

再審査報告書

令和元年 11 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プログラフカプセル 0.5 mg プログラフカプセル 1 mg
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
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 0.15 mg/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 0.15 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/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 0.10 mg/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 0.03～0.15 mg/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 0.075～0.15 mg/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少量で維持する。</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 0.05～0.15 mg/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少量で維持する。</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 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。</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 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。</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 0.06 mg/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 0.06 mg/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 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口</p>

	<p>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 20 ng/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><u>重症筋無力症の場合</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。</p> <p><u>関節リウマチの場合</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 1.5 mg 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><u>ループス腎炎の場合</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。</p> <p><u>潰瘍性大腸炎の場合</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。</p> <p><u>多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合</u> 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375 mg/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 5～10 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。</p>
承認年月日※	平成 19 年 1 月 26 日 (ループス腎炎)
再審査期間※	10年
承認条件※	なし
備考	※今回の再審査対象についてのみ記載している。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー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 (別紙参照)。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プログラフカプセル 0.5 mg 及び同カプセル 1 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	使用実態下におけるループス腎炎に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性、並びにこれらに影響を与えると考えられる要因を検討する
調査方法	全例調査方式 (中央登録方式)
対象患者	ループス腎炎患者 (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)
重点調査項目	タクロリムス全血中濃度と有害事象の関係についての検討
実施期間	平成 19 年 3 月～継続中*
目標症例数	全例
観察期間	原則 10 年
実施施設数	276 施設
収集症例数	1,412 例 (このうち 17 例は治験からの継続投与例)
安全性解析対象症例数	1,355 例
有効性解析対象症例数	1,353 例
備考	* : 5 年観察完了例について調査票の記入漏れ等がないことの確認が完了した平成 28 年 8 月 24 日をデータロック日としてそれまでに得られたすべての情報を対象として集計を行った。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

本調査における主な副作用¹⁾の発現状況は、表 2 のとおりであった。承認時までの臨床試験における副作用発現割合 84.6% (55/65 例) と比較して高くはなかった。

表 2 特定使用成績調査における副作用発現状況

項目	解析対象症例全体	重篤症例
調査症例数	1,355	
副作用発現症例数	772	239
副作用発現件数	2,098	358
副作用発現割合	57.0%	17.6%

¹⁾ 解析対象症例全体で 20 件以上の発現がみられた事象、あるいは重篤症例で 5 件以上の発現がみられた事象をまとめた。

項目	解析対象症例全体	重篤症例
副作用名	発現数※ (発現割合%)	発現数※ (発現割合%)
感染症および寄生虫症	314 (23.2%)	101 (7.5%)
気管支炎	45 (3.3%)	0
蜂巣炎	20 (1.5%)	13 (1.0%)
膀胱炎	27 (2.0%)	0
胃腸炎	37 (2.7%)	5 (0.4%)
带状疱疹	51 (3.8%)	14 (1.0%)
インフルエンザ	23 (1.7%)	3 (0.2%)
鼻咽頭炎	66 (4.9%)	0
咽頭炎	39 (2.9%)	0
肺炎	24 (1.8%)	15 (1.1%)
腎盂腎炎	8 (0.6%)	6 (0.4%)
ニューモシス・イロバチ肺炎	5 (0.4%)	5 (0.4%)
血液およびリンパ系障害	59 (4.4%)	13 (1.0%)
鉄欠乏性貧血	24 (1.8%)	0
代謝および栄養障害	150 (11.1%)	23 (1.7%)
糖尿病	37 (2.7%)	13 (1.0%)
高尿酸血症	40 (3.0%)	0
高脂血症	23 (1.7%)	1 (0.1%)
神経系障害	95 (7.0%)	18 (1.3%)
頭痛	25 (1.8%)	0
脳梗塞	5 (0.4%)	5 (0.4%)
血管障害	92 (6.8%)	6 (0.4%)
高血圧	83 (6.1%)	2 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	88 (6.5%)	7 (0.5%)
上気道の炎症	59 (4.4%)	1 (0.1%)
胃腸障害	168 (12.4%)	20 (1.5%)
便秘	24 (1.8%)	0
下痢	55 (4.1%)	5 (0.4%)
悪心	21 (1.5%)	2 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	68 (5.0%)	16 (1.2%)
骨壊死	8 (0.6%)	7 (0.5%)
腎および尿路障害	77 (5.7%)	24 (1.8%)
腎機能障害	34 (2.5%)	4 (0.3%)
腎障害	14 (1.0%)	5 (0.4%)
臨床検査	188 (13.9%)	19 (1.4%)
血中クレアチニン増加	43 (3.2%)	8 (0.6%)

