

免疫抑制剤

プロGRAF[®]カプセル0.5mg

プロGRAF[®]カプセル1mg

一般名：タクロリムス水和物

**追加適応症「関節リウマチ」における
市販直後調査のご報告**

謹啓

時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、2005年4月11日に関節リウマチの追加適応を取得致しましたプロGRAF[®]カプセル0.5mg・1mgの市販直後調査につきましては、2005年10月末をもちまして終了致しました。この間、多くの先生方および病医院関係者の方々のご協力を賜り、ここに厚く御礼申し上げます。

このたび、追加適応症取得時から2005年10月末までの市販直後調査期間中に収集されました副作用の集計結果をまとめましたので、お知らせ申し上げます。

今後とも適正使用のための情報収集に努める所存でございますので、引き続きご指導賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

2006年3月

アステラス製薬株式会社

＜市販直後調査結果の概要＞

1. 調査対象

販売名: プログラフ®カプセル0.5mg・1mg

調査対象となる効能・効果: 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)

調査実施期間: 2005年4月11日～2005年10月31日

調査対象医療機関数: 病院 779施設、診療所 264施設

2. 副作用の収集状況

2005年4月11日追加適応取得時から2005年10月末までの市販直後調査期間中に収集されました関節リウマチ患者使用例における副作用は139例195件であり、そのうち79例(56.8%)が高齢者でした。

上記195件における器官別大分類の内訳は、胃腸障害43件(悪心9件、嘔吐7件等)、臨床検査35件(血中クレアチニン増加7件、血圧上昇5件等)、皮膚および皮下組織障害21件(発疹8件、そう痒症6件等)、感染症および寄生虫症16件(肺炎4件等)、代謝および栄養障害16件(高血糖6件、糖尿病5件等)等でした(図1)。

