <p>2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合 通常、成人及び小児には、1 日量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100mg）を経口投与する。</p> <p>3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合 通常、成人及び小児には、1 日量として 1～2mg/kg 相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが 1 日量として 3mg/kg を超えないこと。</p> |
| 承認事項 一部変更 年月日 | <p>平成 13 年 6 月 20 日 【肝移植、心移植における拒絶反応の抑制】 効能追加</p> <p>平成 15 年 1 月 31 日 【肺移植における拒絶反応の抑制】 効能追加</p> <p>平成 18 年 6 月 15 日 【ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持】 効能追加</p> <p>平成 23 年 5 月 20 日 【治療抵抗性のリウマチ疾患等】 効能追加</p> |
| 再審査期間 | <p>【肝移植、心移植における拒絶反応の抑制】：10 年</p> <p>【肺移植における拒絶反応の抑制】：残余期間（～平成 23 年 6 月 19 日）</p> <p>平成 19 年 8 月 9 日付で販売名が「イムラン錠」から「イムラン錠 50mg」に変更された。</p> |

下線部：今回の再審査

1. 製造販売後調査全般

申請者は、それぞれ使用成績調査1件及び特定使用成績調査1件を実施した。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（肝移植・心移植） | | | | | |
|-------------------|---|------|------------------|---------|--------------------------------------|
| 目的 | 使用実態下における有効性及び安全性の把握。 | | | | |
| 調査方式 | 全症例 | 調査期間 | 2001年10月～2011年5月 | 観察期間 | 本剤の投与開始から終了まで |
| 目標症例数 | 特に設定せず | 回収 | 肝移植41例 心移植0例 | 解析対象症例数 | 安全性：肝移植41例、心移植0例 有効性：肝移植27例、心移植0例 |
| その他の特定使用成績調査（肺移植） | | | | | |
| 目的 | 肺移植における拒絶反応の効能追加に伴い、既の実施中の肝移植・心移植の使用成績調査とは区別し、特定使用成績調査として実施した。使用実態下における有効性及び安全性を把握すること。有効性及び生存率及び拒絶反応無率の調査。 | | | | |
| 調査方式 | 全症例 | 調査期間 | 2003年8月～2011年5月 | 観察期間 | 移植後3年間 |
| 目標症例数 | 特に設定せず | 回収 | 39例 | 解析対象症例数 | 安全性：39例、有効性：39例 |

2. 使用成績調査の概要（肝移植・心移植）

2-1. 安全性

調査票収集症例 41 例の全例が安全性解析対象とされた。本調査の副作用発現症例率は 9.8% (4/41 例) であった。発現した副作用は、“白血球数減少” 2 件、“倦怠感”、及び“敗血症” 各 1 件であった。なお、承認時までに本邦における『肝移植における拒絶反応の抑制』の効能取得のために新たな臨床試験は実施されていない。安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については、副作用発現症例が 4 例と少ないため検討されなかった。なお、『心移植における拒絶反応の抑制』に本剤が投与された症例は収集されなかった。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 41 例のうち計 14 例（移植後 1 年以上を経過して本剤を投与）を除外した 27 例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、医師の判断により拒絶反応の発現状況や患者の症状の経過などから総合的に「有効、やや有効、無効」の 3 段階で評価された。「有効、やや有効」に該当した症例を有効症例とし、その比率が有効率とされた。有効性解析対象症例の内訳は、「有効」4 例、「やや有効」21 例であり、有効率は 92.6% (25/27 例) であった。「無効」と評価された 2 例は、いずれも小児症例であり、1 例は本剤投与開始時点において高度の拒絶反応を示し、本剤投与終了時においても肝移植に対する高度の拒絶を呈しており、本剤の投与終了 42 日後に慢性拒絶により死亡した。報告医は、死亡と本剤との関連性はないと評価した。他の 1 例は、本剤投与開始時における拒絶反応はなかったが、本剤投与期間中に拒絶反応を示し、本剤投与終了時の拒絶反応は中等度であった。本症例は本剤投与終了日の 7 日後に肺出血、多臓器不全により死亡した。報告医は、死亡と本剤との関連性はないと評価した。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子について検討され、有効率に影響を及ぼす因子として「移植実施回数」が検出された。「移植実施回数」2 回は 2 例と少なく、無効症例は移植実施回数 1 回及び 2 回が各 1 例であり、意味のある差とは判断できないと申請者は考察した。