※：SOCは症例数、PTは件数

MedDRA/J version (19.0)

時期別の副作用発現割合は、投与開始～28週以内 30.8% (418/1,355例)、28週～1年以内 17.8% (213/1,197例)、1年超～2年以内 20.2% (219/1,085例)、2年超～3年以内 18.8% (182/970例)、3年超～4年以内 17.2% (146/847例)、4年超～5年以内 16.3% (119/732例)、5年超～6年以内 13.4% (89/664例)、6年超～7年以内 10.1% (53/527例)、7年超 6.6% (23/348例)であり、長期投与により副作用発現割合が増加する傾向はみられなかった。

本剤の投与を中止した症例は 1,355例中 509例 (37.6%)であった。投与開始から12週未満の中止理由は有害事象発現によるものが大半を占め、その後の中止は、症状の不変/悪化と、有害事象発現による理由がほぼ同程度であった。509例の中止後の治療の状況は、変更なし 211例、他剤切り替え 204例、ステロイド増量 108例、その他 25例であった。

4.1.2. 重点調査項目

本剤の血中濃度 (平均値±標準偏差) の推移は、本剤投与4週後 4.0 ± 2.61 ng/mL (n=660)、12週後 4.0 ± 2.45 ng/mL (n=634)、28週後 4.2 ± 2.57 ng/mL (n=732)、1年後 4.3 ± 2.36 ng/mL (n=689)、3年後 4.5 ± 2.44 ng/mL (n=478)、6年後 4.7 ± 2.83 ng/mL (n=292)であり、大きな差はみられなかった。

本剤の血中濃度²⁾が高い群では、耐糖能障害³⁾の副作用発現割合が高い傾向にあった〔血中濃度 (ng/mL) 5未満:2.4% (17/703例)、5以上~10未満:5.1% (14/274例)、10以上:4.8% (1/21例)〕。耐糖能障害について、現行の添付文書の「重要な基本的注意」には、「高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。」と記載しており、新たな対応は不要と考える。

以上のことから、本剤の添付文書の使用上の注意の「その他の注意」にある「28週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。」の記載を削除することは妥当と考える。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は、527例992件〔既知⁴⁾・重篤:427例687件、未知⁵⁾・重篤:197例305件、未知・非重篤:187例272件（重複症例を含む）〕であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の未知の主な副作用⁶⁾は、表3のとおりであった。添付文書のその他の副作用に記載済みであるが、重篤であるため未知と評価した副作用については、重篤症例の報告件数の増加や、非重篤症例を含めた全体の発現傾向に特段の変化は認められなかったことから、現時点において添付文書の記載変更等の対応は不要と判断した。

これら以外の未知・重篤な副作用については、本剤投与との因果関係は不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用名	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
	340	577	197	305	187	272
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含む) 子宮平滑筋腫	28 5	30 5	23 4	24 4	5 1	6 1
血液およびリンパ系障害 貧血 [*] 鉄欠乏性貧血 [*]	23 7 4	24 7 4	20 7 4	21 7 4	3 0 0	3 0 0
精神障害 うつ病 [*]	15 4	19 4	9 4	11 4	6 0	8 0
神経系障害 浮動性めまい [*]	34 4	37 4	24 4	27 4	10 0	10 0
胃腸障害 便秘 下痢 [*]	82 30 4	98 30 4	27 4 4	34 4 4	57 26 0	64 26 0
筋骨格系および結合組織障害 骨壊死 全身性エリテマトーデス	60 8 7	73 12 8	31 8 7	40 12 8	30 0 0	33 0 0
腎および尿路障害 腎結石症	22 4	25 4	17 4	20 4	5 0	5 0

MedDRA/J version (19.1)

*: 使用上の注意に記載済みであるが、重篤であったため未知と評価した。非重篤は使用上の注意に記載済みであり、既知と評価していることから、本表における症例数は0となっている。

²⁾ 28週までに副作用が発現するまでの平均

³⁾ 本調査の28週までに発現があった、糖尿病、耐糖能障害、グリコヘモグロビン増加、尿中ブドウ糖陽性、高血糖、血中ブドウ糖増加、コントロール不良の糖尿病及び2型糖尿病の事象を「耐糖能障害」(46例)とし、このうち本剤の血中濃度を測定した32例について解析した。

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁵⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁶⁾ 機構に4件以上報告した事象について、収集した総計と非重篤の数を含めて表にまとめた

再審査期間終了時から令和元年7月までに、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用症例報告は261例527件あったが、併用薬剤や患者素因によるもの、あるいは情報不足で本剤との因果関係が不明のものであり、現時点で新たな安全対策は不要であると判断した。感染症報告はなかった。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