重篤な副作用は33例38件報告され、器官別大分類の内訳は、感染症および寄生虫症8件(肺炎4件等)、代謝および栄養障害6件(糖尿病4件等)等でした(図2)。

全ての副作用の集計結果を表1、重篤な副作用の症例一覧を表2にお示します。

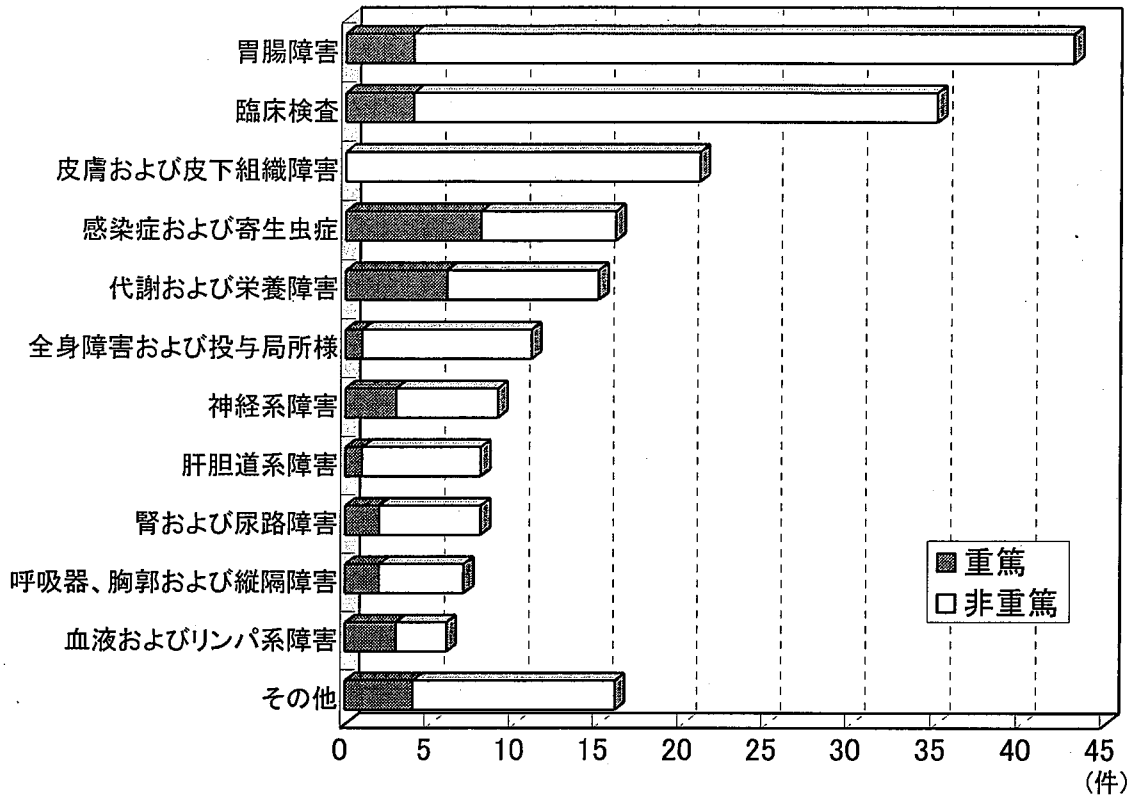


図1. 副作用の器官別大分類別発現状況

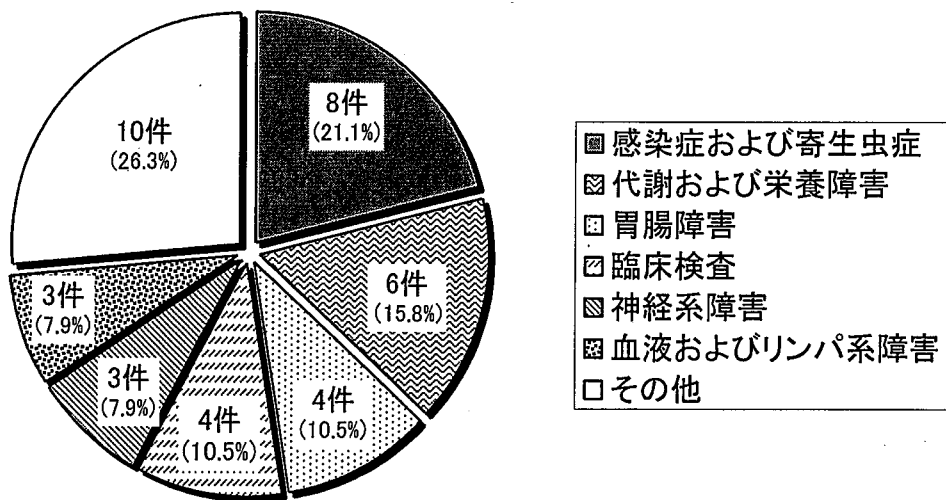


図2. 重篤事象の器官別大分類別発現状況

表1. プログラフ(関節リウマチ)市販直後調査での全副作用一覧 (1/2)

器官別大分類	副作用名	重篤	総計
感染症および寄生虫症	皮膚真菌感染		1
	带状疱疹	1	2
	膿痂疹		1
	口腔感染	1	1
	膀胱炎		1
	鼻咽頭炎		3
	気管支炎		1
	肺炎	4	4
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (ニューモシスティス肺炎〈カリニ肺炎〉)	1	1
	敗血症	1	1
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)	胃癌	1	1
血液およびリンパ系障害	貧血		2
	播種性血管内凝固	1	1
	リンパ球減少症		1
	汎血球減少症	1	1
	血小板減少症	1	1
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	1	1
代謝および栄養障害	食欲不振		2
	高コレステロール血症		1
	糖尿病	4	5
	高血糖	2	6
	高カリウム血症		1
精神障害	不安		1
	不眠症		1
	睡眠障害		1
神経系障害	浮動性めまい		2
	味覚異常		1
	顔面神経麻痺	1	1
	ギラン・バレー症候群	1	1
	頭痛		1
	傾眠		1
	くも膜下出血	1	1
	振戦		1
耳および迷路障害	耳不快感		1
心臓障害	狭心症	1	1
	心筋梗塞	1	1
	動悸		1
血管障害	高血圧		1
	ほてり		2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽		3
	咽喉頭疼痛		1
	間質性肺疾患 (間質性肺炎の悪化、増悪)	2	2
胃腸障害	口内炎		3
	歯周炎		1
	悪心		9
	嘔吐		7
	腹部不快感		1
	胃不快感		2
	腹部膨満		1
	上腹部痛		5
	腹痛		4

表1. プログラフ(関節リウマチ)市販直後調査での全副作用一覧 (2/2)

