

審議結果報告書

平成 21 年 9 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg、同顆粒 0.2mg
及び同顆粒 1mg

[一 般 名] タクロリムス水和物

[申 請 者] アステラス製薬株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 9 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 21 年 8 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg
[一 般 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
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 29 日
[剤型・含量]	プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg 1 カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 mg 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 0.5 又は 1 mg) を含有するカプセル剤 プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg 1 包 (0.1 又は 0.5 g) 中にタクロリムス水和物 0.204 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 0.2 又は 1 mg) を含有する顆粒剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	希少疾病用医薬品
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 21 年 8 月 10 日

[販 売 名] プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg
[一 般 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
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の重症筋無力症に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。なお、本剤長期投与時の有効性及び安全性、本剤投与中のステロイド投与量の推移、胸腺腫への影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要であるとする。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

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
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）（ は、本審査中に別申請で追加承認）
（注：関節リウマチ、ループス腎炎及び難治性（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はプログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg のみ）
（下線部今回変更）

[用法・用量]

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。

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。

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0.05～0.15 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0.15 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0.06 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回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

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。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg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3 mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mgを1日1回夕食後に経口投与する。

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0.025 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。（は、本審査中に別申請で追加承認）

（注：関節リウマチ、ループス腎炎及び難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）活動期潰瘍性大腸炎はプログラフカプセル0.5 mg、同カプセル1 mgのみ）

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 21 年 7 月 3 日作成

I. 申請品目

[販 売 名] プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg、同顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg
[一 般 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
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 29 日
[剤型・含量] プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg:

1 カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 0.5 又は 1 mg) を含有するカプセル剤

プログラフ顆粒 0.2 mg、同顆粒 1 mg:

1 包 (0.1 又は 0.5 g) 中にタクロリムス水和物 0.204 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 0.2 又は 1 mg) を含有する顆粒剤

[申請時効能・効果]

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、脾移植
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)

(注: 関節リウマチ、ループス腎炎はプログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg のみ)

(下線部今回変更)

[申請時用法・用量]

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。

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。

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。

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0.15 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0.06 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回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

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。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg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3 mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mgを1日1回夕食後に経口投与する。

(注: 関節リウマチ、ループス腎炎はプログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル1 mgのみ)

(下線部今回変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis: MG) は、主に神経筋接合部シナプス後膜上のアセチルコリン受容体 (AChR) に対する抗AChR抗体が産生されることにより発症すると考えられる自己免疫疾患で、抗AChR抗体により神経筋接合部のAChRが減少し、神経筋伝達の効率低下をきたすことで、筋力低下及び易疲労性が出現する。また、MG患者の一部で抗AChR抗体が検出されないSero-negative MG患者が存在するが、その多くに抗MuSK (muscle-specific receptor kinase) 抗体が検出され、抗MuSK抗体が出現することによりMGの病態を呈すると考えられている。MGの治療法として、胸腺摘除術及びステロイド剤の投与を主体とし、抗コリンエステラーゼ剤を補助療法として組み合わせる治療が一般的であり、ステロイド治療に抵抗性を示す又は副作用のためステロイド剤が投与できない場合に免疫抑制剤が投与されている (吉川弘明, *神経眼科*, 22: 336-346, 2005、日本神経治療学会, *重症筋無力症 (Myasthenia gravis: MG) 治療ガイドライン*, http://www.jsnt.gr.jp/guideline/meneki_2.pdf、日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン, *神経治療*, 20: 481-501, 2003)。

本剤は、1993年4月に「肝移植による拒絶反応の抑制」を効能・効果として本邦で承認されて以来、他の移植領域及び種々の自己免疫疾患等に対する効能・効果で承認されており、MGについては、2000年9月に「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)」 (以下、「既承認MG」という) を効能・効果として承認されている。しかしながら近年、胸腺腫非合併患者における胸腺摘除術の有効性は明確ではないとの報告 (Gronseth GS et al, *Neurology*, 55: 7-15, 2000) があり、MG治療における胸腺摘除術の位置付けが変わりつつある (吉川弘明, *神経眼科*, 22: 336-346, 2005)。また、既承認MGの承認後に実施された製造販売後調査において、胸腺非摘除又はステロイド非抵抗性の患者で本剤が使用されており、既承認MGと同様の安全性・有効性が示唆された。以上を踏まえ申請者は、2011年11月よりMG領域における本剤の適応拡大を目的とした臨床試験を実施し、今般、胸腺摘除の有無及びステロイド抵抗性の有無を限定しないMGに対する本剤の有効性及び安全性が確認されたと考え、製造販売承認事項一部変更申請を行った。なお、本剤の本申請に関わる事項は、2008年6月6日付で希少疾病用医薬品に指定されている。

本剤は、2009年3月現在、臓器移植後における拒絶反応の抑制に関する効能・効果については海外81ヶ国で、関節リウマチの効能・効果についてはカナダ、香港及び韓国の3ヶ国で承認されているが、海外でMGに関する開発は実施されておらず、承認されている国はない。また本邦では、類薬として、ネオーラル (シクロスポリン) が「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)」を効能・効果として承認されている。

本申請は、新効能に係るものであるが、既承認MGの申請時にMGに関する非臨床試験成績が提出されており、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

2. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、MG患者を対象とした国内臨床試験3試験 (5.3.5.1-1: 0601試験、5.3.5.2-1.1: 0602試験及び5.3.5.2-2: 0603試験) の成績が提出された。また、参考資料として既承認MGの承認後に実施された製造販売後調査結果 (5.3.6-6) が提出された。

(1) 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験 (5.3.5.1-1: 0601試験<2006年4月~2008年2月>)

ステロイド非抵抗性¹⁾のMG患者(目標症例数80例、各群40例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤(1mgカプセル)3mg又はプラセボを1日1回夕食後に経口投与し、投与期間は28週間と設定された。なお、併用薬であるステロイド剤については、治験薬投与開始4週間から、症状の安定(Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Post-intervention StatusのMinimal Manifestation (MM))を維持したまま、ステロイド剤をプレドニゾン換算で4週ごとに5mg/隔日の割合で連続的に減量することと設定された。ただし、ステロイド剤の5mg/隔日(1日平均投与量:2.5mg)未滿への減量については、患者の臨床症状等を勘案し、医師の判断により減量幅を決定し、減量を行わないことも可能と設定された。

総投与症例80例(本剤群40例、プラセボ群40例)全例が安全性解析対象及びFAS(Full Analysis Set)であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目であるFASにおける治験薬投与終了前12週間のステロイド平均投与量は、下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の比較において、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.078、治験薬投与開始時のステロイド投与量及び胸腺摘除の有無を共変量とした共分散分析)。また、副次評価項目である時期別ステロイド平均投与量は下表のとおりであり、本剤群の投与開始20~24週後、24~28週後及び最終時(投与終了前4週間)のステロイド平均投与量はプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた(p<0.05、治験薬投与開始時のステロイド投与量及び胸腺摘除の有無を共変量とした共分散分析)。

表 投与終了前12週間のステロイド平均投与量(FAS)

投与群	例数	ステロイド平均投与量(mg/日)	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	40	6.51±4.89	-1.58 [-3.342, 0.184]	0.078
本剤群	40	4.91±4.04		

平均値±標準偏差

a): 調整済み平均値

b): 治験薬投与開始時のステロイド投与量及び胸腺摘除の有無を共変量とした共分散分析

表 時期別ステロイド平均投与量(mg/日)(FAS)

時期	プラセボ群	本剤群	群間差[95%信頼区間]
投与開始時	13.88±3.55(40)	13.78±3.96(40)	—
0~2週	13.88±3.55(40)	13.75±4.00(40)	-0.04 [-0.11, 0.04]
2~4週	13.87±3.60(39)	13.66±3.90(40)	-0.17 [-0.36, 0.02]
4~8週	11.61±3.59(39)	11.47±4.08(40)	-0.08 [-0.43, 0.27]
8~12週	9.28±3.53(38)	9.00±3.90(38)	-0.15 [-0.57, 0.27]
12~16週	7.22±3.73(38)	7.06±4.02(38)	0.00 [-0.82, 0.81]
16~20週	5.88±3.99(38)	5.61±3.79(38)	-0.13 [-1.40, 1.15]
20~24週	6.06±5.22(38)	4.12±3.47(38)	-1.89 [-3.71, -0.08]
24~28週	6.93±7.75(36)	3.24±3.36(38)	-3.72 [-6.35, -1.08]
最終時(投与終了前4週間)	7.23±7.32(40)	3.81±4.07(40)	-3.48 [-6.01, -0.95]

平均値±標準偏差(例数)

さらに、MGFA Post-intervention StatusがMMよりも症状不安定になった時期別の例数の経時的推移は下表のとおりであり、本剤群と比較してプラセボ群では投与開始20週後以降にMMよりも症状不安定になった症例の増加傾向が認められた。

¹⁾ 試験開始時の選択基準として、「治験薬投与開始時の症状が安定(MGFA Post-intervention StatusのMM)しており、治験薬投与開始前12週間(84日間)のステロイド投与量(プレドニゾン換算)が20mg/隔日以上40mg/隔日以下(1日平均投与量として10~20mg/日)で、かつ、その期間のステロイド投与量の変動が5mg/隔日以内である患者」と規定されていたが、試験実施中に「治験薬投与開始時の症状が安定(MGFA Post-intervention StatusのMM)しており、治験薬投与開始前12週間(84日間)のステロイド投与量(プレドニゾン換算)の変動が5mg/隔日以内である患者。ただし、投与開始前4週間のステロイド投与量が20~40mg/隔日の範囲内で変動なく一定であること。」の規定に変更されている。

表 MGFA Post-intervention Status が MM よりも症状不安定になった時期別の例数 (FAS)

投与群	投与開始時	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	最終時
プラセボ群	0	1	0	1	3	4	8	9	6	8
本剤群	0	0	0	1	2	2	1	4	2	2

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 95.0 % (38/40 例)、本剤群 97.5 % (39/40 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例（帯状疱疹及び重症筋無力症各 1 例）、本剤群 3 例（パニック障害、虫垂炎及び突発難聴各 1 例）に認められ、帯状疱疹、虫垂炎及び突発難聴については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常含む）は、プラセボ群で 80.0 % (32/40 例)、本剤群で 87.5 % (35/40 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎（プラセボ群 12 例、本剤群 10 例）、上気道の炎症（プラセボ群 2 例、本剤群 5 例）、白血球数増加（プラセボ群 1 例、本剤群 5 例）、尿中ブドウ糖陽性（プラセボ群 3 例、本剤群 4 例）、グリコヘモグロビン増加（プラセボ群 1 例、本剤群 4 例）及び筋痙縮（プラセボ群 0 例、本剤群 4 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び体重）、心電図及び胸部 X 線検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

本剤投与群における各測定時期ごとの全血中タクロリムス濃度²⁾ は下表のとおりであり、20 ng/mL を超える血中濃度が測定された症例は認められなかった。

表 本剤群における各測定時期ごとの全血中タクロリムス濃度 (ng/mL)

測定時期	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週
例数	28	29	30	31	29	31	30	25
血中濃度	3.36 ± 1.81	3.41 ± 1.93	3.28 ± 2.12	3.37 ± 2.15	3.57 ± 2.30	3.33 ± 2.08	3.57 ± 2.33	3.78 ± 2.63

平均値 ± 標準偏差

以上より申請者は、主要評価項目である投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量において、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったものの、副次評価項目である時期別ステロイド平均投与量において、投与開始 20 週以降及び最終時（投与終了前 4 週間）でのステロイド平均投与量は、プラセボ群よりも有意に減少しており、本剤の投与により臨床症状の安定を維持した上でのステロイド減量効果が示されたと考えており、安全性についても特に問題はないと考えられることを説明した。

(2) 第Ⅲ相非盲検非対照試験 (5.3.5.2-1.1: 0602 試験<2006 年 4 月～継続中 (20 年 月 日データカットオフ) >)

ステロイド抵抗性³⁾ かつ胸腺非摘除の MG 患者（目標症例数 15 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3 mg より投与を開始し、1 日 1 回夕食後に経口投与し、用量については、3 mg を上限に症状に応じて適宜増減することとされ、投与期間は 28 週間と設定された。なお、本剤の投与量は全症例において 3 mg であり、試験期間中に投与量が変更された症例は認められなかった。

総投与症例 11 例のうち、データカットオフ時点で 28 週間の投与を完了した 10 例全例が有効性及び安全性解析対象であった。

²⁾ 本剤投与後 8～16 時間の測定値を用いて算出した。検出限界未満の値は「0」とした。

³⁾ プレドニゾロン換算量として 40 mg/隔日以上ステロイド治療 (4 週間以上) にもかかわらず、症状の安定 (MGFA Post-intervention Status の MM) が得られない患者。

