

タクロリムス錠「トーワ」 製造販売後調査（関節リウマチ）の結果

東和薬品株式会社

打越 舞 逢坂 幸祐 林 訓子
疋田 夏子 長谷川 寿一

The Results of Post-Marketing Surveys of
TACROLIMUS TABLETS “TOWA”

Mai UCHIKOSHI, Kosuke OHSAKA, Kuniko HAYASHI,
Natsuko HIKITA, and Toshikazu HASEGAWA

TOWA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.

はじめに

タクロリムスは放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物として発見され、カルシニューリンを阻害することにより、T細胞の活性化を阻害する免疫抑制薬である¹⁾。本邦では、1993年6月に「肝移植における拒絶反応の抑制」を適応症として上市され、2005年4月にはカプセル剤において「既存治療で効果不十分な場合の関節リウマチ」の適応が追加された¹⁾。東和薬品株式会社では、先発医薬品のカプセル剤に対するジェネリック医薬品として利便性の観点から錠剤を開発し、タクロリムス錠 0.5 mg/1 mg/1.5 mg/3 mg「トーワ」（以下、合わせて「本剤」という）および適応症の異なるタクロリムス錠 5 mg「トーワ」を2013年12月に発売した²⁾。

しかし、先発医薬品の製造販売後調査終了後、本剤発売開始までに約5年が経過しており、その間に

関節リウマチ治療は大きく様変わりした。生物学的製剤（以下、bDMARDs）をはじめとする治療薬の変遷、メトトレキサートやTNF阻害薬等の関節リウマチに対する使用ガイドラインの策定や改訂、また2014年には「関節リウマチ診療ガイドライン2014」が策定され、さらに治療方針も長期的予後の改善を目指す医療へと変化をとげた³⁾。

また、本邦では平均寿命の延伸による65歳以上の高齢者人口の増加、少子化の進行による若年人口の減少により、少子高齢化の進展が著しくなっている⁴⁾。そのため、近年の国民医療費の支出は国民所得の伸びを上回る勢いで増えており、2013年度の国民医療費は40兆円を超え10年前と比較して約27%の増加となっている⁵⁾。

政府は、患者負担の軽減や医療保険財政の改善といった医療費の効率化を通じて、限られた医療費資源の有効活用を図るために、ジェネリック医薬品の使用を促進しており、2013年4月に「後発医薬品

のさらなる使用促進のためのロードマップ」を策定した⁶⁾。このロードマップでは、安定供給、品質に対する信頼性の確保、情報提供の方策等の課題について取り組むべき内容が明示されている。また、後発医薬品の使用状況や使用に関する意識等の変化を正確に把握することを目的として、2015年7月から9月にかけて中央社会保険医療協議会が実施した「平成26年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成27年度調査)」の報告書では、後発医薬品をあまり積極的に調剤しない理由として、「後発医薬品の情報提供体制に不安がある」という回答があり⁷⁾、後発医薬品の使用促進にはさらなる情報提供が求められていることが伺える。

そこで、東和薬品株式会社では、これらの国策推進およびジェネリック医薬品の信頼性向上に寄与することを目的とし、これまでにアムロジピンOD錠/錠「トーワ」、アトルバスタチン錠「トーワ」およびピタバスタチンCa・OD錠/錠「トーワ」の安全性・有効性に関する調査を実施し、結果を報告してきている^{8)~10)}。

このたび、関節リウマチの治療を取り巻く環境の変化に対応し、ジェネリック医薬品の信頼性向上に貢献するため、企業が自主的に実施する調査として、タクロリムス錠「トーワ」製造販売後調査(関節リウマチ)を実施したので報告する。

I. 調査方法

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(GPSP)」¹¹⁾、「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」¹²⁾および「公正競争規約」¹³⁾に則り実施した。

1. 調査対象等

調査対象は関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)の患者で、リウマチ治療薬の併用や前治療薬剤の有無は問わないが、本剤に限り初回投与例とした。

調査施設は本剤が採用された全国の医療機関であり、文書にて契約を締結し、症例登録には中央登録方式を採用した。調査担当医師は該当症例を本剤投与開始日より14日以内に、症例登録センターへ登録票をFAXするか、もしくは医薬情報担当者に登録票を提出することで登録完了とした。

登録期間は2014年1月～2015年7月、調査期間は2014年1月～2016年3月、標準観察期間は12週間とし、調査目標症例数は300例とした。

本調査は使用実態下でのプロスペクティブな調査である。

2. 投与方法

使用実態下での調査であるため、添付文書の用法・用量に基づき、担当医師の裁量で投与量を選択できることとし、併用薬等の制限は設けなかった。

3. 調査項目

1) 患者背景

生年月日または年齢、性別、妊娠の有無(女性のみ)、投与開始時点の受診区分、身長、体重、関節リウマチの病期分類(Stage)、関節リウマチの機能分類(Class)、関節リウマチの罹病期間、喫煙状況、医薬品副作用歴、アレルギー歴。

2) 医薬品の使用状況

本剤および前治療薬(本剤投与開始前2週間以内に中止した薬剤とする。以下同)・併用薬剤の投与状況。

3) 臨床経過

投与開始前、4週後、12週後または投与中止時の圧痛関節数、腫脹関節数、ESR(赤血球沈降速度)、CRP(C反応性蛋白)、患者全般評価(以下、患者VAS)、医師全般評価(以下、医師VAS)、タクロリムス血中濃度。

なお、使用実態下での調査であるため、本調査では検査の実施や服薬と血中濃度測定タイミング、測定方法については規定せず、担当医師の裁量に委ねた。

また、疾患活動性の指標として、投与開始前、4週後、12週後または投与中止時の投与前後の圧痛関節数などの変数から、DAS28-ESR、SDAIおよびEULAR改善基準を他社のタクロリムス製剤からの切替え症例、それ以外に分類し、算出した。

DAS28-ESRは疾患の活動性の変化を反映しやすく、SDAIは寛解基準が厳しく、EULAR改善基準におけるGood Response達成は治療目標の一つとして有用である¹⁴⁾ため、これらの評価方法を用いることとした。

また、2011年、米国リウマチ学会(以下、ACR)と欧州リウマチ学会(以下、EULAR)が共同で、厳格であるが達成可能であり、広く、臨床試



図1 症例の構成

験結果を一律に評価できる寛解定義の作成を試み、「新寛解基準 2011」を提唱したため、本調査の症例においても、新寛解基準に対する寛解到達症例率を算出した¹⁵⁾¹⁶⁾。

疾患活動性指標の判定基準について、DAS28-ESR では、5.1 超で「高疾患活動性」、3.2 以上 5.1 以下で「中等度疾患活動性」、2.6 以上 3.2 未満で「低疾患活動性」、2.6 未満で「寛解」とした。また、DAS28-ESR をもとに EULAR 改善基準を算出した。

SDAI では、26 超で「高疾患活動性」、11 超 26 以下で「中等度疾患活動性」、3.3 超 11 以下で「低疾患活動性」、3.3 以下で「寛解」とした。

新寛解基準では、「Boolean 法に基づく評価」もしくは「SDAI」のいずれかを用いて「寛解」が定義されており、Boolean 法による評価は、圧痛関節数、腫脹関節数、CRP (mg/dL) および患者 VAS のすべての項目が 1 以下で「寛解」とした。SDAI は上記同様、3.3 以下で「寛解」とした。

血中濃度において、投与前後のいずれも血中濃度を測定している症例のうち、ばらつきが少なくなる投与 12 時間以降の血中濃度を指標とし、タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例、タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例以外の区分にて解析を行った。なお、定量限界と表記されている検査値や「未満」と表記されている検査値およびタクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例以外の投与前の血中濃度を「0」とした。

4) 有害事象

有害事象の有無、有害事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係、その他の被疑薬または要因、経過、コメント。

なお、有害事象は医薬品が投与された際に起こる医療上好ましくない、あるいは意図しないすべての事象 (自覚症状、疾患、臨床検査値異常変動等で因果関係の有無は問わない) とし、副作用は有害事象のうち本剤との因果関係が否定できない事象とした。

4. 解析方法

解析には SAS (version 9.3 / SAS Institute Japan 株式会社) を用いた。安全性に関する患者背景要因別の解析は、Fisher の直接確率法を用い、各種疾患活動性評価の推移は、対応のある t 検定を用いた。検定の有意水準は両側 5%、信頼係数は 95% として 95% 信頼区間を用いた。

副作用名および有害事象名は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Version 18.1 に基づき、器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) を用いた。

II. 結 果

1. 症例構成

全国の医療機関 59 施設から 409 例の調査票を収集した。症例構成図を図 1 に示した。

集計対象症例のうち、初回以降患者来院せず等の 8 例を除いた 401 例を安全性評価対象症例とした。安全性評価対象症例から疾患活動性評価項目の本剤投与開始前後のいずれかの検査値がない等の 71 例を除いた 330 例を有効性評価対象症例とした。なお、安全性 / 有効性評価除外症例のうち、契約・登録違反症例 5 例において副作用発現例はなかった。

2. 安全性

1) 患者背景

安全性評価対象症例 401 例の患者背景は、表 1 のとおりであった。

性別は、男性が 90 例 (22.4%)、女性が 311 例 (77.6%) であった。年齢は、中央値が 67 歳、最高齢者が 96 歳であり、70 歳以上 80 歳未満が 121 例 (30.2%) と最も多く、次いで 60 歳以上 70 歳未満の 113 例 (28.2%) であった。

喫煙状況は、喫煙歴なしが 282 例 (70.3%)、喫煙歴ありが 60 例 (15.0%) であった。また、喫煙歴ありのうち、現在喫煙なしが 38 例 (9.5%)、現在喫煙ありが 18 例 (4.5%)、現在の喫煙不明が 4 例 (1.0%) であった。

病期分類は、Stage II が 95 例 (23.7%) と最も多く、次いで Stage IV の 94 例 (23.4%) であった。機能分類は、Class2 が 205 例 (51.1%) と最も多く、次いで Class3 の 69 例 (17.2%) であった。

罹病期間は、10 年以上が 169 例 (42.1%) と最も多く、次いで 5 年以上 10 年未満の 87 例 (21.7

%) であった。

合併症・既往歴を有した症例は 316 例 (78.8%) で、内訳は骨粗鬆症が 138 例 (34.4%) と最も多く、次いで高血圧症 122 例 (30.4%)、肺疾患 82 例 (20.4%) 等であった。

併用薬剤の有無別では、併用薬剤「あり」が 384 例 (95.8%)、併用薬剤「なし」が 17 例 (4.2%) であった。関節リウマチに対する治療薬が併用されていた症例は 344 例 (85.8%) で、内訳は csDMARDs が 229 例 (57.1%) であり、そのうちメトトレキサートが 155 例 (38.7%) であった。また、次いで多かったのはステロイド 182 例 (45.4%) で、bDMARDs は 70 例 (17.5%) であった。