有効性解析対象症例のうち死亡例は 7 例であり、生存率は 74.1% (20/27 例) であった。死亡例のうち 6 例は本剤との関連なしと判定され、関連ありは 1 例のみであった。なお、死亡例 7 例のうち拒絶反応によるものが 3 例、敗血症によるものが 2 例（このうち 1 例が本剤との関連あり）、肝癌再発によるものが 1 例、肝内門脈動脈瘤によるものが 1 例であった。

有効性解析対象症例 27 例中 21 例で生着し、そのうち 20 例が生存して、1 例が死亡した。機能廃絶となったものは 27 例中 6 例であり、その全例が死亡した。また、申請者は、Kaplan-Meier 法により生存曲線を推定した。移植後日数及び投与開始後日数共に 150～200 日を経過後の生存率は定常となり約 80%であった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、『心移植における拒絶反応の抑制』に本剤が投与された症例が収集されなかった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

契約施設において、心移植患者への本剤使用例の有無を聴取した結果、本剤を心移植における拒絶反応に対して使用したという施設は1施設で、他の施設においては使用した症例は認められなかった。本剤を使用した1施設においては、2001年6月20日の適応症追加以降に、1例使用したという聞きとり調査の結果であった。しかしながら、最終的には使用症例の収集には至らなかった。そこで、本剤を心移植における拒絶反応に対して使用されなかった背景として、本邦の心移植における免疫抑制療法のレジメンに関する検討を行った。文献検索により、2施設の医療機関での文献、及び今日の治療指針（2011年度版）を抽出したところ、免疫抑制療法のレジメンはいずれも「三剤併用療法」が使用されており、アザチオプリンはレジメンに使用されていない。申請者においては、2001年～2010年までの期間に実施した6施設の聞き取り調査時に、心移植における拒絶反応に対し標準的に使用する免疫抑制剤についても確認したが、いずれの施設においてもアザチオプリンは標準的に使用する免疫抑制剤とはなっていない。

これらの検討結果から、心移植における拒絶反応に対する免疫抑制療法についてアザチオプリンを含めたレジメンが使用されている医療機関は認められず、本剤を心移植における拒絶反応に対して使用した症例がほとんどなかったと考えられることから、結果として心移植症例が1例も収集されなかった。

機構の見解は、以下の通りである。

本剤の肝移植、心移植、及び肺移植における拒絶反応の抑制に関する効能・効果の承認審査時において、国内では新たな臨床試験は実施されていない。そのため、製造販売後の使用症例について有効性及び安全性を確認することとされていたが、心移植症例は1例も収集されず新たな情報は得られていない。しかしながら、心移植のレジメンはシクロスポリン（又はタクロリムス）、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロンの3剤併用療法が推奨されており（今日の治療指針2011年版）、アザチオプリンは使用されていない実態であることからやむを得なかったと考える。ただし、急性拒絶反応の発現時や、他の免疫抑制剤の副作用が懸念される場合に使用されるケースが報告されており、本剤の存在意義はあると判断している。

3. 特定使用成績調査の概要（肺移植）

3-1 安全性

調査票収集症例39例の全例が安全性解析対象とされた。本調査の副作用発現症例率は48.7%（19/39例）であった。器官別大分類別の主な副作用は、「感染症および寄生虫症」9例、「臨床検査」7例、「腎および尿路障害」並びに「肝胆道系障害」各3例であった。主な副作用の種類は、「肺炎」及び「白血球数減少」各7件、「肝機能異常」3件であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子について検討された結果、副作用発現症例率で統計学的に有意な差が認められた要因はなかった。