主要評価項目である合計 Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) スコアの推移及びその変化量は下表のとおりであり、合計 QMG スコアは経時的に減少し、投与開始 16 週及び最終時（投与開始 28 週）で投与開始時と比較して有意な減少が認められた。

表 合計 QMG スコアの推移及び変化量

	例数	合計 QMG スコア	変化量	p 値 ^{a)}
投与開始時	10	13.3 ± 5.17		
4 週	10	12.8 ± 5.49	-0.5 ± 1.65	p=0.363
16 週	10	11.4 ± 6.55	-1.9 ± 2.02	p=0.016
最終時 (28 週)	10	10.6 ± 6.17	-2.7 ± 2.26	p=0.004

平均値 ± 標準偏差

a) 対応のある t 検定

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 100 %（10/10 例）に認められたが、死亡例及びその他重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 70.0 %（7/10 例）に認められ、主な事象は下痢及び尿中ブドウ糖陽性各 2 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び体重）について、血圧上昇 1 例が認められ、因果関係は否定されていない。

心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

胸部 X 線検査について、心拡大 1 例（因果関係は否定されず）が認められたが、本剤投与中に回復した。

各測定時期における全血中タクロリムス濃度²⁾ は下表のとおりであり、20 ng/mL を超える血中濃度が測定された症例は認められなかった。

表 各測定時期ごとの全血中タクロリムス濃度 (ng/mL)

測定時期	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週
例数	5	6	7	8	6	6	6	7
血中濃度	3.89 ± 1.69	2.96 ± 1.45	3.87 ± 1.82	3.39 ± 1.34	2.79 ± 1.05	4.49 ± 2.43	3.91 ± 1.19	3.47 ± 1.44

平均値 ± 標準偏差

以上より申請者は、ステロイド抵抗性かつ胸腺非摘除の MG 患者における本剤の有効性が示唆され、安全性についても特に問題はないと考えることを説明した。

(3) 第Ⅲ相継続投与試験 (5.3.5.2-2: 0603 試験 < 20 年 月 ~ 継続中 (20 年 月 日 データカットオフ) >)

第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験 (5.3.5.1-1: 0601 試験) 及び第Ⅲ相非盲検非対照試験 (5.3.5.2-1.1: 0602 試験) を完了し、本剤を継続投与することが妥当と判断された患者 (目標症例数 95 例) を対象に、本剤の長期投与時における有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験 (5.3.5.1-1: 0601 試験) から移行した患者は本剤 3 mg、第Ⅲ相非盲検非対照試験 (5.3.5.2-1.1: 0602 試験) から移行した患者は前試験終了時の投与量を開始用量として、3 mg を超えない範囲で患者の状態に応じて適宜増減可能とされ、1 日 1 回夕食後に経口投与し、投与期間は 28 週間と設定された。

総投与症例 73 例のうち、データカットオフ時点で最終観察を終了した 70 例 (0601 試験からの移行例 64 例 (プラセボ群 31 例及び本剤群 33 例) 及び 0602 試験からの移行例 6 例) 全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目である本試験の投与開始時から最終時までのステロイド平均投与量及び合計 QMG スコアの推移は下表のとおりであり、ステロイド平均投与量は経時的に減少し、合計 QMG スコアについては、0601 試験からの移行例では開始時とほぼ同様であり、0602 試験からの移行例では、わずかな減少傾向が認められた。

表 評価時期別ステロイド平均投与量 (mg/日)

前試験 前治験薬	0601 試験		0602 試験
	プラセボ	本剤	本剤
投与開始時	6.93 ± 7.82 (31)	2.96 ± 3.37 (33)	16.83 ± 1.92 (6)
0～2 週	6.96 ± 7.85 (31)	2.96 ± 3.33 (33)	16.80 ± 2.09 (6)
2～4 週	6.44 ± 7.92 (29)	2.90 ± 3.21 (33)	15.67 ± 1.72 (6)
4～8 週	5.87 ± 6.99 (29)	2.75 ± 2.98 (32)	13.64 ± 2.70 (6)
8～12 週	5.40 ± 5.84 (28)	2.59 ± 3.05 (32)	12.15 ± 3.22 (6)
12～16 週	5.11 ± 5.37 (28)	2.35 ± 2.84 (32)	11.63 ± 3.06 (6)
16～20 週	5.23 ± 5.40 (27)	2.37 ± 2.96 (32)	10.70 ± 2.77 (6)
20～24 週	5.07 ± 5.32 (27)	2.26 ± 2.71 (32)	9.39 ± 3.15 (6)
24～28 週	5.05 ± 5.20 (27)	2.18 ± 2.59 (32)	8.74 ± 3.62 (6)
最終時	5.03 ± 5.14 (31)	2.13 ± 2.60 (33)	8.74 ± 3.62 (6)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

表 合計 QMG スコアの推移

前試験 前治験薬	0601 試験		0602 試験
	プラセボ	本剤	本剤
投与開始時	5.4 ± 4.24 (31)	4.7 ± 3.72 (33)	11.5 ± 8.43 (6)
16 週	4.8 ± 4.39 (28)	5.5 ± 4.25 (32)	11.2 ± 7.60 (6)
28 週	4.5 ± 3.89 (26)	4.9 ± 4.03 (32)	10.8 ± 7.03 (6)
最終時	5.0 ± 4.10 (30)	4.9 ± 3.97 (33)	10.8 ± 7.03 (6)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

有害事象（臨床検査値異常含む）は 90.0 %（63/70 例）に認められ、その内訳は 0601 試験からの移行例 89.1 %（57/64 例：プラセボ群 90.3 % <28/31 例>、本剤群 87.9 % <29/33 例>）及び 0602 試験からの移行例 100.0 %（6/6 例）であったが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、2 例（齲歯・歯周炎（0601 試験のプラセボ群）及び挫傷・筋断裂（0601 試験の本剤群）各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常含む）は 65.7 %（46/70 例）に認められ、その内訳は 0601 試験からの移行例 64.1 %（41/64 例：プラセボ群 71.0 % <22/31 例>、本剤群 57.6 % <19/33 例>）及び 0602 試験からの移行例 83.3 %（5/6 例）であり、主な事象は鼻咽頭炎 19 例（0601 試験からの移行例：プラセボ群 9 例、本剤群 8 例及び 0602 試験からの移行例 2 例）、下痢 4 例（0601 試験からの移行例：プラセボ群 4 例、本剤群 0 例及び 0602 試験からの移行例 0 例）、胃腸炎 4 例（0601 試験からの移行例：プラセボ群 3 例、本剤群 1 例及び 0602 試験からの移行例 0 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び体重）、心電図検査及び胸部 X 線検査について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

各測定時期における全血中タクロリムス濃度²⁾ は下表のとおりであり、0601 試験からの移行例（プラセボ群）における 1 例で 20 ng/mL を超える血中濃度が測定されたが、本症例は治験薬を減量して本試験を終了し、安全性に特に問題は認められなかった。

表 全血中タクロリムス濃度 (ng/mL)

前試験 前治験薬	0601 試験		0602 試験
	プラセボ	本剤	本剤
2 週	5.43 ± 3.39 (23)	3.37 ± 2.02 (28)	3.22 ± 1.69 (4)
4 週	5.94 ± 5.62 (21)	3.52 ± 2.18 (26)	2.91 ± 1.30 (4)
8 週	4.51 ± 2.64 (20)	3.34 ± 1.95 (27)	3.40 ± 1.49 (4)
12 週	4.72 ± 2.40 (20)	3.18 ± 1.80 (23)	3.89 ± 2.04 (4)
16 週	5.40 ± 2.58 (17)	3.24 ± 2.10 (27)	4.13 ± 2.49 (5)
20 週	4.66 ± 2.85 (20)	3.22 ± 1.83 (26)	3.91 ± 1.96 (5)
24 週	5.37 ± 4.34 (17)	3.34 ± 2.33 (26)	4.03 ± 2.11 (5)
28 週	5.71 ± 3.63 (15)	3.23 ± 1.60 (24)	3.29 ± 1.47 (4)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

以上より申請者は、本剤の長期投与における有効性及び安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、MG の治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MG の治療の基本は、抗 AChR 抗体を体内から取り除くこと及び抗 AChR 抗体の産生を抑制することであり、胸腺腫を合併する場合及び中等度以上の全身型重症筋無力症患者では胸腺摘除術が適応されること、薬物療法としては、ステロイド剤を主体として、補助的に抗コリンエステラーゼ剤が併用されており、ステロイド抵抗性を示す又は副作用によりステロイド剤の投与ができない MG 患者では、ステロイド剤以外の免疫抑制剤が用いられていることを説明した。その上で申請者は、近年、胸腺腫を合併しない MG における胸腺摘除術の有効性は明確ではないとの報告 (Gronseth GS et al, *Neurology*, 55: 7-15, 2000) があり、国内においても術後管理が難しい合併症を有する患者や高齢者等に胸腺摘除術を適応することは推奨されておらず (吉川弘明, *神経眼科*, 22: 336-346, 2005)、高齢 MG 患者の増加が報告されていること (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 免疫性神経疾患に関する調査研究, 平成 19 年度 総括・分担研究報告書, 139-143 & 274, 2008、Matsuda M et al, *Intern Med*, 44: 572-577, 2005、Flachenecker P, *J Neurol*, 253: 2-8, 2006) を踏まえると、今後、薬剤による病態コントロールがより重要になると考えられることを説明した。また申請者は、MG の治療ガイドライン (日本神経治療学会, *重症筋無力症 (Myasthenia gravis: MG) 治療ガイドライン*, http://www.jsnt.gr.jp/guideline/meneki_2.pdf、日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン, *神経治療*, 20: 481-501, 2003) において、ステロイド剤を基礎治療薬として他の治療法を併用することが推奨されているが、ステロイド剤の離脱に際し、症状の寛解を維持できる症例は 26.0~38.8 % と報告されている (新井洋ら, *神経治療*, 12: 437-443, 1995、若田宣雄ら, *臨床神経*, 32: 131-137, 1992) ことを説明した。さらに申請者は、MG の薬物治療においてステロイド剤の長期投与により、クッシング症候群に伴う顔貌の変化及び肥満、糖尿病、高血圧、白内障、骨折、感染等の多様な副作用が発現すること (衣斐達ら, *神経内科*, 59: 226-232, 2003)、本邦ではステロイド剤による治療を受けた MG 患者の 42 % が副作用を経験し (Kawaguchi N et al, *J Neurol Sci*, 224: 43-47, 2004)、ステロイド剤の投与量と副作用発現率との関連が示唆されており、低用量でも副作用発現リスクが報告されていること (市川陽一, *臨床医*, 26: 96-99, 2000、木村英明ら, *消化器科*, 34: 265-270, 2002、Nawata H et al, *J Bone Miner Metab*, 23: 105-109, 2005、Curtis JR et al, *Arthritis Rheum*, 55: 420-426, 2006) を説明し、本剤のように、ステロイド剤と異なる作用機序を有する免疫抑制剤を併用することで、両薬剤の投与量を抑制し、副

作用を低減できるという観点から適切な治療戦略と考えられていること（Kawaguchi N et al, *Curr Med Res Opin*, 20: 1269-1273, 2004）を説明した。

機構は、ステロイド剤で治療されている MG 患者において、本剤を投与することでステロイド剤の投与量を減少させ、ステロイド剤の長期投与時に認められる副作用を軽減できる可能性はあると考えており、本申請で MG 患者の適応対象を拡大することで、MG 患者の治療の選択肢が増加することは臨床的に意義があるものとする。

（2）本剤の有効性について

1）ステロイド非抵抗性 MG 患者における有効性について

① 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験（0601 試験: 5.3.5.1-1）における主要評価項目の妥当性について

機構は、0601 試験（5.3.5.1-1）での主要評価項目を治験薬投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量と設定し、本剤の有効性を評価したことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、既承認 MG の承認取得のために実施した臨床試験（P-81 試験）では、各部位の筋力改善等を有効性の主な評価指標としたが、0601 試験（5.3.5.1-1）の対象患者であるステロイド非抵抗性の MG 患者は、ステロイド治療が奏効し、症状が安定している患者であるため、筋力低下の改善を有効性の評価指標とすることは困難であると考えたことを説明した。その上で申請者は、ステロイド非抵抗性 MG 患者では、ステロイド剤と本剤を併用することにより、症状の寛解を維持しつつステロイド剤を減量できれば、ステロイド剤投与による副作用の発現率を低下させることができ、患者にとって有益であると考えられたことから、0601 試験（5.3.5.1-1）では症状の安定（MGFA Post-intervention Status の MM）を維持したまま、治験薬投与開始 4 週間後よりステロイド剤をプレドニゾロン換算で 5 mg/隔日の割合で、4 週間ごとに連続的に減量すること、症状が増悪した場合には、症状の安定を得るため、必要最少量までの増量を行い、その後症状の安定が得られた場合に再度減量すると設定したことを説明した。また申請者は、評価期間について、本剤の既承認 MG の承認取得のために実施した国内臨床試験（P-81 試験）において、本剤による合計 MG スコアを指標とした筋力の改善効果は、投与開始 12～16 週間後より認められていたため、対象患者は必ずしも同一ではないが、0601 試験（5.3.5.1-1）において治験薬投与終了前 12 週間（投与開始 16～28 週）のステロイド平均投与量を主要評価項目として設定したことを説明した。