投与対象は、タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例が 181 例 (45.1%) で、切替え症例以外が 220 例 (54.9%) であった。

最終投与時の 1 日投与量は、1 mg が 138 例 (34.4%) と最も多く、次いで 1.5 mg の 117 例 (29.2%) であった。

2) 副作用発現状況

本調査における安全性評価対象症例 401 例の副作用発現状況を表 2 に示した。

26 例 33 件の副作用が発現し、副作用発現率は 6.5% であった。

使用上の注意から予測できない副作用は、咳嗽、高炭酸ガス血症、胃炎、腹部不快感の 4 例 4 件であった。

タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例における副作用は、181 例中 7 例 9 件に認められ、鼻咽頭炎、結核性胸膜炎、帯状疱疹、上気道の炎症、咳嗽、胃炎、下痢、発熱、血圧上昇であった。

また、重篤な副作用の発現状況を表 3、症例概要を図 2 に示した。医師あるいは企業が重篤または重篤性不明と判断した副作用は 5 例 7 件認められた。

3) 副作用発現時期

副作用発現時期について分析を行った結果、投与開始後 4 週以上 8 週未満での発現件数が 11 件と最も多く、次いで投与 2 週未満の 8 件であった (表 4)。

タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例 181 例において、投与開始後 4 週以上 8 週未満で発現した副作用は、鼻咽頭炎、結核性胸膜炎、上気道の

表1 患者背景 (安全性評価対象症例, n = 401)

患者背景要因		症例数 (構成比%)	患者背景要因		症例数 (構成比%)
性別	男性	90 (22.4)	アレルギー歴 ^{※2}	なし	338 (84.3)
	女性	311 (77.6)		あり	15 (3.7)
	妊娠なし	311 (77.6)		不明	48 (12.0)
	妊娠あり	0 (0.0)			
年齢	40歳未満	17 (4.2)	合併症・ 既往歴 ^{※3}	なし	85 (21.2)
	40歳以上50歳未満	32 (8.0)		あり	316 (78.8)
	50歳以上60歳未満	64 (16.0)		高血圧	122 (30.4)
	60歳以上70歳未満	113 (28.2)		脂質異常症	81 (20.2)
	70歳以上80歳未満	121 (30.2)		耐糖能異常	4 (1.0)
	80歳以上	54 (13.5)		糖尿病	59 (14.7)
	中央値 [最小～最大] 67 [13～96]			腎疾患	15 (3.7)
BMI ^{※1}	25.0未満	233 (58.1)	肝疾患	39 (9.7)	
	25.0以上	52 (13.0)	肺疾患	82 (20.4)	
	不明	116 (28.9)	骨粗鬆症	138 (34.4)	
	中央値 [最小～最大] 21.59 [13.9～36.5]		逆流性食道炎	39 (9.7)	
受診区分	入院	5 (1.2)	その他	198 (49.4)	
	外来	396 (98.8)	タクロリムス製剤 以外の関節リウマチ に対する前治療薬剤	なし あり	369 (92.0) 32 (8.0)
喫煙歴	なし	282 (70.3)	併用薬剤 ^{※3}	なし	17 (4.2)
	あり	60 (15.0)		あり	384 (95.8)
	現在喫煙なし	38 (9.5)		関節リウマチ治療薬 csDMARDs ^{※4}	344 (85.8)
	現在喫煙あり	18 (4.5)		メトトレキサート	229 (57.1)
	現在の喫煙不明	4 (1.0)		bDMARDs	155 (38.7)
関節リウマチの 病期分類 (Stage)	不明	59 (14.7)	NSAIDs	70 (17.5)	
	I	60 (15.0)	ステロイド	162 (40.4)	
	II	95 (23.7)	その他	182 (45.4)	
	III	87 (21.7)	投与対象	18 (4.5)	
	IV	94 (23.4)	タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例	181 (45.1)	
関節リウマチの 機能分類 (Class)	不明	65 (16.2)	上記以外	220 (54.9)	
	1	60 (15.0)	規格	錠0.5 mg	43 (10.7)
	2	205 (51.1)		錠1 mg	205 (51.1)
	3	69 (17.2)		錠1.5 mg	117 (29.2)
	4	14 (3.5)		錠3 mg	26 (6.5)
不明	53 (13.2)	複数		10 (2.5)	
関節リウマチの 罹病期間	3年未満	81 (20.2)	1日投与量 ^{※5}	0.5 mg	41 (10.2)
	3年以上5年未満	55 (13.7)		1 mg	138 (34.4)
	5年以上10年未満	87 (21.7)		1.5 mg	117 (29.2)
	10年以上	169 (42.1)		2 mg	44 (11.0)
	不明	9 (2.2)		2.5 mg	6 (1.5)
医薬品 副作用歴	なし	275 (68.6)	3 mg	55 (13.7)	
	あり	86 (21.4)			
	不明	40 (10.0)			

※1 BMI：体格指数 (Body Mass Index)

※2 医薬品は除く

※3 内訳は重複集計

※4 メトトレキサート含む

※5 最終1日投与量

表2 副作用発現状況

	全症例	タクロリムス製剤（他社）からの切替え症例	左記以外
調査症例数	401例	181例	220例
副作用発現症例数（発現率）	26例（6.5%）	7例（3.9%）	19例（8.6%）
副作用発現件数	33件	9件	24件

副作用の種類 ^{※1}	発現症例 [件数（発現率）]	副作用の種類 ^{※1}	発現症例 [件数（発現率）]
感染症および寄生虫症	8（2.0%）	胃腸障害	5（1.2%）
咽頭炎	1（0.2%）	悪心	1（0.2%）
扁桃炎	1（0.2%）	口内炎	1（0.2%）
鼻咽頭炎 ^{※3}	1（0.2%）	胃炎 ^{※2,3}	1（0.2%）
結核性胸膜炎 ^{※3}	1（0.2%）	下痢 ^{※3}	1（0.2%）
細菌性敗血症	1（0.2%）	腹部不快感 ^{※2}	1（0.2%）
ブドウ球菌感染	1（0.2%）	皮膚および皮下組織障害	6（1.5%）
口腔カンジダ症	1（0.2%）	蕁麻疹	1（0.2%）
带状疱疹 ^{※3}	1（0.2%）	薬疹	1（0.2%）
血液およびリンパ系障害	1（0.2%）	そう痒症	1（0.2%）
骨髄機能不全	1（0.2%）	発疹	1（0.2%）
神経系障害	2（0.5%）	脱毛症	1（0.2%）
味覚異常	1（0.2%）	全身性そう痒症	1（0.2%）
頭痛	1（0.2%）	一般・全身障害および投与部位の状態	4（1.0%）
眼障害	1（0.2%）	末梢性浮腫	1（0.2%）
眼瞼浮腫	1（0.2%）	発熱 ^{※3}	1（0.2%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4（1.0%）	浮腫	1（0.2%）
上気道の炎症 ^{※3}	1（0.2%）	倦怠感	1（0.2%）
咳嗽 ^{※2,3}	1（0.2%）	臨床検査	2（0.5%）
高炭酸ガス血症 ^{※2}	1（0.2%）	血圧上昇 ^{※3}	1（0.2%）
呼吸困難	1（0.2%）	白血球数減少	1（0.2%）

※1 副作用の用語は、MedDRA/J Ver.18.1の器官別大分類および基本語を使用した

※2 使用上の注意から予測できない副作用〔予測性は最新の添付文書（2015年3月改訂）に基づく〕

※3 タクロリムス製剤（他社）からの切替え症例

表3 重篤な副作用の発現状況

No.	性別	年齢	副作用の種類	重篤性	本剤の処置	転帰
1	男	80歳代	結核性胸膜炎	重篤	中止	回復
2	男	70歳代	細菌性敗血症	重篤	なし	回復
			ブドウ球菌感染	重篤	なし	回復
3	女	60歳代	带状疱疹	重篤	なし	回復したが後遺症あり
4	女	70歳代	骨髄機能不全	重篤	中止	軽快
5	女	60歳代	高炭酸ガス血症	重篤	中止	回復
			呼吸困難	不明 [※]	中止	回復

※ 呼吸困難発現が他施設からの情報のため不明とした。

炎症の3件であった。

一方、タクロリムス製剤（他社）からの切替え症例以外の220例において、投与開始後4週以上8週未満で発現した副作用は、末梢性浮腫、口腔カン

ジダ症、細菌性敗血症、ブドウ球菌感染、味覚異常、頭痛、呼吸困難、高炭酸ガス血症の8件であった。

【症例 1】					
性別・年齢	男性・80歳代				
合併症	本態性高血圧症, 肺気腫, 心房細動				
投与量・期間	1 mg/日・33日間→1.5 mg/日・6日間				
副作用等	副作用名	重篤性	転帰	本剤の処置	その他の被疑薬・要因
	結核性胸膜炎	重篤	回復	中止	併用薬剤 (プレドニゾロン), 合併症 (肺気腫)
	発熱	非重篤	軽快	なし	不明
	上気道の炎症	非重篤	軽快	なし	不明
経過	投与 (日)	内容			
	0 19 20 35 37 38 54 74 323	他社のタクロリムス製剤からタクロリムス錠 1 mg 「トーワ」へ切り替え, 投与開始。 発熱発現。 発熱, 軽快。 上気道炎発現。 上気道炎, 軽快。微熱あり。WBC7840, CRP6.76, 右胸水指摘, 入院。 タクロリムス錠 1 mg 「トーワ」投与中止。 胸水検査施行。 結核性胸膜炎と診断。 退院。 結核性胸膜炎, 回復。			
併用薬剤: プレドニゾロン, セレコキシブ, アルファカルシドール, アレンドロン酸ナトリウム水和物, サラゾスルファピリジン, ツロブテロール, アスピリン・ダイアルミネート, ワルファリンカリウム, カルテオロール塩酸塩, メチルジゴキシン, ファモチジン, レバミピド					
処置薬: リファンピシン, イソニアジド, エタンブトール, レボフロキサシン水和物, ピリドキサルリン酸エステル水和物					
【症例 2】					
性別・年齢	男性・70歳代				
合併症	本態性高血圧症, 間質性肺炎, 閉塞性動脈硬化症, 下腿潰瘍, そう痒				
投与量・期間	1.5 mg/日 14日間→2 mg/日 副作用発現後も投与継続				
副作用等	副作用名	重篤性	転帰	本剤の処置	その他の被疑薬・要因
	細菌性敗血症	重篤	回復	継続	併用薬剤 (プレドニゾロン), 合併症 (下腿潰瘍)
	ブドウ球菌感染	重篤	回復	継続	併用薬剤 (プレドニゾロン), 合併症 (下腿潰瘍)
経過	投与 (日)	内容			
	0 14 42 51 62 63 96	タクロリムス錠 1.5 mg 「トーワ」 1.5 mg/日投与開始。 タクロリムス錠 1.5 mg 「トーワ」 1.5 mg/日からタクロリムス錠 1 mg 「トーワ」 2 mg/日に変更 グラム陽性球菌敗血症発現。 下腿潰瘍持続感染発現。 グラム陽性球菌敗血症, 回復。 敗血症は治癒し, 退院 下腿潰瘍持続感染, 回復。			
併用薬剤: アレンドロン酸ナトリウム水和物, ラベプラゾールナトリウム, プレドニゾロン, トラフェルミン (遺伝子組換え), デキサメタゾンプロピオン酸エステル, セレコキシブ, クロピドグレル硫酸塩, アルプロスタジル アルファデクス					
処置薬: セファゾリン, ピペラシリン, ミノサイクリン, スルファメトキサゾール・トリメトプリム, トラフェルミン (遺伝子組換え), アルプロスタジル アルファデクス					

