

再審査報告書

平成 29 年 2 月 16 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 ③ プログラフカプセル 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	<ol style="list-style-type: none"> 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） 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎* <p>*：プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg のみ</p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

	<p>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。</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>関節リウマチの場合* 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。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。</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><u>潰瘍性大腸炎の場合</u> <u>通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025 mg/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10～15 ng/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5～10 ng/mLとし投与量を調節する。</u></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>*：プログラフカプセル0.5mg、同1mgのみ</p>
承認年月日	①②③ 平成21年7月7日
再審査期間	4年
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、プログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mg及び5mg（以下、「本剤」）について、難治性の潰瘍性大腸炎患者の活動期における本剤の未知の副作用、使用実態下における有効性、副作用の発現状況、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等の確認を目的に、目標症例数を600例とし、平成21年12月から平成24年1月までの2年2カ月間に中央登録方式にて実施され、国内145施設から730例の症例が収集された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されなかった。

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730例から、計59例（適応外疾患20例、期間外22例、他剤型使用11例等）を除外した671例が解析対象とされた。安全性解析対象症例671例中257例に423件の副作用が認められ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は38.3%（257/671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試験の副作用発現率89.1%（122/137例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「神経系障害」10.9%（73/671例）、「代謝および栄養障害」8.5%（57/671例）、「感染症および寄生虫症」8.2%（55/671例）、「臨床検査」6.7%（45/671例）、「腎および尿路障害」5.4%（36/671例）で、発現した主な副作用は、振戦50件、低マグネシウム血症37件、腎機能障害21件、肝機能異常20件、頭痛及び血中クレアチニン増加各17件であり、承認時までの試験成績と同様の傾向であった。また、安全性解析対象症例671例において、本剤投与期間（休薬期間を含む）が3カ月超であった症例は359例であった。本剤投与期間が3カ月超での副作用発現率は37.6%（135/359例）であり、本剤投与期間3カ月未満の場合の副作用発現率39.1%（122/312例）と差は認められなかった。

なお、安全性解析対象除外例で有害事象の有無が確認された56例において、24例に36件の副作用が認められたが、安全性解析対象例と異なる傾向は認められなかった。また、1例が本剤投与終了5日後に発現した肺炎で死亡しているが、本剤との関連性を示唆するものはなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、潰瘍性大腸炎の罹病期間、合併症、既往歴、喫煙歴、本剤投与開始時の肝機能障害の有無、本剤投与開始時の腎機能障害の有無、本剤投与開始時の食事の摂取状況、本剤投与開始時の入院状況、対象疾患の難治性の分類、病変の拡がりによる病型分類、臨床経過による分類、臨床的重症度、本剤の投与状況別〔本剤初回1日投与量、本剤血中濃度〕、ステロイド剤の投与状況、メサラジン、免疫抑制剤の投与状況、薬物以外の治療状況別、その他の併用薬剤別、について検討された。その結果、合併症の有無、合併症「糖尿病（耐糖能異常）」の有無、既往歴の有無、喫煙歴の有無、本剤の初回1日投与量、本剤の投与開始後2週以降の血中濃度、前治療（メサラジン）の有無、前治療（血球成分除去療法）の有無、前治療（LCAP（Leukocytapheresis））の有無、併用治療（GCAP（Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis））の有無、その他の併用薬剤有無、ラベプラゾールナトリウム併用有無、スルファメトキサゾール・トリメトプリム併用有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら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。

合併症を有する症例の副作用発現率は46.2%（172/372例）で、合併症のない症例の副作用発現率は28.6%（85/297例）であった。また、糖尿病に罹患している症例の副作用発現率は56.1%（23/41例）と高かった。合併症を有する症例では一般に全身状態が悪いと考えられ、このことが副作用発現率に影響を及ぼしたと推測された。合併症として「糖尿病（耐糖能異常）」を有する症例（41例）に発現した重篤な副作用は、サイトメガロウイルス性腸炎2件、肺炎、発疹、発熱、糖尿病、ブドウ球菌性胃腸炎、非小細胞肺癌及び汎血球減少症各1件であった。