機構は、以上について了承し、ステロイド非抵抗性 MG 患者を対象とした 0601 試験（5.3.5.1-1）での主要評価項目を、治験薬投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量と設定したことについて、特に問題はないと考える。

② 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験（0601 試験: 5.3.5.1-1）成績の解釈について

機構は、0601 試験（5.3.5.1-1）の主要評価項目である治験薬投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量において、プラセボ群と本剤群との間で統計学的な有意差が認められず、有効性が検証できなかったことに関し、その要因等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、0601 試験（5.3.5.1-1）を計画した際には、症状の安定したステロイド非抵抗性 MG 患者における投与開始前のステロイド投与量は、症状を維持するために必要な最低量が投与されていることを前提としており、この前提の上でステロイド剤を 4 週ごとに 5 mg/隔日の割合で減量した場合、ステロイド投与量は、本剤群で連続的に減少し、プラセボ群では症状の維持が困難となるため増加すると想定し、遅くとも投与開始 16 週間（投与終了 12 週間前）までには、ステロイド投与量が安定すると

予測していたことを説明した。その上で申請者は、0601 試験における実際の時期別ステロイド平均投与量及び各症例ごとのステロイド平均投与量の推移は下表及び下図のとおりであり、ステロイド平均投与量はプラセボ群及び本剤群ともに、投与開始 20 週後まで経時的に減少し、プラセボ群において増加傾向が認められたのは投与開始 20 週後以降であり、試験計画時の予測と異なっていたことを説明した。

表 時期別ステロイド平均投与量 (mg/日)

	プラセボ群	本剤群	群間差 [95%信頼区間]
投与開始時	13.88 ± 3.55 (40)	13.78 ± 3.96 (40)	
0~2 週	13.88 ± 3.55 (40)	13.75 ± 4.00 (40)	-0.04 [-0.11, 0.04]
2~4 週	13.87 ± 3.60 (39)	13.66 ± 3.90 (40)	-0.17 [-0.36, 0.02]
4~8 週	11.61 ± 3.59 (39)	11.47 ± 4.08 (40)	-0.08 [-0.43, 0.27]
8~12 週	9.28 ± 3.53 (38)	9.00 ± 3.90 (38)	-0.15 [-0.57, 0.27]
12~16 週	7.22 ± 3.73 (38)	7.06 ± 4.02 (38)	0.00 [-0.82, 0.81]
16~20 週	5.88 ± 3.99 (38)	5.61 ± 3.79 (38)	-0.13 [-1.40, 1.15]
20~24 週	6.06 ± 5.22 (38)	4.12 ± 3.47 (38)	-1.89 [-3.71, -0.08]
24~28 週	6.93 ± 7.75 (36)	3.24 ± 3.36 (38)	-3.72 [-6.35, -1.08]
最終時	7.23 ± 7.32 (40)	3.81 ± 4.07 (40)	-3.48 [-6.01, -0.95]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

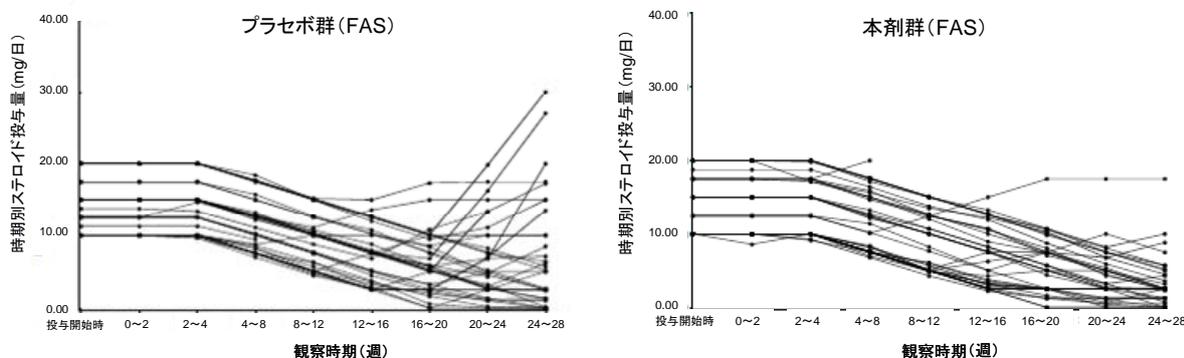


図 各症例ごとのステロイド平均投与量の推移

また申請者は、ステロイド剤の増量症例数の推移及び初回増量時期は下表のとおりであり、プラセボ群での増量は投与開始 16 週後以降に多く、各患者における投与開始時のステロイド投与量は、症状維持のために必要な最低量以上であった可能性もあると考えており、結果として、投与終了前 12 週間（治験薬投与開始 16~28 週）でステロイド平均投与量が安定しない患者が多く認められたことを説明し、これらが主要評価項目である「投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量」において、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差が認められなかったことの要因であると考えていることを説明した。

表 時期別ステロイド増量症例数及び初回増量時期の分布

		例数	0~2 週	2~4 週	4~8 週	8~12 週	12~16 週	16~20 週	20~24 週	24~28 週
増量症例	プラセボ群	17	-	1	1	1	2	6	10	7
	本剤群	9	-	0	0	2	3	1	2	4
初回増量症例	プラセボ群	17	0.0 (0)	5.9 (1)	5.9 (1)	5.9 (1)	5.9 (1)	17.6 (3)	52.9 (9)	5.9 (1)
	本剤群	9	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	22.2 (2)	22.2 (2)	11.1 (1)	11.1 (1)	33.3 (3)

% (例数)

以上を踏まえ申請者は、投与終了時により近い時期のステロイド平均投与量が、各投与群での症状維持に必要なステロイド剤の最低量をよりの確に反映すると考えられ、最終時（投与終了前 4 週間）におけるステロイド平均投与量は、本剤群で 3.81 ± 4.07 mg/日、プラセボ群で 7.23 ± 7.32 mg/日であり、両投与群の差とその 95 %信頼区間は-3.48 [-6.01, -0.95] で、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な減少が認められたこと（p = 0.008、治験薬投与開始時のステロイド投与量及び胸腺摘除の有無を共変量とした共分散分析）、それ以前の投与開始 20~24 週後及び 24~28 週後の時期別ステロイ

ド平均投与量においてもプラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な減少が認められたことから、本剤の有効性は示されているものと考えていることを説明した。

機構は、ステロイド非抵抗性 MG 患者における本剤の有効性について、主要評価項目である FAS における投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量でプラセボ群に対する本剤の優越性は検証されていないが、投与開始 20 週後以降及び最終時（投与終了前 4 週間）の時期別ステロイド平均投与量では、プラセボ群と本剤群で統計学的な有意差が認められたこと、本剤群ではプラセボ群と比較してステロイド剤を増量した症例が少なかったこと、本申請は希少疾病用医薬品に指定されていることも考慮すると、ステロイド非抵抗性 MG 患者における本剤の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。また機構は、本剤投与によるステロイド剤の減量効果について、製造販売後調査においても引き続き検討していくことが必要と考える。

③ 本剤の有効性に対する胸腺摘除の影響について

機構は、0601 試験（5.3.5.1-1）において、胸腺摘除の有無により本剤の有効性に差異が認められないか申請者に説明を求めた。

申請者は、0601 試験（5.3.5.1-1）における胸腺摘除の有無別による時期別ステロイド平均投与量は下表のとおりであり、投与終了前 12 週間及び最終時（投与終了前 4 週間）のステロイド平均投与量は、胸腺摘除ありのプラセボ群で、胸腺摘除なしのプラセボ群よりも低値を示す傾向が認められたが、本剤群では胸腺摘除の有無にかかわらず、いずれもプラセボ群よりも低値を示しており、胸腺摘除の有無が本剤投与によるステロイド減量効果に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 胸腺摘除の有無別の時期別ステロイド平均投与量（mg/日）

	胸腺摘除なし			胸腺摘除あり		
	プラセボ群	本剤群	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	プラセボ群	本剤群	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
投与開始時	15.25 ± 3.62 (10)	14.17 ± 4.31 (12)		13.42 ± 3.46 (30)	13.62 ± 3.87 (28)	
0～2 週	15.25 ± 3.62 (10)	14.17 ± 4.31 (12)	0.00 [-]	13.42 ± 3.46 (30)	13.57 ± 3.93 (28)	-0.05 [-0.15, 0.05]
2～4 週	15.48 ± 3.78 (9)	14.17 ± 4.31 (12)	-0.21 [-0.67, 0.25]	13.39 ± 3.47 (30)	13.44 ± 3.77 (28)	-0.15 [-0.36, 0.06]
4～8 週	13.22 ± 3.82 (9)	11.75 ± 4.13 (12)	-0.41 [-1.02, 0.20]	11.13 ± 3.44 (30)	11.35 ± 4.12 (28)	0.02 [-0.41, 0.45]
8～12 週	10.65 ± 3.67 (9)	9.64 ± 4.24 (11)	-0.31 [-0.86, 0.25]	8.85 ± 3.44 (29)	8.74 ± 3.81 (27)	-0.10 [-0.64, 0.45]
12～16 週	8.15 ± 3.67 (9)	7.22 ± 4.36 (11)	-0.22 [-0.79, 0.35]	6.93 ± 3.76 (29)	7.00 ± 3.96 (27)	0.09 [-1.00, 1.18]
16～20 週	6.23 ± 3.20 (9)	5.70 ± 3.60 (11)	0.03 [-1.26, 1.33]	5.77 ± 4.25 (29)	5.58 ± 3.93 (27)	-0.17 [-1.86, 1.51]
20～24 週	7.56 ± 6.50 (9)	4.46 ± 3.41 (11)	-2.65 [-6.92, 1.61]	5.60 ± 4.80 (29)	3.98 ± 3.55 (27)	-1.61 [-3.67, 0.46]
24～28 週	10.70 ± 10.74 (9)	3.50 ± 3.16 (11)	-6.83 [-13.93, 0.28]	5.67 ± 6.23 (27)	3.14 ± 3.50 (27)	-2.55 [-5.24, 0.15]
投与終了前 12 週間	8.57 ± 5.77 (10)	5.01 ± 3.40 (12)	-3.03 [-6.90, 0.84]	5.82 ± 4.46 (30)	4.87 ± 4.35 (28)	-1.07 [-3.11, 0.97]
最終時 (投与終了前 4 週間)	11.00 ± 9.75 (10)	4.01 ± 3.44 (12)	-6.59 [-12.97, -0.22]	5.98 ± 6.00 (30)	3.73 ± 4.36 (28)	-2.33 [-5.02, 0.35]

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 治験薬投与開始時のステロイド投与量を共変量とした調整済み平均の差

機構は、0601 試験（5.3.5.1-1）において、胸腺摘除の有無によるステロイド減量効果に及ぼす影響は明確になっていないものの、各評価時期におけるステロイド平均投与量は、胸腺摘除の有無にかかわらず本剤群でプラセボ群よりも低値を示しており、胸腺摘除の有無が本剤の有効性に与える影響は大きなものではないと考える。なお、胸腺摘除の有無による本剤の有効性及び安全性については製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

④ 試験実施中の選択・除外基準変更による本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について

機構は、0601 試験（5.3.5.1-1）において、治験薬投与前のステロイド投与量及び胸腺腫に関する選択基準が変更されているが、当該変更が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、0601 試験（5.3.5.1-1）では2度の治験実施計画書の変更を実施し、第1版から第3版への変更内容は下表のとおりであり、治験薬投与前のステロイド投与量が一定であった期間及び胸腺腫の定義について、臨床実態も踏まえより明確な記載になるよう改訂したことを説明した。なお申請者は、第2版は治験実施医療機関に提供しておらず、第2版に基づく組入れは実施されなかったことを併せて説明した。