図 2 症例概要 (1)

【症例3】					
性別・年齢	女性・60歳代				
合併症	本態性高血圧症, 脂質異常症, 糖尿病, 間質性肺炎, 皮膚筋炎, 高尿酸血症				
投与量・期間	2 mg/日, 副作用発現後も投与継続				
副作用等	副作用名	重篤性	転帰	本剤の処置	その他の被疑薬・要因
	帯状疱疹	重篤	回復したが後遺症あり	継続	併用薬剤 (プレドニゾン)
経過	投与 (日)	内容			
	0	他社のタクロリムス製剤から, タクロリムス錠 1 mg 「トーワ」 に切り替えて投与開始。			
	79	帯状疱疹発現。			
	91	帯状疱疹, 回復したが後遺症あり。			
309	帯状疱疹後神経痛に対し, 発症後より加療。内服継続中。				
併用薬剤: プレドニゾン, ランソプラゾール, ワルファリンカリウム, スルファメトキサゾール・トリメトプリム, アルファカルシドール, フェブキソスタット					
処置薬: アシクロビル, アミトリプチリン塩酸塩, トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン					
【症例4】					
性別・年齢	女性・70歳代				
合併症	本態性高血圧症, 脂質異常症, 腎機能障害, 陳旧性心筋梗塞, 甲状腺機能低下症, 便秘, 心不全				
投与量・期間	1 mg/日・94日間				
副作用等	副作用名	重篤性	転帰	本剤の処置	その他の被疑薬・要因
	骨髄機能不全	重篤	軽快	中止	併用薬剤 (メトトレキサート)
経過	投与 (日)	内容			
	0	タクロリムス錠 1 mg 「トーワ」 投与開始。			
	69	悪寒が出現。水分が十分にとれなかった。			
	70	38.0°C台の発熱が出現。			
	81	全身倦怠感が強く, 当院救急外来を受診。36°C台に解熱。			
	93	38°C台に再び発熱しており, WBC 減少, RBC 減少, 血小板減少と著明な骨髄抑制を認めたため, 入院。タクロリムス錠 1 mg 「トーワ」 投与中止。			
	99	体温 36.9°Cに解熱。			
104	骨髄抑制は改善傾向。				
併用薬剤: メトトレキサート, アスピリン, プラバスタチンナトリウム, フロセミド, ピモベンダン, エソメプラゾールマグネシウム水和物, レボチロキシジンナトリウム水和物, ワルファリンカリウム, 酸化マグネシウム, カルベジロール					
処置薬: ホリナートカルシウム, レノグラスチム (遺伝子組換え)					

図2 症例概要(2)

4) 患者背景要因別の副作用発現状況

安全性評価対象症例の患者背景要因別の副作用発現状況を表5に示した。表5に示した項目のうち、医薬品副作用歴, その他の既往歴, 関節リウマチ治療薬併用, csDMARDs 併用およびメトトレキサート併用の有無で副作用発現率に有意差が認められ

た。

3. 有効性

1) 患者背景

有効性評価対象症例 330 例について, 投与開始前の有効性評価項目 (圧痛関節数, 腫脹関節数, ESR, CRP, 患者 VAS, 医師 VAS) は表6のとおり

【症例5】					
性別・年齢	女性・60歳代				
合併症	本態性高血圧症, 骨粗鬆症				
投与量・期間	0.5 mg/日, 35日間				
副作用等	副作用名	重篤性	転帰	本剤の処置	その他の被疑薬・要因
	高炭酸ガス血症	重篤	回復	中止	大量酸素投与, 既往歴 (高炭酸ガス血症)
	呼吸困難	不明*	回復	中止	不明
経過	投与 (日)	内容			
	0	タクロリムス錠 0.5 mg 「トーワ」投与開始。			
	34	朝方ショートステイ先で, 呼吸困難の訴えあり。救急隊にて救急搬送され, 徐々に意識レベル低下。当院来院時, 高炭酸ガス血症認め, CO ₂ ガスナルコースと判断。人工呼吸器装着。タクロリムス錠 0.5 mg 「トーワ」投与中止。			
	35	徐々に PCO ₂ 低下。			
	38	意識回復。			
併用薬剤: プレドニゾロン, アレンドロン酸ナトリウム水和物, アルファカルシドール, ビソプロロール					
※ 呼吸困難発現が他施設からの情報のため不明とした。					

図2 症例概要 (3)

表4 発現時期別副作用発現状況

時期	2週未満	2週以上 4週未満	4週以上 8週未満	8週以上 12週未満	12週以上
① 調査医療機関数	59	59	59	57	57
② 安全性評価対象症例	401	396	393	368	358
③ 副作用の発現症例数	8	4	7	5	3
④ 副作用の発現件数	8	4	11	7	3
⑤ 副作用の発現症例率 (③/②×100)	2.0%	1.0%	1.8%	1.4%	0.8%

りであった。

2) 有効性評価項目の推移

投与前, 4週後および12週後の有効性評価項目の推移は表6のとおりであった。

タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例において, 12週後の患者VASおよび医師VASは投与前と比較し有意な低下が認められた。また, その他の項目でも良好にコントロールされていた。

タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例以外において, 12週後の圧痛関節数, 腫脹関節数, ESR, CRP, 患者VASおよび医師VASは投与前と比較し有意な低下が認められた。

3) 投与対象毎の DAS28-ESR の推移

① タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例
タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例数と DAS28-ESR の推移を図3に示した。

投与前, 4週後および12週後の DAS28-ESR (平均値±標準偏差, 以下同) はそれぞれ 3.46±1.35, 3.35±1.19 および 3.19±1.30 であり, 投与前と比較し, それぞれ p 値は 0.004, 0.020 と有意な低下が認められた。

さらに, 投与前の疾患活動性別で DAS28-ESR の推移を確認したところ, 高疾患活動性群において12週後での有意な低下が認められた。

投与前の疾患活動性の患者割合は, 寛解群が 27.9% (34/122例), 低疾患活動性群が 13.9%

表5 患者背景要因別の副作用発現状況

患者背景要因		症例数	発現 症例数	発現率 (%)	検定 ^{*1} (Fisher's p値)	患者背景要因	症例数	発現 症例数	発現率 (%)	検定 ^{*1} (Fisher's p値)	
性別	男性	90	9	10.0	NS	合併症・既往歴	なし あり	85 316	3 23	3.5 7.3	NS
	女性	311	17	5.5							
年齢	40歳未満	17	3	17.6	NS	合併症	なし あり	279 122	15 11	5.4 9.0	NS
	40歳以上50歳未満	32	0	0.0							
	50歳以上60歳未満	64	5	7.8							
	60歳以上70歳未満	113	7	6.2							
	70歳以上80歳未満	121	6	5.0							
	80歳以上	54	5	9.3							
BMI	25.0未満	233	14	6.0	NS	・	なし あり	342 59	21 5	6.1 8.5	NS
	25.0以上	52	5	9.6							
	不明	116	7	6.0							
受診区分	入院	5	0	0.0	NS	既往	なし あり	362 39	23 3	6.4 7.7	NS
	外来	396	26	6.6							
喫煙歴	なし	282	16	5.7	NS	住歴	なし あり	319 82	17 9	5.3 11.0	NS
	あり	60	5	8.3							
	現在喫煙なし	38	3	7.9							
	現在喫煙あり	18	2	11.1							
	現在の喫煙不明	4	0	0.0							
	不明	59	5	8.5							
関節リウマチの病期分類(Stage)	I	60	7	11.7	NS	併用薬剤	なし あり	369 32	23 3	6.2 9.4	NS
	II	95	6	6.3							
	III	87	4	4.6							
	IV	94	6	6.4							
	不明	65	3	4.6							
関節リウマチの機能分類(Class)	1	60	3	5.0	NS	併用薬剤	なし あり	57 344	8 18	14.0 5.2	*
	2	205	12	5.9							
	3	69	6	8.7							
	4	14	2	14.3							
	不明	53	3	5.7							
関節リウマチの罹病期間	3年未満	81	9	11.1	NS	併用薬剤	なし あり	172 229	17 9	9.9 3.9	*
	3年以上5年未満	55	2	3.6							
	5年以上10年未満	87	5	5.7							
	10年以上	169	8	4.7							
	不明	9	2	22.2							
医薬品副作用歴	なし	275	13	4.7	*	併用薬剤	なし あり	246 155	21 5	8.5 3.2	*
	あり	86	11	12.8							
	不明	40	2	5.0							
アレルギー歴	なし	338	21	6.2	NS	併用薬剤	なし あり	331 70	22 4	6.6 5.7	NS
	あり	15	2	13.3							
	不明	48	3	6.3							
	不明	48	3	6.3							
* ¹ NS: 有意差なし * : p<0.05 ** : p<0.01						併用薬剤	なし あり	239 162	15 11	6.3 6.8	NS
* ² メトトレキサート含む											
						併用薬剤	なし あり	219 182	18 8	8.2 4.4	NS
						併用薬剤	なし あり	383 18	25 1	6.5 5.6	NS
						1日 投与量	0.5 mg 1 mg 1.5 mg 2 mg 2.5 mg 3 mg	41 138 117 44 6 55	2 10 9 2 1 2	4.9 7.2 7.7 4.5 16.7 3.6	NS
						投与時期	タクロリムス製剤(他社) からの切替え症例 上記以外	181 220	7 19	3.9 8.6	NS

