

再審査報告書

平成 24 年 5 月 22 日

医薬品医療機器総合機構

| | |
|-----------------|---|
| 販 売 名 | ① プログラフカプセル 0.5 mg ② プログラフカプセル 1 mg ③ プログラフ顆粒 0.2 mg ④ プログラフ顆粒 1 mg |
| 有 効 成 分 名 | タクロリムス水和物 |
| 申 請 者 名 | アステラス製薬株式会社 |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | ①②③④： 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症* ①②： 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） |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | ①②③④： 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少量で維持する。 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少量で維持する。 小腸移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。 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 |

| | |
|----------------------------|---|
| | <p>トラフ濃度が 20 ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p>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。</p> <p>関節リウマチの場合 通常、成人にはタクロリムスとして 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。</p> <p>ループス腎炎の場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。</p> <p>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。</p> |
| 承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 5 年 4 月 2 日【肝移植における拒絶反応の抑制】〈②〉 2. 平成 6 年 7 月 1 日【骨髄移植における移植片対宿主病の治療】〈②〉 3. 平成 8 年 4 月 16 日【腎移植における拒絶反応の抑制】〈①②〉 4. 平成 11 年 4 月 30 日【骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制】〈①②〉 5. 平成 12 年 9 月 22 日【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）】〈①②〉 6. 平成 13 年 6 月 20 日【心移植における拒絶反応の抑制】〈①②③④〉 7. 平成 15 年 1 月 31 日【肺移植における拒絶反応の抑制】〈①②③④〉 8. 平成 17 年 1 月 19 日【膵移植における拒絶反応の抑制】〈①②③④〉 9. 平成 17 年 4 月 11 日【関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）】〈①②〉 10. 平成 19 年 1 月 26 日【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）】〈①②〉 11. 平成 21 年 7 月 7 日：【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）】〈①②〉 12. 平成 21 年 10 月 16 日：【重症筋無力症】〈①②③④〉 13. 平成 23 年 7 月 26 日：【小腸移植における拒絶反応の抑制】〈①②③④〉 |
| 再審査期間 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 10 年〈②〉 残余期間〈①平成 8 年 4 月 16 日～平成 15 年 4 月 1 日、③④平成 13 年 1 月 12 日～平成 15 年 4 月 1 日〉 2. 10 年〈②〉 残余期間〈①平成 8 年 4 月 16 日～平成 16 年 6 月 30 日〉 3. 10 年〈①②〉 残余期間〈③④平成 13 年 1 月 12 日～平成 18 年 4 月 15 日〉 4. 2.の残余期間〈①②平成 11 年 4 月 30 日～平成 16 年 6 月 30 日、③④平成 13 年 1 月 12 日～平成 16 年 6 月 30 日〉 5. 10 年〈①②〉 残余期間〈③④平成 13 年 6 月 20 日～平成 22 年 9 月 21 日〉 6. 10 年〈①②③④〉 7. 6.の残余期間〈①②③④平成 15 年 1 月 31 日～平成 23 年 6 月 19 日〉 8. 6.の残余期間〈①②③④平成 17 年 1 月 19 日～平成 23 年 6 月 19 日〉 9. 4 年〈①②〉 10. 10 年〈①②〉 11. 4 年〈①②〉 12. 4 年〈①②③④〉 13. なし |
| 備考 | <p>*本再審査の対象となる効能・効果及び用法・用量は、以下のとおりである。</p> <p>承認の効能・効果： 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）</p> <p>承認の用法・用量： 全身型重症筋無力症の場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。</p> |

| | |
|--|---|
| | なお、以上の効能・効果は、一部変更承認取得により、平成 21 年 10 月 16 日付で「重症筋無力症」に変更された。 |
|--|---|

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査として、承認条件^{注)}に基づき、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（以下「本剤」という。）の全身型重症筋無力症に対する本剤の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び有効性の把握、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因の把握を目的とした調査が、1 症例あたりの観察期間を 16 週間とし、平成 12 年 9 月から平成 21 年 9 月までの期間に全例調査方式にて実施され、国内 178 施設から 714 例の症例が収集された。