表 0601 試験（5.3.5.1-1）実施計画書の選択基準及び除外基準の変更箇所及び変更理由

第1版から第3版への変更（下線部変更箇所）			
変更事項	変更前 [第1版]	変更後 [第3版]	変更理由
選択基準	(2) 治験薬投与前12週間のステロイド投与量が 20 mg/隔日以上 40 mg/隔日以下（1日平均投与量として 10~20 mg/日）で、かつ、その期間のステロイド投与量の変動が 5 mg/隔日以内である患者	(2) 治験薬投与前12週間（84日間）のステロイド投与量の変動が 5 mg/隔日以内である患者。ただし、治験薬投与前4週間（28日間）のステロイド投与量は 20~40 mg/隔日（1日平均投与量として 10~20 mg/日）の範囲内で変動なく一定であること	ステロイド治療の実態を勘案し、治験薬投与前のステロイド投与前の規定を見直した。
除外基準	(7) 胸腺腫（正岡分類のIII期以上相当）の合併及び既往を有する患者	(4) 治験薬投与前24週（168日）以内に胸腺摘除術を実施した患者 (8) 治療を要する胸腺腫を合併する患者	前治療の除外規定として胸腺摘除術を明記した。予後不良の胸腺腫を除外するために、基準を変更した。

その上で申請者は、治験実施計画書の変更前後（変更前：第1版、変更後：第3版）において、投与開始時及び有効性の主要評価項目である投与終了前12週間のステロイド平均投与量は下表のとおりであり、投与開始時及び投与終了前12週間のステロイド平均投与量は、治験実施計画書変更後で減少する傾向が認められたが、治験実施計画書の変更前後ともにプラセボ群と比較して本剤群でステロイド平均投与量は減少しており、試験全体での結果と矛盾するものではなかったことから、治験実施計画書の変更が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えていることを説明した。

表 投与終了前12週間のステロイド平均投与量（FAS）

版	投与群	例数	ステロイド平均投与量（mg/日）		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
			投与開始時	投与終了前12週間	
変更前 （第1版）	プラセボ群	19	14.67 ± 3.38	7.89 ± 4.52	-1.96 [-4.72, 0.80]
	本剤群	18	15.07 ± 3.80	6.17 ± 3.86	
変更後 （第3版）	プラセボ群	21	13.15 ± 3.62	5.27 ± 4.98	-0.99 [-3.06, 1.08]
	本剤群	22	12.73 ± 3.85	3.89 ± 3.98	

平均値 ± 標準偏差

a) : 調整済み平均値

また申請者は、治験実施計画書の変更前後における安全性について、有害事象発現率は変更前（本剤群 100.0%（18/18例）、プラセボ群 89.5%（17/19例））、変更後（本剤群 95.5%（21/22例）、プラセボ群 100.0%（21/21例））とほぼ同様であり、有害事象の器官別大分類についても、「感染症及び寄生虫症」及び「臨床検査」の事象が変更前後ともに多く認められており、治験実施計画書の変更が安全性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、当該変更が本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性は否定できないが、その影響は大きなものではないと考えており、提出された結果から、本剤の有効性及び安全性を評価することについて、特に大きな問題はないと考える。

2) ステロイド抵抗性で胸腺非摘除のMG患者における有効性について

機構は、0602 試験 (5.3.5.2-1.1) に組入れられたステロイド抵抗性で胸腺非摘除の MG 患者における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ステロイド抵抗性で胸腺非摘除の MG 患者は非常に少ないと予想されたことから、0602 試験 (5.3.5.2-1.1) については実施可能性を考慮して非盲検非対照試験として実施したこと、ステロイド抵抗性患者を適正に組み入れるため、本試験の選択基準に、プレドニゾロン換算で 40 mg/隔日以上 の投与量で 4 週間以上ステロイド治療を実施したにもかかわらず症状の安定 (MGFA Post-intervention Status が MM) が得られておらず、合計 QMG スコアが 7 点以上という基準を設定し、結果として 11 例が組入れられたことを説明した (20 年 月 日 (データカットオフ) 時点での解析対象例数: 10 例)。その上で申請者は、合計 QMG スコア及びその変化量の推移は下表のとおりであり、合計 QMG スコアは投与開始時から経時的な減少が認められ、投与開始時と比較して投与開始 16 週及び最終時 (投与開始 28 週) の変化量はそれぞれ統計学的に有意であったこと ($p < 0.05$ 、対応のある t 検定)、臨床的に意味があるとされる 4 点以上の QMG スコアの減少 (Tindall RS et al, *Ann NY Acad Sci*, 681: 539-551, 1993) も 3/10 例で認められ、これらの症例では最終時のステロイド平均投与量についても投与開始時と比較して減量していたこと、合計 QMG スコアが投与開始時から不変又は悪化した症例が各 1 例ずつ (計 2 例) 認められたが、悪化した症例での合計 QMG スコアの変化量は 1 点であったことから、本剤の臨床的有効性は示唆されていると考えることを説明した。

表 合計 QMG スコア及び変化量の推移

	例数	合計 QMG スコア	変化量	p 値 ^{a)}
投与開始時	10	13.3 ± 5.17		
4 週	10	12.8 ± 5.49	-0.5 ± 1.65	p=0.363
16 週	10	11.4 ± 6.55	-1.9 ± 2.02	p=0.016
最終時 (28 週)	10	10.6 ± 6.17	-2.7 ± 2.26	p=0.004

平均値 ± 標準偏差

a) 対応のある t 検定

機構は、0602 試験 (5.3.5.2-1.1) におけるステロイド平均投与量の推移について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、0602 試験 (5.3.5.2-1.1) において、投与開始後の新たなステロイド剤の投与や投与開始前から使用しているステロイド剤の増量は不可と規定していたことを説明した上で、0602 試験 (5.3.5.2-1.1) における各評価時期別のステロイド平均投与量の推移は下表のとおりであり、投与開始 12 週間まではほぼ一定であったが、その後減少する傾向が認められたことから、本剤投与によりステロイド投与量の減量効果も期待できると考えることを説明した。

表 0602 試験 (5.3.5.2-1.1) におけるステロイド平均投与量 (mg/日) の推移

評価時期	投与開始時	0~2 週	2~4 週	4~8 週	8~12 週	12~16 週	16~20 週	20~24 週	24~28 週
ステロイド 平均投与量	23.25 ± 4.72	23.21 ± 4.75	23.21 ± 4.75	22.75 ± 4.39	21.61 ± 4.81	19.38 ± 4.84	17.63 ± 4.81	16.92 ± 4.38	16.35 ± 4.04

平均値 ± 標準偏差 10 例

機構は、ステロイド抵抗性で胸腺非摘除の MG 患者を対象とした 0602 試験 (5.3.5.2-1.1) について、対象患者数が少なく、非盲検非対照試験として実施したことについてはやむを得ないと考える。その上で機構は、合計 QMG スコア及びステロイド平均投与量の経時的な減少効果が認められていること及び他の MG 患者を対象とした試験の結果を踏まえると、当該患者における本剤の有効性は示唆されているものとする。なお、ステロイド抵抗性で胸腺非摘除の MG 患者における有効性については、製造販売後調査で引き続き検討する必要があると考える。

(3) 本剤の安全性について

1) ステロイド抵抗性及び胸腺摘除の有無による安全性プロファイルへの影響について

機構は、MG 患者を対象とした国内臨床試験において、患者背景（ステロイド抵抗性の有無及び胸腺摘除の有無）により安全性に差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認MGの承認取得のために実施した臨床試験（P-81 試験）並びに本申請に際し実施した臨床試験（5.3.5.1-1: 0601 試験及び 5.3.5.2-1.1: 0602 試験）における患者背景因子ごとの有害事象発現率は下表のとおりであり、P-81 試験においては有害事象の収集方法⁴⁾が 0601 試験（5.3.5.1-1）及び 0602 試験（5.3.5.2-1.1）と異なり、症例数も少なかった（19 例）ことから、厳密な比較は困難であるものの、0601 試験（5.3.5.1-1）及び 0602 試験（5.3.5.2-1.1）での各患者集団における有害事象発現率に大きな差異はなく、発現した有害事象についても、鼻咽頭炎、下痢等であり、ステロイド抵抗性又は胸腺摘除の有無により大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 国内臨床試験における各患者集団での有害事象発現率

	既承認 MG		本申請対象	
	ステロイド抵抗性		ステロイド非抵抗性	
	P-81 試験	0602 試験	0601 試験	
胸腺摘除	あり	なし	あり	なし
すべて	63.2 % (12/19)	100.0 % (10/10)	本剤群: 100.0 % (28/28) プラセボ群: 96.7 % (29/30)	本剤群: 91.7 % (11/12) プラセボ群: 90.0 % (9/10)
重篤	5.3 % (1/19)	0.0 % (0/10)	本剤群: 7.1 % (2/28) プラセボ群: 6.7 % (2/30)	本剤群: 8.3 % (1/12) プラセボ群: 0.0 % (0/10)

発現率（発現例数/評価例数）

機構は、第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-2: 0603 試験）において 0601 試験（5.3.5.1-1）及び 0602 試験（5.3.5.2-1.1）からの移行例で長期投与時の安全性プロファイルに差異が認められないか申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-2: 0603 試験）における前試験（5.3.5.1-1: 0601 試験及び 5.3.5.2-1.1: 0602 試験）の投与群別の有害事象発現率は下表のとおりであり、本剤の継続投与により各集団における有害事象の発現率に大きな差異は認められず、認められた有害事象の重症度についても大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-2: 0603 試験）における有害事象発現率

前試験	0601 試験		0602 試験
前治験薬	プラセボ	本剤	本剤
すべて	90.3 % (28/31)	87.9 % (29/33)	100.0 % (6/6)
重篤	3.2 % (1/31)	3.0 % (1/33)	0.0 % (0/6)

発現率（発現例数/評価例数）

機構は、既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査（使用成績調査及び長期特別調査）の結果について、本申請に際し実施された臨床試験における安全性プロファイルと比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査における有害事象発現率は下表のとおりであり、その内訳は、各患者集団で白血球数増加、血中ブドウ糖増加等の臨床検査値異常が多く認められたが、製造販売後調査において、各患者集団で有害事象発現率が異なることを示唆する成績は得られていないことを説明した。なお申請者は、本申請に際し実施された 0601 試験（5.3.5.1-1）では、

⁴⁾ P-81 試験では、随伴症状、感染症及び臨床検査値異常変動を含めた集計、0601 試験及び 0602 試験では医師により臨床的意義があると判定された臨床検査値異常を含めた集計。

製造販売後調査と比較して有害事象発現率が高かったが、0601 試験（5.3.5.1-1）のプラセボ群でも同様に高い発現率が認められていることを踏まえると、臨床試験と調査方法の相違によるものと考えられ、臨床試験と製造販売後調査間で安全性に異なる傾向は認められないと考えていることを説明した。

表 製造販売後調査における各患者集団での有害事象発現率

		既承認 MG		本申請対象	
		ステロイド抵抗性		ステロイド非抵抗性	
胸腺摘除		あり	なし	あり	なし
使用成績調査	すべて	45.8 % (163/356)	61.4 % (43/70)	40.5 % (60/148)	50.0 % (10/20)
	重篤	9.6 % (34/356)	18.6 % (13/70)	4.1 % (6/148)	10.0 % (2/20)
長期特別調査	すべて	64.9 % (72/111)	69.2 % (9/13)	68.0 % (17/25)	100.0 % (3/3)
	重篤	21.6 % (24/111)	15.4 % (2/13)	4.0 % (1/25)	33.3 % (1/3)

発現率（発現例数/評価例数）

機構は、国内臨床試験及び既承認 MG の承認後に実施された製造販売後調査の成績から、各患者背景ごとの安全性について、現段階では特に大きな差異はないと考えるが、ステロイド抵抗性の有無及び胸腺摘除の有無をはじめとした患者背景別の安全性プロファイルは、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2) MG 患者と本剤の他の効能における本剤の安全性プロファイルの差異について