*¹ NS: 有意差なし * : p<0.05 ** : p<0.01*² メトトレキサート含む

表6 有効性評価項目推移

項目	統計量	切替え症例			切替え症例以外		
		投与前	4 週後	12 週後	投与前	4 週後	12 週後
圧痛関節数	対象症例数	144	87	136	156	126	143
	平均	2.2	1.7	2.0	6.5	5.5	3.6
	標準偏差	2.81	2.10	3.05	6.81	6.59	5.15
	p 値 (paired t-test)		p = 0.161	p = 0.178		p < 0.001	p < 0.001
腫脹関節数	対象症例数	144	87	136	155	126	143
	平均	2.0	1.7	1.5	4.8	4.3	3.0
	標準偏差	2.62	2.18	2.41	4.61	4.18	3.51
	p 値 (paired t-test)		p = 0.084	p = 0.272		p < 0.001	p < 0.001
ESR (mm/hr)	対象症例数	131	83	122	104	82	100
	平均	32.13	29.92	30.23	38.54	33.74	29.37
	標準偏差	26.36	22.44	26.16	28.53	28.13	25.24
	p 値 (paired t-test)		p = 0.212	p = 0.088		p = 0.005	p < 0.001
CRP (mg/dL)	対象症例数	147	86	136	174	132	150
	平均	1.564	0.791	0.566	1.479	1.320	0.890
	標準偏差	10.49	1.33	1.13	1.92	2.02	1.71
	p 値 (paired t-test)		p = 0.322	p = 0.258		p = 0.078	p = 0.004
患者 VAS (mm)	対象症例数	141	85	133	138	113	133
	平均	27.8	24.8	23.0	38.6	34.3	28.0
	標準偏差	22.75	19.23	20.53	27.44	25.34	23.88
	p 値 (paired t-test)		p = 0.059	p = 0.015		p = 0.027	p < 0.001
医師 VAS (mm)	対象症例数	142	85	134	152	123	140
	平均	21.1	19.6	16.5	32.8	29.1	23.3
	標準偏差	17.84	16.80	14.95	22.85	22.53	19.91
	p 値 (paired t-test)		p = 0.101	p < 0.001		p = 0.002	p < 0.001

(17/122 例) であり、両群合わせて 41.8% (51/122 例) であった。12 週後の疾患活動性の患者割合では寛解群が 41.1% (46/112 例)、低疾患活動性群が 13.4% (15/112 例) であり、両群合わせて 54.5% (61/112 例) であった。

EULAR 改善基準による治療効果の評価は、中等度の反応 (Moderate Response) 以上の割合が 4 週後 24.1% (19/79 例) であったのに対し、12 週後では 25.0% (28/112 例) であった (図 4)。

② タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例以外

タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例以外の症例数と DAS28-ESR の推移を図 5 に示した。

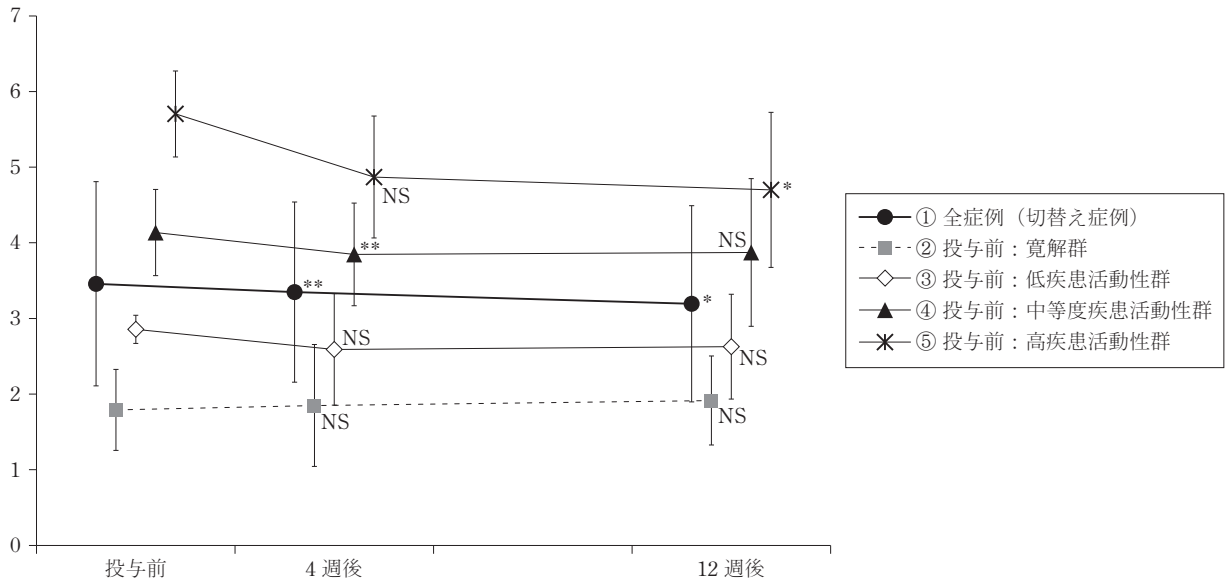
投与前、4 週後および 12 週後の DAS28-ESR はそれぞれ 4.58 ± 1.38 、 4.21 ± 1.28 および 3.63 ± 1.36 であり、投与前と比較し、それぞれ p 値は

0.001 未満と有意な低下が認められた。

さらに、投与前の疾患活動性別で DAS28-ESR の推移を確認したところ、中等度疾患活動性群および高疾患活動性群で有意な低下が認められた。なお、低疾患活動性群では 12 週後の対象症例数が 1 例であったため、検定は行わなかった。

投与前の疾患活動性の患者割合は、寛解群が 10.4% (8/77 例)、低疾患活動性群が 2.6% (2/77 例) であり、両群合わせて 13.0% (10/77 例) であった。12 週後の疾患活動性の患者割合では寛解群が 22.4% (15/67 例)、低疾患活動性群が 16.4% (11/67 例) であり、両群合わせて 38.8% (26/67 例) であった。

EULAR 改善基準による治療効果の評価は、中等度の反応 (Moderate Response) 以上の割合は 4 週後 25.0% (15/60 例) であったのに対し、12 週後



平均値および標準偏差 対応のある t 検定 (vs 投与前) NS : 有意差なし, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

	評価時期	投与前	4週後	12週後
① 全症例 (切替え症例)	対象症例数	122	79	112
	平均 (標準偏差)	3.46 (1.35)	3.35 (1.19)	3.19 (1.30)
② 投与前 : 寛解群	対象症例数	34	17	34
	平均 (標準偏差)	1.79 (0.54)	1.85 (0.81)	1.91 (0.59)
③ 投与前 : 低疾患活動性群	対象症例数	17	10	15
	平均 (標準偏差)	2.86 (0.19)	2.59 (0.74)	2.63 (0.69)
④ 投与前 : 中等度疾患活動性群	対象症例数	59	45	52
	平均 (標準偏差)	4.14 (0.57)	3.85 (0.68)	3.87 (0.98)
⑤ 投与前 : 高疾患活動性群	対象症例数	12	7	11
	平均 (標準偏差)	5.70 (0.57)	4.87 (0.81)	4.70 (1.03)

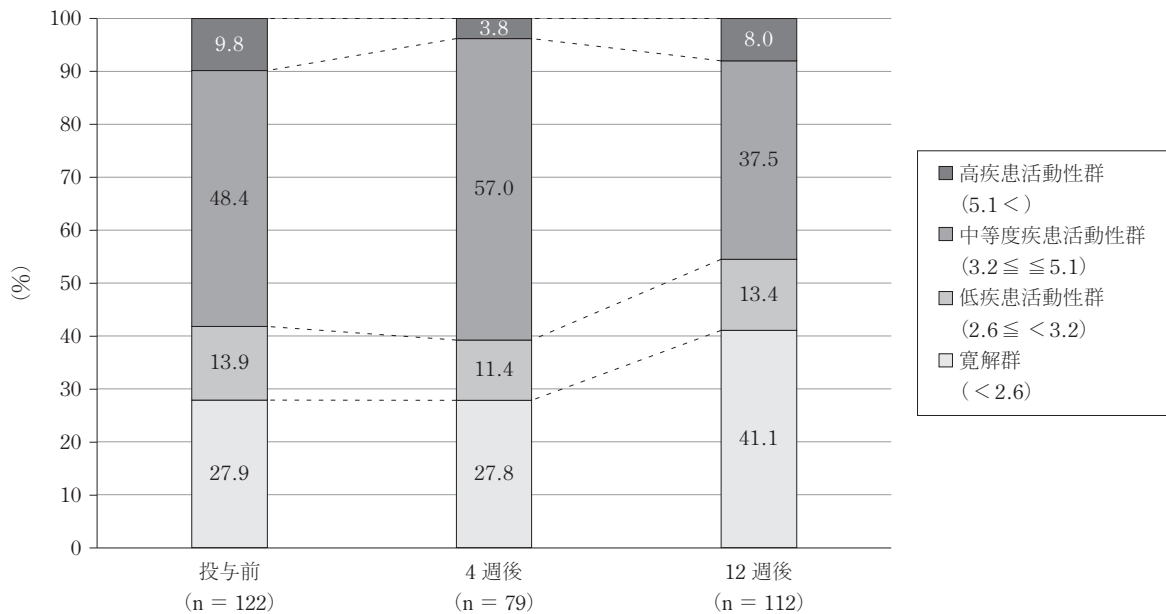


図3 DAS28-ESRの推移 [タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例]

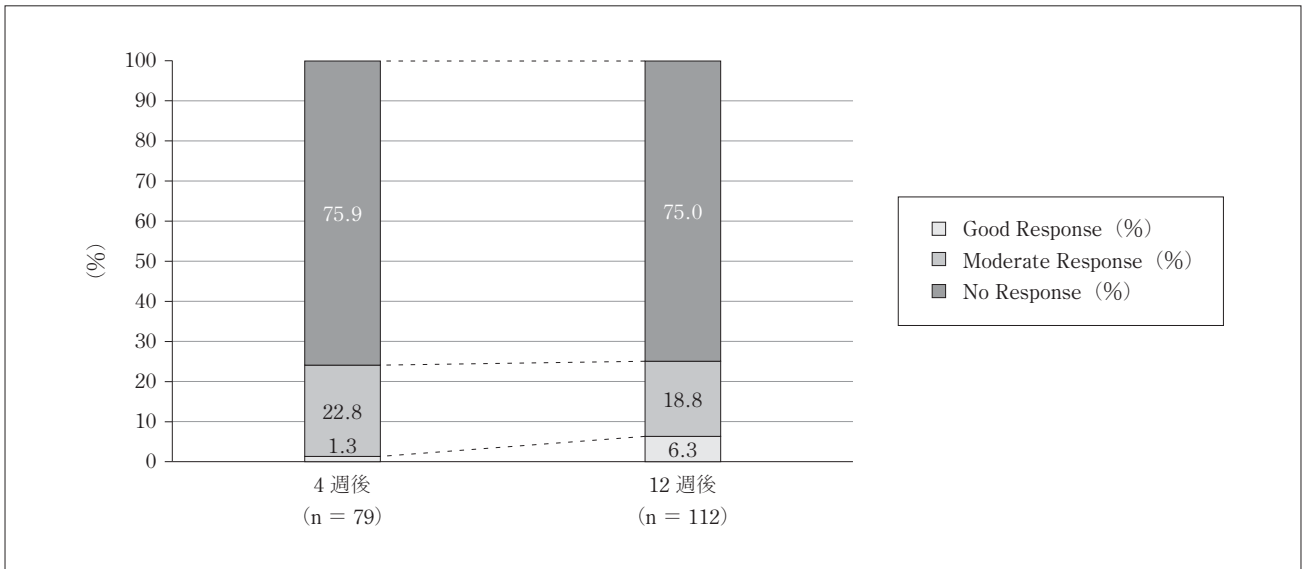


図 4 DAS28-ESR による EULAR 改善基準 [タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例]