既往歴を有する症例の副作用発現率は55.6%（75/135例）で、既往歴のない症例の副作用発現率は34.1%（178/522例）であったが、副作用発現に影響を及ぼす既往疾患を特定するには至らな

かった。

喫煙歴が確認できた症例（以下、喫煙歴あり）の副作用発現率は52.5%（52/99例）で、喫煙歴のない症例（以下、喫煙歴なし）の副作用発現率は38.2%（163/427例）であった。副作用発現率に有意差が認められた重点調査項目は感染症で、喫煙歴あり症例18.2%（18/99例）、喫煙歴なし症例8.9%（38/427例）であった。喫煙歴あり症例で2%以上の発現が認められた感染症は、サイトメガロウイルス性腸炎（喫煙歴あり症例4.0%、喫煙歴なし症例0.5%、以下同順）、医療機器関連感染（3.0%、0.2%）、サイトメガロウイルス感染（2.0%、1.4%）、带状疱疹（2.0%、0%）、肺炎（2.0%、0.7%）であり、喫煙歴なし症例においては2%以上発現した感染症は認められなかった。喫煙が感染症発現率の上昇に影響を与えたと考えられた。

前治療メサラジンあり症例の副作用発現率は39.8%（238/598例）、メサラジンなし症例の副作用発現率は26.0%（19/73例）であったが、臨床的に大きな問題はないと考えられた。

前治療に血球成分除去療法がある症例での副作用発現率は44.8%（81/181例）であり、血球成分除去療法のない症例での副作用発現率は36.1%（176/487例）であった。血球成分除去療法の併用による副作用発現率は、併用ありで33.3%（30/90例）、併用なしで39.3%（227/578例）であり、差は認められなかった。

「その他の併用薬剤あり」症例の副作用発現率は42.8%（212/495例）、併用薬剤なしが25.6%（45/176例）であった。薬剤別にみると、ラベプラゾールナトリウム及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム併用例の副作用発現率はそれぞれ52.5%（53/101例）、57.1%（40/70例）であった。「その他の併用薬剤あり」症例では、合併症及び既往歴を有する症例の割合が多かった。また、ラベプラゾールナトリウム併用例では、合併症を有する症例が多く、スルファメトキサゾール・トリメトプリム併用例では、合併症及び既往歴を有する症例の割合が多かったことから、「その他の併用薬剤あり」症例での副作用発現は、合併症及び既往歴の影響を受けたことが考えられた。

添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、本剤の1日あたりの投与量の上限は0.3mg/kgとされているが、臨床現場では、早期に目標血中濃度に到達することが重要との考え方にに基づき、初回投与時に1日あたり0.3mg/kg超の用量が投与される場合があり、本調査において初回投与時の1日あたりの投与量が0.3mg/kg超の症例が51例あった。初回投与時の1日あたりの投与量が0.3mg/kg超の症例の副作用発現率は54.9%（28/51例）であり、0.3mg/kg以下の症例における副作用発現率37.6%（227/603例）に比べ高かった。しかし、重篤な副作用発現率は、初回投与時に1日あたりの投与量が0.3mg/kg超の症例及び0.3mg/kg以下の症例で、それぞれ7.8%（4/51例）及び7.6%（46/603例）であり、ほぼ同様であった。また、初回投与時に1日あたりの投与量が0.3mg/kg超の症例に認められた重篤な副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であったことから、臨床的に大きな問題はないと考えられた。

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た。機構は、本調査による使用実態を踏まえ、本剤の「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載を、「潰瘍性大腸炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし」から「潰瘍性大腸炎では、原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし」に改訂することが適当であると判断した。

2-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 36 例（評価項目の欠測）を除いた 635 例が解析対象とされた。有効性の評価は、DAI スコア（Disease activity index score）改善度評価（635 例）、内視鏡観察（296 例）、臨床的観察（635 例）、患者の QOL 改善状況（635 例）について検討された。承認時までの試験における有効性の評価は、DAI スコア改善度により評価され、患者背景等が本調査とは異なっていることから、有効率を直接比較することは困難と考えるが、本調査における有効率は 55.3% (351/635 例) であり、承認時までの試験の有効率 50.0% (16/32 例、F506-CL-1107 試験) を下回ることはなかった。これら有効性評価について、申請者は以下のように説明した。