機構は、MG 患者と MG 以外の既承認の効能・効果における本剤の安全性プロファイルの差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、MG よりも高用量を投与する移植領域を対象とした臨床試験において、本剤の副作用として、腎機能障害、耐糖能異常、振戦、消化器症状、脂質代謝異常、高血圧等が多く認められたが、0601 試験（5.3.5.1-1）におけるこれらの事象の副作用発現率は移植領域と比較して全般的に低く、本剤群とプラセボ群でこれら事象の発現率にも明らかな差は認められていないこと、承認申請中である潰瘍性大腸炎の臨床試験では、赤血球減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少以外に、振戦、感覚鈍麻、悪心、頭痛、ほてり等の有害事象発現率が MG と比較して高かったが、潰瘍性大腸炎では血中トラフ濃度として投与開始 2 週間までは 10~15 ng/mL、それ以降は 5~10 ng/mL を指標に用量調節を行うこととしており、投与開始 2 週間の平均投与量は 6.73 mg/日であり、MG よりも高用量を投与したことが要因と考えられること、MG 患者と同程度の用量（1 日最高用量 3 mg/日）が設定されているループス腎炎、関節リウマチにおいて、ループス腎炎では疾患に起因すると考えられる尿中 β_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及び尿中白血球陽性が認められたものの、それ以外の有害事象については 0601 試験（5.3.5.1-1）と大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、0601 試験（5.3.5.1-1）において、感染症に関連する有害事象が多く認められており、本剤を 1 回以上投与された症例における発現率は 70.0 % (28/40 例) と移植領域 (23.3~58.3 %)、ループス腎炎 (66.2 % (43/65 例)) 及び関節リウマチ (34.1 % (173/508 例)) と比較し高い傾向にあったが、0601 試験におけるプラセボ群においても 47.5 % (19/40 例) にこれらの有害事象が認められたこと、0601 試験で認められた本剤群における感染症関連の有害事象は、鼻咽頭炎 (15 例)、胃腸炎 (2 例) 等であり、ほとんどが軽度であったが、移植領域の臨床試験における感染症関連の副作用は、ウイルス感染症 107 件 (CMV 感染症 41 件、間質性肺炎 4 件等)、細菌感染症 55 件 (敗血症 10 件、肺炎 6 件等)、真菌性感染症 18 件 (肺炎・急性肺炎 5 件等) 等多岐にわたり、肺炎等による死亡例を含む重篤な感染症の発現も認められ、MG 患者を対象とした 0601 試験（5.3.5.1-1）で認められた感染症とは事象及び重症度が異なることから、MG 患者に対して本剤 3 mg/日を投与したとき、重篤な感染症が発現するリスクは低く、臨床上特に大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。さ

らに申請者は、0601 試験（5.3.5.1-1）及び本剤の用量及び投与期間が 0601 試験と同一のループス腎炎を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（LN02 試験）での有害事象を比較した結果は下表のとおりであり、有害事象発現率は、本剤群（0601 試験: 97.5 %（39/40 例）、ループス腎炎: 96.4 %（27/28 例））、プラセボ群（0601 試験: 95.0 %（38/40 例）、ループス腎炎: 97.1 %（34/35 例））とほぼ同様であり、両疾患における安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。なお申請者は、他の効能・効果ではほとんど認められていない筋痙縮が 0601 試験（5.3.5.1-1）の本剤群で 12.5 %（5/40 例）に認められているが、0603 試験（5.3.5.2-2）では 1/70 例で認められ、0602 試験（5.3.5.2-1.1）及び既承認 MG の承認取得のために実施した臨床試験（P-81 試験及び P-82 試験）では筋痙縮は認められておらず、既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査（使用成績調査）においても 1/595 例と少数例であったことから、MG 患者に特徴的な事象とは考えていないことを説明した。

表 0601 試験（5.3.5.1-1）及びループス腎炎第Ⅲ相二重盲検比較試験（LN02 試験）における有害事象

	0601 試験		ループス腎炎	
	本剤群（40 例）	プラセボ群（40 例）	本剤群（28 例）	プラセボ群（35 例）
全有害事象	97.5 (39)	95.0 (38)	96.4 (27)	97.1 (34)
鼻咽頭炎	37.5 (15)	35.0 (14)	35.7 (10)	37.1 (13)
白血球数増加	17.5 (7)	10.0 (4)	14.3 (4)	5.7 (2)
尿中ブドウ糖陽性	15.0 (6)	12.5 (5)	10.7 (3)	0.0 (0)
血中トリグリセリド増加	15.0 (6)	2.5 (1)	10.7 (3)	17.1 (6)
筋痙縮・筋痙攣 ^{a)}	12.5 (5)	0.0 (0)	7.1 (2)	2.9 (1)
不眠症	12.5 (5)	7.5 (3)	0.0 (0)	5.7 (2)
上気道の炎症	12.5 (5)	7.5 (3)	7.1 (2)	2.9 (1)
グリコヘモグロビン増加	10.0 (4)	2.5 (1)	7.1 (2)	2.9 (1)
下痢	10.0 (4)	10.0 (4)	3.6 (1)	5.7 (2)
頭痛	10.0 (4)	15.0 (6)	14.3 (4)	20.0 (7)

発現率（発現例数）

a) 0601 試験では「筋痙縮」、ループス腎炎では「筋痙攣」で集計。

機構は、MG 患者に本剤 3 mg/日を投与したときに、安全性上特に大きな問題となる事象が発現する可能性は低いと考えるが、MG 患者における安全性プロファイルについては製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

3) 本剤の耐糖能、腎機能及び脂質代謝に及ぼす影響について

機構は、MG 患者における本剤の耐糖能、腎機能及び脂質代謝に対する影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、0601 試験（5.3.5.1-1）及び 0602 試験（5.3.5.2-1.1）における耐糖能異常、腎障害及び脂質代謝異常に関する有害事象の発現率は下表のとおりであり、0601 試験（5.3.5.1-1）においてはプラセボ群より本剤群で発現率が高かった事象が認められたが、いずれも軽度であり安全性上特に問題となるものではなかったことを説明した。また申請者は、0602 試験（5.3.5.2-1.1）について、認められた事象はいずれも軽度であり、安全性上特に問題となるものではないと考えられたことを併せて説明した。

表 0601 試験及び 0602 試験における耐糖能異常、腎障害及び脂質代謝異常に関する有害事象発現率

	0601 試験		0602 試験
	プラセボ群（40 例）	本剤群（40 例）	本剤群（10 例）
耐糖能異常 ^{a)}	17.5 % (7)	22.5 % (9)	30.0 % (3)
腎障害 ^{b)}	22.5 % (9)	27.5 % (11)	20.0 % (2)
脂質代謝異常 ^{c)}	5.0 % (2)	17.5 % (7)	10.0 % (1)

発現率（発現例数）

a) 血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、グリコヘモグロビン増加、耐糖能障害、高血糖、腎性糖尿

b) β_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、血中尿素増加、尿中ブドウ糖陽性、尿路結石、腎結石症、頻尿、腎嚢胞、腎性糖尿、尿失禁

c) 血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、高トリグリセリド血症、高脂血症

また申請者は、0601 試験 (5.3.5.1-1) における糖代謝、腎機能、脂質代謝パラメータについて、本剤群及びプラセボ群で投与前後における変動を検討した結果、プラセボ群と比較して大きな差異は認められず、0602 試験 (5.3.5.2-1.1) では、症例数が少なく評価は困難であるが、これらのパラメータについて 0601 試験 (5.3.5.1-1) の本剤群と異なる傾向は認められなかったことを説明し、本申請の対象である MG 患者に、本剤 3 mg/日を投与した際の耐糖能、腎機能及び脂質代謝に及ぼす本剤の影響は、軽度又はほとんどないと考えていることを説明した。さらに申請者は 0601 試験 (5.3.5.1-1)、0602 試験 (5.3.5.2-1.1) 及び 0603 試験 (5.3.5.2-2) において本剤を 1 回以上投与された症例における耐糖能異常、腎障害及び脂質代謝異常に関連する有害事象の時期別の発現率は下表のとおりであり、本剤を長期投与することによりこれらの事象の発現率が上昇する傾向は認められず、重症度についてもほとんどが軽度であったことを説明した。

表 時期別の有害事象発現率

時期 (週)	評価例数	耐糖能異常	腎障害	脂質代謝異常
～4	81	7.4 % (6)	6.2 % (5)	3.7 % (3)
4～7	79	1.3 % (1)	2.5 % (2)	3.8 % (3)
8～11	76	3.9 % (3)	3.9 % (3)	2.6 % (2)
12～15	76	3.9 % (3)	5.3 % (4)	1.3 % (1)
16～19	75	1.3 % (1)	4.0 % (3)	2.7 % (2)
20～23	75	1.3 % (1)	1.3 % (1)	2.7 % (2)
24～27	75	1.3 % (1)	2.7 % (2)	1.3 % (1)
28～31	40	5.0 % (2)	10.0 % (4)	5.0 % (2)
32～35	38	0.0 % (0)	2.6 % (1)	0.0 % (0)
36～39	38	0.0 % (0)	0.0 % (0)	0.0 % (0)
40～43	38	2.6 % (1)	2.6 % (1)	0.0 % (0)
44～47	38	2.6 % (1)	2.6 % (1)	5.3 % (2)
48～51	38	0.0 % (0)	2.6 % (1)	0.0 % (0)
52～	38	2.6 % (1)	5.3 % (2)	5.3 % (2)

発現率 (例数)

機構は、本申請の対象である MG 患者に、本剤 3 mg/日を投与した際の糖代謝、腎機能及び脂質代謝に及ぼす影響は、特に大きくないと考えるが、本剤は長期にわたり投与されることが想定されることから、本剤を長期間投与した際の安全性については製造販売後調査において検討が必要と考える。

4) 本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについて

機構は、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本申請に際し実施した 0601 試験 (5.3.5.1-1)、0602 試験 (5.3.5.2-1.1) 及び 0603 試験 (5.3.5.2-2) において、悪性腫瘍の報告は認められていないが、既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査 (使用成績調査及び長期特別調査)、自発報告及び学会・文献報告において、悪性腫瘍発現に関する報告が 14 例に認められていることを説明した。また申請者は、本邦での MG 患者数は 15000～20000 人程度と推定されており (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 免疫性神経疾患に関する調査研究, 平成 19 年度 総括・分担研究報告書, 139-143 & 274, 2008)、そのうち本剤の使用率は 13.4 % と報告されている (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 免疫性神経疾患に関する調査研究, 平成 17 年度 総括・分担研究報告書, 156-157 & 256, 2006) ことを踏まえると、MG 患者における本剤の使用患者数は 2000～2700 人程度と推定されることを説明した。その上で申請者は、仮に悪性腫瘍が報告されている 14 例が、本剤を投与されている MG 患者における全ての悪性腫瘍発現例とした場合、MG 患者における本剤投与時の悪性腫瘍発現率は 0.52～0.70 % となり、日本人全体の 1 年間の推定がん罹患率 (0.45 %: 国立がんセンター・がん情報サービス, がんの統計'07, http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2007_jp.html) よりも MG 患者で高値を示したが、データの集計期間が異なること及び MG 患者の年齢構成が高齢層に偏在しており、同年齢層の一般的ながん罹患率が

若年層よりも高いことを踏まえると、MG 患者に対し本剤を投与することによる悪性腫瘍の発現は、一般の日本人推定がん罹患率を逸脱するものではないと考えていることを説明した。

機構は、MG 患者では胸腺腫を合併する症例が多く認められることから、胸腺腫に対する本剤の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MG は胸腺異常と関連があり、20～30 %の患者で胸腺腫が認められることが報告されており（日本神経治療学会、*重症筋無力症 (Myasthenia gravis: MG) の治療ガイドライン*, http://www.jsnt.gr.jp/guideline/meneki_2.pdf, 2002、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）免疫性神経疾患に関する調査研究、平成19年度 総括・分担研究報告書, 139-143 & 274, 2008）、胸腺腫を合併するMG 患者では胸腺摘除が最優先に検討されるが、胸腺摘除前に症状コントロールを目的にステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤が投与されることも多く、ステロイド剤で効果不十分な場合や副作用等によりステロイド剤が投与できない場合に、本剤が投与される可能性があることを説明した。その上で申請者は、本剤の胸腺腫に対する影響は検討されておらず、腫瘍の増大・悪化を助長する可能性も否定できないことから、胸腺腫を合併するMG 患者では他の治療法の実施も考慮した上で、慎重に判断することが必要と考えるが、製造販売後調査において、胸腺腫を合併するが非摘除であったMG 患者5例（使用成績調査4例、長期特別調査1例）に対し本剤を投与しており、これらの患者で特に問題となる所見は認められていないことから、現段階で特別な注意喚起を行う必要性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤は免疫抑制剤であり、本剤投与により悪性腫瘍が発現する可能性は否定できないこと、MG 患者では胸腺腫の合併が多いことを踏まえると、胸腺腫を合併する患者では、胸腺摘除術等の他の治療法を考慮した上で、本剤の投与を慎重に判断することが必要と考えるが、具体的な注意喚起の方法については、専門協議での検討を踏まえ判断したいと考える。