では 56.7% (38/67 例) まで増加した (図 6)。

4) 投与対象毎の SDAI の推移

① タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例
 タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例数と

SDAI の推移を図 7 に示した。

投与前, 4 週後および 12 週後の SDAI (平均値 ± 標準偏差, 以下同) はそれぞれ 10.67 ± 13.77, 8.78 ± 6.56 および 7.97 ± 7.43 であった。

また, 投与前の疾患活動性別で SDAI の推移を確認したところ, 12 週後で有意な低下は認められなかった。

投与前の疾患活動性の患者割合は, 寛解群が 23.7% (31/131 例), 低疾患活動性群が 38.9% (51/131 例) であり, 両群合わせて 62.6% (82/131 例) であった。12 週後の疾患活動性の患者割合では寛解群が 33.3% (40/120 例), 低疾患活動性群が 43.3% (52/120 例) であり, 両群合わせて 76.7% (92/120 例) であった。

② タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例
 以外

タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例以外の症例数と SDAI の推移を図 8 に示した。

投与前, 4 週後および 12 週後の SDAI はそれぞれ 16.67 ± 9.34, 13.49 ± 8.61 および 11.09 ± 8.62 であり, 投与前と比較し, 4 週後および 12 週後の p 値はそれぞれ 0.001 未満と有意な低下が認められた。

また, 投与前の疾患活動性別で SDAI の推移を確認したところ, 低疾患活動性群, 中等度疾患活動性群および高疾患活動性群で 12 週後の有意な低下が認められた。

投与前の疾患活動性の患者割合は, 寛解群が 3.4% (4/119 例), 低疾患活動性群が 29.4% (35/119 例) であり, 両群合わせて 32.8% (39/119 例) であった。12 週後の疾患活動性の患者割合では寛解群が 17.6% (19/108 例), 低疾患活動性群が 40.7% (44/108 例) であり, 両群合わせて 58.3% (63/108 例) であった。

5) ACR/EULAR の新寛解基準での寛解到達率

① タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例

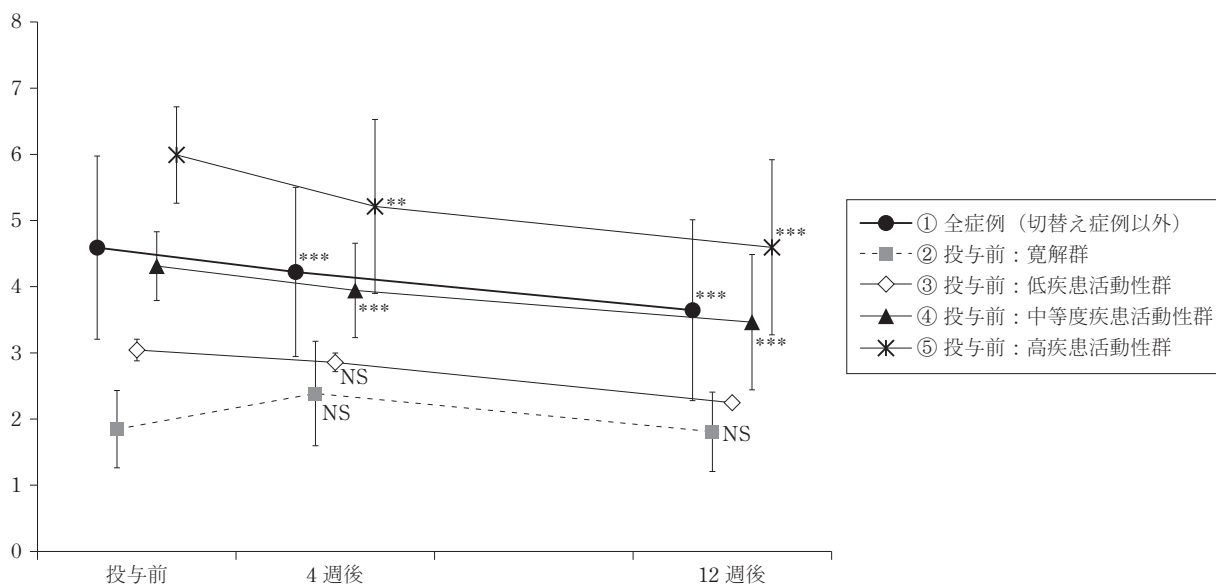
Boolean 寛解到達率は, 投与前, 4 週後および 12 週後でそれぞれ 21.6% (29/134 例), 20.5% (17/83 例) および 31.0% (40/129 例) であった (図 9)。

SDAI 寛解基準到達率は, 投与前, 4 週後および 12 週後でそれぞれ 23.9% (32/134 例), 24.1% (20/83 例) および 33.3% (43/129 例) であった (図 7)。

② タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例
 以外

Boolean 寛解到達率は, 投与前, 4 週後および 12 週後でそれぞれ 3.1% (4/128 例), 6.8% (7/103 例) および 13.6% (16/118 例) であった (図 9)。

SDAI 寛解基準到達率は, 投与前, 4 週後および 12 週後の寛解症例到達率はそれぞれ 3.1% (4/127



平均値および標準偏差 対応のある t 検定 (vs 投与前) NS : 有意差なし, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

	評価時期	投与前	4週後	12週後
① 全症例 (切替え症例以外)	対象症例数	77	60	67
	平均 (標準偏差)	4.58 (1.38)	4.21 (1.28)	3.63 (1.36)
② 投与前 : 寛解群	対象症例数	8	5	7
	平均 (標準偏差)	1.84 (0.58)	2.38 (0.79)	1.80 (0.60)
③ 投与前 : 低疾患活動性群	対象症例数	2	2	1
	平均 (標準偏差)	3.04 (0.16)	2.85 (0.14)	2.24 (-)
④ 投与前 : 中等度疾患活動性群	対象症例数	41	32	37
	平均 (標準偏差)	4.30 (0.52)	3.94 (0.71)	3.45 (1.02)
⑤ 投与前 : 高疾患活動性群	対象症例数	26	21	22
	平均 (標準偏差)	5.98 (0.73)	5.20 (1.31)	4.58 (1.32)

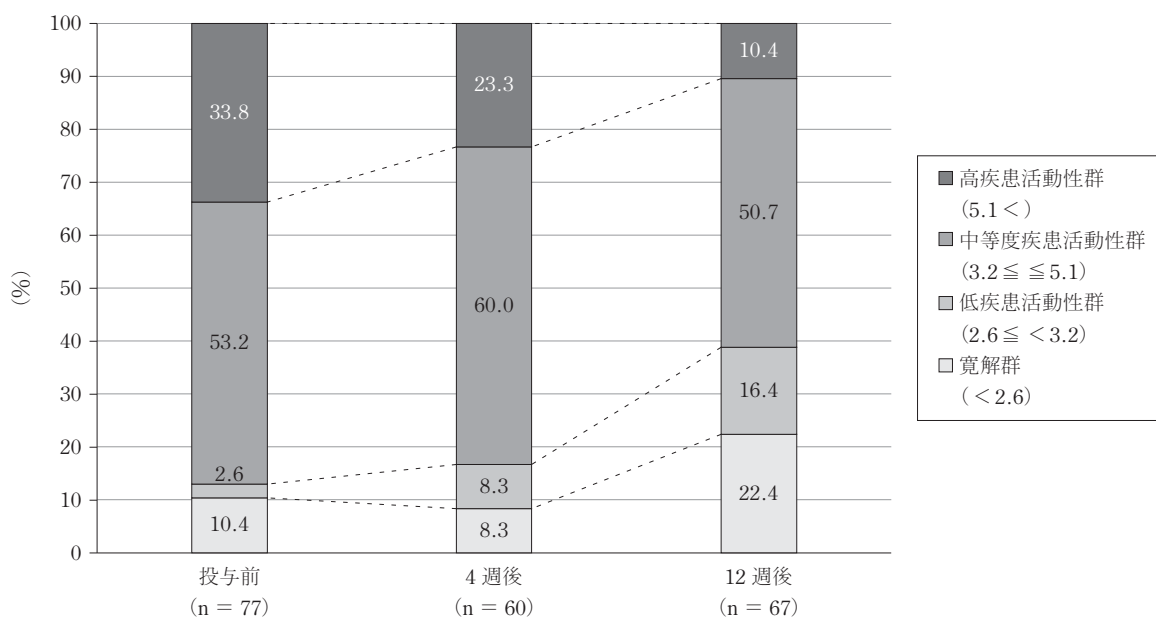


図5 DAS28-ESRの推移 [タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例以外]

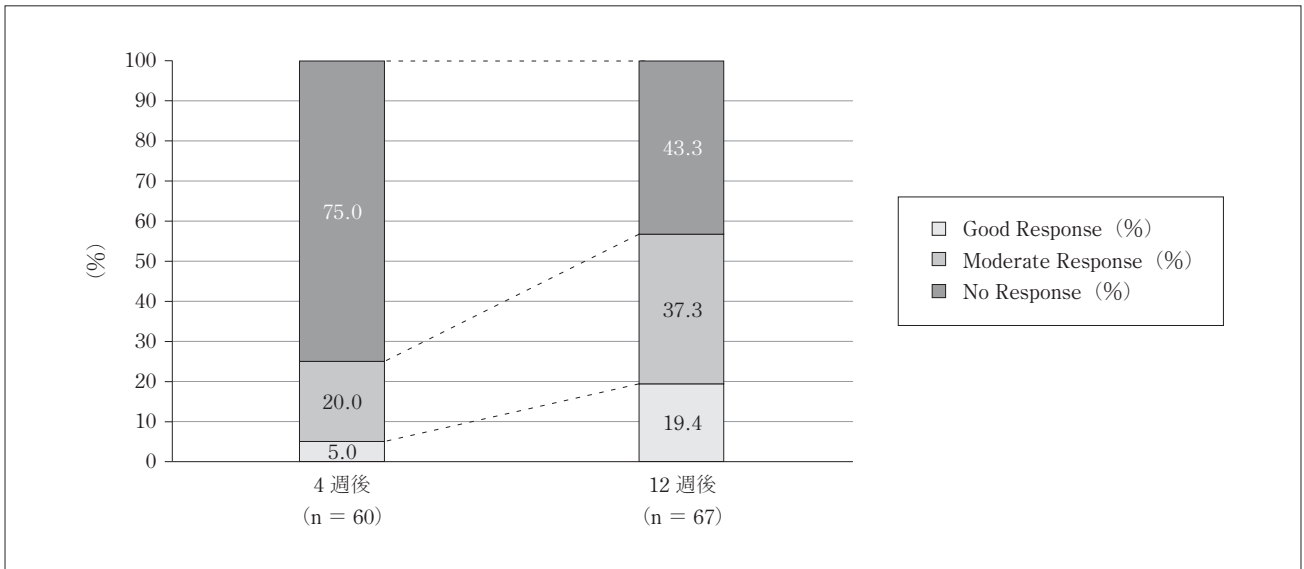


図 6 DAS28-ESR による EULAR 改善基準 [タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例以外]