有効性評価項目としては、腎不全移行率、透析移行率及び再燃率について検討を行った⁷⁾。また、腎炎臨床所見及び免疫学的活動性（一日尿蛋白量、随時尿蛋白濃度／尿クレアチニン比、尿中赤血球定量、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、血清β2ミクログロブリン、抗dsDNA抗体値、補体C3値）の経時的推移とステロイド投与量の変化（ステロイド減量効果）についても検討を行った。

腎不全移行率、透析移行率及び再燃率の累積率（Kaplan-Meier推定法）は表4に示した。

表4 腎不全累積移行率、透析累積移行率、累積再燃率

項目	1年時点	2年時点	3年時点	5年時点	7年時点
腎不全累積移行率 (%)	0.8	2.2	3.3	6.6	9.5
透析累積移行率 (%)	0.0	0.0	0.3	1.0	2.4
累積再燃率 (%)	7.8	14.8	20.4	30.6	37.2

有効性（腎不全への移行、透析への移行、再燃）に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、罹病期間が長く、既に腎機能が低下している症例や腎炎の活動性が高い症例では、腎不全への移行率が高くなることから、透析への移行率も高くなると考えられた。再燃率については、免疫抑制治療が強化されている症例は活動性が高い患者であり、再燃率が高くなると考えられた。また、本剤の血中濃度が高い例では、再燃が抑制される可能性が示唆されたが、血中濃度が高い場合には副作用が発現しやすくなることも懸念されるため、定期的な血中濃度測定を行いながら、投与量調節することが望ましいと考えられた。

腎炎臨床所見及び免疫学的活動性の経時的推移とステロイド投与量の変化は表5に示したとおりであり、本剤の投与により改善傾向がみられた。

表5 各腎炎臨床所見及び免疫学的活動性の経時的推移、ステロイド投与量の変化*

測定時期 検査項目	投与開始前	4週後	8週後	12週後	28週後	1年後	3年後	5年度	7年後
一日尿蛋白量 (g/日)	2.09±2.160 288	1.57±1.933 153	1.53±1.706 122	1.45±1.913 114	1.34±2.023 101	1.09±1.704 106	1.04±2.210 64	0.75±1.289 40	0.44±0.880 25
随時尿蛋白濃度／尿クレアチニン比	1.73±2.351 558	1.15±1.699 471	1.22±1.998 449	1.11±1.973 522	0.98±2.051 529	0.83±1.616 539	0.66±1.157 404	0.67±1.283 319	0.48±1.160 161
尿中赤血球定量 (個/hpf)	12.4±24.73 1,037	9.8±21.07 861	9.7±20.76 767	9.2±21.13 907	8.7±26.94 900	7.1±18.28 851	5.3±11.60 588	5.3±13.32 456	5.2±14.73 246

⁷⁾ 腎不全移行、透析移行及び再燃の有無は担当医師判定による。

測定時期 検査項目	投与開始 前	4 週後	8 週後	12 週後	28 週後	1 年後	3 年後	5 年度	7 年後
血清クレアチニン (mg/dL)	0.79±0.552 1,309	0.80±0.539 1,097	0.79±0.527 1,004	0.79±0.510 1,168	0.81±0.619 1,169	0.84±0.725 1,078	0.87±0.824 806	0.85±0.782 631	0.90±0.891 333
クレアチニンクリアランス (mL/min)	81.3±38.44 181	83.5±36.35 73	86.0±58.22 67	85.3±43.91 62	83.5±38.14 64	82.3±35.53 74	85.8±37.93 44	76.2±29.67 30	85.2±27.67 21
血清 β2 ミクログロブリン (mg/L)	21.10±142.638 100	4.53±15.089 78	4.03±12.302 64	4.09±14.077 79	2.75±1.664 79	2.80±1.815 74	4.55±6.197 52	3.88±6.407 41	5.49±6.975 17
抗 dsDNA 抗体値 (IU/mL)	42.3±71.26 1,085	29.4±51.16 797	27.4±43.98 763	25.6±41.63 945	22.8±39.91 959	21.1±35.58 925	21.9±43.02 701	22.6±43.54 554	18.7±34.34 293
補体 C3 値 (mg/dl)	68.4±24.35 1,175	73.2±23.17 928	76.6±23.15 853	78.6±23.11 1,015	79.4±22.57 1,018	80.1±22.32 965	79.2±20.92 728	79.8±20.84 576	80.2±21.03 295
尿蛋白定性 (陰性の症例数 及びその割合)	26.1% 322	34.0% 351	35.2% 337	37.9% 423	42.6% 481	47.0% 492	48.3% 378	52.6% 322	56.4% 184
尿中赤血球定性 (陰性の症 例数及びその割合)	46.4% 546	47.4% 465	47.9% 437	48.1% 507	51.9% 552	57.0% 554	63.2% 468	65.5% 368	71.0% 203
一日投与量 (プレドニゾン 換算) (mg/日)	17.3±11.98 1,282	16.0±9.67 1,309	14.8±8.02 1,269	13.9±7.08 1,253	11.9±5.75 1,219	10.6±5.31 1,103	8.9±5.24 846	8.5±5.25 652	8.4±4.92 339