DAI スコア改善度¹評価は、「排便回数」「血便の状態」「下部消化管内視鏡所見」「医師の全般的評価」の 4 項目、あるいは、「排便回数」「血便の状態」「医師の全般的評価」の 3 項目で評価を行うが、本調査では、「下部消化管内視鏡所見」が実施された症例は 296 例と限られていたことから、有効性解析対象症例 635 例においては、「排便回数」「血便の状態」「医師の全般的評価」の 3 項目での評価の検討を行った。有効性解析対象症例 635 例において、DAI スコア改善症例 (Complete あるいは Partial) 率は 55.3% (351 例) で、Complete 23.5% (149 例)、Partial 31.8% (202 例)、None 38.9% (247 例) であった。なお、本剤投与期間中に DAI スコア評価が実施されていない症例は 5.8% (37 例) であった。DAI スコア改善 (Complete あるいは Partial) に至った 351 例において、初めて Partial 以上の改善が認められた最も多い時期は本剤投与 1 週後 (117/351 例) で、半数以上 (231/351 例) が 2 週後までに改善が認められた。内視鏡検査実施症例は、本剤投与開始時及び投与開始後に「下部消化管内視鏡所見」又は「活動期内視鏡所見による重症度分類」の評価を実施した症例を対象とした。内視鏡検査実施症例における DAI スコア改善症例 (Complete あるいは Partial) 率は 53.0% (157 例) で、Complete 15.5% (46 例)、Partial 37.5% (111 例)、None 31.8% (94 例) であり、有効性解析対象症例 635 例における DAI スコア改善症例率 (55.3%) とほぼ同等であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性、年齢、体重、潰瘍性大腸炎の罹病期間、合併症、既往歴、喫煙歴、本剤投与開始時の肝機能、本剤投与開始時の腎機能、本剤投与開始時の食事の摂取状況、本剤投与開始時の入院状況、難治性の分類、病変の拡がりによる病型分類、臨床経過による分類、臨床的重症度、本剤投与状況（本剤血中濃度）、ステロイド剤の投与状況、メサラジン、免疫抑制剤の投与状況、薬物以外の治療状況について検討された。その結果、本剤投与開始時の食事の摂取状況の有無、臨床的重症度、併用外科的治療の有無で有効率に有意差が認められた。

本剤投与開始時の食事の摂取状況では、DAI スコア改善症例 (Complete あるいは Partial) 率は絶食例 60.1% (175/291 例) が経口摂食例 51.2% (176/344 例) に比べ高かった。本剤は摂食下に比べ絶食時の吸収率が高まることが知られていたが、要因を特定するには至らなかった。重症度別の DAI スコア改善症例率は、重症度が不明例 (24 例) を除き、重症例が 81.3% (13/16 例)、中等症例/軽症例の 55.8% (332/595 例) であり、重症例の DAI スコア改善症例率が高かったが、症例数が少なく要因を特定するには至らなかった。併用外科的治療ありの 10 例では、DAI スコア改善が認められた症例はなく、併用外科的治療なし症例では、DAI スコア改善症例率は 56.4%

¹ DAI スコアによる改善度の分類は次のとおりである。i) Complete : すべての項目が 0、ii) Partial : 投与前と比べ、すべての項目が改善するも 3 項目の合計スコアが 0 ではない、iii) None : 上記以外。

(351/622 例)であった。外科的治療を行う症例は、一般的に薬物等の治療で効果が認められない全身状態の悪い症例であることから、結果的に併用外科的治療あり症例で、DAI スコア改善が認められなかったと考えられた。