器官別大分類	副作用名	重篤	総計
胃腸障害	便秘		1
	下痢		3
	胃腸障害		1
	イレウス	3	3
	急性膵炎	1	1
肝胆道系障害	肝機能異常	1	8
皮膚および皮下組織障害	脱毛症		2
	薬疹		2
	多形紅斑		1
	そう痒症		6
	発疹		8
	全身性皮疹		1
	蕁麻疹		1
筋骨格系および結合組織障害	筋痛		2
	顎痛		1
腎および尿路障害	排尿困難		1
	頻尿		1
	多尿		1
	蛋白尿		1
	腎障害		1
	腎機能障害	2	3
生殖系および乳房障害	乳房痛		1
全身障害および投与局所様態	薬物相互作用(クラリス、イトリゾール併用による薬物相互作用)	1	1
	発熱		4
	熱感		1
	倦怠感		3
	末梢性浮腫		2
	臨床検査	β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	
	血中アミラーゼ減少		1
	血中クレアチニン増加	1	7
	血中ブドウ糖増加		4
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1
	血中カリウム増加		1
	血圧上昇	1	5
	血中尿素増加		4
	好酸球数増加		1
	グリコヘモグロビン増加		2
	リンパ球数減少		2
	血小板数減少		1
	総蛋白減少		1
	赤血球数減少		1
	白血球数減少		1
	尿量増加		1
	抗体検査異常(KL-6上昇)	1	1
総件数		38	195

【ご注意】

1. 表中の数字は件数です。1症例に複数の副作用を認めている症例もありますので、症例数ではありません。
2. 重篤の件数は、担当医から重篤とご報告頂きました件数に加えて、社内検討により重篤と判断した件数の合計です。

表2. 重篤副作用症例一覧 (1/2)

No.	性別	年齢	原疾患 および合併症	併用薬	1日 投与量	集計副作用名	投与開始後 から発現迄 の日数	投与開始後 から中止迄 の日数	投与開始後 から軽快迄 の日数	転帰	担当医による 重篤性	
1	女	70 歳代	関節リウマチ 高血圧 高脂血症	イムラン プレドニゾン モービック	セルベックス アーチスト リビディル	3mg 2mg 2.5mg	帯状疱疹	7	継続	56	回復	重篤 (入院・期間延長)
2	女	60 歳代	関節リウマチ 心不全 逆流性食道炎 骨粗鬆症 肺線維症	バクタ プレドニン リウマトレックス ミノマイシン プレドニン オメプラゾン スピロノラクトン イスコチン	アクトネル フロセミド ガスモチン バイラブ ワーファリン 酸化マグネシウム モラステープ ボルタレンサボ	1.5mg 2mg	口内炎	40	41	80	軽快	重篤 (その他重篤)
							播種性血管内凝固	68	41	72	回復	重篤 (死亡のおそれ)
							汎血球減少症	68	41	80	軽快	重篤 (死亡のおそれ)
3	女	70 歳代	関節リウマチ 間質性肺疾患 高血圧 口内炎 胃炎 骨粗鬆症 便秘	フォリアミン ミカルティス セルベックス ワンアルファ 酸化マグネシウム	ボルタレン アスパー-C A プレドニゾン ダイドロネル	1.5mg 1mg	肺炎	84	84	116	死亡	重篤 (死亡)
4	女	60 歳代	関節リウマチ 骨粗鬆症 糖尿病 糖尿病性腎症	プレドニゾン ナポールSR アドフィード モラステープ マーロックス 懸濁内服用	タケブロン チアトロン ポリフル ラックビー	3mg	肺炎	34	34	43	回復	重篤 (入院・期間延長)