例), 7.8% (8/102 例) および 17.9% (21/117 例) であった (図 8)。

6) 血中濃度

投与前後いずれかの血中濃度を測定した症例は 259 症例だったが, 投与前後のいずれも血中濃度を測定している症例のうち, ばらつきが少なくなる投与 12 時間以降の血中濃度を指標とし, 最も症例数の多かった 1 mg/日投与例について, タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例および切替え症例以外のタクロリムス血中濃度は図 10 のとおりであった。

いずれの場合も, 20 ng/mL を超える症例はなかったが, 投与 4 週後, 12 週後の血中濃度およびその推移に個人差が認められた。

III. 考 察

本調査はタクロリムス錠「トーワ」の使用実態の把握と合わせて安全性, 有効性を把握し, 医療関係者に適正使用情報を提供することを目的に実施した。

本調査において, タクロリムス錠「トーワ」は, 他社のタクロリムス製剤からの切替え症例および切替え症例以外のいずれにおいても, 臨床使用における安全性, 有効性ともに特段の問題は認められなかった。

1. 安全性について

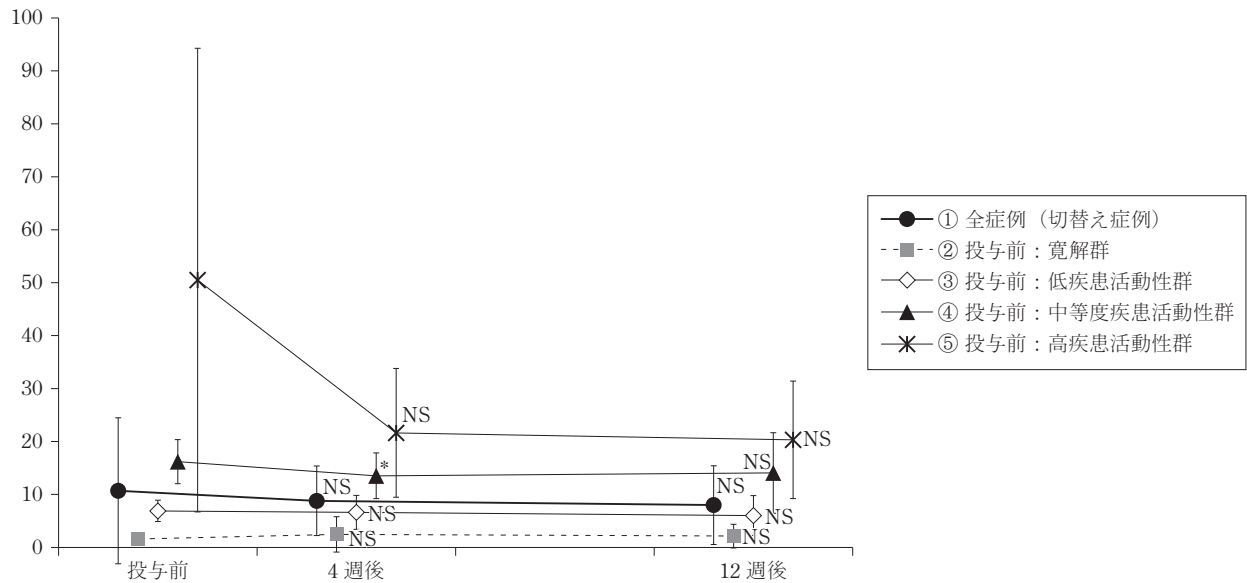
本剤の全投与例における副作用は, 401 例中 26

例 (6.5%) に認められ, 他社のタクロリムス製剤からの切替え症例における副作用は, 181 例中 7 例 (3.9%) に認められた。

発現時期別副作用発現状況は, 投与 2 週未満, 2 週以上 4 週未満, 4 週以上 8 週未満, 8 週以上 12 週未満, 12 週以上の区分に分類したが, 発現時期に大きな違いはなく, 投与時期に関らず, モニタリングが必要と考えられる。

また, 患者背景要因別の副作用発現状況は, 医薬品副作用歴, その他の既往歴, 関節リウマチ治療薬併用, csDMARDs 併用, メトトレキサート併用の有無において有意差が認められた。これらの要因や他の要因についても副作用との関連を検討したが, その他の既往歴を除き, 直接副作用発現に関係しているとは考えにくく, 患者背景のさまざまな要因が関係しているのではないかと考えられる。

本調査における安全性解析対象症例 401 例の検討において, MedDRA/J Ver.18.1 の器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される副作用は 7 例 8 件に認められた。内訳は, 咽頭炎, 扁桃炎, 鼻咽頭炎, 結核性胸膜炎, 細菌性敗血症, ブドウ球菌感染, 口腔カンジダ症, 帯状疱疹であった。「感染症および寄生虫症」に分類された 8 件のうち, ステロイド併用例が 5 例 6 件であった。本剤は免疫抑制作用を有する薬剤のため, 免疫力低下による感染症の発現に注意が必要であり, 特にステロイド併用例は両薬剤の免疫抑制作用が増強されるおそれが



平均値および標準偏差 対応のある t 検定 (vs 投与前) NS : 有意差なし, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

	評価時期	投与前	4 週後	12 週後
① 全症例 (切替え症例)	対象症例数	131	81	120
	平均 (標準偏差)	10.67 (13.77)	8.78 (6.56)	7.97 (7.43)
② 投与前 : 寛解群	対象症例数	31	15	30
	平均 (標準偏差)	1.58 (1.14)	2.43 (3.34)	2.13 (2.24)
③ 投与前 : 低疾患活動性群	対象症例数	51	36	50
	平均 (標準偏差)	6.87 (2.01)	6.59 (3.20)	6.00 (3.76)
④ 投与前 : 中等度疾患活動性群	対象症例数	43	26	35
	平均 (標準偏差)	16.18 (4.16)	13.51 (4.32)	14.04 (7.62)
⑤ 投与前 : 高疾患活動性群	対象症例数	6	4	5
	平均 (標準偏差)	50.48 (43.78)	21.62 (12.17)	20.29 (11.11)

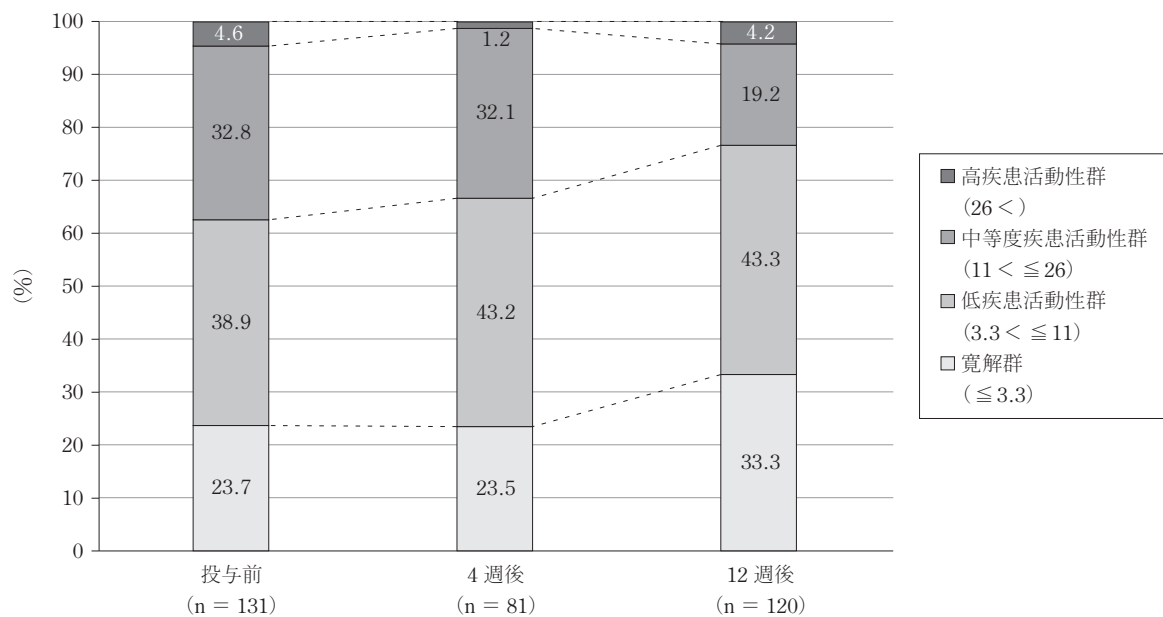
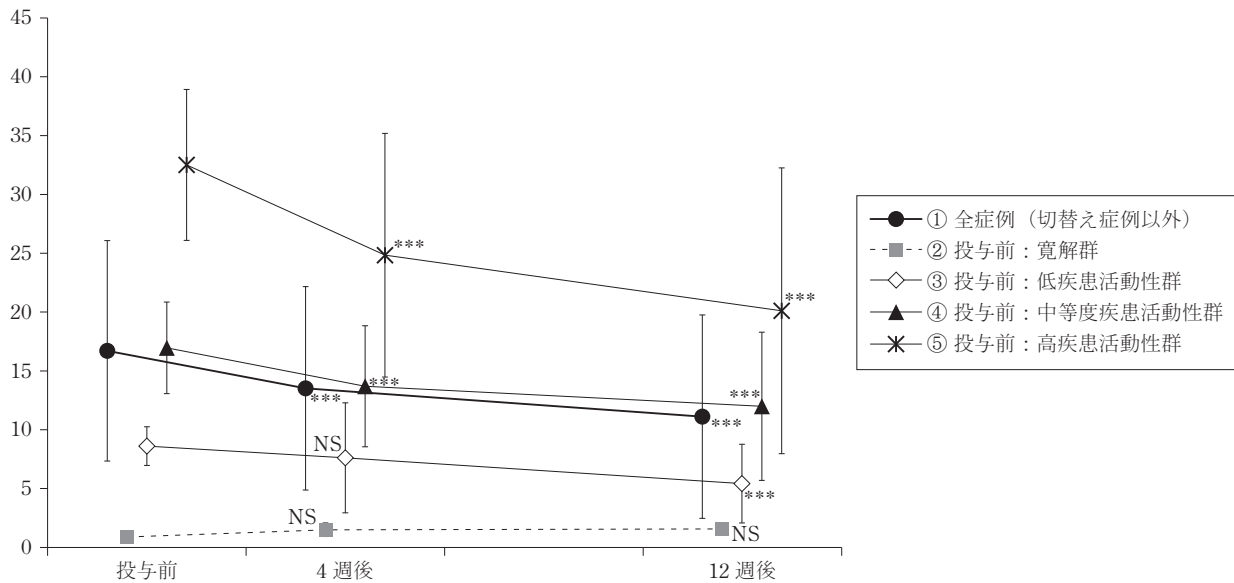