特定使用成績調査として、承認条件^{注)}に基づき、本剤の全身型重症筋無力症に対する長期使用時の安全性、有効性等の情報収集を目的とした調査が、1 症例あたりの観察期間を 2 年間、調査予定症例数を 100 例とし、平成 12 年 9 月から平成 19 年 8 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 34 施設から 153 例の症例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

^{注)} 承認条件：本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査（有効性・安全性の長期的な評価を目的とする調査を含む）を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた本剤の薬物動態に関する情報を、適切な時期に使用上の注意等に反映するよう努めること。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 714 例から、安全性評価不能症例 14 例、重複症例 13 例の計 25 例（除外理由重複 2 例）を除外した 689 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象除外症例 25 例中、3 例に 11 件の有害事象が認められたが、3 例はいずれも重複症例であり、本剤投与後に発現した事象についてはすべて安全性解析対象症例における集計に含まれている。

本調査における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 29.2 %（201/689 例、396 件）であり、承認時までの試験における副作用発現率 57.9 %（11/19 例）を上回ることにはなかった。発現した器官別大分類別の主な副作用は、臨床検査 13.8 %（95 例）、代謝及び栄養障害 6.8 %（47 例）、胃腸障害 4.8 %（33 例）、感染症及び寄生虫症 3.5 %（24 例）であった。事象別の主な副作用は、リンパ球数減少 28 件、白血球数増加 20 件、下痢 17 件、糖尿病、高血糖及びグリコヘモグロビン増加各 13 件、血中尿素増加 12 件、耐糖能障害及び好中球数増加各 11 件、肝機能異常及び血中ブドウ糖増加各 9 件であり、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢（本剤投与開始時）、入院・外来の区分、体重、罹病期間、投与開始時日常生活活動度（ADL）スコア、本剤投与開始時の胸腺摘出の有無、胸腺摘出からの期間、胸腺組織像、胸腺腫の形態的分類、胸腺腫の組織学的分類、合併症の有無、既往歴の有無、前治療（有無、ステロイド剤の有無、パルス療法の有無、ステロイド剤 1 日投与量、抗コリンエステラーゼ剤の有無、血漿交換・血液浄化の有無、免疫抑制剤を含むその他薬剤・療法の有無）、本剤の 1 日

平均投与量、全血中濃度の平均、重症筋無力症に対する治療の併用薬剤・療法（有無、ステロイド剤の有無、パルス療法の有無、ステロイド剤1日投与量、抗コリンエステラーゼ剤の有無、血漿交換・血液浄化の有無、その他薬剤・療法の有無）、重症筋無力症に対する治療以外の併用薬剤・療法の有無について検討された。その結果、年齢、入院・外来の区分、合併症の有無、既往歴の有無、前治療のステロイド剤1日投与量、前治療の免疫抑制剤を含むその他薬剤・療法の有無、全血中濃度の平均、重症筋無力症に対する治療の併用薬剤・療法のステロイド剤の有無及びステロイド剤1日投与量、重症筋無力症に対する治療以外の併用薬剤・療法の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢（本剤投与開始時）別の副作用発現率は、「15歳以上20歳未満」33.3%（5/15例）、「20歳以上30歳未満」18.4%（7/38例）、「30歳以上40歳未満」26.7%（24/90例）、「40歳以上50歳未満」20.9%（23/110例）、「50歳以上65歳未満」28.7%（72/251例）、「65歳以上75歳未満」39.0%（46/118例）、「75歳以上」38.1%（24/63例）であり、15歳未満の4例において副作用は発現しなかった（高齢者の安全性については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項参照）。合併症の有無について、合併症「有」症例の副作用発現率は31.7%（173/546例）は、「無」症例の19.6%（28/143例）と比較して高かった。主な合併症の種類別に検討を行った結果、糖尿病（ステロイド糖尿病を含む）合併「有」症例の副作用発現率43.6%（61/140例）は、「無」症例の25.5%（140/549例）と比較して高く、糖尿病「有」症例では帯状疱疹、尿路感染、糖尿病、肝障害の副作用発現率が高かった。帯状疱疹及び尿路感染は、合併症の糖尿病による影響が考えられること、肝障害は高齢者で発現したことから年齢による影響が考えられること、糖尿病の悪化については既に「重大な副作用」の項で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考える。既往歴の有無について、既往歴「有」症例の副作用発現率35.8%（77/215例）は、「無」症例の26.2%（124/474例）と比較して高かった。既往歴「有」症例では「無」症例と比較して高齢者の割合が高かったことが要因と考えられた（65歳以上の割合：既往歴「有」42.3%（91/215例）、「無」19.0%（90/474例））。なお、既往歴ごとの症例数が少ないことから、既往歴の種類別の検討は行っていない。前治療及び併用薬剤・療法のステロイド剤1日投与量が多い症例並びに併用薬剤・療法のステロイド剤「有」症例で副作用発現率が高かったが、ステロイド剤の副作用として知られる感染症、糖尿病の発現率が高かったことが要因と考えられた。全血中濃度の平均値別の副作用発現率は、「5 ng/mL未満」20.1%（59/293例）、「5 ng/mL以上10 ng/mL未満」23.8%（43/181例）、「10 ng/mL以上15 ng/mL未満」63.2%（12/19例）、「15 ng/mL以上20 ng/mL未満」33.3%（1/3例）、「20 ng/mL以上」100.0%（1/1例）であり、全血中濃度の平均値が高い症例で発現率が高い傾向が認められた。移植領域の治験において20 ng/mL以上の血中トラフ濃度が持続した場合に、腎機能障害、中枢神経障害等の本剤に特徴的な有害事象の発現頻度が増加することが確認されているが、本調査における観察期間中の平均血中濃度は、95.5%（514/538例）の症例で10 ng/mL以下であったこと、「用法・用量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、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回、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。」と注意喚起していることから新たな対応は不要と考えるが、引き続き本剤の血中濃度を確認しながら本剤の投与量を調節する必要があると考える。また、本調査で得られた薬物動態に関する試験成績を「薬物動態」の「1. 血中濃度」の項に追記する予定である。その他の項目についても検討を行ったが、臨床的に問題となるような差は認められなかった。

