

再審査報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① プログラフカプセル 0.5mg ② プログラフカプセル 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	①② 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～重症に限る） 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
承認の用法・用量	①② 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。 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。 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。 肺移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05～0.15mg/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。 膵移植の場合 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 0.15mg/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 0.06mg/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

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>重症筋無力症の場合 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。</p> <p><u>関節リウマチの場合</u> <u>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。なお、高齢者には 1.5mg 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 3mg まで増量できる。</u></p> <p>ループス腎炎の場合 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。</p> <p>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 0.025mg/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 10~15ng/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 5~10ng/mL とし投与量を調節する。</p> <p>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 0.0375mg/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 5~10ng/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。</p>
<p>承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日</p>	<p>① 1. 平成 8 年 4 月 16 日【肝移植における拒絶反応の抑制】 2. 平成 8 年 4 月 16 日【骨髄移植における移植片対宿主病の治療】</p> <p>② 3. 平成 5 年 4 月 2 日【肝移植における拒絶反応の抑制】 4. 平成 6 年 7 月 1 日【骨髄移植における移植片対宿主病の治療】</p> <p>①② 5. 平成 8 年 4 月 16 日【腎移植における拒絶反応の抑制】 6. 平成 11 年 4 月 30 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】 7. 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）】 8. 平成 13 年 6 月 20 日【心移植における拒絶反応の抑制】 9. 平成 15 年 1 月 31 日【肺移植における拒絶反応の抑制】</p>

	<p>10. 平成 17 年 1 月 19 日【<u>膵移植における拒絶反応の抑制</u>】</p> <p>11. 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>】</p> <p>12. 平成 19 年 1 月 26 日【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）】</p> <p>13. 平成 21 年 7 月 7 日【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）】</p> <p>14. 平成 21 年 10 月 16 日【重症筋無力症】</p> <p>15. 平成 23 年 7 月 26 日【小腸移植における拒絶反応の抑制】</p> <p>16. 平成 25 年 6 月 14 日【多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎】</p>
再 審 査 期 間	<p>①②</p> <p>1. 3 の残余期間</p> <p>2. 4 の残余期間</p> <p>3. 10 年</p> <p>4. 10 年</p> <p>5. 10 年</p> <p>6. 4 の残余期間</p> <p>7. 10 年</p> <p>8. 10 年</p> <p>9. 8 の残余期間</p> <p>10. 8 の残余期間</p> <p><u>11. 4 年</u></p> <p>12. 10 年</p> <p>13. 4 年</p> <p>14. 4 年</p> <p>15. なし</p> <p>16. 10 年</p>

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

使用成績調査は、プログラフカプセル 0.5mg 及び同カプセル 1mg（以下、本剤という）を関節リウマチに対して使用した際の未知の副作用、使用実態下における有害事象の発現状況、並びにこれらに影響を与えると考えられる要因を把握することを目的として実施された。当該調査は、目標症例数を 3,000 例、1 症例当たりの観察期間を 24 週間として中央登録方式により平成 17 年 4 月から平成 20 年 3 月まで実施され、406 施設から 3,267 例が収集された。

特定使用成績調査は、本剤を関節リウマチに対して長期使用した場合の安全性の把握及び悪性腫瘍の発現状況の把握並びに有効性評価を行うことを目的として実施された。当該調査は、目標症例数を 200 例、1 症例当たりの観察期間を 2 年間とし、悪性腫瘍についてはさらに 1 年間の観察を行うこととして、中央登録方式により平成 17 年 4 月から平成 21 年 10 月まで実施され、53 施設から 287 例が収集された。

製造販売後臨床試験は、本剤の関節破壊進展に対する抑制効果を検討するため、メトトレキサート（MTX）、サラゾスルファピリジン（SASP）又はブシラミン（BUC）のうちのいずれかを投与中の関節リウマチ患者を対象としてプラセボ対照二重盲検群間比較試験として実施された。当該試験は、平成 18 年 3 月から平成 21 年 4 月まで 38 施設で実施され、123 例が解析対象（FAS、Full Analysis Set）とされた。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 3,267 例のうち、安全性解析対象から除外された 95 例（情報不足のため判定不能の症例等 34 例、初回以降来院なし 26 例、登録期間外 11 例、本剤の使用なし 7 例、同一症例 7 例、契約期間外 6 例、未登録 5 例、医師の署名・捺印がない 4 例、調査直前に本剤を使用 2 例〔重複あり〕）を除いた 3,172 例が安全性解析対象とされた。

副作用発現症例率（以下、副作用発現率という）は 36.0%（1,142/3,172 例、1,855 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 58.9%（300/509 例、844 件）と比べて低かった。器官別大分類別の主な副作用発現率は、「臨床検査」12.5%（397/3,172 例）、「胃腸障害」6.4%（203/3,172 例）、「感染症および寄生虫症」5.8%（185/3,172 例）、「代謝および栄養障害」4.3%（135/3,172 例）、「皮膚および皮下組織障害」3.7%（116/3,172 例）、「腎および尿路障害」2.6%（84/3,172 例）、「神経系障害」2.6%（81/3,172 例）、「全身障害および投与局所様態」2.2%（69/3,172 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」2.1%（67/3,172 例）、「肝胆道系障害」1.5%（49/3,172 例）であった。承認時までの臨床試験における副作用発現率は、「代謝および栄養障害」及び「腎および尿路障害」各 1.0%（各 5/509 例）、「肝胆道系障害」0.0%であり、本調査における発現率が高かったが、これらについて関連する臨床検査値も含めた副作用発現率¹は、本調査及び承認時までの臨床試験において、「代謝および栄養障害」では 5.4%（170/3,172 例）及び 9.6%（49/509 例）、「腎および尿路障害」では 6.8%（216/3,172 例）及び 22.4%（114/509 例）、及び「肝胆道系障害」では 2.8%（90/3,172 例）及び 7.7%（39/509 例）となり、本調査における副作用発現率はいずれも承認時までの臨床試験と比較して低かった。基本語別の主な副作用は、白血球数増加 79 件、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 68 件、血中尿素増加 52 件、糖尿病 47 件、悪心 46 件、下痢 42 件、グリコヘモグロビン増加及びリンパ球数減少各 39 件、腎機能障害 37 件、肝機能異常 36 件、血中クレアチニン増加 34 件、肺炎 33 件、尿中β2 ミクログロブリン増加及びそう痒症各 32 件等であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であった。本調査において 1%以上集積された基本語別の副作用のうち、承認時までの臨床試験と比較して、肺炎、糖尿病、肝機能異常、腎機能障害、尿中β2 ミクログロブリン増加、リンパ球数減少及び白血球数増加の発現率は高く、下痢、悪心、そう痒症、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加及びグリコヘモグロビン増加の発現率は低かった。

本調査における重篤な副作用発現率は 4.9%（157/3,172 例、194 件）であり、承認時までの臨床試験における重篤な副作用発現率 5.1%（26/509 例、53 件）と比べて低かった。器官別大分類別の主な副作用発現率は、「感染症および寄生虫症」2.4%（75/3,172 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.7%（21/3,172 例）、「神経系障害」0.4%（14/3,172 例）、「代謝および栄養障害」0.3%（11/3,172 例）等であった。承認時までの臨床試験と比較して発現率が高く、本調査において主に認められた重篤な副作用は、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「代謝および栄養障害」であった。基本語別の主な副作用は、肺炎 23 件、間質性肺疾患 15 件、糖尿病 7 件、脳梗塞 6 件、気管支炎及び心筋梗塞各 5 件等であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であった。なお、安全性解析対象除外症例 95 例のうち、12 例に 21 件の副作用が発現していた。このうち、重篤な副作用としてイレウス及び感染性腸炎の各 1 件が認められたが転帰はいずれも回復であり、また、「使用上の注意」から予測できる副作用であった。

安全性に影響を及ぼす背景要因を検討するため、性、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）、受診区分別（入院及び外来）、罹病期間（10 年以上及び 10 年未満）、合併症（間質性肺炎・肺線維症、気管支喘息、糖尿病、肝機能障害、腎機能障害、シェーグレン症候群、その他）の有無、既往歴（間質性肺炎・肺線維症、その他）の有無、Steinbrockerの病期分類及び機能分類、投与開始前使用薬剤（生物製剤を含む抗リウマチ薬）の有無、併用ステロイド剤投与量（10mg以上、10mg未満及び 0mg）、併用薬（MTX、SASP、MTX及びSASP以外の抗リウマチ薬、生物製剤、

¹ 「代謝および栄養障害」、「腎および尿路障害」及び「肝胆道系障害」について、それぞれ「耐糖能障害」、「腎機能障害」及び「肝機能障害」、及びそれぞれに関連する「臨床検査」が集計、算出された。

NSAIDs)の有無、初回1日投与量を因子とする部分集団解析が実施され²、背景因子別の副作用の発現状況は下表のとおりであった。

背景因子別の副作用の発現状況（副作用全体）

背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)
全症例		3,172	1,142	36.0
性	男	682	228	33.4
	女	2,490	914	36.7
年齢 (歳)	65 未満	1,666	532	31.9
	65 以上	1,506	610	40.5
入院・外来	外来	2,843	1,000	35.2
	入院	329	142	43.2
体重 (kg)	40 未満	127	65	51.2
	40 以上 50 未満	577	231	40.0
	50 以上 60 未満	648	245	37.8
	60 以上 70 未満	289	97	33.6
	70 以上	119	46	38.7
Steinbrocker の病期分類 (Stage)	I	256	80	31.3
	II	873	296	33.9
	III	1,010	353	35.0
	IV	995	399	40.1
Steinbrocker の機能分類 (Class)	1	281	80	28.5
	2	2,043	710	34.8
	3	745	319	42.8
	4	70	26	37.1
罹病期間 (年)	3 未満	576	204	35.4
	3 以上 5 未満	339	125	36.9
	5 以上 10 未満	666	226	33.9
	10 以上	1,264	482	38.1
合併症の有無	無	573	159	27.7
	有	2,590	978	37.8
既往歴の有無	無	1,852	592	32.0
	有	1,132	481	42.5
肝機能障害の有無 ^{a)}	無	2,917	1,047	35.9
	有	231	85	36.8
肝機能障害の程度	正常	2,917	1,047	35.9
	軽度障害	207	73	35.3
	中等度障害	24	12	50.0
	高度障害	0	0	-
腎機能障害の有無 ^{a)}	無	2,726	944	34.6
	有	418	187	44.7
腎機能障害の程度	正常	2,726	944	34.6
	軽度障害	334	152	45.5
	中等度障害	71	28	39.4
	高度障害	13	7	53.8
抗リウマチ薬使用の有無 ^{a)}	無	660	255	38.6
	有	2,512	887	35.3
生物製剤使用の有無 ^{a)}	無	2,864	1,041	36.3
	有	308	101	32.8
初回1日投与量 (mg/日)	0.5	215	70	32.6
	1.0	1,067	403	37.8
	1.5	1,113	398	35.8
	2.0	346	132	38.2
	2.5	3	3	100.0
	3.0	425	135	31.8