							赤血球数減少	34	34	61	回復	重篤でない
							総蛋白減少	34	34	76	未回復	重篤でない
5	女	60 歳代	関節リウマチ 間質性肺疾患 胃炎 骨粗鬆症 鉄欠乏性貧血 便秘	プレドニゾン コランテル アスパー-C A フェルム	ボナロン クリノリル ブルゼニド	1mg 2mg 2.5mg 3mg 3.5mg 4mg 5mg	細菌性肺炎	519	526	554	回復	重篤 (入院・期間延長)
6	男	60 歳代	関節リウマチ 糖尿病	エトドラク		1.5mg	肺炎	13	14	30	回復	重篤 (入院・期間延長)
7	女	60 歳代	関節リウマチ 強皮症 間質性肺疾患 シェーグレン 症候群 骨粗鬆症	プレドニン リウマトレックス モービック タケブロン デパス	ロヒブノール ベネット アリナミンF フォリアミン	1.5mg	ニューモシスティス ジロヴェシ肺炎	49	48	89	死亡	重篤 (死亡)
8	女	50 歳代	アミロイドーシス 腎不全 骨粗鬆症 高血圧 高脂血症 甲状腺機能低下症 白内障	カルプロック プレドニゾン インフリー チアラチンS錠 オメプラール サイトテック 沈降炭酸カルシウム アリナミンF	ローコール レナジェル フランドルテープS ラキソペロン アーガメイト アルシオン アレロック	1.5mg	敗血症	69	71	93	死亡	重篤 (死亡)
9	男	70 歳代	関節リウマチ 肺結核 骨粗鬆症 アレルギー性鼻炎 不眠症 胃潰瘍 便秘	アザルフィジンEN ロキソニン イスコチン リウマトレックス アルファロール プレドニゾン	ジルテック マイスリー セルベックス ガスターD マグラックス	0.5mg 1.5mg	胃癌	1204	1215	1239	不明	重篤 (障害)
10	女	60 歳代	関節リウマチ	ムコスタ イブプロフェン	ロルカム タケブロン	不明	血小板減少症	不明	不明	不明	未記載	重篤 (入院・期間延長)
11	女	50 歳代	関節リウマチ 腎機能障害	ガスターD アローゼン	ハルシオン オークル	3mg	アナフィラキシー様 反応	0	0	1	回復	重篤 (その他重篤)
12	女	60 歳代	関節リウマチ シェーグレン 症候群 間質性肺疾患 腎機能障害	プレドニゾン ロキソニン		1.5mg 2mg	糖尿病	24	継続	69	軽快	重篤でない*
13	女	70 歳代	関節リウマチ 糖尿病 高血圧 不眠症	レンドルミン アダラートCR ロキソニン	ベイスン アノシン150	1mg	糖尿病	70	70	114	軽快	重篤 (入院・期間延長)
14	男	50 歳代	関節リウマチ 塵埃吸入による 肺病変	プレドニゾン ボルタレン	アザルフィジンEN タケブロン	1mg 1.5mg	糖尿病	約2ヶ月	継続	約2.5ヶ月	未回復	重篤 (入院・期間延長)
15	女	70 歳代	関節リウマチ 糖尿病	プレドニン リビトール セバミットR バイアスピリン	ディオバン インフリー タケブロン	3mg	糖尿病	不明	継続	不明	軽快	重篤 (その他重篤)
16	男	50 歳代	関節リウマチ 間質性肺疾患 口腔カンジダ症	プレドニン クラリス イトリゾール		3mg	高血糖	43	43	47	軽快	重篤 (入院・期間延長)
							薬物相互作用	43	43	47	軽快	重篤 (入院・期間延長)
17	女	60 歳代	関節リウマチ 間質性肺疾患 胃炎	プレドニン ボナロン ガスターD	モービック リマチル	2mg 1.5mg	高血糖	141	141	160	後遺症	重篤 (入院・期間延長)