以上より申請者は、使用成績調査に基づく本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えると説明した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 689 例から適応外使用症例 125 例（胸腺未摘出症例¹⁾ 125 例、眼筋型重症筋無力症症例¹⁾ 1 例、除外理由重複 1 例）、有効性再調査不能症例 1 例の計 126 例を除外した 563 例が有効性解析対象とされた。有効性の評価は、QOL スコア²⁾ の推移、ADL スコア³⁾ の推移、重症筋無力症の治療状況等に基づき医師が総合的に判断し、「著効、有効、やや有効、無効、悪化」の 5 段階で評価され、「著効」又は「有効」と判定された症例の割合が「有効率」とされた。有効率は 52.6 % (293/557 例、判定不能 6 例を除く) であった。また、本調査において ADL スコアが 1 以上改善した症例の割合は、54.9 % (287/523 例) であり、承認時までの試験における 42.1 % (8/19 例) を下回ることはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子と同一の項目について検討された。その結果、入院・外来の区分、罹病期間、投与開始時 ADL スコア、胸腺摘出からの期間、胸腺腫の形態的分類、前治療のパルス療法の有無、血漿交換・血液浄化の有無及びステロイド剤 1 日投与量における解析で有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

投与開始時 ADL スコア別の有効率は、「0」29.4 % (5/17 例)、「1」38.0 % (54/142 例)、「2」54.7 % (104/190 例)、「3」59.5 % (78/131 例)、「4」72.3 % (34/47 例)、「5」50.0 % (5/10 例)、「6」71.4 % (10/14 例) であり、投与開始時 ADL スコアが低い症例で有効率が低かった（不明 6 例を除く）。投与開始時 ADL スコアが低い（軽症）症例では、投与前後の ADL スコアの変化量が小さく、本剤の効果が ADL スコアの減少として現れなかった可能性が考えられた。また、入院・外来の区分、罹病期間、胸腺摘出からの期間、前治療のパルス療法の有無、血漿交換・血液浄化の有無及びステロイド剤 1 日投与量で有効率に有意差が認められた要因として、投与開始時 ADL スコアの偏りが考えられた。胸腺腫の形態的分類（胸腺組織像が胸腺腫を含む症例のみ）では、「浸潤性」の有効率 53.3 % (56/105 例) は、「非浸潤性」の 68.0 % (70/103 例) と比較し低かったが、有効性解析対象症例全体の有効率 52.6 % と同程度であり、臨床的に大きな問題とはならないと考える。