² 以下、本項では解析モデルに含めた変数に欠測値を含まない症例数で解析が実施されている。

	3.0 超	0	0	-
平均 1 日投与量 (mg/日)	1.0 未満	190	71	37.4
	1.0 以上 1.5 未満	793	330	41.6
	1.5 以上 2.0 未満	1,128	412	36.5
	2.0 以上 2.5 未満	412	143	34.7
	2.5 以上 3.0 未満	252	59	23.4
	3.0	388	120	30.9
全血中濃度の平均 (ng/mL)	3.0 超	0	0	-
	5 未満	836	222	26.6
	5 以上 10 未満	198	62	31.3
	10 以上 20 未満	19	9	47.4
併用薬剤の有無	20 以上	2	2	100.0
	無	25	7	28.0
併用薬剤 (ステロイド剤) の有無	有	3,147	1,135	36.1
	無	588	198	33.7
併用薬剤 (ステロイド剤) の投与量 (プレドニゾロン換算、mg/日)	有	2,584	944	36.5
	0	588	198	33.7
	0 超 5 未満	621	205	33.0
	5 以上 7.5 未満	1,077	397	36.9
併用薬剤 (ステロイド剤) の剤型 (多重回答)	7.5 以上 10 未満	365	138	37.8
	10 以上	518	202	39.0
併用薬剤 (ステロイド剤) の使用期間 ^{a)}	経口剤	2,566	936	36.5
	注射剤	83	29	34.9
併用薬剤 (NSAIDs) の有無	3 ヶ月未満	154	60	39.0
	3 ヶ月以上 1 年未満	270	104	38.5
	1 年以上	1,994	736	36.9
併用薬剤 (NSAIDs) の併用薬剤数	無	950	327	34.4
	有	2,212	812	36.7
	0	950	327	34.4
	1 以上 2 未満	1,958	712	36.4
	2 以上 4 未満	252	99	39.3
併用薬剤 (抗リウマチ薬) の有無	4 以上 6 未満	2	1	50.0
	6 以上	0	0	-
併用薬剤 (生物製剤) の有無	無	1,665	670	40.2
	有	1,507	472	31.3
併用薬剤 (生物製剤) の有無	無	2,947	1,071	36.3
	有	225	71	31.6

a) 本剤投与前

また、副作用の発現率と背景因子との関連を検討するために、Cox比例ハザードモデルを用いて検討された。なお、解析にはモデルに含めた変数に欠測値を含まない 2,783 例 (うちイベント発現 1,017 例) が用いられた。結果は下表のとおりであり、糖尿病合併「有」、腎機能障害合併「有」、Steinbrockerの機能分類Class 3 以上³、間質性肺炎・肺線維症以外の既往「有」が副作用の発現リスクの上昇と関係することが示唆された。

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析結果 (副作用)

背景因子 ^{a)}	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
合併症 (糖尿病) の有無 (有 vs. 無)	1.41 [1.21, 1.65]	<0.001
合併症 (腎機能障害) の有無 (有 vs. 無)	1.27 [1.08, 1.50]	0.005
Steinbrocker の機能分類 (3 以上 vs. 2 以下)	1.27 [1.11, 1.45]	<0.001
既往歴 (間質性肺炎・肺線維症以外) の有無 (有 vs. 無)	1.30 [1.15, 1.48]	<0.001

a) 有意水準両側 5% の変数減少法に基づく変数選択

³ 「2 以下」に対して「3 以上」のハザード

これらについて、申請者は以下のように説明した。

糖尿病合併「有」の副作用発現率（49.9%<199/399 例>）は、合併「無」（34.3%<818/2,384 例>）に比べ高かった。糖尿病合併「有」において、器官別大分類では「代謝および栄養障害」、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」において副作用発現率が高く、発現率の高かった基本語別の事象は、糖尿病、耐糖能障害、腎尿細管障害、糖尿病性腎症、グリコヘモグロビン増加及び尿中ブドウ糖陽性であった。糖尿病に関連する注意喚起については、既に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に記載済みである。

腎機能障害合併「有」の副作用発現率（45.7%<169/370 例>）は、合併「無」（35.1%<848/2,413 例>）に比べ高かった。腎機能障害合併「有」において、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、「腎および尿路障害」及び「臨床検査」において副作用発現率が高く、発現率の高かった基本語別の事象は、敗血症、気管支炎、感染性湿疹、中耳炎、腎機能障害、腎障害、糖尿病性腎症、血中尿素増加、血中クレアチニン増加及びリンパ球数減少であった。腎機能障害に関する注意喚起は、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」に記載済みである。

Steinbrocker の機能分類「Class3 以上」の副作用発現率（42.9%<303/706 例>）は、「Class2 以下」（34.4%<714/2,077 例>）に比べ高かった。Steinbrocker の機能分類 Class3 以上において、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」において副作用発現率が高く、発現率の高かった基本語別の事象は、気管支炎、扁桃炎及び嘔吐であった。Steinbrocker の機能分類 Class3 以上で副作用発現率が高い傾向が認められた要因は特定できなかった。

間質性肺炎・肺線維症以外の既往「有」の副作用発現率（42.9%<432/1,007 例>）は、既往「無」（32.9%<585/1,776 例>）に比べ高かった。既往「有」において、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」及び「全身障害および投与局所様態」において副作用発現率が高く、発現率の高かった基本語別の事象は、気管支肺炎、高血糖及び無力症であった。高血糖については、既往「有」の集団では既往「無」に比べ、ステロイド剤の平均一日投与量が多かったことが影響を与えたと考えられた。間質性肺炎・肺線維症以外の既往歴の主要疾患は胃潰瘍、肺結核、虫垂炎、肺炎、子宮筋腫等であり、肺結核の既往「有」の副作用発現率が「無」に比べて高かったものの、間質性肺炎・肺線維症以外の既往「有」で副作用発現率が高い傾向が認められた要因は特定できなかった。

以上より、申請者は、本調査における副作用発現率は申請時までの臨床試験成績と比べ高くなる傾向は認められず、新たな副作用やリスク因子も示唆されなかったことから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える旨説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、機構という）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果から現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

2-1-1 重点調査項目

重点調査項目について、本調査及び承認時までの臨床試験における副作用発現率は、感染症 6.8%（217/3,172 例）及び 10.8%（55/509 例）、腎機能障害 6.8%（216/3,172 例）及び 22.4%（114/509 例）、耐糖能障害 5.4%（170/3,172 例）及び 9.6%（49/509 例）、精神神経系障害 2.6%（81/3,172 例）及び 2.8%（14/509 例）、心機能障害 1.3%（41/3,172 例）及び 4.1%（21/509 例）及び脾機能障害 0.3%（8/3,172 例）及び 0.8%（4/509 例）であり、いずれも本調査における副作用発現率が低かった。本調査における基本語別の主な副作用発現率は、感染症では肺炎 1.0%（33 件）、上気道の炎症 0.7%（21 件）、鼻咽頭炎 0.6%（19 件）、気管支炎 0.6%（18 件）、帯状疱疹 0.4%（12 件）、発熱 0.3%（8 件）等、腎機能障害では β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 2.1%（68 件）、血中尿素増加 1.6%（52 件）、腎機能障害 1.2%（37 件）、血中クレアチニン増加 1.1%（34 件）及び尿中 β 2 ミクログロブリン増加 1.0%（33 件）等、耐糖能障害では糖尿病 1.5%（47 件）、グリコヘモグロビン増加 1.2%（39 件）、耐糖能障害及び血中ブドウ糖増加各 0.9%（各 30 件）等、精神神経系障害では浮動性めまい 0.8%（25 件）、頭痛 0.7%（21 件）及び振戦 0.3%（10

件)等、心機能障害では動悸 0.3% (8 件)、心筋梗塞及び胸痛各 0.2% (各 6 件)等であった。

本調査及び承認時までの臨床試験における重篤な副作用発現率は、感染症 2.4% (77/3,172 例)及び 2.0% (10/509 例)、腎機能障害 0.2% (5/3,172 例)及び 0.6% (3/509 例)、耐糖能障害 0.3% (9/3,172 例)及び 0.2% (1/509 例)、精神神経系障害 0.2% (5/3,172 例)及び 0.2% (1/509 例)、心機能障害 0.3% (11/3,172 例)及び 0.6% (3/509 例)、並びに脾機能障害 0.0%及び 0.0%であり、本調査において承認時までの臨床試験に比べ重篤な副作用発現率が著しく高いものはなかった。発現率の高かった感染症における主な重篤な副作用発現率は、肺炎 0.7% (23 例)、気管支炎 0.2% (5 例)、蜂巣炎、敗血症、尿路感染及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎各 0.1% (各 4 例)、肺結核、細菌性関節炎及び細菌性肺炎各 0.1% (各 3 例)等であった。リンパ腫は承認時までの臨床試験では発現していないが、本調査においてリンパ節周辺帯 B 細胞性リンパ腫が 1 例 1 件 (発現率 0.03%) 認められた。当該症例について、担当医師は関節リウマチ、シェーグレン症候群と Low grade malignant lymphoma の合併はよく知られており、無治療で経過観察することが多く、当ケースもそのような経過を辿っていると考えられるとコメントしている。

副作用発現症例数の多かった腎機能障害、耐糖能障害、感染症について、胃腸障害とともに単変量解析が実施され、その結果を参考に変数減少法に基づく変数選択を実施した上で、Cox 回帰による多変量解析にて各因子との関連性が検討された。その結果、下表に示すように、腎機能障害発現では、年齢 65 歳以上、腎機能障害の合併、NSAIDs の併用、間質性肺炎・肺線維症の合併、既往の背景を有する患者が、耐糖能障害発現では、糖尿病の合併及びステロイド剤 10mg 以上使用の背景を有する患者が、感染症発現では、Steinbrocker の機能分類 Class3 以上、ステロイド剤 10mg 以上使用及び間質性肺炎・肺線維症以外の既往の背景を有する患者が、胃腸障害発現では、受診区分外来及び罹病期間 10 年以上の背景を有する患者が、それぞれリスク上昇と関係することが示唆された。