内視鏡的寛解²については、有効性解析対象症例 635 例のうち内視鏡検査実施症例 296 例において、60 例 (20.3%) で認められた。投与開始 3 カ月時点の累積内視鏡的寛解率は 15.6%であった。内視鏡的寛解症例 60 例における内視鏡的寛解日から 3 カ月後の累積再燃率は 12.5%であった。内視鏡的寛解について、有効性に影響を及ぼす背景因子として、DAI スコア改善度とほぼ同様の検討が実施され、臨床経過による分類、前治療 6-メルカプトプリン (6-MP)、併用治療 6-MP の有無で有意差が認められた。

臨床経過による分類では、内視鏡的寛解率は再燃寛解型 23.5% (48/204 例)、初回発作型 24.1% (7/29 例)、慢性持続型 8.0% (4/50 例) と再燃寛解型及び初回発作型で内視鏡的寛解率が高かった。急性激症型では内視鏡的寛解が認められた症例はなかった。慢性持続型及び急性激症型は、再燃寛解型及び初回発作型と比べ重症例で全身状態が悪いことが本結果に影響したと考えられた。前治療 6-MP と併用治療 6-MP の有無では、ともに 6-MP の投与を受けている症例で 42.9% (6/14 例) と高い内視鏡的寛解率を示しているが、症例が少なく十分な検討を行えなかった。

臨床的寛解³については、有効性解析対象症例 635 例における臨床的寛解率は 66.3% (421 例)であった。本剤投与開始後 3 カ月までの臨床的寛解率は 63.6% (404/635 例) で、本剤投与開始 4 週時に臨床的寛解を達成した症例が 19.5% (124 例) と最も多かった。なお、本剤投与開始時に既に臨床的寛解の条件を満たしていた 22 例は、臨床的寛解していないものとして集計した。また、臨床試験時に同じ定義で評価を行った臨床的寛解率は、第 III 相試験 (CL-1107) における投与開始後 12 週までの臨床的寛解率は 57.1% (12/21 例)、第 III 相試験 (CL-1108) における投与開始後 12 週までの臨床的寛解率は 66.7% (6/9 例) であり、本調査結果と大きな差はなかった。

患者の QOL 改善状況⁴については、有効性解析対象症例 635 例で、QOL が大変良くなった及び良くなったと評価された症例の占める割合は、本剤投与 1 週後 24.4% (142 例)、2 週後 48.6% (275 例)、3 カ月後 70.5% (352 例) と経時的な改善傾向が認められた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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) については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた)。なお、妊産婦については本調査で収集されなかった。これらについて申請者は以下のように説明した。

² 次の条件をいずれも満たす症例、i) 内視鏡的寛解日が、本剤投与開始日から本剤投与終了日+3 日の症例、ii) 内視鏡的寛解時の下部消化管内視鏡所見が、「正常」、かつ活動期内視鏡所見による重症度分類が、「なし」の症例。

³ 本剤投与期間中に排便回数が 3 回/日以下となった観察ポイントがある症例、血便の状態が「なし」となった観察ポイントがある症例。

⁴ 「大変良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」、「変わらない」、「悪くなった」の 5 段階及び「不明」、で評価。

小児（15歳未満）：小児症例7例中3例に6件の副作用が認められた。重篤な副作用の発現は認められなかった。小児の有効性解析対象症例7例において、6例にDAIスコア改善（CompleteあるいはPartial）が、1例に内視鏡的寛解が認められた。小児への投与に関しては、「使用上の注意」の「7.小児等への投与」において、「潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。」と記載しており、今後も引き続き注意喚起していくこととした。また、特定使用成績調査において、小児への使用例が7例報告されたことから、小児への使用経験に関する使用上の注意の記載を、「使用経験がない」から「使用経験が少ない」に改訂する予定である。