以上より申請者は、使用成績調査に基づく本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えると説明した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦症例は収集されなかった（長期使用患者の安全性及び有効性については「3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要」の項参照）。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 4 例、有効性解析対象症例として 1 例が収集された。年齢及び投与開始時の投与量は、1 歳 7 ヶ月の 1 例で 0.75 mg/日、6 歳 1 例及び 10 歳 2 例で 1.0 mg/日又

¹⁾ 胸腺未摘出症例及び眼筋型重症筋無力症症例については、平成 21 年 10 月 16 日に当該症例を含む「重症筋無力症」の適応を取得している。

²⁾ 1：良くなった、2：少し良くなった、3：変わらない、4：悪くなった

³⁾ 0：症状なし、1：症状はあるが日常生活、勤務、通学に支障なし、2：勤務、学校生活などが十分遂行できない（眼症状による場合も含む）、3：勤務、学校生活、外出などがほとんどできない、構音・嚥下障害もみられることがある、4：室内の移動、身の回りのことがかろうじて可能、構音・嚥下障害も強いことが多い、5：寝たきりもしくはいすに座ったままで歩行不能、6：常時もしくは時々人工呼吸器を装着

は 2.0 mg/日であり、全血中濃度を考慮し、用量調節が行われ、1.5～3.0 mg/日で維持されていた。いずれの症例においても、観察期間中に副作用は認められなかった。有効性解析対象症例 1 例は、「やや有効」と判定された。他の 3 例は「胸腺未摘出症例」による有効性解析除外症例であるが、いずれも「やや有効」以上と判定された。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 181 例、有効性解析対象症例として 124 例が収集された。高齢者の副作用発現率 38.7 % (70/181 例) は、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 26.0 % (131/504 例) よりも高かった。高齢者で発現した主な副作用は、血中尿素増加 7 件、リンパ球数減少、グリコヘモグロビン増加及び高血糖各 6 件、白血球数増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ブドウ糖増加及び肝機能異常各 5 件であり、成人と比較し肝障害、血中コレステロール増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加の発現率が有意に高かったが、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。高齢者では、非高齢者と比較し、合併症として肝機能障害又は腎機能障害「有」症例が多い傾向が認められ（肝機能障害「有」症例：高齢者 20.4 % (37/181 例)、非高齢者 14.5 % (73/504 例)、腎機能障害「有」症例：高齢者 17.7 % (32/181 例)、非高齢者 4.2 % (21/504 例)、生理機能が低下している症例が多いことが考えられるが、使用上の注意の「慎重投与」の項において「高齢者」を、「高齢者への投与」の項において「高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機構等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。」を記載し既に注意喚起を行っている。また、高齢者における有効率は 58.1 % (72/124 例) であり、成人の 51.2 % (221/432 例) を下回ることにはなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 53 例、有効性解析対象症例として 39 例が収集された。腎機能障害「有」症例の副作用発現率 49.1 % (26/53 例) は、「無」症例の 27.3 % (173/633 例) よりも高かった（不明 3 例を除く）。腎機能障害「有」症例で発現した主な副作用は、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加各 5 件、白血球数増加 4 件、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加及び好中球数増加各 3 件であり、腎機能障害「無」症例と比較し、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中尿素増加、好中球数増加の発現率が高かったが、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。なお、腎機能障害を有する患者については「慎重投与」の項に記載し既に注意喚起を行っている。また、腎機能障害「有」症例における有効率は 48.7 % (19/39 例) であり、「無」症例の 52.6 % (271/515 例) と同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 110 例、有効性解析対象症例として 82 例が収集された。肝機能障害「有」症例の副作用発現率 38.2 % (42/110 例) は、「無」症例の 27.3 % (157/576 例) よりも高かった（不明 3 例を除く）。肝機能障害「有」症例で発現した主な副作用は下痢、肝機能異常及びリンパ球数減少各 5 件、高血糖、血中ブドウ糖増加、血中尿素増加及びグリコヘモグロビン増加各 4 件、気管支炎及び耐糖能障害各 3 件であり、肝機能障害「無」症例と比較し、肝機能異常、血中ブドウ糖増加及び気管支炎の発現率が高かったが、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。なお、肝機能障害を有する患者については「慎重投与」の項に記載し既に注意喚起を行っている。また、肝機能障害「有」症例における有効率は 57.3 % (47/82 例) であり、「無」症例の 51.5 % (243/472 例) を下回ることにはなかった。