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析結果 (腎機能障害、耐糖能障害、感染症、胃腸障害)

背景因子 ^{a)}	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
腎機能障害		
年齢 (65 歳以上 vs.65 歳未満)	1.60 [1.19, 2.16]	0.002
合併症 (腎機能障害) の有無 (有 vs.無)	1.91 [1.37, 2.68]	<0.001
併用薬剤 (NSAIDs) の有無 (有 vs.無)	1.70 [1.18, 2.44]	0.004
合併症 (間質性肺炎・肺線維症) の有無 (有 vs.無)	1.74 [1.27, 2.37]	<0.001
既往歴 (間質性肺炎・肺線維症) の有無 (有 vs.無)	2.54 [1.12, 5.75]	0.025
耐糖能障害		
合併症 (糖尿病) の有無 (有 vs.無)	5.98 [4.15, 8.62]	<0.001
併用薬剤 (ステロイド剤) の投与量 (10mg 以上 vs.0mg)	1.79 [1.20, 2.67]	0.004
感染症		
Steinbrocker の機能分類 (3 以上 vs.2 以下)	1.45 [1.05, 2.02]	0.026
併用薬剤 (ステロイド剤) の投与量 (10mg 以上 vs.0mg)	1.63 [1.14, 2.34]	0.008
既往歴 (間質性肺炎・肺線維症以外) の有無 (有 vs.無)	1.56 [1.14, 2.13]	0.005
胃腸障害		
受診区分 (外来 vs.入院)	2.05 [1.08, 3.89]	0.028
罹病期間 (10 年以上 vs.10 年未満)	1.51 [1.13, 2.03]	0.006

a) 有意水準両側 5%の変数減少法に基づく変数選択

申請者は、以下のように説明した。

腎機能障害：65 歳以上の高齢者において腎機能障害発現率が高かった理由として、本調査では非高齢者の 7.1% (119/1,666 例)、高齢者の 19.9% (299/1,506 例)が腎機能障害を有しており、高齢者で腎機能障害を合併する割合が高かったことが考えられた。腎機能障害を合併する患者、NSAIDsの併用患者における本剤の使用については、「使用上の注意」の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に、それぞれ関節リウマチの適応取得時に記載を追加し、既に注意喚起を行っている。一方、間質性肺炎・肺線維症の既往、合併を有する患者で、腎機能障害発現率が高かったことに関して要因は特定できなかったが、本調査において間質性肺炎・肺線維症の

既往、合併を有する患者における腎機能障害発現は高齢者で多かった⁴ことから、高齢であったことも腎機能障害発現率上昇の一因であることが推察された。

耐糖能障害：本調査において、糖尿病を有する患者の割合は17.7%（459/2,590例）を占めており、これらの糖尿病合併例での耐糖能障害発現率は17.6%（81/459例）と高かったことから、糖尿病の合併が耐糖能障害発現率上昇の一因であると考えられた。糖尿病及び糖尿病の悪化については、「使用上の注意」の「重大な副作用」に注意喚起している。また、ステロイド剤の併用例で耐糖能障害の発現率が高かったが、ステロイド剤の副作用として耐糖能障害が知られていることから、ステロイド剤の併用が耐糖能障害発現率に影響している可能性が考えられた。

感染症：Steinbrockerの機能分類3以上の患者では関節リウマチの疾患活動性は非常に高く、全身状態悪化により免疫機能の低下を来しており、感染症の発現に影響している可能性が考えられた。また、ステロイド剤の併用例で感染症の発現率が高かったが、ステロイド剤の副作用として感染症が知られていることから、ステロイド剤の併用が感染症の発現率に影響している可能性が考えられた。間質性肺炎、肺線維症以外の既往歴を有する患者で、感染症の発現率が高かった要因は特定できなかった。

胃腸障害：入院患者に比し外来患者で胃腸障害発現率が高かったが、入院中は外来通院時に比べ食事管理が徹底しており、副作用発現率に影響している可能性が考えられた。また、関節リウマチでは、罹病期間の経過に伴い、消化管に関連した合併症として関節リウマチ続発アミロイドーシスを発症し、腹部膨満感、嘔気、腹痛、下痢等の消化器症状を呈することが知られていることから、これらの合併症が胃腸障害の発現率に影響している可能性が考えられた。

以上より、本調査の重点項目において承認時までの臨床試験と比較して著しく副作用発現率の高いものはなく、新たなリスク因子も示唆されなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

機構は、本調査の結果から現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例3,172例から適応外使用症例15例（悪性関節リウマチ13例、成人スティル病及び全身性エリテマトーデス各1例）及び有効性評価が不明確であった2例を除いた3,155例が有効性解析対象とされた。本調査における有効性は、24週後又は中止時のACR基準による改善度⁵、全般改善度⁶及びEULAR（DAS28）基準による改善度⁷により評価された。本調査におけるACR20改善率は40.5%（188/464例）、ACR50改善率は21.4%（98/459例）及びACR70改善率は9.6%（44/458例）であり、全般改善度による改善率は65.3%（1,939/2,969例）、EULAR（DAS28）基準による改善率は66.0%（461/699例）であった。承認時までのACR20及びACR50改善率は47.3%（114/241例）及び20.3%（49/241例）であり、承認時と比較して本調査のACR20改善率がやや低かった。この点について申請者は、承認時までと比較して本調査

⁴ 腎機能障害の発現状況：間質性肺炎・肺線維症の既往歴「有」；非高齢者9.1%（2/22例）、高齢者15.4%（4/26例）、「無」；非高齢者4.6%（76/1,644例）、高齢者8.7%（129/1,479例）。間質性肺炎・肺線維症の合併症「有」；非高齢者6.0%（15/251例）、高齢者14.8%（47/317例）、「無」；非高齢者4.5%（63/1,415例）、高齢者7.2%（86/1,189例）。

⁵ 圧痛関節数、腫脹関節数、赤沈値又はCRP、担当医による疾患活動性の全般的評価、患者による疼痛度評価、患者による疾患活動性の全般的評価、患者による身体機能評価より算出される改善度評価。総圧痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合がACR20改善率、50%以上改善した症例の割合がACR50改善率、70%以上改善した症例の割合がACR70改善率とされた。

⁶ 症状全般の改善度を加味して、本剤投与開始前と比較した評価が著明改善、改善、不変、悪化、判定不能の4段階5区分により評価され、「著明改善及び改善」と判定された症例が改善例とされた。

⁷ DAS28は、調査対象の28関節における圧痛関節数、腫脹関節数、赤沈値又はCRP、患者による疾患活動性の全般的評価の結果より算出された。EULAR改善基準による改善度は、本剤投与後のDAS28の値及び投与開始前後の変化量から判定され、Moderate response以上と判定された症例が改善例とされた。

van Gestel AM, et al. Arthritis Rheum 1996; 39: 34-40.

では平均投与量が低かった（承認時は非高齢者 3mg、高齢者 1.5～3mg、本調査では非高齢者平均 1.9mg、高齢者平均 1.4mg）ことが影響している可能性が考えられると考察している。

有効性に影響を及ぼす要因を検討するため、全般改善度の改善率について、性、年齢、受診区分（入院及び外来）、体重、Steinbrocker の病期分類及び機能分類、罹病期間、合併症（全体、肝機能障害、腎機能障害）の有無、既往歴の有無、本剤投与直前に使用していた抗リウマチ薬（生物製剤含む）の有無及び種類、初回 1 日投与量（mg/日）、初回 1 日投与量からの増量の有無、平均 1 日投与量（mg/日）、投与期間（休薬期間を含む場合及び含まない場合）、平均全血中濃度（ng/mL）、併用薬（全体、ステロイド剤、NSAIDs、抗リウマチ薬、生物製剤）の有無、併用ステロイド剤の投与量（プレドニゾロン換算）、併用ステロイド剤の本剤投与前使用期間、併用 MTX の平均投与量（mg/週）、投与開始時の圧痛関節数及び腫脹関節数、投与開始時の赤沈及び CRP を因子とする部分集団解析が実施された。その結果、年齢、受診区分、Steinbrocker の病期分類及び機能分類、本剤投与直前に使用していた生物製剤の有無、初回 1 日投与量、平均 1 日投与量、投与期間（休薬期間を含む場合及び含まない場合）、平均全血中濃度、投与開始時の赤沈及び CRP の背景因子において部分集団間で改善率が異なる傾向が認められ、これらについて申請者は次のように説明した。

年齢については、40 歳以上の改善率 65.8%（1,859/2,827 例）が 40 歳未満の改善率 56.3%（80/142 例）に比べ高かった。40 歳未満と 40 歳以上に分けて、全般改善度に影響を与えると考えられる要因について検討したところ、40 歳以上で投与開始時の赤沈及び CRP が高かったこと、また、投与開始時の赤沈及び CRP が高いほど改善率が高かったことから、本調査のデータは年齢と投与開始時の赤沈及び CRP の関連による結果が表れたものと考えられた。

受診区分別については、「入院」の改善率 74.0%（225/304 例）が「外来」の改善率 64.3%（1,714/2,665 例）に比べ高かった。入院管理下ではより集中的な治療が施されることから、外来時に比べて改善率が高かった可能性が考えられた。

Steinbrocker の病期分類及び機能分類では、Stage I の改善率 69.8%（169/242 例）が「II」～「IV」の改善率（68.1～61.9%）に比べ高く、機能分類でも同様に Class1 の改善率 73.6%（190/258 例）が「2」～「4」の改善率（65.5～61.2%）に比べ高かった。承認時までの臨床試験では、患者背景別の全般改善度評価が行われていないことから、ACR20 改善率について検討した結果、臨床試験成績についても同様に、病期分類、機能分類ともに軽症であるほど改善率が高い傾向が認められたことから、治療開始時の Steinbrocker の病期分類及び機能分類と有効性の間に関連があると推察され、本調査のデータはその結果が表れたものと考えられた。

本剤投与直前の生物製剤の使用については、生物製剤「有」の改善率 58.4%（173/296 例）が生物製剤「無」の改善率 66.1%（1,766/2,673 例）に比べ低かった。生物製剤の使用の有無と Steinbrocker の病期分類及び機能分類の関係について検討した結果、生物製剤「無」において Steinbrocker 病期分類 Stage I + II の占める割合が高く（生物製剤「無」36.9%、「有」30.6%）、機能分類においても同様に Class1+2 の占める割合が高かった（生物製剤「無」75.1%、「有」67.2%）。このことから、生物製剤「無」では、Steinbrocker の病期分類及び機能分類の軽症例が多く含まれていることが、改善率の上昇として表れたものと考えられた。