*上段は測定値 (平均値±標準偏差、あるいは%)、下段は症例数

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置はなかった。
再審査期間において、機構に報告した外国の措置報告は 19 件、研究報告は 17 件であった(表 6)。

表 6 主な措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 効能追加に伴う添付文書及び関連の添付文書改訂、他 (平成 19 年 9 月、他 11 件) ② 欧州医薬品庁/医薬品委員会による BK ウィルス及び JC ウィルスに関連した注意喚起、他 (平成 20 年 8 月、他 1 件) ③ 用量追加に伴う製品概要の改訂及び関連の添付文書改訂、他 (平成 21 年 5 月、他 2 件) ④ 欧州において特定ロットを自主回収 (平成 23 年 10 月) ⑤ フランス規制当局によるグレープフルーツジュース併用に対する注意喚起 (平成 24 年 12 月)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 培養リンパ球への添加による Tax (HTLV-1 の転写活性化因子) 発現の増加に関する報告 (平成 19 年 6 月) ② 国内未承認の生薬との併用による本剤血中濃度の上昇に関する報告 (平成 21 年 2 月) ③ CYP3A5 遺伝子型による慢性下痢発現率の相違に関する報告 (平成 21 年 9 月) ④ 成人フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ白血病 (ALL) における血縁者間移植において、本剤による GVHD 予防が ALL 再発のリスク因子となることを示唆した報告 (平成 22 年 4 月) ⑤ CYP3A5 酵素欠損のある患者で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の可能性に関する報告 (平成 22 年 5 月) ⑥ ラットにシクロスポリン又は本剤を連続経口投与したときの骨減少の誘発に関する報告 (平成 22 年 10 月) ⑦ 腎移植における免疫抑制療法下での悪性腫瘍発現リスクに関する報告 (平成 23 年 11 月) ⑧ 固形臓器移植患者における結核罹患リスクに関する報告 (平成 24 年 12 月) ⑨ 肝移植奏功患者における免疫抑制療法下での悪性腫瘍発現リスクに関する報告 (平成 26 年 3 月) ⑩ 腎移植患者で初期免疫抑制療法の違いにより重度非感染性下痢の発現率に差がみられた報告 (平成 26 年 5 月) ⑪ 肝移植患者における 3 年以内の肝細胞癌の再発と本剤 1 年平均曝露量の影響を検討した報告 (平成 26 年 8 月) ⑫ 同所性肝移植を受けた小児患者において、本剤投与による食物アレルギー及び好酸球増加症の発現率に差がみられた報告 (平成 26 年 10 月) ⑬ 同種腎移植において、CYP3A5 遺伝子型に応じた本剤の初期投与量を設定した群とそれ以外の群では、急性拒絶反応及び副作用の発現率に差がみられた報告

	(平成 27 年 10 月) ⑭ 関節リウマチ患者における本剤による悪性リンパ腫発生リスクの変動に関する報告及びその追加報告 (平成 27 年 11 月及び平成 28 年 2 月) ⑮ マウス人工多能性幹細胞由来心臓組織シートを同種異系マウスに移植後、本剤投与により奇形癌の発達がみられた報告 (平成 28 年 2 月) ⑯ 腎移植患者において FOXP3 遺伝子多型とタクロリムス誘発急性腎毒性の発現リスクに差がみられた報告 (平成 28 年 11 月)
備考	

再審査期間終了時から令和元年 8 月 7 日までに、国内では措置の実施はなく、外国の措置報告は 6 件、研究報告は 5 件あった。外国の措置報告は、欧州における添付文書の改訂、研究報告は、肝移植患者を対象に、腎機能及び心血管疾患の発生リスクについてエベロリムスとタクロリムスの関連性を検討したドイツの研究報告等であった。

情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はなく、新たな安全対策を講じる必要はないと考えた。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、使用上の注意の「その他の注意」にある「ループス腎炎患者では、28 週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。28 週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。」の下線部を削除することは妥当と考えるとともに、それ以外に現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上