高齢者（65歳以上）：高齢者症例57例中24例に43件の副作用が認められた。このうち重篤なものは、肺炎2件、偽膜性大腸炎、頻尿、下痢、サイトメガロウイルス性消化管感染、敗血症、高アミラーゼ血症、スティーブンス・ジョンソン症候群、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、C-反応性蛋白増加、血小板減少、白血球減少、ブドウ球菌性腸炎、サイトメガロウイルス性腸炎及び非小細胞肺癌各1件の合計7例18件であった。敗血症の1例は、本剤の投与を中止したが本事象により死亡に至った。また、非小細胞肺癌の1例は、本剤の投与を休薬したが、本事象により死亡に至った。高齢者（65歳以上）と成人（15歳以上65歳未満）別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なかったが、器官別大分類別で「感染症および寄生虫症」に有意差が認められ、高齢者では感染症に注意しながら治療する必要があることが示唆された。また、高齢者の有効性解析対象症例55例において、27例にDAIスコア改善（CompleteあるいはPartial）が、5例に内視鏡的寛解が認められた。高齢者への投与に関しては、「使用上の注意」の「5.高齢者への投与」において、「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。」と記載し、注意喚起を行っている。今後も引き続き注意喚起し、慎重に投与する必要があると考える。

肝機能障害を有する患者：本剤投与開始時に肝機能障害を有した患者を81例収集した。本剤投与開始時の肝機能障害の程度は、軽度障害53例及び中等度障害28例であった。

本剤投与開始時に肝機能障害を有した81例中34例に69件の副作用が認められた。このうち重篤なものは、サイトメガロウイルス性腸炎2件、頭痛、高カリウム血症、低ナトリウム血症、肺炎、貧血、白血球減少、精巣炎、敗血症性塞栓、ブドウ球菌性菌血症、医療機器感染症、低マグネシウム血症、肺塞栓症、精巣上体炎、無顆粒球症、サイトメガロウイルス感染、心房細動、深部静脈血栓症、ブドウ球菌性胃腸炎、非小細胞肺癌及び多形紅斑が各1件であった。非小細胞肺癌の1例は、本剤投与開始時の肝機能は軽度障害であり、本剤の投与を休薬したが、本事象により死亡に至った。肝機能障害症例と肝機能正常症例とでは副作用発現率に有意差は認められず、器官別大分類別では、「心臓障害」に有意差が認められたが、症例数が少なく要因を特定するには至らなかった。重点調査項目別において有意差の認められた項目はなかった。また、有効性解析対象症例のうち、本剤投与開始時に肝機能障害を有した77例において、46例にDAIスコア改善（CompleteあるいはPartial）が、7例に内視鏡的寛解が認められた。

肝機能障害を有する患者への投与に関しては、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、「(10) 副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい」旨記載している。また、「使用上の注意」の「1.慎重投与」「(1) 肝障害のある患者」にお

いて、「慎重に投与する」旨記載し、注意喚起を行っている。今後も引き続き肝機能障害を有する患者に対しては、注意喚起し慎重に投与する必要があると考える。

腎機能障害を有する患者：本剤投与開始時に腎機能障害を有した患者を 13 例収集した。本剤投与開始時の腎機能障害の程度は、軽度障害が 11 例、中等度障害が 2 例であった。

本剤投与開始時に腎機能障害を有した 13 例中 8 例に 11 件の副作用が認められた。このうち重篤なものは、肺炎及び汎血球減少の各 1 件であった。腎機能障害症例と腎機能正常症例別の副作用発現状況を以下に示した。副作用発現率に有意差は認められなかった。腎機能障害症例数が少ないため、器官別大分類別及び重点調査項目ごとの検定は行わなかった。また、有効性解析対象症例のうち、本剤投与開始時に腎機能障害を有した 10 例において、6 例に DAI スコア改善 (Complete あるいは Partial) が、3 例に内視鏡的寛解が認められた。

腎機能障害を有する患者への投与に関しては、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、「(10) 副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい」旨記載している。また、「使用上の注意」の「1.慎重投与」「(2) 腎障害のある患者」において、「慎重に投与する」旨記載し、注意喚起を行っており、今後も引き続き腎機能障害を有する患者に対しては、注意喚起し慎重に投与する必要があると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（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等）について、安全性及び有効性にお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。