初回 1 日投与量毎の改善率は、0.5mg/日（以下単位省略）で 59.1%（117/198 例）、1.0 で 64.2%（640/997 例）、1.5 で 66.2%（698/1,054 例）、2.0 で 65.2%（208/319 例）、2.5 で 0%（0/1 例）、3.0 で 69.2%（276/399 例）、平均 1 日投与量毎の改善率については、1.0 未満で 60.0%（111/185 例）、1.0 以上 1.5 未満で 61.9%（452/730 例）、1.5 以上 2.0 未満 67.3%（684/1,016 例）、2.0 以上 2.5 未満で 60.6%（245/404 例）、2.5 以上 3.0 未満で 71.9%（210/292 例）、3.0 で 69.5%（237/341 例）であり、投与量が高いほど改善率が高くなる傾向が認められた。ACR20 改善率についても同様の傾向が認められ、臨床試験の後期第 II 相用量検索試験において、1.5mg/日投与群と 3.0mg/日投与群での ACR20 改善率はそれぞれ 24.6%（14/57 例）、48.3%（28/58 例）と、投与量が多い群で有効性が高いことが示されていることから、本剤の有効性と投与量の間には関連があると推察され、本調査のデータはその結果が表れたものと考えられた。

投与期間（休薬期間を含む）別の改善率は、28 日未満で 14.9%（18/121 例）、28 日以上 56 日

未満では 22.4% (43/192 例)、56 日以上 84 日未満では 27.3% (41/150 例)、84 日以上 112 日未満では 33.1% (39/118 例)、112 日以上では 75.3% (1,798/2,388 例) であり、休薬期間を含まない場合においてもほぼ同様の値であり、投与期間が長いほど改善率が高くなる傾向が認められた⁸。第Ⅲ相比較試験（二重盲検群間比較試験）において、ACR 基準による実測値の経時的推移を本剤投与開始から 28 週後まで 4 週毎に検討した結果、「疼痛関節数」、「腫脹関節数」、「CRP 値」、「赤沈値」、「患者による疼痛度評価」、「担当医師による疾患活動性の全般的評価」、「患者による疾患活動性の全般的評価」及び「患者による身体機能評価（mHAQ）」のいずれの項目においても投与期間が長いほど改善率が高くなる傾向が認められていることから、本剤の有効性と投与期間の間には関連があると推察され、本調査のデータはその結果が表れたものと考えられた。

平均全血中濃度については、平均値別の改善率は 5ng/mL 未満（以下単位省略）で 68.4% (607/888 例)、5 以上 10 未満で 77.8% (172/221 例)、10 以上 20 未満で 92.0% (23/25 例)、20 以上で 100.0% (1/1 例) であり、平均全血中濃度が高いほど改善率が高くなる傾向が認められた。本剤の初回一日投与量、平均一日投与量が高いほど、改善率が高くなることが本調査で示されており、本剤の投与量と全血中濃度の間には関連があることから、本調査のデータは平均血中濃度の高い症例で改善率が高くなる結果が表れたと考えられた。

投与開始時の赤沈値及び CRP 値については、投与開始時の赤沈値別の改善率は、25mm/hr 未満（以下単位省略）で 60.4% (163/270 例)、25 以上 50 未満で 64.9% (329/507 例)、50 以上 100 未満で 67.7% (527/778 例)、100 以上で 67.8% (139/205 例)、投与開始時の CRP 値別の改善率は、1.0mg/dL 未満（以下単位省略）で 61.3% (334/545 例)、1.0 以上 3.0 未満 66.6% (516/775 例)、3.0 以上 5.0 未満で 68.6% (356/519 例)、5.0 以上 10.0 未満で 68.8% (305/443 例)、10.0 以上で 66.3% (61/92 例) であり、これらの値が高いほど改善率が高い傾向が認められた。投与開始時の CRP 値及び赤沈値別に本剤の平均一日投与量について検討した結果、投与開始時の CRP 値及び赤沈値が高いほど、本剤平均一日投与量が高くなる傾向が認められた。前述したように、本剤の平均一日投与量が高いほど、全般改善度が高くなることが認められており、投与開始時の CRP 値及び赤沈値が高い集団で全般改善度が高かった要因として、本剤の平均一日投与量が関与していることが考えられた。

以上より、申請者は、本調査における有効性について特に問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、本調査の結果から、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認められないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

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、各々安全性、有効性（全般改善度における改善率）が検討された。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：小児の症例は 4 例収集された。副作用は 5 件認められ、内訳は白血球数増加 2 件、胃腸感染、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加各 1 件であり、いずれも小児以外でも認められている副作用であった。有効性について、改善率は 75.0% (3/4 例) であった（使用成績調査の全体の改善率は 65.3%）。

高齢者（65 歳以上）：1,506 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 40.5% (610/1,506 例) であり、非高齢者の副作用発現率 31.9% (532/1,666 例) に比べ高かった。高齢者において非高齢者に比べ副作用発現率が高かった器官別大分類は、「臨床検査」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」、「腎および尿路障害」であった。高齢者で認められた

⁸ 休薬期間を含まない場合について、改善率は、28 日未満で 16.3% (20/123 例)、28 日以上 56 日未満では 22.1% (43/195 例)、56 日以上 84 日未満では 27.5% (41/149 例)、84 日以上 112 日未満では 32.0% (40/125 例)、112 日以上では 75.5% (1,795/2,377 例) であった。

主な副作用のうち、非高齢者の副作用発現率よりも高かった副作用は、耐糖能異常関連（糖尿病 30 件、耐糖能障害 23 件、血中ブドウ糖増加 18 件、グリコヘモグロビン増加 24 件）、胃腸障害関連（上腹部痛 11 件、悪心 22 件、胃不快感 12 件、口内炎 12 件、嘔吐 12 件）、腎機能異常関連（腎機能障害 23 件、蛋白尿 11 件、腎障害 10 件、尿中β2 ミクログロブリン増加 17 件、β-N アセチルDグルコサミニダーゼ増加 43 件、血中クレアチニン増加 23 件、血中尿素増加 34 件）、呼吸器関連（気管支炎 12 件、肺炎 21 件）であった。また、関節リウマチの病勢や加齢に関連する臨床検査値の副作用発現件数も高かった（血中コレステロール増加 10 件、白血球数増加 41 件、血中アルカリホスファターゼ増加 10 件）。高齢者の副作用発現率が非高齢者に比較し高かったことについて、申請者は次のように説明した。本調査において高齢者で非高齢者に比し糖尿病、腎機能障害の合併率が高く⁹、これらが「代謝および栄養障害」、「腎および尿路障害」の発現率に影響している可能性が考えられた。また一般に高齢者では消化管運動機能の低下が知られており、このことが胃腸障害の発現率に影響している可能性が考えられた。本剤の「使用上の注意」には、「高齢者では、一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢の関節リウマチ患者では、低用量（1 日 1 回 1.5mg）から投与を開始すること」と記載している。高齢者に対しては今後も慎重に投与する必要があると考え、引き続き注意喚起する。

有効性については、1,404 例が有効性解析対象とされた。高齢者の改善率は 66.4%（932/1,404 例）、非高齢者の改善率は 64.3%（1,007/1,565 例）であった。

腎機能障害を有する患者：418 例が安全性解析対象とされた。腎機能障害「有」の副作用発現率は 44.7%（187/418 例）であり、「無」の副作用発現率 34.6%（944/2,726 例）に比べ高かった。腎機能障害「有」において「無」に比べ副作用発現率が高かった器官別大分類は、「臨床検査」、「感染症および寄生虫症」、「腎および尿路障害」であった。腎機能障害「有」において腎機能障害「無」と比較し副作用発現率が高かったことについて、申請者は、以下のように説明した。腎障害を有する患者では一般的に腎機能の予備能が低下しており、種々のストレスや各種薬剤の暴露により破綻を来し易い状況にあることが知られている。このことが腎機能障害を有する症例において副作用発現率が高く、さらに障害の程度が高度な症例ほど副作用発現率が高くなることに影響した可能性が考えられた。腎機能障害を有する患者については、「使用上の注意」の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項にて既に注意喚起しており、引き続き注意喚起していく所存である。

有効性については、388 例が有効性解析対象とされた。腎機能障害「有」の改善率は 67.3%（261/388 例）、腎機能障害「無」の改善率は 64.8%（1,659/2,559 例）であった。

肝機能障害を有する患者：231 例が安全性解析対象とされた。肝機能障害「有」の副作用発現率は 36.8%（85/231 例）、「無」の副作用発現率は 35.9%（1,047/2,917 例）であった。

有効性については、218 例が有効性解析対象とされた。肝機能障害「有」の改善率は 64.7%（141/218 例）、肝機能障害「無」の改善率は 65.2%（1,782/2,732 例）であった。

機構は、本調査の結果から、特別な背景を有する患者について現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 長期特定使用成績調査

3-1-1 安全性

本調査で収集された 287 例のうち、医師の署名・捺印がない症例 7 例、情報不足のため判定不能の症例等 4 例、同一症例 3 例、登録期間外 1 例の合計 11 例（重複あり）を除外した 276 例が安全性解析対象とされた。また、平成 21 年 3 月までに追加調査票が収集された 120 例のうち、登録期間外の 1 例を除く 119 例が悪性腫瘍の発現の有無に関する追跡調査対象症例とされ

⁹ 糖尿病の合併「有」：非高齢者 10.0%（167/1,666 例）、高齢者 19.5%（294/1,506 例）、腎機能障害の合併「有」：非高齢者 7.1%（119/1,666 例）、高齢者 19.9%（299/1,506 例）。

た。副作用発現率は55.4%（153/276例、310件）であり、器官別大分類別における主な副作用発現率は、「臨床検査」23.9%（66例）、「感染症および寄生虫症」16.3%（45例）、「胃腸障害」9.4%（26例）、「代謝および栄養障害」7.2%（20例）、「皮膚および皮下組織障害」5.1%（14例）、「腎および尿路障害」4.3%（12例）、「血管障害」3.6%（10例）、「肝胆道系障害」3.3%（9例）、「全身障害および投与局所様態」及び「神経系障害」各2.5%（各7例）等であった。発現時期別の副作用発現率は、「投与開始～13週」が27.2%、「13～26週」が11.0%、「26～39週」が9.3%、「39～52週」が7.3%、その後、52～104週までは2.2～4.4%を推移し、全期間を通して経時的に発現率が増加する傾向は認められなかった（発現時期不明1例あり）。