図7 SDAIの推移 [タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例]



平均値および標準偏差 対応のある t 検定 (vs 投与前) NS : 有意差なし, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

	評価時期	投与前	4週後	12週後
① 全症例 (切替え症例以外)	対象症例数	119	97	108
	平均 (標準偏差)	16.67 (9.34)	13.49 (8.61)	11.09 (8.62)
② 投与前 : 寛解群	対象症例数	4	3	3
	平均 (標準偏差)	0.89 (0.18)	1.49 (0.57)	1.56 (0.24)
③ 投与前 : 低疾患活動性群	対象症例数	35	28	33
	平均 (標準偏差)	8.59 (1.64)	7.60 (4.66)	5.41 (3.33)
④ 投与前 : 中等度疾患活動性群	対象症例数	59	49	53
	平均 (標準偏差)	16.92 (3.87)	13.67 (5.13)	11.96 (6.28)
⑤ 投与前 : 高疾患活動性群	対象症例数	21	17	19
	平均 (標準偏差)	32.43 (6.40)	24.77 (10.32)	20.06 (12.11)

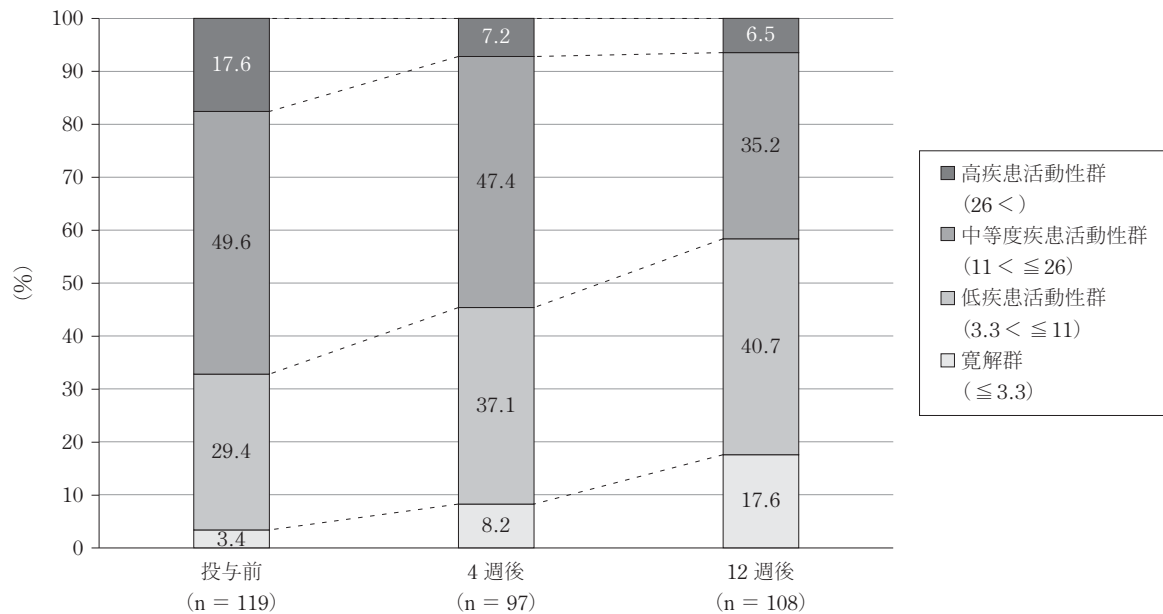


図8 SDAIの推移 [タクロリムス製剤 (他社) からの切替え症例以外]

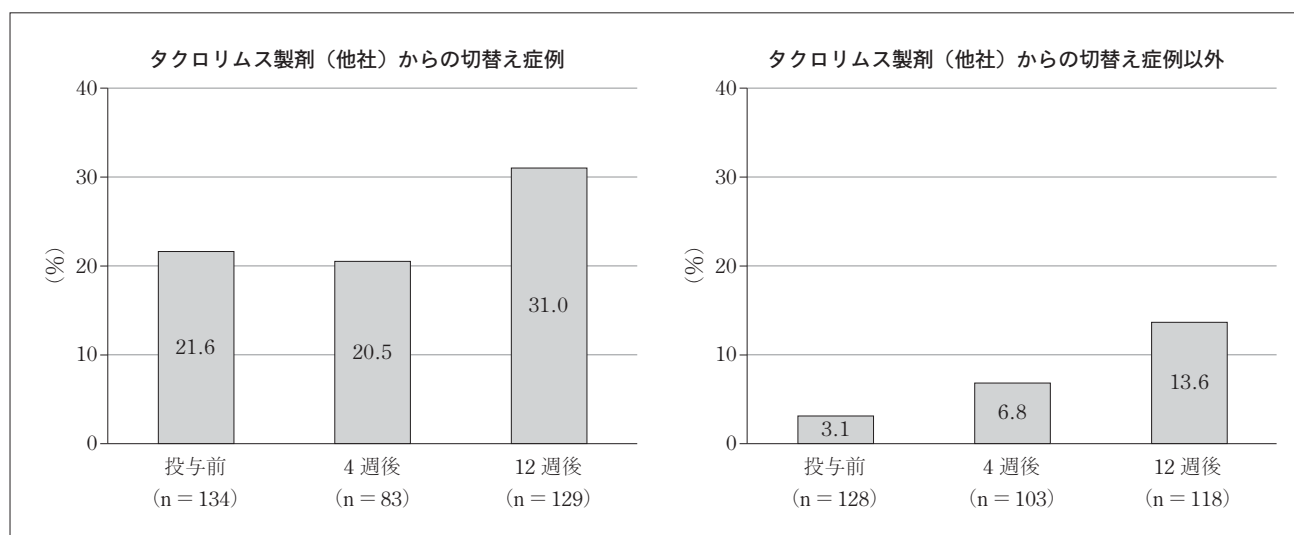


図9 Boolean 寛解到達率

あるため、注意が必要であると考えられる。

重篤性について、26 例中 21 例は非重篤な症例であった。重篤な副作用として、結核性胸膜炎、細菌性敗血症、ブドウ球菌感染、带状疱疹、骨髄機能不全、高炭酸ガス血症が 5 例 7 件で認められた。带状疱疹は、「回復したが後遺症あり」の症例であり、その他 5 件は回復または軽快した症例であった。経過については図 2 に示したとおりであり、全症例において本剤以外に考えられる「その他の被疑薬・要因」に記載がある症例であった。

また、使用上の注意から予測できない副作用は咳嗽、高炭酸ガス血症、胃炎、腹部不快感の 4 件であった。これらの副作用のうち咳嗽は、発現した症例における併用薬剤の添付文書にも記載のある副作用であった。高炭酸ガス血症を発現した症例は「その他の既往歴」に同様の記載のある症例であった。胃炎および腹部不快感は、先発医薬品の臨床試験¹⁾において発現している副作用であった。

以上の内容は、これまでに報告されているタクロリムス製剤の使用成績調査結果¹⁷⁾と比べて副作用発現状況および発現傾向が著しく異なるものではなく、新たな対応が必要となる特段の問題は認められなかった。

2. 有効性について

本調査では、圧痛関節数、腫脹関節数、ESR、CRP、患者 VAS、医師 VAS について、投与前、4 週後、12 週後に測定している場合は調査票に記載していただき、それらをもとに DAS28-

ESR、SDAI を算出した。また、2011 年に ACR と EULAR が共同で提唱した「新寛解基準 2011」に対する寛解到達症例率を算出し、有効性について評価を行った。

投与対象区分毎に検討した結果、他社のタクロリムス製剤からの切替え症例では、投与開始前と比較して、SDAI および各種有効性評価項目において有意な疾患活動性の悪化は認めず、DAS28-ESR では有意な低下が認められ、DAS28-ESR により算出した EULAR 改善基準において、中等度の反応以上は 12 週後には 25.0% にまで増加した。また、Boolean 寛解到達率の増加傾向を認めた。これらの結果より、切替え後も良好にコントロールされているものと推測される。

一方、他社のタクロリムス製剤からの切替え症例以外では、本剤投与前と比較し、DAS28-ESR、SDAI の有意な低下が認められ、DAS28-ESR により算出した EULAR 改善基準において、中等度の反応以上は 12 週後には 56.7% にまで増加した。Boolean 寛解到達率の増加傾向を認めた。各有効性評価項目においても投与 12 週後は有意に病状の改善傾向が認められた。

以上の結果を、これまでに報告されているタクロリムス製剤の使用成績調査¹⁷⁾の結果と比較したが、有効性評価方法や患者背景の違い等により、有効性における比較・検討はできなかった。