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、特定使用成績調査で 111 例 156 件、自発報告で 85 例 117 件の計 196 例 273 件であった。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染 18 件、サイトメガロウイルス性腸炎 13 件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 11 件、医療機器関連感染及び腎機能障害各 10 件、肺炎 9 件、肝機能異常 8 件等であった。この他に、患者情報を入手できなかったために報告されなかった 5 例 8 件及び再審査期間中に情報を入手したものの機構への報告が再審査期間終了後となった 1 例 1 件の計 6 例 9 件の自発報告による重篤な副作用情報が入手されている。これらについて申請者は以下のように説明した。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 174 例 220 件で、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 119 件、臨床検査 22 件、腎および尿路障害 21 件、肝胆道系障害 15 件、代謝および栄養障害 10 件であった。発現した主な重篤な副作用は、サイトメガロウイルス感染 18 件、サイトメガロウイルス性腸炎 13 件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 11 件、医療機器関連感染及び腎機能障害各 10 件であった。サイトメガロウイルス関連の感染症をはじめ感染症の報告件数が多かった。転帰別については、回復 114 件、軽快 59 件、後遺症 2 件、未回復 14 件、死亡 7 件、不明 24 件であった。転帰不明の 24 件を除いた 196 件のうち 173 件 (88.3%) が回復又は軽快であった。死亡に至った副作用は、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 3 件、肺炎 2 件、気管支肺アスペルギルス症及び敗血症各 1 件であった。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ことが考えられる。これらの副作用は、添付文書の「警告」の項に、重篤な副作用（感染症等）

により、致死的な経過をたどることがある旨を記載していることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は47例62件であった。主な副作用（報告件数が2件以上）は、深部静脈血栓症、間質性肺疾患、薬物相互作用及び薬物濃度減少各2件と、使用上の注意のその他の副作用の項に記載はあるが、重篤であるため未知と判断した低マグネシウム血症及び振戦各3件、貧血、下痢、悪心、嘔吐、筋肉痛、倦怠感各2件であった。副作用発現までの期間については、期間不明の12件を除いた50件のうち、投与開始から90日以内に発現した症例が40件（80.0%）と大部分を占めていた。91日以降に発現した副作用については、特定の傾向は認められなかった。また、15日以内の発現は23件（46.0%）であり、投与開始早期に副作用の発現が多い傾向が示唆された。転帰別については、回復35件、軽快17件、未回復3件、死亡1件、不明6件であった。転帰不明の6件を除いた56件のうち52件（92.9%）が回復又は軽快であった。

また、3件以上の発現があった低マグネシウム血症及び振戦、2件以上の発現があった副作用のうち、使用上の注意に記載がない深部静脈血栓症、間質性肺疾患について、申請者は以下のように説明した。

低マグネシウム血症：低マグネシウム血症については、「その他の副作用」の項に記載しているが、重篤であるため未知と判断した症例が3件であった。1件は本剤減量に伴い改善し、投与中止後に回復、1件は本剤投与中止後に軽快、1件は情報不足のため評価困難な症例であった。転帰不明の1件以外は本剤投与中止により回復・軽快していた。

振戦：振戦については、「その他の副作用」の項に記載しているが、重篤であるため未知と判断した症例が3件であった。いずれも本剤減量または投与中止後に回復している症例であり、本剤との関連性は否定できない。

深部静脈血栓症：深部静脈血栓症2件については本剤投与後に発現していることから関連性は否定できないものの併用薬や原疾患による可能性も考えられる症例であった。

間質性肺疾患：間質性肺疾患2件のうち1件はKL-6が正常範囲であること、抗菌薬のみで治療されていることから間質性肺疾患かどうか不明確な症例、1件は情報不足で本剤との関連性は評価困難な症例であった。

低マグネシウム血症、振戦については本剤減量または投与中止後に回復・軽快していることから、現時点で新たな対応は不要と判断したが、今後とも同様の報告に留意していく。深部静脈血栓症、間質性肺疾患については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が考えられ、本剤との関連性が不明確である。今後とも同様の報告に留意していく。