本調査で認められた基本語別の主な副作用は、白血球数増加17件、尿中β2ミクログロブリン増加及びグリコヘモグロビン増加各11件、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加10件、鼻咽頭炎、高血圧、そう痒症、腎機能障害及び血中クレアチニン増加各8件、帯状疱疹7件等であった。これらはいずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であった。なお、安全性解析対象除外症例11例のうち、3例に3件の副作用が発現しており、その内訳は、薬疹、熱感、間質性腎炎が各1件であった。

重篤な副作用発現率は8.7%（24/276例、27件）であり、器官別大分類別における主な重篤な副作用発現率は、「感染症および寄生虫症」3.6%（10例）、「良性、悪性および詳細不明の新生物」2.2%（6例）及び「全身障害および投与局所様態」1.1%（3例）等であった。本調査で認められた基本語別の主な副作用は、肺炎、細菌性肺炎及び肺の悪性新生物各2件等であった。

以上より、申請者は、本調査において本剤の長期使用時の安全性に特段の問題は見出せなかった旨を説明した。

機構は、本調査の結果、本剤の長期使用時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認められないと判断した。

3-1-1-1 重点調査項目

重点調査項目について、本調査及び承認時までの臨床試験における副作用発現率は、耐糖能障害9.1%（25/276例）及び9.6%（49/509例）、腎機能障害1.1%（3/276例）及び0.8%（4/509例）、精神神経系障害1.4%（4/276例）及び2.8%（14/509例）、及びリンパ腫0.4%（1/276例）及び0.0%（0/509例）であり、本調査における発現率は承認時と比較し大きく異ならなかった。心機能障害及び腎機能障害の発現率は0.7%（2/276例）及び12.3%（34/276例）であり、承認時の発現率4.1%（21/509例）及び22.0%（114/509例）と比較して低かった。感染症の発現率は17.8%（49/276例）であり、承認時の発現率10.8%（55/509例）と比較して高かったが、申請者は、感染症に対する注意喚起は添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」にて記載されており、更なる対応は現時点で不要と考える旨を説明している。悪性腫瘍（悪性リンパ腫を含む）については、観察期間2年（104週）までのデータ（安全性解析対象症例276例）に、本剤投与開始3年後の追跡調査データ（追跡調査対象症例119例）を加えて検討された。悪性腫瘍が1.8%（5/276例）に発現し、内訳は肺の悪性新生物（肺癌）3件、前立腺癌及び悪性リンパ腫各1件であった。悪性腫瘍の発現状況について、申請者は次のように説明した。本調査において認められた悪性腫瘍発現率について、部位別年齢別階級別がん罹患率のデータベース¹⁰より、性・年齢を調整した標準化悪性腫瘍罹患比（SIR）を算出したところ、悪性腫瘍全体のSIRは1.05〔95%信頼区間：0～21.82〕であり、有意差は認められなかった。また、癌種別では個々の発現例数が少なく結論付けはできないものの、特定の癌種の発現が多い傾向は認められなかった。本剤による悪性腫瘍発現への影響について、既に「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の注意」において注意喚起しており、更なる対応は現時点で不要と考える。

機構は、本調査の結果から現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断し

¹⁰ http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics_02.html（独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター）

た。

3-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象 276 例から適応外使用症例 3 例（内訳：悪性関節リウマチ 2 例、クローン病 1 例）を除いた 273 例が有効性解析対象とされた。本調査における有効性は、24 週後、1 年後、2 年後又は最終評価時の ACR 基準による改善度及び全般改善度⁶により評価された。本調査における ACR20 改善率は 24 週後で 40.2% (47/117 例)、1 年後で 48.3% (42/87 例)、2 年後で 49.2% (31/63 例)、最終評価で 31.7% (39/123 例) であった。ACR50 改善率は 24 週後で 18.1% (21/116 例)、1 年後で 23.3% (20/86 例)、2 年後で 19.4% (12/62 例)、最終評価で 13.1% (16/122 例) であった。ACR70 改善率は 24 週後で 4.3% (5/116 例)、1 年後で 7.1% (6/85 例)、2 年後で 14.5% (9/62 例)、最終評価で 9.0% (11/122 例) であった。全般改善度による改善率は、24 週後で 77.0% (147/191 例)、1 年後で 84.5% (147/174 例)、2 年後で 72.2% (96/133 例)、最終評価時で 55.6% (149/268 例) であった。

有効性に影響を及ぼす要因を検討するため、最終評価時の ACR 基準による改善度について、使用成績調査と同じ項目について（2-2 有効性 参照）、部分集団解析が行われた。その結果、併用 MTX の平均 1 日投与量、投与期間、Steinbrocker の病期分類、合併症の有無、罹病期間、併用ステロイド剤の有無、併用ステロイド剤の投与量、投与開始時の圧痛関節数、体重の背景因子において、部分集団間で改善率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は次のように説明した。

併用 MTX 平均投与量別の ACR50 改善率は、「0mg/週」（以下単位略）で 9.5% (7/74 例)、「0 超 5 未満」で 12.5% (2/16 例)、「5 以上 7.5 未満」で 6.3% (1/16 例)、「7.5 以上 10 未満」で 41.7% (5/12 例)、「10 以上」で 25% (1/4 例)、ACR70 改善率は、「0」で 4.1% (3/74 例)、「0 超 5 未満」で 12.5% (2/16 例)、「5 以上 7.5 未満」で 6.3% (1/16 例)、「7.5 以上 10 未満」で 36.4% (4/11 例)、「10 以上」で 20% (1/5 例) であり、併用 MTX の平均投与量が高いほど ACR50、70 改善率が高かった。MTX の投与量が多いことが治療効果の上昇に寄与することは知られており¹¹、本調査のデータはその結果が表れたものと考えられた。

本剤投与期間（休薬期間を含む）別の ACR20 改善率は、「169 日未満」で 11.4% (4/35 例)、「169 日以上 366 日未満」で 13.3% (2/15 例)、「366 日以上 549 日未満」で 12.5% (1/8 例)、「549 日以上 731 日未満」で 39.3% (11/28 例)、「731 日以上 914 日未満」で 63.6% (21/33 例)、「914 日以上」では 0 例で、休薬期間を含まない場合の ACR20 改善率でもほぼ同様の値であり、本剤休薬の有無にかかわらず、本剤の投与期間が長いほど ACR20 改善率が高かった。投与期間毎に観察終了理由を調べたところ、「169 日未満」と「169 日以上 366 日未満」では有害事象による中止が多く、「549 日以上 731 日未満」ではほとんどが継続症例であった。投与期間の短い集団では効果発現までの投与を継続できなかった症例が多く含まれていたため、ACR20 改善率が低かったものと考えられた。

Steinbrocker の病期分類別の ACR50 改善率については、Stage「I」で 30.0% (3/10 例)、「II」で 15.6% (5/32 例)、「III」で 14.3% (6/42 例)、「IV」で 5.3% (2/38 例) であり、病態が軽症なほど ACR50 改善率が高かった。また、Steinbrocker 機能分類別の ACR50 改善率については、Class「1」で 22.2% (2/9 例)、「2」で 15.0% (12/80 例)、「3」で 6.4% (2/31 例)、「4」で 0 例であり、機能障害が軽度なほど、ACR50 改善率が高かった。使用成績調査においても Steinbrocker の病期分類では病態が軽症なほど、機能分類では機能障害が軽度なほど、ACR50 改善率が高い結果であり、治験時の ACR20 改善率についての結果も同様であった。これらの結果より、Steinbrocker の病期分類・機能分類と有効性の間には関連があると推察され、本調査のデータはその結果が表れたものと考えられた。

¹¹ P L C M van Riel, et al. The ADORE study 2006; 65: 1478-1483.

日本リウマチ学会 情報解析研究所, メトトレキサート (MTX) の週 8mg を超えた使用の有効性と安全性に関する研究: 日本の 3 つの RA 患者のコホート (IORRA, REAL, NinJa) 研究
Yamanaka H, et al. Mod Rheum 2007; 17: 98-105.

合併症「無」の ACR50 改善率は 26.9% (7/26 例) であり、「有」の 9.4% (9/96 例) と比較し高かった。合併症有無別に Steinbrocker の病期分類及び機能分類を検討したところ、合併症「無」の集団では軽症例の割合が多い傾向が認められた。このことから、合併症「無」で ACR50 改善率が高かった要因として、関節リウマチの重症度による影響の可能性が考えられた。

罹病期間別の ACR70 改善率については、罹患期間「3 年未満」で 26.1% (6/23 例)、「3 年以上 5 年未満」で 0 例、「5 年以上 10 年未満」で 6.3% (2/32 例)、「10 年以上」で 6.4% (3/47 例) であり、罹病期間が短いほど ACR70 改善率が高かった。関節リウマチは慢性的に進行し、不可逆性の関節の構造的損傷を引き起こす自己免疫疾患であり、早期治療がより有効であることが知られており、早期診断・早期治療が推奨されている^{12, 13}。罹病期間が短い症例は治療開始が早かったことから、本調査のデータはその結果が表れたものと考えられた。

併用ステロイド剤「無」の ACR20、50、70 改善率は、それぞれ 56.5% (13/23 例)、34.8% (8/23 例)、27.3% (6/22 例) であり、併用ステロイド剤「有」の 26.0% (26/100 例)、8.1% (8/99 例)、5.0% (5/100 例) よりも高かった。また併用ステロイド剤の投与量別の ACR20 改善率については、プレドニゾロン換算「0mg/日」(以下単位略)で 56.5% (13/23 例)、「0 超 5 未満」で 31.4% (11/35 例)、「5 以上 7.5 未満」で 25.0% (9/36 例)、「7.5 以上 10 未満」で 18.8% (3/16 例)、「10 以上」で 23.1% (3/13 例) で、ACR50 及び 70 もおおむね同様の傾向であり、併用ステロイド剤の投与量が少ないほど改善率が高かった。併用ステロイド剤の投与量別に Steinbrocker の病期分類及び機能分類、合併症について検討したが大きな相違は認められず、併用ステロイド剤「無」で ACR 改善率が高かった要因について特定することはできなかった。

投与開始時の圧痛関節数についての ACR20 改善率は、「5 未満」で 21.1% (8/38 例)、「5 以上 10 未満」で 31.0% (13/42 例)、「10 以上 15 未満」で 30.0% (6/20 例)、「15 以上」で 52.2% (12/23 例) と、投与開始時の圧痛関節数が多いほど高かった。有効性に影響を及ぼす要因と考えられる、Steinbrocker の病期分類及び機能分類、罹病期間、併用 MTX の投与量、合併症との関連について検討したが大きな相違は認められず、投与開始時の圧痛関節数が多いほど ACR20 改善率が高かった要因について特定することはできなかった。

体重別の ACR20 改善率は、「40kg 未満」66.7% (2/3 例)、「40kg 以上 50kg 未満」14.3% (4/28 例)、「50kg 以上 60kg 未満」43.3% (13/30 例)、「60kg 以上 70kg 未満」40.0% (4/10 例)、「70kg 以上」60.0% (6/10 例) と、体重が重いほど高かった。有効性に影響を及ぼす要因と考えられる、Steinbrocker の病期分類及び機能分類、罹病期間、投与開始時の圧痛関節数、合併症との関連について検討したが大きな相違は認められず、体重が重いほど、ACR20 改善率が高かった要因について特定することはできなかった。

以上より、本剤の長期使用により効果の持続が認められた旨を説明した。

機構は、本調査の結果から、長期投与時の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認められないと判断した。

3-1-3 特別な背景を有する患者

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、各々安全性、有効性が検討された。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

小児(15 歳未満)：小児の症例は 1 例収集された。副作用は認められず、全般改善度は改善であった。

高齢者(65 歳以上)：118 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 57.6% (68/118 例)

¹² American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.