*: 企業では重篤と判断 (事象名と臨床検査値から)

表2. 重篤副作用症例一覽 (2/2)

No.	性別	年齢	原疾患 および合併症	併用薬	1日 投与量	集計副作用名	投与開始後 から発現迄 の日数	投与開始後 から中止迄 の日数	投与開始後 から転帰迄 の日数	転帰	担当医による 重篤性	
18	女	60 歳代	関節リウマチ 変形性脊椎炎 高血圧 骨粗鬆症 貧血	プレドニン ボルタレンSR イドメシバップ ナバゲルン アルサルミン ユベラニコチネート コニール	ロカルトロール 乳酸カルシウム グラケ ボルタレンゲル ロヒブノール ベネット フェロミア	3mg	顔面神経麻痺	1048	継続	1071	軽快	重篤 (入院・期間延長)
19	女	80 歳代	関節リウマチ 脊椎圧迫骨折 肋骨骨折 十二指腸潰瘍 不眠症 便秘	プレドニゾン タケブロン バクタラミン アクトネル エビナジオン	ボンフェナック ユーロジン センノサイド エブランチル	1mg	ギラン・バレー症候群	8	8	43	未回復	重篤(障害)
20	女	50 歳代	関節リウマチ 肺線維症 強皮症	アクトネル アンブラグ ボルタレンSR アストスCA セルベックス	ファモガスト プレドニン プレドハン メバロチン ラクティオン	1mg 1.5mg 2mg	くも膜下出血	87	69	不明	未回復	重篤 (死亡のおそれ)
							胃不快感	69	69	不明	不明	重篤でない
21	男	70 歳代	関節リウマチ 糖尿病 間質性肺疾患 狭心症	アザルフィジンEN プレドニン シオソール リウマトレックス バイアスピリン オメプラール	ニコランマート プレタル ソロン プルゼニド エンドキサ インスリン	1.5mg 3mg	狭心症	53	54	53	軽快	重篤 (その他重篤)
22	男	60 歳代	関節リウマチ 変形性脊椎炎	プレドニン モービック	メチコパール	2mg	心筋梗塞	28	30	58	回復	重篤 (入院・期間延長)
23	女	80 歳代	関節リウマチ 間質性肺疾患 腎機能障害 うつ血性心不全 本態性高血圧症 便秘	ソル・メドロール オメプラール シグマート セロケン センノサイド バイアスピリン	プレドニン ヘルベッサ-R ラシックス ロカルトロール 酸化マグネシウム	1mg 1.5mg	間質性肺疾患	5	6	10	軽快	重篤 (入院・期間延長)
							急性膵炎	10	6	31	未回復	重篤 (死亡のおそれ)
24	女	80 歳代	関節リウマチ 高血圧 間質性肺疾患	プレドニゾン ロキソニン ボルタレン:テープ アザルフィジンEN	ノルバスタ ムコスタ ムコソルバン カルデナリン	1.5mg	間質性肺疾患	21	20	62	不明	重篤 (入院・期間延長)
25	女	60 歳代	関節リウマチ 感染性腸炎	プレドニン クラビット	ラックビー-R タンナルビン	1mg	イレウス	6	2	8	回復	重篤 (入院・期間延長)
26	男	70 歳代	関節リウマチ	-	-	1.5mg	イレウス	約3ヵ月	約2ヵ月	約3ヵ月	回復	重篤 (入院・期間延長)
27	女	50 歳代	関節リウマチ 腫瘍切除 高血圧	プレドニン ロキソニン	ユベラN ゲファニール	2mg 3mg	イレウス	30	30	36	軽快	重篤 (入院・期間延長)
28	女	30 歳代	関節リウマチ 骨粗鬆症 高血圧 鉄欠乏性貧血 胃腸炎 不眠症	ブスコバン リンデロン モービック シナール フェロミア ムコスタ	グラケ レンドルミン ガスター-D バクタ ミカルディス	1.5mg	肝機能異常	6	6	20	軽快	重篤でない##
							発疹	1	6	12	回復	重篤でない
29	男	60 歳代	関節リウマチ 間質性肺疾患	プレドニゾン パリエット	ガスロンN ナボルSR	2mg	腎機能障害	14	27	33	回復	重篤 (入院・期間延長)
30	女	70 歳代	関節リウマチ 高血圧	プレドニゾン タケブロン プロテカジン ロカルトロール アレグラ	メバロチン 酸化マグネシウム ムコスタ ディオバン	1.5mg	腎機能障害	8	8	10	回復	重篤 (その他重篤)
							胃腸障害	7	8	9	軽快	重篤でない
							発熱	3	8	4	回復	重篤でない
31	男	60 歳代	関節リウマチ	-	-	1mg 2mg	血中クレアチニン増加	35	35	不明	未記載	重篤 (その他重篤)
32	女	50 歳代	関節リウマチ 間質性肺疾患	プレドニン バクタ クラリシッド タケブロンOD	メチコパール レスプレ オステラック	3mg 2mg 1mg 0.5mg	血中乳酸脱水素酵素 増加	10	32	24	軽快	重篤 (その他重篤)
							抗体検査異常	10	32	31	軽快	重篤 (入院・期間延長)
							ほてり	7	32	34	未回復	重篤でない
							血中ブドウ糖増加	10	32	38	軽快	重篤でない
33	女	50 歳代	関節リウマチ 高血圧 高脂血症 不眠症 骨粗鬆症 糖尿病 シェーグレン 症候群	プレドニゾン メトトレキサート モービック プロプレス オメプラゾン	メバロチン レンドルミン ロヒブノール エビスタ	1.5mg 1.0mg	血圧上昇	1	継続	10	軽快	重篤 (その他重篤)

##: 企業では重篤と判断 (臨床検査値から)

3. まとめ

図2にてお示しましたとおり、重篤な副作用につきましては、肺炎等の感染症によると考えられる副作用が最も多く報告されています(表2 No.1~8)。プログラフは免疫抑制作用を有する薬剤のため、プログラフ投与時には感染症の発現にご留意頂きますようお願い致します。また、免疫抑制作用を有する他の薬剤との併用時にはさらに慎重な投与をお願い致します。

また、市販直後調査終了以降も肺炎、ニューモシスティス肺炎の報告があります。肺炎、ニューモシスティス肺炎発現例では呼吸器疾患や糖尿病の合併患者、高齢者が多くみられました。さらに、間質性肺炎の悪化例も報告されておりますので、呼吸器疾患や糖尿病の合併例、高齢者への投与の際には、呼吸器症状の発現・悪化にご留意頂きますようお願い致します。

なお、高齢者に関しましては、副作用報告例数が多く(139例中79例)、その中には初回投与量が1.5mgを超える症例も含まれておりました。高齢者への用法・用量は「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」となっておりますので、用法・用量を遵守頂きますようお願い致します。