死亡に至った副作用は、非小細胞肺癌1件であった。「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、未知と判断した。本剤との因果関係については、本剤投与後に発現していることから本剤との関連は否定できないが、発現までの投与期間が1カ月余りと短く、高齢者でもあることから、患者素因による可能性が考えられ、本剤の影響は少ないと考えられた。死亡に至った副作用については、現時点で新たな対応は不要と考えたが、今後とも同様の報告に留意していく。

また、早産、低出生体重児の1例については、母親がステロイド抵抗性重症・難治潰瘍性大腸炎に対し本剤を服用中に発現しており、本剤との関連性は否定できないが、早産については患者

素因の影響、低出生体重児 (2.█g) については妊娠 35 週 5 日の早産による影響も考えられた。妊娠・出産に関しても、今後とも同様の報告に留意する。

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、本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用症例として、サラゾスルファピリジン 3 例 6 件 (薬物相互作用 3 件、薬物濃度減少 3 件)、フルコナゾール 2 例 2 件、ボリコナゾール、アザチオプリン、イトラコナゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤及びアムロジピン各 1 件の計 10 例 13 件が収集された。

これらのうち、フルコナゾール、ボリコナゾール、アザチオプリン、イトラコナゾール、アムロジピンについては既に使用上の注意の「相互作用」の項に記載されている。使用上の注意の「相互作用」の項に記載のない薬剤について、申請者は以下のように説明した。

サラゾスルファピリジン: 20 歳代の男性患者がサラゾスルファピリジン投与開始後に本剤血中濃度が低下し、投与中止後に上昇した。他の併用薬の影響も考えられるが、本剤との相互作用も否定できない。40 歳代の男性患者が本剤投与中にメサラジンからサラゾスルファピリジンに薬剤を変更したところ、本剤の血中トラフ濃度が 11~16ng/mL から 2ng/mL 程度への低下が二度発現した。本剤との相互作用は否定できない。50 歳代の女性患者が本剤投与中サラゾスルファピリジンを投与中止したところ本剤の血中濃度が上昇した。本剤との相互作用の可能性は否定できないが、サラゾスルファピリジン投与前の本剤血中濃度に関する情報が不足していること及び血中濃度の上昇を認める前に本剤が増量されていることから、評価は困難であると考えられた。これらは 3 例とも同一施設からの報告であり、いずれの場合も本剤血中濃度減少による有害事象の発現はなかった。本剤とサラゾスルファピリジンとの相互作用の機序は不明である。ST 合剤 (嘔気、嘔吐、振戦の発現): 7█歳男性患者は本剤を 0.025mg/kg/回より開始し、9 日目の血中トラフ濃度は 4.5ng/mL であった。10 日目に ST 合剤 12 錠/日を併用し、13 日目に嘔気、嘔吐、振戦が発現。14 日目の本剤血中トラフ濃度が 34ng/mL まで上昇しており、本剤を 2mg/日へ、ST 合剤を 4 錠/日へ減量したところ 15 日目に症状消失、16 日目の血中トラフ濃度は 4.8ng/mL であった。経過より本剤との相互作用は否定できないが、嘔気、嘔吐による脱水状態の影響も可能性として考えられる。なお、ST 合剤との相互作用については併用注意に記載済みであるが、本剤血中濃度上昇による副作用発現に対する注意喚起ではないこと、相互作用によって発現する事象は腎毒性と記載していることから、使用上の注意からは予測できないと判断した。

いずれも本剤との関連性が明確な症例が少なく、また、機序も不明であることから、本剤との因果関係を評価するには更なる情報収集が必要であり、今後とも同様の症例の報告に留意する所存である。

機構は、以上より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

平成 25 年 3 月時点で、本剤の潰瘍性大腸炎の効能は本邦のみで承認、販売されている。再審査期間中に、本邦で緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられたことはなかったが、海外での安全性に関する措置報告 54 報（13 案件）が報告されている。これらについて申請者は以下のように説明した。