3-2. 有効性

安全性解析対象症例39例全例が有効性解析対象とされた。有効性は、生存率及び拒絶反応がなかった症例の比率（拒絶反応無率）により判定された。有効性解析対象症例のうち死亡例は6例であり、生存率は84.6%（33/39例）であった。死亡例のうち2例は重篤な副作用（腎不全、気管支肺炎が各1例）を発現して転帰死亡となった症例であった。残りの症例については、死亡と本剤との関連性はないとされた。有効性解析対象症例のうち37例で移植後拒絶反応が認められ、拒絶反応無率は5.1%（2/39例）であった。

申請者は、Kaplan-Meier法により生存曲線及び拒絶反応無率曲線を推定した。生存曲線について、移植後日数及び投与開始後日数共に約500日を経過後、観察を継続できた約1200日後まで、生存率は定常となり約80%であった。拒絶反応無率曲線について、移植後日数及び投与開始後日数共に約14日を経過後、拒絶反応無率は約10%となった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については、生存率及び拒絶反応無率について検討された。生存率に影響を与えた要因に統計学的有意な差は認められなかった。拒絶反応については、「移植肺の種類」、「移植術式」、及び「他の免疫抑制剤の有無」において拒絶反

応無率に統計学的有意な差が認められたが、「拒絶反応なし」の症例が 2 例のみであったことから、更なる検討はできなかった。

4. 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、妊産婦への使用例は収集されなかった。

- **小児（15 歳未満）**：『肝移植における拒絶反応の抑制』に対する使用成績調査において、小児への使用例が 16 例収集された（最低年齢 1 歳）。これらの症例において副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例 13 例の生存率及び拒絶反応無率はいずれも 69.2%（9/13 例）であった。『肺移植における拒絶反応の抑制』に対する特定使用成績調査において、小児への使用例が 8 例収集された（最低年齢 6 歳）。このうち 4 例に副作用が認められた。発現した副作用は、“肺炎” 2 例、“甲状腺腫” 及び“肝機能異常” 各 1 例であった。重篤な“肺炎” 2 例は、本剤投与中又は投与中止後に回復した。非重篤な症例の転帰は軽快又は回復であった。また、有効性解析対象症例 8 例全例が生存し、全例に拒絶反応が認められた。
- **高齢者（65 歳以上）**：『肝移植における拒絶反応の抑制』に対する使用成績調査において、高齢者への使用例が 1 例収集されたが、副作用は認められなかった。当該症例は生存しており、拒絶反応はなかった。『肺移植における拒絶反応の抑制』に対する特定使用成績調査において、高齢者への使用例は収集されなかった。
- **腎機能障害を有する患者**：『肝移植における拒絶反応の抑制』に対する使用成績調査において、腎機能障害を有する患者への使用例は 3 例収集された。このうち、副作用は 1 例 1 件認められた。当該症例は基礎疾患に腎機能異常、糖尿病、門脈血栓を有していた。副作用は非重篤な“白血球数減少”であり本剤の投与中止後に回復した。また、有効性解析対象症例 3 例は生存であり、拒絶反応はなかった。『肺移植における拒絶反応の抑制』に対する特定使用成績調査において、腎機能障害を有する患者への使用例は 1 例収集されたが、副作用は認められなかった。本症例の予後は死亡であり、拒絶反応が認められた。
- **肝機能障害（移植適応疾患を除く）を有する患者**：『肝移植における拒絶反応の抑制』に対する使用成績調査において、移植適応疾患を除く肝機能障害を有する患者への使用例は 7 例収集された。このうち、副作用は 1 例 1 件認められた。当該症例の移植適応疾患は胆道閉塞症であり、基礎疾患に肝機能異常及び糖尿病を有していた。報告された副作用は非重篤な“倦怠感”であり、本剤の投与中止後に軽快した。また、有効性解析対象症例 3 例は生存であり、拒絶反応はなかった。『肺移植における拒絶反応の抑制』に対する特定使用成績調査において、肝機能障害を有する患者への使用例は収集されなかった。