¹³ Koike T, et al. Mod Rheum 2011; 21: 343-351.

Bernatsky S, et al. Can Fam Physician 2006; 52: 1444-5.

Emery P, et al. Ann Rheum 2002; 61: 290-297.

であり、非高齢者の副作用発現率 53.8% (85/158 例) と同様であった。有効性については、113 例が有効性解析対象とされた。高齢者の改善率は 63.7% (72/113 例)、非高齢者の改善率は 49.7% (77/155 例) であり、高齢者において高かった。

腎機能障害を有する患者：47 例が安全性解析対象とされた。腎機能障害「有」の副作用発現率は 63.8% (30/47 例)、腎機能障害「無」の副作用発現率 54.0% (122/226 例) であった。有効性については、46 例が有効性解析対象とされた。腎機能障害「有」の改善率は 58.7% (27/46 例)、腎機能障害「無」の改善率は 55.3% (121/219 例) であった。

肝機能障害を有する患者：18 例が安全性解析対象とされた。肝機能障害「有」の副作用発現率は 72.2% (13/18 例)、肝機能障害「無」の副作用発現率は 54.7% (140/256 例) であった。有効性については、17 例が有効性解析対象とされた。肝機能障害「有」の改善率は 47.1% (8/17 例)、肝機能障害「無」の改善率は 56.6% (141/249 例) であった。

以上より、申請者は、小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者における長期投与時の安全性及び有効性について、いずれも評価例数が少なく、本調査の結果から結論付けは困難であるが、現時点で新たな対応は不要と考える旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

罹患期間 3 年以下で、MTX、SASP、BUC のいずれかを投与中の関節リウマチ患者を対象に、関節の構造的損傷に対する本剤の抑制効果を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与することと設定された。無作為化された 123 例（本剤群 61 例、プラセボ群 62 例）が安全性解析対象及び FAS であり、投与が完了した 95 例¹⁴（本剤群 56 例、プラセボ群 39 例）が有効性解析対象とされた。

1) 有効性（主要評価項目）

投与 52 週時における Modified Sharp 法による合計スコア（骨びらんスコアと関節裂隙狭小化スコアの合計）のベースラインからの変化量の解析結果及び累積確率プロットは、下表及び下図のとおりであった。

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	p値 ^{a)}
投与 28 週時	3.72 ± 5.56 (56)	3.35 ± 5.16 (39)		
投与 52 週時	4.66 ± 6.59 (56)	5.59 ± 7.12 (39)	-1.06 [-3.85, 1.72]	p=0.451

平均値±標準偏差（例数）

a) ベースライン値及び MTX 併用有無を説明変数とした共分散分析モデル

¹⁴ 中止例 28 例の内訳は、本剤群 5 例（有害事象、効果不十分、対象疾患の悪化及び同意の撤回等各 1 例）、プラセボ群 23 例（有害事象及び効果不十分各 7 例、対象疾患の悪化 9 例）。

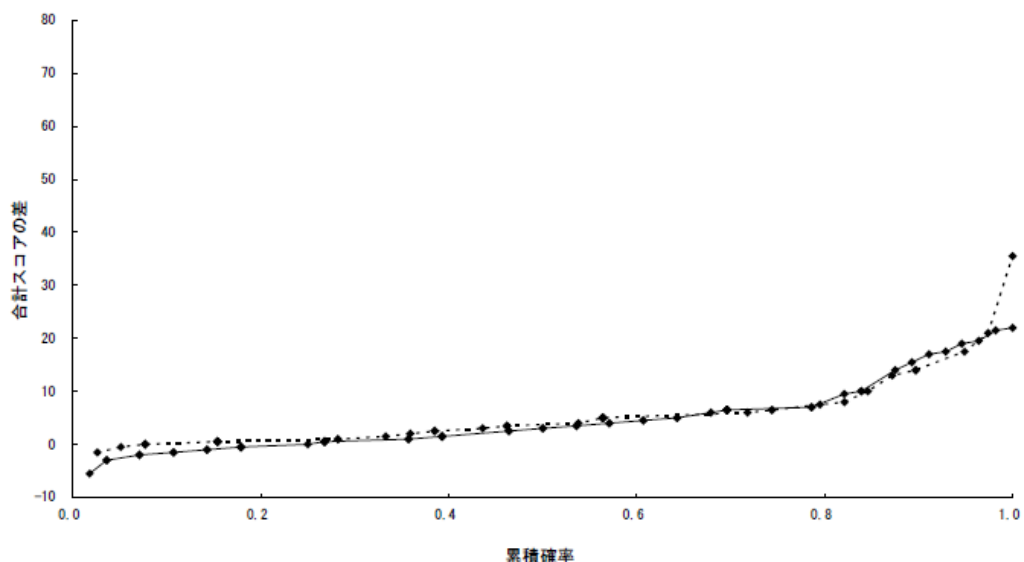


図 累積確率プロット図（有効性解析対象）
 実線：本剤群、点線：プラセボ群

また、28週以降にデータがある症例を対象に、52週時点の欠測値を線形外挿法により補完した場合の解析結果及び累積確率プロットは下表及び下図のとおりであった。

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	p値 ^{a)}
投与28週時	4.56 ± 7.35 (58)	4.64 ± 7.72 (50)		
投与52週時	6.16 ± 10.84 (58)	7.73 ± 12.23 (50)	-1.44 [-5.52, 2.64]	p=0.485

平均値±標準偏差（例数）、FAS（線形外挿法、投与28週以降のデータがある症例のみ）

a) ベースライン値及びMTX併用有無を説明変数とした共分散分析モデル

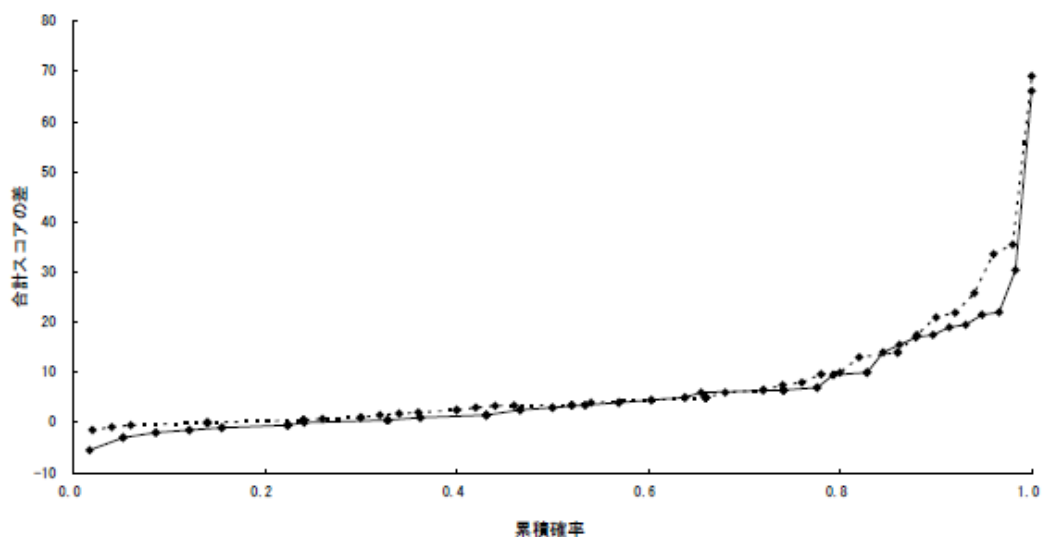


図 累積確率プロット図（FAS）

実線：本剤群、点線：プラセボ群（線形外挿法、投与28週以降のデータがある症例のみ）

2) 有効性（副次評価項目）

- ① 投与52週時における Modified Sharp 法による骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量の群間差（本剤群－プラセボ群）は、それぞれ -0.83 ± 0.76 及び -0.15 ± 0.82 （平均値±標準誤差）であった（ $p=0.277$ 及び 0.857 、投与前値とMTX併用有無を共変量とした共分散分析）。

- ② 投与 52 週時における新たな骨びらの発生の割合は、本剤群 33/56 例 (58.9%)、プラセボ群 26/39 例 (66.7%) であった (p=0.429、MTX 併用有無を共変量としたロジスティック解析)
- ③ 投与終了時の疾患活動性に対する有効性についての解析結果は下表のとおりであった。

	本剤群	プラセボ群	p 値
ACR20 改善率	43 (70.5)	28 (45.2)	0.005
ACR20success ¹⁵ 改善率	42 (68.9)	23 (37.1)	<0.001
ACR50 改善率	29 (47.5)	20 (32.3)	0.085
DAS28 による EULAR 改善基準による累積改善割合 (Moderate 以上の割合)	53 (86.9)	35 (56.5)	<0.001

例数 (%)