- 1) 平成 22 年に台湾において Prograf 注射剤（タクロリムス製剤の海外での販売名）の添付文書が改訂され、副作用に進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症、薬物相互作用に関する薬剤の追記等が行われた。その後ニュージーランドにて PML に対する注意喚起が行われた。いずれの副作用も国内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。
- 2) 平成 20 年以降欧州等にて Advagraf（タクロリムス製剤の海外での販売名）と Prograf の取り違えに関して注意喚起が行われてきた。国内においては、グラセプターカプセルとプログラフカプセルとの取り違え防止の観点より注意喚起を既に実施していることから、対応は必要ないと考えた。また、取り違えに関する注意喚起と同時に実施された添付文書改訂内容のうち、可逆性後白質脳症症候群（PRES）については、平成 22 年 4 月に国内添付文書に追記するための改訂を行った。
- 3) 平成 22 年にスイスにおいて添付文書の改訂（PRES、BK ウイルス関連腎症、PML の追記、併用に関する注意喚起等）がなされた。国内においては、既に添付文書に記載済みの内容であることから、対応は必要ないと考えた。その後、タイ、フィリピンにおいてループス腎炎の追加承認に伴う添付文書改訂がなされたが、新たな対応は必要ないと考えた。
- 4) 平成 21 年に韓国において、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は、本剤を使用すべきでない旨が追記された。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、対応は必要ないと考えたが、今後も関連情報に留意する。
- 5) 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、既に添付文書の警告欄で、剤形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。
- 6) 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 が改訂された。「赤芽球癆」については、Company Core Safety Information（CCSI）の改訂に伴い平成 23 年 3 月に国内の添付文書に記載済みであり、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。
- 7) 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 等にも追記された。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。

- 8) 平成 23 年に欧州において Advagraf カプセルで溶出性の承認規格逸脱を認めたため、規格外ロットを市場から自主回収した。なお、日本においても同一中間製品を使用して製造したグラセプターカプセルのロットについて自主回収を実施した。
- 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。その後、各国で添付文書の改訂が行われているが、本邦での追加対応は必要ないと考えた。
- 10) 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を行った。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。
- 11) 平成 24 年に韓国にて Prograf、Advagraf 添付文書が改訂され、Warning の項に消化管穿孔が追記された。本改訂は、CCSI 改訂に伴うものであるが、本邦で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。
- 12) 平成 25 年に韓国にて添付文書の 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、赤芽球瘍、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。四肢痛及び赤芽球瘍については本邦での添付文書の副作用の項にて、それぞれ疼痛及び赤芽球瘍として記載済みである。胃食道逆流については、本邦での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。
- 13) 平成 25 年にタイにて Prograf 添付文書が改訂され、自動車運転時、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 (セイヨウオトギリソウ) 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。その後、平成 25 年に各国でも同様の改訂がなされた。消化管穿孔、QT 延長/TdP については、本邦で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追記不要との判断に至った。また、自動車運転時、機械操作時の注意については追記不要との判断に至った。

以上より、諸外国の対応から新たに添付文書改訂等の対応を必要とするものはないと考えられた。また、再審査期間終了後、平成 28 年 5 月 31 日までの期間において、海外での安全性に関する措置報告 28 報が新たに報告されているが、安全対策措置を講じる必要があると判断されたものはなかった。

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報告 6 報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た結果、特定の遺伝子型の慢性下痢発現率が高かった。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、また併用薬のミコフェノール酸モフェチル (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。

2) 成人フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ白血球 (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。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。

3) 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。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。

4) 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。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は判断することは困難であり、新たな対応は不要と考える。

5) 免疫抑制療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。

6) 固形臓器移植患者 2,144 例から結核に罹患した患者 40 例 (19~66 歳) と対照群 80 例との比較により、本剤は結核発現のリスク要因の一つであると報告された。感染症については、添付文書の「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項にそのリスクについて既に言及し注意喚起を実施しているため、現時点で添付文書の改訂などの新たな安全対策は不要と判断している。

以上、いずれもタクロリムス製剤との関連が明確でない、あるいは既に使用上の注意に記載済みであることから、新たな対応が必要な問題はないと判断した。また、再審査期間終了後、平成28年5月31日までの期間において、安全性に関する研究報告8報が新たに報告されているが、安全対策措置を講じる必要があると判断されたものはなかった。

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