以上より申請者は、使用成績調査に基づく特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えると説明した。

2-4 重点調査項目

移植領域の治験時に高頻度で発現した心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、リンパ腫及び精神神経系障害並びに本剤が免疫抑制剤であることからその発現が懸念される浸潤性胸腺腫を有していた患者における残存腫瘍、新たな腫瘍の再発が重点調査項目として設定された。本調査において、リンパ腫は認められず、浸潤性胸腺腫を有していた症例 105 例において残存腫瘍及び新たな腫瘍の再発は認められなかった。

心機能障害は 5 例に 8 件（狭心症、心電図 T 波逆転、心電図 ST-T 変化、動悸、第二度房室ブロック、胸部不快感、心室性期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症各 1 件）発現し、転帰はいずれも「回復又は軽快」であった。動悸及び胸部不快感各 1 件を除く 6 件は重篤な副作用であった。

腎機能障害は 27 例に 30 件発現し、主な副作用は血中尿素増加 12 件、血中クレアチニン増加 8 件、腎機能障害 5 件であった。転帰は「回復又は軽快」24 件、「未回復」4 件、「後遺症あり」1 件（慢性腎不全）、「不明」1 件であり、重篤な副作用は、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎障害及び慢性腎不全各 1 件であった。

耐糖能障害は 58 例に 63 件発現し、主な副作用は糖尿病、グリコヘモグロビン増加及び高血糖各 13 件、耐糖能障害 11 件、血中ブドウ糖増加 9 件、尿中ブドウ糖陽性 4 件であった。転帰は「回復又は軽快」44 件、「未回復」17 件、「不明」2 件であり、重篤な副作用は、高血糖 3 件、糖尿病及びグリコヘモグロビン増加各 1 件であった。

膵機能障害は 1 例に 1 件（血中アミラーゼ増加）発現したが、非重篤であり転帰は「回復」であった。

感染症は 26 例に 38 件発現し、主な副作用は肺炎 6 件、気管支炎及び食道カンジダ症各 3 件、毛包炎、帯状疱疹、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、尿路感染及び上気道の炎症各 2 件であった。転帰は「回復又は軽快」32 件、「後遺症あり」1 件（帯状疱疹）、「死亡」4 件（肺炎 2 件、気管支炎及び敗血症性ショック各 1 件）であり、重篤な副作用は肺炎 5 件、気管支炎、帯状疱疹、食道カンジダ症、胸膜炎、敗血症性ショック、全身性カンジダ、サイトメガロウイルス性腸炎及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎各 1 件であった。

精神神経系障害は 14 例に 15 件発現し、主な副作用は振戦 3 件、不眠症 2 件であった。転帰は「回復又は軽快」11 件、「未回復」1 件、「死亡」2 件（不安、落ち着きのなさ）、「不明」1 件であり、重篤な副作用は不安、脳炎及び落ち着きのなさ各 1 件であった。

申請者は、重点調査項目（心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症及び精神神経系障害）については「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項で既に注意喚起を行っており、他効能である移植領域の製造販売後調査成績と比較し、副作用発現率、副作用の種類、重篤度に問題となる傾向は認められていないため、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えると説明した。

以上より医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、使用成績調査の結果について、現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

3-1 安全性

収集された 153 例から、安全性評価不能例 1 例を除外した 152 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 48.0 %（73/152 例、198 件）であり、承認時までの試験における副作用発現率 57.9 %（11/19