3) 安全性

有害事象は本剤群 86.9% (53/61 例)、プラセボ群 79.0% (49/62 例) に認められ、そのうち、重篤な有害事象は本剤群 1.6% (1/61 例)、プラセボ群 14.5% (9/62 例) であった。本剤群で認められた主な有害事象は鼻咽頭炎 15 例、上気道の炎症、下痢各 7 例、口内炎 6 例、上腹部痛、ALT 増加、肝機能検査異常各 5 例等であり、重篤な有害事象は良性骨巨細胞腫 1 例であった。副作用は本剤群 67.2% (41/61 例)、プラセボ群 53.2% (33/62 例) に認められ、そのうち、重篤な副作用は本剤群 1.6% (1/61 例)、プラセボ群 12.9% (8/62 例) であった。本剤群で認められた主な副作用は鼻咽頭炎 8 例、上気道の炎症 6 例、口内炎 5 例、咽頭炎、肝機能検査異常各 4 例等であり、重篤な副作用は良性骨巨細胞腫 1 例であった。なお、本試験において死亡症例は認められなかった。

機構は、本試験の結果、関節の構造的損傷に対する本剤の抑制効果が認められなかったことを、添付文書に追記する必要性について検討を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本試験の立案当時、本剤について本邦で関節の構造的損傷の抑制効果を検討した臨床試験がなかったことから、海外臨床試験 (1-0-103 試験) を参考にし、実現可能性の観点も踏まえて、試験デザインや目標症例数を設定した。しかしながら、参考とした 1-0-103 試験は前半 6 カ月の二重盲検相と後半 6 カ月のオープンラベル相から構成され、関節の構造的損傷に対する抑制効果は探索的に評価されており、本試験とは目的が異なっていた。また、基本治療となる DMARD は MTX に限定し (本試験では MTX、SASP、BUC のうちいずれか 1 剤)、その投与量も当時の国内承認用量に比べて高いことなど複数の条件が異なっていた。さらに、目標症例数設計に用いた Total Joint Score 変化量の群間差や標準偏差は、1-0-103 試験の部分集団解析によって得られた少数例 (タクロリムス+MTX 群: 29 例、プラセボ+MTX→タクロリムス+MTX 群: 9 例) による数値であり、目標症例数設定時の前提が実際の対象と乖離していたことも考えられる。以上のとおり、本試験は限られた条件下で計画されたことから、得られた試験結果については、試験デザインの限界等を十分慎重に考慮する必要があり、本試験の成績だけで添付文書の記載を追加・変更することは困難であると考えられる。

機構は、以上の回答をおおむね了承し、特に症例数については、関節の構造的損傷の抑制効果が探索的に検討された 1-0-103 試験の成績を参考として設定されており、検出力が十分でなかった可能性があることから、本剤による関節破壊進展に対する抑制効果は本試験の結果からは明確に結論付けることはできないと判断する。しかしながら、本試験で得られた情報については、本剤の適用対象等を考慮するに当たり参考になり得ると考えることから、医師向け資料等により、臨床現場に適切に情報提供すべきと考える。

¹⁵ 52 週完了例における ACR20 改善例

5. 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、445例 576件（内訳：使用成績調査 186例 232件、特定使用成績調査 28例 31件、製造販売後臨床試験 1例 1件、自発報告他 235例 312件）であり、感染症報告はなかった。このうち、「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 389例 481件（内訳：使用成績調査 169例 204件、特定使用成績調査 21例 24件、自発報告他 201例 253件）であり、いずれも重篤であった。器官別大分類別における主な副作用は、「感染症および寄生虫症」207件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」46件、「神経系障害」32件及び「代謝および栄養障害」31件等で、主な副作用は、肺炎 52件、間質性肺疾患 34件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 19件、細菌性肺炎 16件、糖尿病 12件及び高血糖 11件等であり、転帰は、回復又は軽快 342件、後遺症 10件、死亡 35件、未回復 45件及び不明 49件であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 85例 95件（内訳：使用成績調査 26例 28件、特定使用成績調査 7例 7件、製造販売後臨床試験 1例 1件、自発報告他 52例 59件）であり、いずれも重篤であった。器官別大分類別における主な副作用は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」25件、「一般全身傷害および投与部位の状態」11件及び「良性、悪性および詳細不明の新生物」9件等であり、主な基本語別の副作用は、間質性肺疾患 15件¹⁶、肺障害 3件及び死亡 3件等であり、転帰は、回復又は軽快 37件、後遺症 4件、死亡 45件、未回復 5件、不明 4件であった。

再審査期間終了以降データカットオフ日（平成 23 年 7 月 31 日）までに、厚生労働省又は機構に報告された副作用は、176例 244件（内訳：特定使用成績調査 1例 1件、自発報告他 175例 243件）であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 162例 203件（内訳：特定使用成績調査 1例 1件、自発報告他 161例 202件）であり、いずれも重篤であった。器官別大分類別における主な副作用は、「感染症および寄生虫症」108件、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」26件、「悪性および詳細不明の新生物」15件等であった。基本語別の主な副作用は、間質性肺疾患 23件、肺炎 15件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 13件等であり、転帰は、回復又は軽快 116件、後遺症 3件、死亡 16件、未回復 16件及び不明 52件であった。転帰死亡となった 16件の器官別大分類別における主な副作用は、「感染症および寄生虫症」12件及び「肝胆道系障害」2件等であり、「感染症および寄生虫症」の内訳は、肺炎 4件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 2件、細菌性肺炎、感染、EB ウイルス感染、スポロトリコーシス、真菌性敗血症及び熱帯性瘧疾不全麻痺各 1件であり、「肝胆道系障害」では劇症肝炎 2件であった。劇症肝炎の症例はいずれも HBV キャリアの患者でのウイルス再活性化による劇症化で死亡に至ったものであった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 32例 41件（全て自発報告他）であり、いずれも重篤であった。器官別大分類別における主な副作用は、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」各 5件、「悪性および詳細不明の新生物」及び「血液およびリンパ系障害」各 4件等であり、主な副作用は、尿細管間質性腎炎 3件、顎骨壊死、誤嚥性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌及び無顆粒球症各 2件等であり、転帰は、回復又は軽快 21件、後遺症 1件、死亡 11件、未回復 3件及び不明 5件であった。

関節リウマチの効能追加以降データカットオフ日までに報告された「使用上の注意」から予測できない未知の重篤な副作用のうち、報告件数の多かった副作用は、間質性肺疾患 18件（リウマチ肺 1件含む）、悪性新生物関連 15件、骨折関連 6件（脊椎圧迫骨折 3件、腰椎骨折 2件、顎の骨折 1件）、無顆粒球症 5件、心筋梗塞 3件及び死亡 3件であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

再審査期間終了以降データカットオフ日までの期間に、感染症に対しては、平成 23 年 3 月に「使用上の注意」を改訂し、「重要な基本的注意」の項に「肝炎ウイルスキャリアの患者に本

¹⁶ 添付文書において「重大な副作用」の項に記載があるが、致命的な転帰をたどるおそれがある旨は記載されていないことから、ICH E2D ガイドラインに基づき未知として集計された。

剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。」等を追記し注意喚起を実施した。また、「重大な副作用」の項に「進行性多巣性白質脳症（PML）」、「BKウイルス腎症」、「可逆性後白質脳症症候群（PRES）」、「高血圧性脳症」、「B型肝炎ウイルスの再活性化及びC型肝炎の悪化に対する注意」及び「赤芽球癆」を、「その他の副作用」の項に「口渇」を追記する改訂を行った。その後、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、「その他の副作用」の項に「好中球減少」、「消化管出血」及び「冷感」を追記した。

間質性肺炎に関する副作用については、重篤事象の累積数と本剤との関連性を勘案し、平成18年10月に「慎重投与」の項に「関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者」、「重大な副作用」の項に「間質性肺炎の悪化」を追記し¹⁷、改訂以降、「間質性肺炎の悪化」の報告は減少した。その後、関節リウマチに間質性肺炎を合併していない患者に新規の間質性肺炎が発症したとの報告が集積したことから、平成20年6月に、「重大な副作用」の項の記載を「間質性肺炎の悪化」から「間質性肺炎」に変更した。これ以降、間質性肺疾患による転帰死亡例が増加する傾向は認められないことから、現時点では、新たな注意喚起は不要と判断している。

悪性新生物関連15件の内訳は、悪性腫瘍9件、リンパ腫3件、良性腫瘍3件であった。悪性腫瘍及びリンパ腫については、既に「重大な副作用」の項に「リンパ腫等の悪性腫瘍」として記載済みであるが、致命的な転帰をたどるおそれがある旨を明記していないことから、死亡例についてはICH E2Dガイドラインに基づき、未知事象と評価している。悪性腫瘍9件及びリンパ腫3件の内訳は、肺癌4件、リンパ腫3件、胃癌2件、胆管癌、肝転移及び骨転移各1件であり、いずれも転帰死亡であったため、未知事象と判断した。良性腫瘍の内訳は、良性骨巨細胞腫2件及び卵巣良性腫瘍1件で、転帰は、卵巣良性腫瘍の未回復を除き回復又は軽快であった。リンパ腫等の悪性腫瘍については、再審査申請以降リンパ腫2例（転帰死亡）が報告されたが、リンパ腫等の悪性腫瘍の予後が悪いことは医学的に類推されるため、現時点で新たな対応は不要と判断している。

骨折関連については、5例に6件が報告され、転帰は、回復又は軽快3件、後遺症2件及び不明1件であった。5例中4例が高齢患者でかつ骨粗鬆症を合併しており、本剤との因果関係は否定できないものの、併用薬であるステロイドの長期連用や合併症である骨粗鬆症の影響が考えられるため、現時点で新たな注意喚起は不要と判断している。

心筋梗塞については、既に「重大な副作用」の項に「心筋梗塞」として記載済みであるが、致命的な転帰をたどるおそれがある旨を明記していないことから、死亡例についてはICH E2Dガイドラインに基づき、未知事象と評価している。心筋梗塞3件は、いずれも転帰死亡であるが、再審査申請以降新たな報告はなく、死亡例の増加傾向は認められないことから、現時点で新たな対応は不要と判断している。

死亡3件については、いずれも死因不明で詳細情報が不足しており、薬剤との関連性を評価するのが困難であった。再審査申請以降新たな報告はなく、死亡例の増加傾向は認められないことから、現時点で新たな対応は不要と判断している。

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、本剤との因果関係を評価する上においては、さらに情報の収集が必要であり、現時点においては特に対応する必要性はないと考えられた。以上より、いずれの副作用についても現時点では新たな対応は不要と考えるが、今後とも類似症例の発現に留意していく所存である。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

相互作用に関する報告として、再審査期間中に、クラリスロマイシンについて1例、クラリスロマイシン及びイトラコナゾールについて1例、ミゾリビンについて1例、フマル酸クエチ