以上より、使用成績調査及び特定使用成績における本剤の安全性及び有効性に関して特に問題となる事項は認められないと機構は判断した。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述べる。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が収集した重篤な副作用症例は 22 例 34 件であった。器官別大分類別の主な重篤な副作用は、「感染症および寄生虫症」10 例 12 件、「臨床検査」5 例 9 件、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを除く）」4 例 4 件等であった。基本語での主な重篤な副作用は、“肺炎” 7 件、“エプスタイン・バーウイルス（以下「EBV」という。）関連リンパ増殖性障害” 4 件、“白血球数減少” 3 件であった。これら重篤な副作用症例の転帰は、死亡 4 例、未回復・不明各 1 例を除いて、軽快又は回復であった。また、本剤投与による又は投与によると疑われる感染症症例の報告はなかった。

転帰が死亡とされた重篤な副作用 4 例の内訳は、“EBV 関連リンパ増殖性障害”、“敗血症”、“気管支肺炎”、“腎不全” 各 1 例であり、このうち、「使用上の注意」に記載のある副作用は“EBV 関連リンパ増殖性障害”、“敗血症”、“気管支肺炎”であった。“EBV 関連リンパ増殖性障害”を発現した症例は、肺移植症例であり、本剤投与開始約 8 ヶ月後に死亡した。当該症例は、免疫抑制下での EBV 感染により B 細胞の異常増殖が起り、移植後

リンパ増殖性疾患が発現したと考えられると報告医は述べていることより、申請者は、免疫抑制療法と“EBV 関連リンパ増殖性障害”発現との関連性は否定できないと評価した。しかしながら、本症例は免疫抑制剤を多数併用していることより、本剤との関連性を特定することは困難であると申請者は考察した。“敗血症”を発現した症例は、肝移植症例であり、本剤は7日間投与、本剤投与中止1日後に死亡した。当該症例は、本剤投与開始時既に“敗血症”を合併しており、“敗血症”の増悪による死亡と申請者は考察した。“気管支肺炎”を発現した症例は、肺移植症例であり、本剤投与開始約8ヵ月後に死亡した。当該症例は、臨床的には急性拒絶反応が先行し、これに対するステロイドパルス療法で一度改善傾向にあったが、その後“気管支肺炎”を合併したものと申請者は推察した。急性拒絶反応及び併用薬が関与した可能性も考えられることより、本剤との関連性を特定することは困難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“骨粗鬆症性骨折”及び“腎不全”各1例であった。“骨粗鬆症性骨折”を発現した症例は、肺移植症例であり、本剤投与開始前からステロイドを1年以上投与しており、報告医はステロイド性骨粗鬆症と診断しており、ステロイドに関連していると考えられる症例であると申請者は考察した。“腎不全”を発現した症例は、肺移植症例であり、本剤は4日間投与、本剤投与中止12日後に死亡した。当該症例は、急性拒絶反応に使用したムロボナブ-CD3注射液及び「使用上の注意」に腎障害の記載がある他の免疫抑制剤に関連している可能性があることと申請者は考察した。

再審査期間中に収集された副作用のうち、非重篤な症例も含めて「使用上の注意」から予測できない副作用は8例9件であった。先に記載した、重篤な副作用症例2例の他は、非重篤な副作用（甲状腺腫、高尿酸血症、味覚異常、振戦、うつ病、着色尿、月経過多）が各1件であった。いずれも集積件数が少なく、現時点で「使用上の注意」改訂などの適正使用確保措置を講ずる必要はないが、今後の類似症例の発現状況をみて対処すると申請者は考察した。

6. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用の報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、2010年12月現在、111カ国で承認され、76カ国で販売されている。なお、国際誕生日は1965年12月13日（デンマーク）である。再審査期間中に、国内外で緊急安全性情報、回収、出荷停止等の重大な措置は取られなかった。

なお、安全性に関するその他の外国の措置報告として5件が報告された。2件は他社製品の製造過程における過誤であり、国内製品への影響はないため、特段の措置はとられていない。他の報告については、既に対応済み或いは国内外での報告症例が少ないため、現時点では新たな対応は行わないとするものであった。

機構は、申請者の見解を了承した。

8. 研究報告

申請者からの安全性に関する研究報告は21件であった。既に対応済みの副作用、今後の情報蓄積により検討することとしたものであり、現時点で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。いずれも本剤の安全性の評価に影響を与えられずと考えられる新たな知見はなく、現時点で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。

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号イからハまでの何れにも該当しない。）と判断した。