先に述べたとおり、DAS28-ESR は疾患の活動性の変化を反映しやすく、SDAI は寛解基準が厳しい

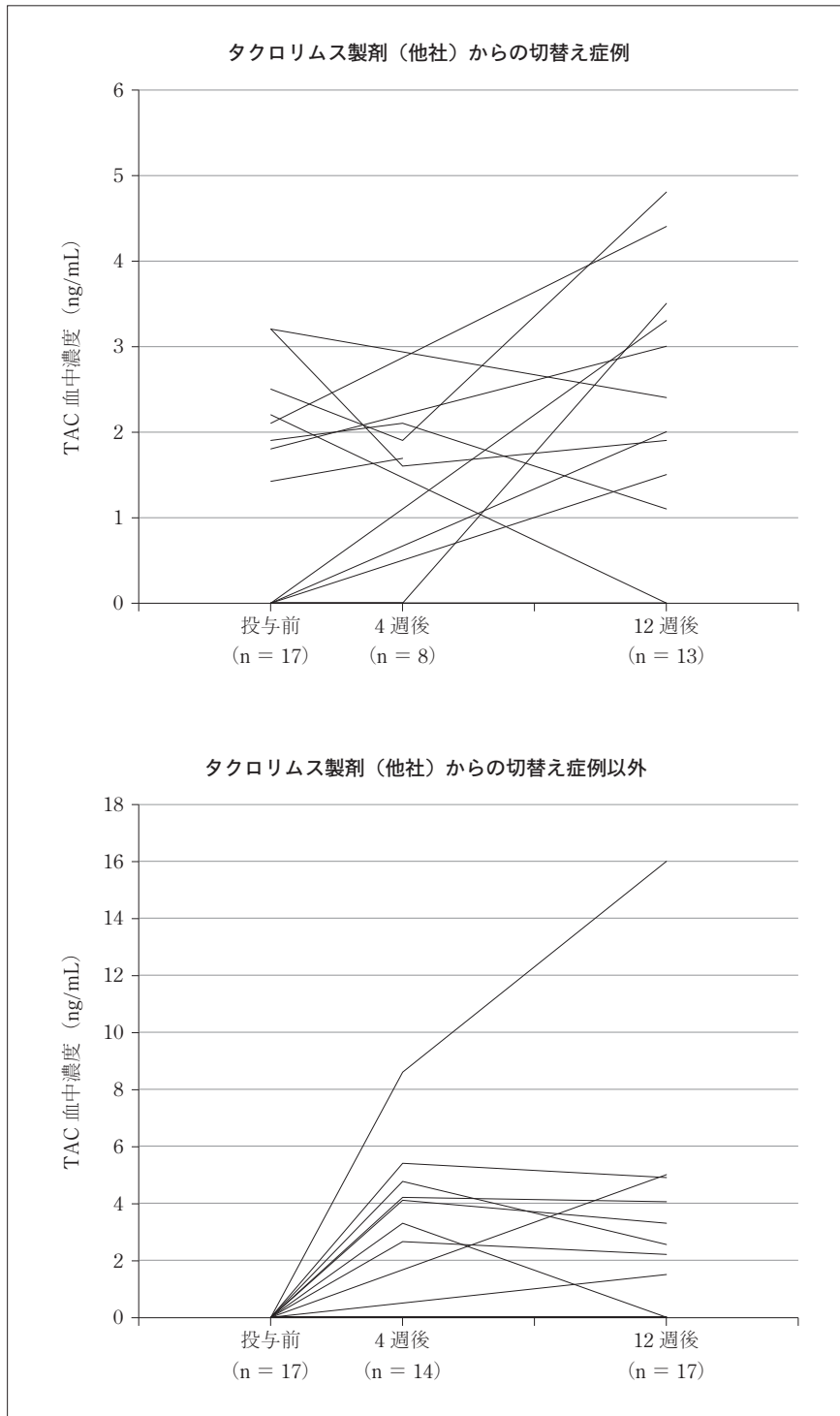


図 10 血中濃度の推移

疾患活動性評価方法である。本調査においては 12 週間という短期間投与による有効性の確認を行った結果、DAS28-ESR では全症例が有意に低下したのに対し、SDAI においては他社のタクロリムス製剤からの切替え症例以外のみ有意な低下が認められた。また、寛解に到達した症例の割合は他社のタクロリムス製剤からの切替え症例や切替え症例以外の

いずれにおいても SDAI の方がより低く算出されたことから同様の傾向が認められた。治療に則して適した疾患活動性評価方法を選択して用いる必要があり、寛解や低疾患活動性を目標とし、経時的かつ長期にわたり変化を見て行く必要があると考えられる。

また、本剤は先発医薬品のカプセル剤に対する

ジェネリック医薬品として錠剤を開発し販売した医薬品である。患者背景からも判るように、本調査での年齢の中央値は67歳であり、60歳以上の割合は71.8%であった。高齢社会を迎えるにあたり、薬物治療において、服用薬剤が多くなる傾向にあり、服用のしやすさに対する関心は増している。投与量を増量する場合、服用錠数が増えることが多いが、本剤の規格は、0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 3 mg の4つの規格があるため、服用錠数が増えることを防ぎ、患者負担の軽減につながると考える。さらに、剤形に関して、散剤や顆粒剤よりもカプセル剤の方が、カプセル剤よりも錠剤の方が服用しやすいとされている¹⁸⁾。また服用のしやすさは大きさにも左右され、直径7 mm から9 mm が適当と感じる患者が多く、10 mm を超えると大きく感じるという意見が多い¹⁸⁾。本剤は5.6 mm ~ 8.1 mm の錠剤であり、服用のしやすさからコンプライアンス向上、治療結果の向上につながるのではないかと考える。

(3) 血中濃度について

本剤の投与前後ともに血中濃度を測定している症例は61例あったが、このうち症例数が最も多かった1 mg/日投与例のタクロリムス血中濃度の推移を検討した。

有効性評価の一つであるDAS28-ESRの推移と血中濃度の推移との関連性について検討したが、本剤投与前の疾患活動性が異なることや血中濃度測定症例が少ないことから、相関性は認められなかった。Boolean 寛解についても同様に相関性は認められなかった。

いずれの症例も、年齢や性別といった患者背景や併用薬剤の違いなどから症例間で個体差が大きいですが、同一症例での血中濃度の推移を比較することは薬物治療上、用量調節の際に有用だと考える。

タクロリムスの副作用は、腎移植患者において、20 ng/mL を超える血中濃度の場合には副作用が発現しやすく、感染症や腎障害、神経障害のような副作用を防ぐためには20 ng/mL 以下で維持するべきであり、副作用発現に関しては10 ng/mL 以下で維持するのが効果的であるとの成績が得られており¹⁹⁾²⁰⁾、リウマチの治療においても10 ng/mL を超える10症例のうち7症例で副作用が認められたとの報告がある²¹⁾。本調査の結果では他社のタクロリムス製剤からの切替えの有無に関らず12週後の血

中濃度が20 ng/mL を超える症例は1例もなく、ほとんどの症例は10 ng/mL 以下であった。他社のタクロリムス製剤からの切替え症例以外の症例において、10 ng/mL を超えた症例が1例認められた。この症例は、肝疾患がある上にランソプラゾールを併用しており、タクロリムス、ランソプラゾール両薬剤とも主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されることから、併用により血中濃度が上昇したのではないかと考えられる。なお、この症例は医師および企業が有害事象症例ではないと判断した症例であった。また、有害事象症例において、血中濃度を測定した症例は少なく、血中濃度と有害事象発現との関連性は検討できなかったが、本剤は用量依存的に血中濃度が増加し、本剤増量時に副作用が発現した症例もあることから、血中濃度が高い場合は副作用が発現する可能性があると考えられる。

以上より、特に高齢者、腎障害および多剤併用など血中濃度が高値を示す傾向のある症例では、少量から開始した後に血中濃度をモニタリングし、有効性や副作用の発現状況を勘案し、投与量を調節する必要があると考えられる。

IV. ま と め

タクロリムス錠「トーワ」は、先発医薬品のカプセル剤に対するジェネリック医薬品として生物学的同等性等を確認し、2013年12月に発売している。発売後に実施した約400例の本調査結果においても、安全性および有効性の面で新たな対応が必要となる問題点はなく有用であることが確認できた。

本調査結果が国策推進およびジェネリック医薬品の信頼性向上に貢献することができれば幸甚である。

利 益 相 反

本調査は、東和薬品株式会社が、調査票記入に伴う報酬の支払、実施計画書立案、データ収集と統計解析を実施した。医学アドバイザーの滋慶医療科学大学院大学学長、大阪大学名誉教授武田裕先生には、東和薬品株式会社からの委託に基づき、本調査全般に関して臨床の立場からの指導、助言を頂いた。打越 舞、逢坂幸祐、林 訓子、疋田夏子、長谷川寿一は、東和薬品株式会社の社員である。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、タクロリムス錠「トーワ」製造販売後調査（関節リウマチ）にご協力賜り、貴重なデータ

をご提供頂きました先生方に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) プログラフ®カプセル 0.5 mg・1 mg・5 mg, プログラフ顆粒 0.2 mg・1 mg 医薬品インタビューフォーム (第37版, アステラス製薬株式会社)
- 2) タクロリムス錠「トーワ」0.5 mg/1 mg/1.5 mg/3 mg 医薬品インタビューフォーム (第8版, 東和薬品株式会社)
- 3) 一般社団法人日本リウマチ学会 編: 関節リウマチ診療ガイドライン2014. メディカルレビュー社, 2014.
- 4) 内閣府: 平成28年版 高齢社会白書.
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/zenbun/28pdf_index.html
- 5) 厚生労働省: 平成25年度 国民医療費の概況.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/13/dl/data.pdf>
- 6) 厚生労働省: 「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr.html>
- 7) 厚生労働省: 平成26年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査 (平成27年度調査) の速報案について.
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000107075.pdf>
- 8) 東和薬品株式会社信頼性保証本部安全管理部: アムロジピンOD錠「トーワ」/錠「トーワ」の使用成績調査の結果—安全性・有効性・OD錠「トーワ」の服薬感—. 医学と薬学 **65**: 243-59, 2011.
- 9) 福井真理, 他: アトルバスタチン錠「トーワ」の製造販売後調査の結果. 医学と薬学 **70**: 79-100, 2013.
- 10) 林 訓子, 他: ピタバスタチンCa・OD錠/錠「トーワ」製造販売後調査の結果. 診療と新薬 **52**: 769-84, 2015.
- 11) 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (平成16年12月20日厚生労働省令第171号)
- 12) 医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて: 平成17年10月27日, 薬食審査発第1027001号.
- 13) 医療用医薬品製造販売業における景品類の提供の制限に関する公正競争規約 (平成23年2月10日官報, 公正取引委員会・消費者庁告示第1号)
- 14) 平野裕司, 他: 関節リウマチの臨床的評価法 (DAS28, SDAI, CDAI) の比較—抗TNF療法施行例を用いた検討—. 臨床リウマチ **22**: 281-7, 2010.
- 15) 竹内 勤 編: 関節リウマチ治療実践バイブル. 南江堂, 東京, 2013.
- 16) Felson DT, et al: American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* **70**: 404-13, 2011.
- 17) Takeuchi T, et al: Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3,267 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* **24**: 8-16, 2014.
- 18) 名取伸行, 他: 内服薬の服用性と望まれる投与剤形に関する調査: 患者を含めた職種間の比較. 医療薬学 **34**: 289-96, 2008.
- 19) Böttiger Y, et al: Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* **48**: 445-8, 1999.
- 20) Dutta S, et al: The efficacy and safety of tacrolimus in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* **3**: 283-91, 2011.
- 21) Kawai S, et al: Comparison of tacrolimus and mizoribine in a randomized, double-blind controlled study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **33**: 2153-61, 2006.