5) 本剤の高齢者における安全性について

機構は、高齢のMG 患者が増加しているとの報告があることから（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）免疫性神経疾患に関する調査研究、平成19年度 総括・分担研究報告書, 139-143 & 274, 2008、Matsuda M et al, *Intern Med*, 44: 572-577, 2005、Flachenecker P, *J Neurol*, 253 Supple 5: V2-8, 2006）、本剤のMG 患者における年齢別の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: 0601 試験、5.3.5.2-1.1: 0602 試験及び5.3.5.2-2: 0603 試験）においては、65歳以上の高齢者は治験の対象患者から除外されており、これらの試験において本剤を1回以上投与された患者における有害事象発現率は、50歳未満で98.0%（48/49例）、50歳以上では93.8%（30/32例）であり、両群で大きな差異は認められず、「耳および迷路障害」、「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象が50歳以上の患者で多く認められたが（耳および迷路障害: 50歳以上15.6%（5/32例）及び50歳未満4.1%（2/49例）、眼障害: 50歳以上21.9%（7/32例）及び50歳未満6.1%（3/49例）、皮膚および皮下組織障害: 50歳以上40.6%（13/32例）及び50歳未満18.4%（9/49例））、ほとんどが軽度の事象であり、安全性上大きな問題とならないと考えることを説明した。また申請者は、本剤の投与最終時の血中薬物濃度（平均値 ± 標準偏差）は、50歳以上で 4.50 ± 2.97 ng/mL、50歳未満で 3.63 ± 1.81 ng/mLと50歳以上の患者で高値を示したが、いずれも5 ng/mL以下と低濃度であり、有害事象発現率との関連を示唆するものではないと考えることを説明した。

さらに申請者は、既承認MGの承認後に実施した製造販売後調査において、年齢（65歳）で層別した有害事象発現率は下表のとおりであり、使用成績調査では、65歳未満と比べて65歳以上での有害

事象発現率及び重篤な有害事象の発現率はいずれも高かったこと、長期特別調査では、有害事象全体の発現率は同程度であったが、重篤な有害事象の発現頻度は65歳以上で高かったこと、発現した有害事象は両患者集団で類似していたことを説明した。また申請者は、製造販売後調査における本剤の血中濃度は下表のとおりであり、65歳以上の群で高値を示したものの、いずれも4~6 ng/mL 付近の値であり、本剤の血中濃度の差異と有害事象発現率の年齢による差異との関連は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、高齢者については、現行の添付文書において「慎重投与」に設定されており、「高齢者への投与」の項においても注意喚起を行っていることを説明し、本申請の対象であるMG患者においても、患者の状態を観察しながら慎重に投与することで、高齢者においても本剤を安全に使用できると考えていることを説明した。

表 製造販売後調査における年齢別有害事象発現率

	年齢	例数	有害事象		血中濃度 ^{a)} (ng/mL)
			すべて	重篤	
使用成績調査	65歳未満	440	43.9% (193)	6.1% (27)	4.46 ± 2.73
	65歳以上	155	54.2% (84)	18.7% (29)	5.73 ± 3.03
長期特別調査	65歳未満	119	67.2% (80)	15.1% (18)	4.84 ± 2.49
	65歳以上	33	63.6% (21)	30.3% (10)	5.30 ± 3.40

発現率 (例数) a) 平均値 ± 標準偏差

機構は、提出された臨床試験成績及び製造販売後調査の結果から、本剤を高齢者に投与したときの有害事象の発現頻度及び重症度は高くなる傾向が認められていることから、高齢者に本剤を投与する際には、本剤投与によるリスクとベネフィットを勘案した上で、臨床症状を注意深く観察しながら慎重に投与する必要があると考える。なお、高齢者における安全性については製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(4) 用法・用量並びに本剤の血中濃度と有効性及び安全性の関係について

機構は、申請用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本申請にあたり実施した国内臨床試験（5.3.5.1-1: 0601 試験及び5.3.5.2-1.1: 0602 試験）の治験実施計画書の立案時に、MG は希少疾病であり、患者数が少ないことから用量設定試験の実施は困難と判断したこと、既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査において、既承認 MG 以外のMG患者においても、本剤3 mg/日を投与した際の安全性及び有効性に問題がないことが確認できたことから、国内臨床試験（5.3.5.1-1: 0601 試験及び5.3.5.2-1.1: 0602 試験）における用法・用量を3 mg/日と設定したことを説明した。その上で申請者は、これらの試験において本剤の有効性が示唆され、安全性が確認されたことから、本申請における用法・用量を、既承認MGの場合と同様に3 mg/日と設定することが妥当と考えることを説明した。

機構は、本剤の血中濃度と有効性及び安全性との関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ステロイド非抵抗性MG患者を対象とした0601 試験（5.3.5.1-1）において、ステロイドの減量効果と本剤の血中濃度²⁾との関連を検討した結果、血中濃度が低い集団と比較して高い集団でステロイドの減量効果が高い傾向が認められたが、バラツキが大きくその関連性は明確ではなかったこと、ステロイド抵抗性で胸腺非摘除のMG患者を対象とした0602 試験（5.3.5.2-1.1）では、血中濃度が低値を示した集団においても合計QMGスコアの減少が認められていること、さらに第Ⅲ相継続投与試験（0603 試験: 5.3.5.2-2）においては、低濃度群及び高濃度群でステロイド平均投与量及び合計QMGスコアの変化量に差異は認められなかったことから、本剤の血中濃度と有効性に明確な関連は認められないと考えていることを説明した。

表 各臨床試験における血中タクロリムス濃度 (5 ng/mL による層別) と有効性評価項目の結果

評価項目		評価時期	低濃度群 ^{a)}		高濃度群 ^{b)}	
			平均値	変化量	平均値	変化量
0601 試験	ステロイド平均投 与量 (mg/日)	投与開始時	13.71 ± 4.05 (28)		14.25 ± 4.09 (10)	
		投与終了前 12 週間	5.57 ± 4.34 (28)	-8.13 ± 4.42 (28)	3.59 ± 3.05 (10)	-10.66 ± 1.83 (10)
		最終時	4.51 ± 4.34 (28)	-9.19 ± 4.98 (28)	2.24 ± 3.15 (10)	-12.01 ± 2.86 (10)
0602 試験	合計 QMG スコア	投与開始時	12.7 ± 6.1 (7)		13.5 ± 0.7 (2)	
		最終時	9.4 ± 6.7 (7)	-3.3 ± 2.1 (7)	11.0 ± 2.8 (2)	-2.5 ± 2.1 (2)
0603 試験	ステロイド平均投 与量 (mg/日)	投与開始時	5.60 ± 6.50 (42)		6.65 ± 7.88 (22)	
		最終時	3.64 ± 3.95 (42)	-1.95 ± 3.56 (42)	4.80 ± 5.37 (22)	-1.85 ± 3.44 (22)
	合計 QMG スコア	投与開始時	5.8 ± 5.5 (42)		5.7 ± 3.8 (22)	
		最終時	5.9 ± 5.0 (41)	0.0 ± 2.4 (41)	5.3 ± 4.1 (22)	-0.4 ± 2.4 (22)

平均値 ± 標準偏差

a) 各試験における血中タクロリムス濃度が 5 ng/mL 未満の集団

b) 各試験における血中タクロリムス濃度が 5 ng/mL 以上の集団

さらに申請者は、既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査において、本剤の血中濃度が測定された症例における血中濃度と有効性の関連は下表のとおりであり、ほとんどの症例で 10 ng/mL 未満であったことから、血中濃度と有効性の関連性を評価することは困難であるが、いずれの集団においても全般改善度及び QOL の改善傾向及びステロイドの減量効果が認められており、本剤の血中濃度と有効性に明確な関連性は認められなかったことを説明した。

表 血中濃度別の製造販売後調査における有効性評価項目の結果

血中濃度 (ng/mL)		5 未満	5 以上 10 未満	10 以上 15 未満	15 以上 20 未満	
使用成績 調査	有効率 ^{a)}	77.7 % (202/260)	82.4 % (145/176)	93.8 % (15/16)	50.0 % (1/2)	
	QOL 改善率 ^{b)}	66.3 % (173/261)	73.1 % (128/175)	75.0 % (12/16)	50.0 % (1/2)	
	ステロイド 投与量 (mg)	開始時	19.8 ± 16.5 (234)	21.0 ± 17.8 (162)	27.6 ± 22.7 (13)	25.0 ± 7.1 (2)
		16 週後 ^{c)}	17.0 ± 12.2 (216)	16.8 ± 12.5 (158)	16.8 ± 13.1 (13)	9.9 ± 14.0 (2)
長期特別 調査	有効率 ^{a)}	84.4 % (65/77)	84.6 % (44/52)	60.0 % (3/5)	-	
	QOL 改善率 ^{b)}	71.8 % (56/78)	69.2 % (36/52)	60.0 % (3/5)	-	
	ステロイド 投与量 (mg)	開始時	13.2 ± 10.8 (78)	13.6 ± 10.8 (52)	15.2 ± 9.5 (5)	-
		2 年後	8.1 ± 7.5 (57)	7.0 ± 5.9 (40)	1.7 ± 2.9 (3)	-

平均値 ± 標準偏差 (例数/評価例数)

a) 最終評価時点での全般改善度 (著効、有効、やや有効、無効、悪化) のうち、「やや有効」以上の割合

b) 最終評価時の QOL (良くなった、少し良くなった、変わらない、悪くなった) のうち、「少し良くなった」以上の割合

c) 16 週後又は中止時

また申請者は、本剤の血中濃度²⁾ と有害事象発現率との関係を国内臨床試験の併合データ (5.3.5.1-1: 0601 試験、5.3.5.2-1.1: 0602 試験及び 5.3.5.2-2: 0603 試験) に基づき検討したところ、5 ng/mL 未満群で 98.0 % (49/50 例)、5 以上 10 ng/mL 未満群で 95.7 % (22/23 例) 及び 10 以上 15 ng/mL 未満群で 100.0 % (2/2 例) であり、10 以上 15 ng/mL 未満群の症例数が少なく、血中濃度と安全性の関係を考察することは困難であるが、血中濃度が高くなるほど発現率の増加及び重症度が高くなる傾向は認められなかったこと、既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査における血中濃度と有害事象発現率は下表のとおりであり、10 ng/mL 以上の血中濃度の集団では 10 ng/mL 未満の集団と比較して有害事象発現率が高かったが、10 ng/mL 以上の血中濃度を示した患者の症例数が少なく、関連性を評価することは困難と考えることを説明した。

表 血中濃度と製造販売後調査における有害事象発現率

血中濃度 (ng/mL)		5 未満	5 以上 10 未満	10 以上 15 未満	15 以上 20 未満	
使用成績 調査	例数	280	186	16	2	
	有害事象	すべて	41.4 % (116)	50.5 % (94)	68.8 % (11)	100.0 % (2)
		重篤	6.4 % (18)	11.3 % (21)	18.8 % (3)	0.0 % (0)
長期特別 調査	例数	78	52	5	0	
	有害事象	すべて	65.4 % (51)	71.2 % (37)	40.0 % (2)	-
		重篤	16.7 % (13)	23.1 % (12)	40.0 % (2)	-

発現率 (例数)

以上を踏まえ申請者は、申請用量である 3 mg/日を MG 患者に投与したとき、安全性上特に大きな問題が生じる可能性は低いと考えられるが、既承認 MG に本剤を投与する場合と同様に、本申請効能・効果における MG 患者に対しても、安全性に十分配慮して本剤を投与することが重要であり、本剤投与により十分な効果が得られた場合には、漫然と使用するのではなく、徐々に減量を試みるのが安全性上望ましいと考えられることから、現在の添付文書に記載している注意喚起と同様に、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、「重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 ヶ月間は 1 ヶ月に 1 度、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい」旨を記載することが適切と考えることを説明した。

機構は、MG は希少疾病であり、厳密な用量設定試験を実施することは困難と考えられること、既承認 MG での用量と同じ 3 mg/日で実施された臨床試験成績及び既承認 MG の承認後に実施された製造販売後調査の結果から、既承認 MG 以外の MG 患者に対する本剤の用量を 3 mg/日とするとともに、添付文書において現在と同一の注意喚起を行うことに特に大きな問題はないと考えるが、本剤の血中濃度と有効性及び安全性との関係については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

(5) 眼筋型 MG 患者に対する本剤の有効性及び安全性について

機構は、MG における眼筋型 MG 患者⁵⁾の割合について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外では、MG 患者の約 50%が眼筋型として発症するが、その 50~70%が全身型に移行し、発症から一貫して眼筋症状のみを呈する症例は MG 全体の約 15%と報告されていること (Drachman DB, *N Eng J Med*, 330: 1797-1810, 1994, Evoli A et al, *Neuromuscul Disord*, 11: 208-216, 2001)、国内の疫学調査 (厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 免疫性神経疾患に関する調査研究, 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 139-143 & 274, 2008、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 免疫性神経疾患に関する調査研究, 平成 17 年度総括・分担研究報告書, 156-157 & 256, 2006、厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 62 年度報告書, 227-245, 1988、川口直樹ら, *神経内科*, 59: 221-225, 2003) では、調査時点において、眼筋症状のみを呈する症例を眼筋型 MG 患者として取り扱っていると考えられ、MG 患者全体の 30~40%が該当すると報告されていることを説明した。