¹⁷ 平成17年10月27日付薬食安発第1027001号による。

アピン及びエリスロマイシンについて1例、併用薬多数1例の計5例が報告された。また、再審査期間終了日以降データカットオフ日までに、クラリスロマイシン、ワルファリン及びオルメサルタンメドキシミルについて各1例の計3例が報告された。これらのうち、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、イトラコナゾール、免疫抑制剤（ミゾリビン）については「使用上の注意」の「相互作用」の項に記載されており、これら以外について申請者は以下のように説明した。

フマル酸クエチアピン及びエリスロマイシンとの相互作用が報告された1例については、これらの薬剤及び本剤の血中濃度が不明であり、相互作用については評価困難な症例と考えられた。併用薬多数との相互作用が報告された1例については、多数の薬剤（プレドニゾロン、ラベプラゾールナトリウム、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸チザニジン等）が投与中であり、相手薬剤が特定できず、また発現前後の本剤及び併用薬の血中濃度が不明であり、相互作用については評価困難な症例と考えられた。ワルファリンとの相互作用が報告された1例については、多剤（ワルファリンの他、塩酸ピルジカイニド、プレドニゾロン、ラベプラゾールナトリウム）が投与されており、本剤投与開始約1ヵ月後にPT-INR値の上昇が認められ、全薬剤を中止したところ軽快した。本剤との因果関係は否定できないが、併用薬の影響も考えられた。オルメサルタンメドキシミルとの相互作用が報告された1例については、MTXから本剤への変更約1ヵ月後に高カリウム血症、代謝性アシドーシスが発現した症例であり、本剤中止後に症状が軽快したが、発現翌日の本剤血中濃度が低値であったため、発現した症状が薬物相互作用によるものか否かの判断は困難であると考えた。これらの報告については、集積例数が少なく、また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、上記の申請者の説明を了承するが、今後も同様の報告に留意すべきと考える。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成25年3月時点で本邦の他、米国、英国等を含む世界99ヶ国において販売されており、関節リウマチについては本邦の他、カナダ、香港、マカオ及び韓国で承認・販売されている。再審査期間中に報告された海外における措置報告は6件であった（下表）。

再審査期間中の海外措置報告一覧

No	公表元	第一報報告年月	措置報告の概要
1	カナダ	平成18年11月	カナダにおいて、心移植の適応追加とともに添付文書のフォーマットが変更され、カナダ添付文書の「THERAPEUTIC CLASSIFICATION」の項と「ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY」の項の間に記載されていた内容が新設された「BOX WARNING」に記載された。また、「CONTRAINDICATIONS」に過敏症に関する記載等が追加された。
2	韓国	平成19年9月	韓国において関節リウマチの効能追加が承認され、それに伴い韓国添付文書の記載が変更された。
3	台湾	平成19年12月	日本において添付文書に「糖尿病、高血糖」等が追加されたことを受け、台湾において添付文書の改訂が行われた。
4	欧州	平成20年8月	欧州医薬品庁（EMA）医薬品委員会（CHMP）の月間報告にて、Advagraf（タクロリムスの徐放性製剤）、ミコフェノール酸モフェチル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して新たな注意喚起の追記が勧告された。
5	欧州	平成20年12月	EMAより、AdvagrafとPrografの取り違いに関して医師・薬剤師向けレターの発出、SPC改訂、パッケージ変更等の指示が発出された。またこの指示を受け、英国医薬品庁（MHRA）等にて措置が実施された。
6	米国	平成21年1月	米国において、米国添付文書（USPI）のWarningsの項目に神経毒性、潜伏ウイルス感染、ミコフェノール酸モフェチルとの併用、シロリムスとの併用に関する注意喚起が追加された。

これらに対する対応について、申請者は以下のように説明した。No.1、2、3、4及び6については、国内においては注意喚起済み等の理由から申請者は国内における対応は不要と判断した。No.5については、国内においてはタクロリムスの徐放性製剤としてグラセプターカプセルが販売されているが、プログラフカプセルとの薬剤の取り違い防止のため、PTPシート、アル

ミピロー及び外箱のデザインの差別化、患者並びに医療機関への説明用資材の配布による注意喚起を既に実施していることから、申請者は国内における対応は不要と判断した。

再審査期間終了日以降データカットオフ日までに報告された海外における措置報告は4件であった（下表）。

審査期間終了日以降の海外措置報告一覧

No	公表元	第一報告年月	措置報告の概要
7	欧州	平成21年5月	欧州において、Advagraf 3mg（用量追加）が承認されたことに伴い、欧州添付文書（SPC）が改訂され、18歳以下への使用に関して、安全性・有効性のデータが限られていることから、避けた方がよい旨等が追記された。
8	韓国	平成21年10月	韓国当局の指示により、韓国添付文書の禁忌の項に「本剤はラクトースを含有するため、ガラクトース不耐性、Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症という遺伝子疾患を有する患者は、本剤を使用すべきでない。」旨が追記された。
9	英国	平成22年2月	MHRAのDrug Safety Updateにおいて、Modigraf（タクロリムスの経口液剤用顆粒製剤）使用に関し、「Prograf カプセル剤と比較して生物学的利用率が約18%増加する。AdvagrafとModigraf間での処方変更は推奨されない。経口タクロリムス製剤の剤形または処方を変更する場合には、血中濃度を注意深くモニタリングすることが必要である。」旨について注意喚起された。
10	カナダ	平成23年5月	カナダにおいて、タクロリムス1日1回製剤、タクロリムスカプセル剤及びタクロリムス注射剤の添付文書の改訂が承認され、「WARNINGS AND PRECAUTIONS」及び「Post-Market Adverse Drug Reactions」の項に「赤芽球癆（pure red cell aplasia：PRCA）」が追記された。またその後、米国においても同様の内容がUSPIに追記された。

これらに対する対応について、申請者は以下のように説明した。No. 7、9、10については、国内においては関連した注意喚起が既に実施済みであることより、申請者は国内における対応は不要と判断した。No. 8については、国内においては、現段階では情報が不十分のため評価は困難であり、対応は不要と判断したが、今後も関連情報に留意する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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。

8. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は以下の4件であった。

報告1は、ドイツにおいて、肝移植後の聴力障害についてのアンケートを患者に実施したところ、聴覚障害発現例中、Hearing Loss（難聴）発現例において本剤投与例が多かったとの報告であった¹⁸。報告2は、国内での報告であり、培養リンパ球に本剤を添加すると、細胞あたりのTax（HTLV-1の転写活性化因子）発現の増加が認められ、成人T細胞白血病（ATL）罹患率の増大等重大な副作用が発現する可能性があるという報告であった¹⁹。報告3は、ドイツにおいて、末期の原発性胆汁性肝硬変（PBC）のため肝移植を実施した患者の長期追跡において、PBCを再発した患者数がシクロスポリン投与群に比べて本剤投与群で有意に多く、また移植後から再発までの期間も本剤投与群で有意に短かったとの報告であった²⁰。また、報告4は、中国において、腎移植患者22例を対象に、本剤にTripterygium wilfordii Hook F（TII）（生薬名：雷公藤）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との報告であった²¹。これらの報告について申請者は以下のように説明した。報告1については、報告における解析手法が適切ではないと考えられること、1施設からの限られた報告による患者アンケートに基づく結果であり、医学的観点からの評価もなされておらず、本剤及び併用薬の投与状況（投与時期、投与量、発現時の投与の有無）、発現に至る経過並びに他のリスクファクター等の詳細も不

¹⁸ Rifai K, et al. Liver Transplantation 2006; 12: 411-415.

¹⁹ 松崎敏男ほか 日本神経学会総会 2007; 262.

²⁰ Jacob DA, et al. Clinical Transplantation 2006; 20: 211-220.

²¹ Wen J, et al. Transplantation Proceedings 2008; 40: 3679-3682.

明であること等から、得られた情報から本剤により聴覚障害あるいは難聴発現リスクが高まるか否かを評価することは困難であると考えた。報告2においてATL罹患率の増大等の可能性が示唆されているものの、*in vitro*における本剤添加量やTax増加に関する情報等が不足しており、実際にヒトにおけるATL罹患率の増大に影響を及ぼすか否かを評価することは困難であると考えた。報告3の研究では、シクロスポリンが1989-1995年、タクロリムスが1995-2003年に投与された患者群におけるretrospectiveなhistorical controlであり、文献にて述べられている患者背景の比較のみでは信頼性が高い結論を得ることはできないと考えられ、今回報告された結果からは本剤がPBC再発リスクを有するか否かを評価することは困難であると考えた。報告4の研究は、TIIと本剤との薬物相互作用の可能性を示唆するものであるが、TIIは国内未発売の医薬品であることから、現時点では国内においては添付文書改訂等の新たな措置は必要ないと考えた。

再審査期間終了以降データカットオフ日までに報告された研究報告は4件であり、これらについて申請者は以下のように説明した。4報はいずれも関節リウマチ領域以外についての研究であった。内容はそれぞれ、腎移植患者においてシクロスポリン群、本剤群、シクロスポリン投与後本剤に変更した群での慢性下痢発現率を比較し、CYP3A5遺伝子多型について検討した結果、CYP3A5*3/*3遺伝子型が本剤の使用による慢性下痢のリスク因子として示唆されたとの報告²²、成人フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病に対する第一寛解期での血縁者間移植において、本剤による移植片対宿主病予防が急性リンパ性白血病再発の有意なリスク因子の一つとして示されたとする報告²³、生体腎移植患者において、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を測定し、関連因子と移植腎機能との関連を検討した結果、CYP3A5酵素欠損者では、本剤血中濃度高濃度群の移植後1年線維増生増加率が高値であったとする報告²⁴、ラットへのシクロスポリン又は本剤の投与により有意な骨減少が誘発されたとする報告²⁵であった。申請者は、患者背景や統計学的手法等、本剤との因果関係に関する情報が不足していること、添付文書において、同胞間での骨髄移植に対しては、「効能・効果に関する使用上の注意」の項に「本剤を第一選択薬とはしないこと。」と記載し、また、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（Trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。」と記載してそれぞれ注意喚起済みであること、骨減少についてはラットに用いられた免疫抑制剤の経口投与量が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等から、いずれの報告についても新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、今後も同様の報告に留意すべきと考える。

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、カテゴリー1（薬事法第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

²² Wen J, et al. 14th Congress of the European Society for Organ Transplantation 2009; Abstr: 733.

²³ 渡邊慶介ほか 日本臨床腫瘍学会学術集会 2010; 8.

²⁴ 三浦喜子ほか 日本泌尿器科学会雑誌 2010; 101: 220.

²⁵ 若林広行ほか 応用薬理 2010; 78: 138.