機構は、全身型 MG 及び眼筋型 MG の病因について比較した上で、眼筋型 MG 患者に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MG の治療ガイドラインや公表文献等において、全身型 MG と比較して眼筋型 MG では抗 AChR 抗体の陽性率が低いことが報告されているが (日本神経治療学会, *重症筋無力症 (Myasthenia gravis: MG) 治療ガイドライン*, http://www.jsnt.gr.jp/guideline/meneki_2.pdf、日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン, *神経治療*, 20: 481-501, 2003、Evoli A et al, *Neuromuscul Disord*, 11: 208-216, 2001)、眼筋型 MG 患者では抗 MuSK 抗体が陽性となることはほとんどなく、検出限界未満の抗 AChR 抗体によって症状が引き起こされるとの報告 (本村政勝ら, *医薬ジャーナル*, 44: 694-699, 2008) や、眼筋型 MG は MG の軽症サブタイプであるとする報告 (Agius MA, *Arch Neurol*, 57: 750-751, 2000) があることを踏まえると、眼筋型 MG の主な病因は全身型と同様に抗 AChR 抗体であ

⁵⁾ 複視や眼瞼下垂等の眼症状のみを呈する MG 患者。

り、眼筋型 MG と全身型 MG は異なる病態ではなく、MG の重症度による症状の相違と考えられ、実際に MG の初発症状として眼障害は 3/4 以上と報告されていること（越智一秀ら, *Clinical Neuroscience*, 26: 976-978, 2008）を説明し、本剤は、IL-2 等のサイトカイン産生抑制に基づく細胞性免疫抑制作用並びにヘルパー T 細胞の活性化抑制作用に基づく抗 AChR 抗体等の抗体産生抑制作用により、MG に有効性を示すと考えられていることから、本剤は全身型、眼筋型の区別なく MG に対し有効性を示すと考えることを説明した。

機構は、本申請にあたり実施した臨床試験及び既承認 MG の承認後に実施された製造販売後調査における眼筋型 MG 患者での本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験において、全身型と眼筋型の区別はしておらず、厳密な意味で MG の病型情報を収集していなかったことを説明した上で、0601 試験（5.3.5.1-1）における本剤投与開始時までの全身症状⁶⁾の有無別のステロイド平均投与量の推移は下表のとおりであり、全身症状の有無にかかわらず本剤によるステロイド減量効果が認められたこと、0602 試験（5.3.5.2-1.1）においては、全身症状が認められなかった患者は 2 例のみであり、合計 QMG スコアは 1 例で顕著な改善が認められたが、1 例では不変であったことを説明した。

表 0601 試験（5.3.5.1-1）における全身症状の有無別のステロイド平均投与量

全身症状		なし		あり	
		プラセボ群 (10 例)	本剤群 (11 例)	プラセボ群 (30 例)	本剤群 (29 例)
ステロイド 平均投与量 (mg/日)	投与開始時	12.50 ± 3.73	13.18 ± 4.20	14.33 ± 3.42	14.01 ± 3.92
	投与終了前 12 週間	4.08 ± 3.13	4.22 ± 3.48	7.32 ± 5.14	5.18 ± 4.26
	最終時	5.52 ± 6.42	3.30 ± 3.50	7.80 ± 7.61	4.01 ± 4.30

平均値 ± 標準偏差

また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: 0601 試験、5.3.5.2-1.1: 0602 試験及び 5.3.5.2-2: 0603 試験）において、本剤を 1 回以上投与された患者における全身症状の有無別の有害事象の発現率は、全身症状ありで 98.3 %（58/59 例）、全身症状なしで 90.9 %（20/22 例）であり、発現した事象及びその重症度に異なる傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査では、医師により眼筋型 MG と報告されている患者は 1 例のみであり、MG の病型による有効性及び安全性への影響を検討することは困難であったことを併せて説明した。

機構は、本申請に際し、申請効能・効果を「重症筋無力症」とし、眼筋型 MG を本剤の効能・効果に含めることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、眼筋型 MG の多くはステロイド非抵抗性と報告されているが、症状維持のために長期のステロイド治療が必要となる患者が存在し、眼筋型 MG 患者におけるステロイドの最小有効用量はプレドニゾロン換算で 10～50 mg/隔日とされていることから（日本神経治療学会, *重症筋無力症 (Myasthenia gravis: MG) 治療ガイドライン*, http://www.jsnt.gr.jp/guideline/meneki_2.pdf、日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン, *神経治療*, 20: 481-501, 2003）、全身型 MG 患者と同様に、眼筋型 MG 患者においても症状の安定を保ちながらステロイドの減量を行うことに意義があると考えられること、ステロイド抵抗性の眼筋型 MG では、既承認 MG に準じてステロイド剤以外の免疫抑制剤の併用を考慮するとの報告（吉川弘明, *神経眼科*, 22: 336-346, 2005）もあることを説

⁶⁾ 以下の条件をすべて満たす症例を眼症状のみを有する患者（全身症状がなかった症例）と定義した。

- ・発症時における MGFA Clinical Classification が Class I
- ・投与開始時における MG-ADL スコアについて、「複視」「眼瞼下垂」を除く全てのスコアが Grade 0（「複視」「眼瞼下垂」のスコアは問わない）

明し、国内臨床試験においても全身症状の有無により本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたことから、本剤の効能・効果として、眼筋型を含めた「重症筋無力症」とすることは妥当であると考えを説明した。

機構は、本申請に際し実施した国内臨床試験において、厳密な眼筋型 MG の区別は行われていないものの、全身症状を有しない MG 患者における有効性及び安全性が、それ以外の患者における有効性及び安全性と大きく異なる傾向は認められていないことを踏まえると、本剤の効能・効果を「重症筋無力症」と設定することに特に大きな問題はないと考える。なお、MG の病型による本剤の安全性及び有効性の差異については、製造販売後調査においてさらに検討することが必要と考える。

(6) ステロイド未治療例における本剤の有効性及び安全性について

機構は、国内臨床試験では、ステロイド治療歴のある患者を対象としているが、本剤をステロイド治療歴のない患者に使用した場合の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MG初発例の治療は、患者背景、胸腺腫の有無、症状等を考慮した上で、胸腺摘除術、抗コリンエステラーゼ剤、ステロイド剤の単独治療又はそれらを組み合わせた治療を行うこととされているが（日本神経治療学会、*重症筋無力症 (Myasthenia gravis: MG) 治療ガイドライン*, http://www.jsnt.gr.jp/guideline/meneki_2.pdf、日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン、*神経治療*, 20: 481-501, 2003)、ステロイド投与による初期増悪や大量投与による副作用が問題となる患者が存在することを説明し、ステロイド剤を含む免疫抑制剤の治療歴がないMG患者で既存療法⁷⁾と本剤を併用した場合、既存療法単独群と比較して症状の安定までに要する時間が短く、観察期間中のステロイドパルス療法/免疫吸着療法の実施回数が少なかったとの報告（Nagane Y et al, *Eur Neurol*, 53: 146-150, 2005）等があり、安全性についても臨床上問題となるような副作用の発現は報告されていないことを説明した。また申請者は、既承認MGの承認後に実施した製造販売後調査において、ステロイド未治療例⁸⁾における有効性は下表のとおりであり、有効率72.8～81.3%、QOL改善率は66.3～75.0%であり、製造販売後調査全体での成績と同程度であったこと、安全性についても、ステロイド未治療例における有害事象発現率は使用成績調査で35.3%（30/85例）、長期特別調査で75.0%（12/16例）であり、製造販売後調査全体での有害事象発現率（使用成績調査46.5%（276/594例）、長期特別調査66.4%（101/152例））と大きな差異はなく、事象及び重症度についても類似していたことを説明した。

表 製造販売後調査におけるステロイド未治療例での有効性評価項目

		ステロイド未治療例	全体
使用成績調査	有効率 ^{a)}	72.8% (59/81例)	79.5% (441/555例)
	QOL改善率 ^{b)}	66.3% (53/80例)	68.1% (378/555例)
長期特別調査	有効率 ^{a)}	81.3% (13/16例)	81.5% (123/151例)
	QOL改善率 ^{b)}	75.0% (12/16例)	67.8% (103/152例)

a) 最終評価時点での全般改善度（著効、有効、やや有効、無効、悪化）のうち、「やや有効」以上の割合

b) 最終評価時のQOL（良くなった、少し良くなった、変わらない、悪くなった）のうち、「少し良くなった」以上の割合

以上を踏まえ申請者は、ステロイド剤の投与による副作用のリスクが高い患者や、早期に症状の安定が求められる場合には、ステロイド未治療であっても本剤の投与対象となる可能性は考えられ、既承認MGの承認後に実施した製造販売後調査の成績等を踏まえると、これらの患者における本剤の有

⁷⁾ ステロイドの投与又は必要に応じた胸腺摘出術の施行。

⁸⁾ 使用成績調査では、本剤投与開始前4週間及び本剤投与中（16週間）にステロイドを使用しなかった症例。

長期特別調査では、本剤投与開始前2年間及び本剤投与中（2年間）にステロイドを使用しなかった症例。

効性及び安全性が示唆されるものの、これまでに実施された国内臨床試験では、ステロイド未治療例の有効性及び安全性を考察できる試験成績は得られていないことから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において「重症筋無力症では、本剤のステロイド未治療例における有効性は確立していない（使用経験はない。）」と記載することが適切と判断したことを説明した。

機構は、これまでに実施された国内臨床試験において、ステロイド未治療例における本剤の有効性及び安全性は検討されておらず、本剤のステロイド未治療例に対する有効性及び安全性は、現段階では明確になっていないことを踏まえると、この事実を添付文書上で記載する必要があると考えるが、具体的な添付文書上での記載については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたいと考える。

（7）申請剤形について

機構は、本申請に際し実施された国内臨床試験（5.3.5.1-1: 0601 試験、5.3.5.2-1.1: 0602 試験及び5.3.5.2-2: 0603 試験）において、カプセル剤のみが用いられているが、カプセル剤と顆粒剤については生物学的同等性が成立していないにもかかわらず、顆粒剤についてもカプセル剤と同一の効能・効果及び用法・用量とすることの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認 MG での申請時には、カプセル剤（0.5 mg、1.0 mg）を用いた臨床試験成績に基づき、2000 年 9 月にカプセル剤のみで承認を取得したが、その後顆粒剤が開発されたことを受け、MG 患者では嚥下障害が認められること、海外で実施された健康成人を対象とした生物学的同等性試験における C_{max} 及び AUC 比（顆粒剤/カプセル剤）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.229 [1.152, 1.311] 及び 1.164 [1.074, 1.262] であり、カプセル剤と比較して顆粒剤でやや高く、厳密な生物学的同等性が成立していないが、その差は臨床的に大きな影響を及ぼすものではないと考えられること、本剤は安全性の観点から血中濃度測定により投与量を調整することが推奨されており、顆粒剤においても同一の用法・用量で安全に使用できると考えたことから、2001 年 6 月に顆粒剤についても既承認 MG に対する承認を追加取得したことを説明した。その上で申請者は、既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査において、顆粒剤が投与された症例における血中濃度に関する情報が 6 例で得られており、顆粒剤が投与された患者における血中濃度（最小値～最大値）は 1.4～10.1 ng/mL であり、カプセル剤が投与された患者での血中濃度（0.0～22.0 ng/mL）及び本申請に際し実施した国内臨床試験（カプセル剤）での血中濃度（0.00～28.05 ng/mL）の範囲内であったことを説明した。また申請者は、顆粒剤が投与された患者において、有効性については 4 例で有効、2 例で無効であったが、症状の悪化は報告されていないこと、安全性については 5/6 例で有害事象が認められ、3 例（末梢冷感・味覚異常、グリコヘモグロビン増加、ほてり・高血糖各 1 例）については本剤との因果関係が否定されなかったものの、グリコヘモグロビン増加は重篤と判断されたが、本剤の投与継続中に軽快していること、その他の事象は軽度であり、本剤の休薬又は減量により回復又は軽快したことを説明した。さらに申請者は、本申請に際し実施した国内臨床試験及び既承認 MG の承認後に実施した製造販売後調査において、本剤 3 mg/日の投与では、血中濃度と有効性及び安全性に特に関連は見出せなかったことを説明し（「（4）用法・用量並びに本剤の血中濃度と有効性及び安全性の関係について」の項参照）、剤形により投与可能な MG 患者が異なることは、医療現場で混乱が生じる可能性もあることを踏まえると、本申請に際し実施された国内臨床試験ではカプセル剤のみが用いられているものの、既承認 MG の場合と同様に、血中濃度測定を実施することで投与量を調整することを注意喚起した上で、顆粒剤とカプセル剤の効能・効果及び用法・用量を同一とすることが適切であると考えていることを説明した。

機構は、本申請に際し実施された国内臨床試験において、有効性及び安全性が示された剤形はカプセル剤のみであるが、本剤は血中濃度を定期的に測定しながら投与する薬剤であり、顆粒剤の使用により安全性上特に大きな問題は認められていないことから、カプセル剤と同様に顆粒剤についても同一の効能・効果及び用法・用量を付与することに特に大きな問題はないと考える。なお、顆粒剤使用時及びカプセル剤と顆粒剤の切り替え時の有効性及び安全性並びに本剤の血中濃度の変動については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1: 0601 試験、5.3.5.2-1.1: 0602 試験、5.3.5.2-2: 0603 試験）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、一部の医療機関において治験実施計画書からの逸脱（症状が安定していない患者に対するステロイド剤増量の未実施）、原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載）が認められたが、特に大きな問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の重症筋無力症に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、胸腺腫を合併する患者及びステロイド未治療の患者に対する注意喚起については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断したいと考える。また、眼筋型 MG 患者、ステロイド未治療の MG 患者における本剤の有効性及び安全性、ステロイド抵抗性及び胸腺摘除の有無別の有効性及び安全性、本剤投与による胸腺腫等の悪性腫瘍に及ぼす影響、血中濃度と本剤の有効性及び安全性の関係については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 21 年 8 月 7 日作成

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）重症筋無力症における本剤の適正使用について

機構は、本剤の適正使用を推進するためには、本剤の単剤投与やステロイド未治療例に対する有効性及び安全性は明確になっていないこと、胸腺摘除を実施していない MG 患者では、定期的に胸腺腫の有無を確認する必要があること等を医師等に対し周知徹底することが重要と考えることから、医師等の医療従事者に対する教育資材の作成等、本剤の適正使用を推進するための方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、医師等の医療従事者に対し、胸腺摘除の有無及びステロイド抵抗性の有無を限定しない MG 患者に対する本剤投与の臨床的意義（本剤とステロイド剤の併用によるステロイド剤の減量等）、本剤の単剤使用やステロイド未治療例に対する有効性及び安全性は明確になっていないことから、投与する場合には十分な観察を行い慎重に投与すべきであること、投与前や投与中には、定期的に胸腺腫の有無を確認すべきであること等を記載した本剤の使用ガイダンスを作成し、広く配布することを説明した。また申請者は、MG の疾患概念、治療法（薬物治療、胸腺摘除術等）、本剤のリスク/ベネフィットを記載した患者指導用資材も作成し、患者への情報提供を行う予定であることを説明した。

機構は、以上について了承し、上記の対応を速やかに実施し、本剤に関する十分かつ適切な情報を医師等の医療関係者や患者に提供する必要があると考える。

（2）製造販売後調査について

機構は、MG 患者を対象として、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、150 例程度の症例について、最低 28 週間、最長 1 年間（可能な限り多くの症例で 1 年間）観察する長期特定使用成績調査を実施し、その中で患者集団（ステロイド抵抗性の有無及び胸腺摘除の有無）別、患者背景別、治療因子別の有効性及び安全性、本剤投与後のステロイド投与量の推移、胸腺腫、耐糖能、腎機能及び脂質代謝への影響、感染症及び悪性腫瘍の発現状況、剤型の相違による有効性及び安全性等について検討する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の MG 患者に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

（3）国内臨床試験（0602 試験及び 0603 試験）の最新状況について

機構は、第Ⅲ相非盲検非対照試験（5.3.5.2-1.1: 0602 試験）及び第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-2: 0603 試験）の最新の状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-1.1: 0602 試験及び 5.3.5.2-2: 0603 試験）の成績について、以下のとおり説明した。

1) 第Ⅲ相非盲検非対照試験（5.3.5.2-1.1: 0602 試験＜2006年4月～2009年2月＞）

総投与症例 11 例全例が有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である合計 QMG スコアの推移及びその変化量は下表のとおりであり、合計 QMG スコアは経時的に減少し、投与開始 16 週、28 週及び最終時で投与開始時と比較して有意な減少が認められた。

表 合計 QMG スコアの推移及び変化量

	例数	合計 QMG スコア	変化量	p 値 ^{a)}
投与開始時	11	13.7 ± 5.10		
4 週	11	13.3 ± 5.44	-0.5 ± 1.57	p=0.360
16 週	10	11.4 ± 6.55	-1.9 ± 2.02	p=0.016
28 週	10	10.6 ± 6.17	-2.7 ± 2.26	p=0.004
最終時	11	11.5 ± 6.50	-2.3 ± 2.57	p=0.015

平均値 ± 標準偏差

a) 対応のある t 検定

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 100 %（11/11 例）に認められたが、死亡例及びその他重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 63.6 %（7/11 例）に認められ、主な事象は下痢及び尿中ブドウ糖陽性各 2 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び体重）について、血圧上昇 1 例が認められ、因果関係は否定されていない。

心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

胸部 X 線検査について、心拡大 1 例（因果関係は否定されず）が認められたが、本剤投与中に回復した。

各測定時期における全血中タクロリムス濃度²⁾ は下表のとおりであり、20 ng/mL を超える血中濃度が測定された症例は認められなかった。

表 各投与時期ごとの全血中タクロリムス濃度 (ng/mL)

測定時期	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週
例数	5	7	8	9	6	6	6	7
血中濃度	3.89 ± 1.69	3.06 ± 1.35	3.76 ± 1.72	3.37 ± 1.25	2.79 ± 1.05	4.49 ± 2.43	3.91 ± 1.19	3.47 ± 1.44

平均値 ± 標準偏差

以上より申請者は、2006 年 4 月～2009 年 2 月までの有効性及び安全性の解析結果から、ステロイド抵抗性かつ胸腺非摘除の MG 患者における本剤の有効性が示唆され、安全性についても特に問題は無いと考えることを説明した。

2) 第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-2: 0603 試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

総投与症例 73 例（0601 試験からの移行例 64 例（プラセボ群 31 例及び本剤群 33 例）及び 0602 試験からの移行例 9 例）全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目である本試験の投与開始時から最終時までのステロイド平均投与量及び合計 QMG スコアの推移は下表のとおりであり、ステロイド平均投与量は投与期間に伴い経時的に減少し、最終投与時における合計 QMG スコアについては、投与開始時と比較して、0601 試験からの移行例ではほぼ同様であり、0602 試験からの移行例では、わずかな減少傾向が認められた。

表 評価時期別ステロイド平均投与量 (mg/日)

前試験 前治験薬	0601 試験		0602 試験
	プラセボ	本剤	本剤
投与開始時	6.93 ± 7.82 (31)	2.96 ± 3.37 (33)	14.89 ± 3.75 (9)
0～2 週	6.96 ± 7.85 (31)	2.96 ± 3.33 (33)	14.87 ± 3.78 (9)
2～4 週	6.44 ± 7.92 (29)	2.90 ± 3.21 (33)	14.09 ± 3.30 (9)
4～8 週	5.87 ± 6.99 (29)	2.75 ± 2.98 (32)	12.70 ± 3.19 (9)
8～12 週	5.40 ± 5.84 (28)	2.59 ± 3.05 (32)	11.71 ± 3.25 (9)
12～16 週	5.11 ± 5.37 (28)	2.35 ± 2.84 (32)	11.32 ± 3.18 (9)
16～20 週	5.23 ± 5.40 (27)	2.37 ± 2.96 (32)	10.51 ± 3.11 (9)
20～24 週	5.07 ± 5.32 (27)	2.26 ± 2.71 (32)	9.32 ± 3.36 (9)
24～28 週	5.05 ± 5.20 (27)	2.18 ± 2.59 (32)	8.47 ± 3.76 (9)
最終時(投与終了前4週間)	5.03 ± 5.14 (31)	2.13 ± 2.60 (33)	8.47 ± 3.76 (9)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

表 合計 QMG スコアの推移

前試験 前治験薬	0601 試験		0602 試験
	プラセボ	本剤	本剤
投与開始時	5.4 ± 4.24 (31)	4.7 ± 3.72 (33)	11.3 ± 7.33 (9)
16 週	4.8 ± 4.39 (28)	5.5 ± 4.25 (32)	10.8 ± 7.58 (9)
28 週	4.5 ± 3.89 (26)	4.9 ± 4.03 (32)	10.2 ± 6.78 (9)
最終投与時	5.0 ± 4.10 (30)	4.9 ± 3.97 (33)	10.2 ± 6.78 (9)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

有害事象（臨床検査値異常含む）は 90.4 %（66/73 例）に認められ、その内訳は 0601 試験からの移行例 89.1 %（57/64 例：プラセボ群 90.3 % <28/31 例>、本剤群 87.9 % <29/33 例>）及び 0602 試験からの移行例 100.0 %（9/9 例）であったが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、2 例（齲歯・歯周炎（0601 試験のプラセボ群からの移行例）及び挫傷・筋断裂（0601 試験の本剤群からの移行例）各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象は 63.0 %（46/73 例）に認められ、その内訳は 0601 試験からの移行例 64.1 %（41/64 例：プラセボ群 71.0 % <22/31 例>、本剤群 57.6 % <19/33 例>）及び 0602 試験からの移行例 55.6 %（5/9 例）であり、主な事象は鼻咽頭炎 19 例（0601 試験からの移行例：プラセボ群 9 例、本剤群 8 例及び 0602 試験からの移行例 2 例）、下痢 4 例（0601 試験からの移行例：プラセボ群 4 例、本剤群 0 例及び 0602 試験からの移行例 0 例）、胃腸炎 4 例（0601 試験からの移行例：プラセボ群 3 例、本剤群 1 例及び 0602 試験からの移行例 0 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び体重）、心電図検査及び胸部 X 線検査について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

各測定時期における全血中タクロリムス濃度²⁾ は下表のとおりであり、0601 試験からの移行例（プラセボ群）における 1 例で 20 ng/mL を超える血中濃度が測定されたが、本症例は治験薬を減量して本試験を終了し、安全性に特に問題は認められなかった。

表 全血中タクロリムス濃度 (ng/mL)

前試験 前治験薬	0601 試験		0602 試験
	プラセボ	本剤	本剤
2 週	5.43 ± 3.39 (23)	3.37 ± 2.02 (28)	3.07 ± 1.35 (6)
4 週	5.94 ± 5.62 (21)	3.52 ± 2.18 (26)	2.90 ± 1.16 (6)
8 週	4.51 ± 2.64 (20)	3.34 ± 1.95 (27)	3.16 ± 1.40 (5)
12 週	4.72 ± 2.40 (20)	3.18 ± 1.80 (23)	3.68 ± 1.77 (6)
16 週	5.40 ± 2.58 (17)	3.24 ± 2.10 (27)	4.00 ± 2.26 (6)
20 週	4.66 ± 2.85 (20)	3.22 ± 1.83 (26)	3.60 ± 1.73 (7)
24 週	5.37 ± 4.34 (17)	3.34 ± 2.33 (26)	3.69 ± 1.92 (7)
28 週	5.71 ± 3.63 (15)	3.23 ± 1.60 (24)	3.20 ± 1.26 (6)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

以上より申請者は、20 年 月～20 年 月までの有効性及び安全性の解析結果から、長期投与における有効性及び安全性に特に問題は無いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の長期投与時の有効性及び安全性については、製造販売後調査で引き続き検討が必要と考える。

(4) 添付文書における記載について

機構は、専門協議での検討を踏まえ、本剤投与により悪性腫瘍が発現する可能性があり、胸腺非摘除患者では、投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認することが必要であること、国内臨床試験成績からは本剤を単独で使用した場合や、ステロイド未治療例に対する有効性及び安全性は明確になっていないことを、添付文書の重要な基本的注意及び効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載するよう申請者に求め、申請者は了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤の重症筋無力症に関する適応を承認して差し支えないと判断する。再審査期間については、本申請は希少疾病用医薬品に該当するものの、重症筋無力症という既承認の疾患内における効能・効果の拡大であり、4年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

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
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）（ は、本審査中に別申請で追加承認）
（注：関節リウマチ、ループス腎炎及び難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）活動期潰瘍性大腸炎はプログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg のみ）
（下線部今回変更）

[用法・用量]

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。

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。

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0.05~0.15 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0.15 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0.06 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回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

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。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mg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3 mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3 mgを1日1回夕食後に経口投与する。

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0.025 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。（は、本審査中に別申請で追加承認）

（注：関節リウマチ、ループス腎炎及び難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）活動期潰瘍性大腸炎はプログラフカプセル0.5 mg、同カプセル1 mgのみ）

（下線部今回追加）