例)を上回ることはなかった。発現した器官別大分類別の主な副作用は、臨床検査 27.0 % (41 例)、代謝及び栄養障害 16.4 % (25 例)、感染症及び寄生虫症 8.6 % (13 例)、胃腸障害 6.6 % (10 例)であった。事象別の主な副作用は、白血球数増加 12 件、リンパ球数減少 11 件、好中球数増加 10 件、血中ブドウ糖増加 9 件、耐糖能障害及び高血糖各 8 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 6 件、血中コレステロール増加及び高脂血症各 5 件であり、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、罹病期間、投与開始時 ADL スコア、本剤投与開始時の胸腺摘出の有無、胸腺摘出からの期間、胸腺組織像、胸腺腫の形態的分類、胸腺腫の組織学的分類、合併症の有無、既往歴の有無、本剤投与開始後の入院の有無、入院期間、入院回数、クリーゼ発現の有無、クリーゼ発現回数、本剤 1 日平均投与量、本剤投与期間、全血中濃度の平均、重症筋無力症に対する治療の併用薬剤・療法 (有無、ステロイド剤の有無、パルス療法の有無、ステロイド剤 1 日投与量、抗コリンエステラーゼ剤の有無、血漿交換・血液浄化の有無、その他薬剤・療法の有無)、重症筋無力症に対する治療以外の併用薬剤・療法の有無について検討された。その結果、本剤投与開始後の入院の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められ、入院「有」症例での副作用発現率 57.6 % (38/66 例) は、「無」症例の 40.7 % (35/86 例) と比較し高かった。申請者は、患者の全身状態による影響も考えられ、臨床的に問題となるような差ではないと考えることを説明した。

なお、本剤の投与期間別の副作用発現率は、「0.5 年未満」52.4 % (11/21 例)、「0.5 年以上 1 年未満」66.7 % (6/9 例)、「1 年以上 1.5 年未満」50.0 % (7/14 例)、「1.5 年以上 2 年未満」36.4 % (20/55 例)、「2 年以上」54.7 % (29/53 例) であり、長期投与に伴い副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の長期使用時の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えると説明した。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 152 例から胸腺未摘出による適応外使用症例¹⁾ 16 例、ヒストリカルデータ⁴⁾ 不十分症例 44 例の計 52 例 (除外理由重複 8 例) を除外した 100 例が有効性解析対象とされた。有効性の評価は、使用成績調査と同一の方法により実施された (「2. 使用成績調査の概要、2-2 有効性」の項参照)。また、本剤投与開始前 2 年間のヒストリカルデータ⁴⁾ についても調査が行われ、本剤投与後の成績と比較された。

最終観察時の有効率は 49.0 % (49/100 例) であった。有効性評価時期別の有効率は、投与開始 0.5 年後 47.8 % (44/92 例)、1 年後 53.6 % (45/84 例)、1.5 年後 55.6 % (45/81 例)、2 年後 54.1 % (40/74 例) であった。

本剤の有効性について、承認時までの試験が対照群を置かずに実施され、本邦における難治性重症筋無力症患者の現在までの治療成績に対し優れていることが直接証明されていないことから、本剤投与開始前 2 年間のヒストリカルデータ⁴⁾ が収集され、本剤投与後の成績と比較された。経口ステロイド剤 1 日投与量 (プレドニゾロン換算、mg/日) の平均値 ± S.D. は、「2 年前」12.7 ± 10.3、「1.5 年前」12.1 ± 9.3、「1 年前」10.5 ± 7.7、「0.5 年前」10.6 ± 7.6、「投与開始時」11.6 ± 7.6、「0.5 年後」11.6 ± 8.7、「1 年後」9.3 ± 7.8、「1.5 年後」9.0 ± 7.2、「2 年後」8.0 ± 6.5 であり、本剤投与後に減少が認められた。クリーゼ発現回数は、「投与開始前 2 年間」では 0.095 回/人年であったが、「投与開始

⁴⁾ 投与開始前 2 年間の入院状況、クリーゼの発現状況及び重症筋無力症の治療状況 (ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤、免疫抑制剤、血漿交換・血液浄化療法等) 並びに投与開始 2 年前、1.5 年前、1 年前、0.5 年前の ADL スコアの推移

後 2 年間」では 0.060 回/人年であり、本剤投与後に減少が認められた。入院回数は、「投与開始前 2 年間」では 0.225 回/人年であったが、「投与開始後 2 年間」では 0.102 回/人年であり、本剤投与後に減少が認められた。ADL スコアの平均値 ± S.D.は、「2 年前」1.9 ± 1.1、「1.5 年前」1.8 ± 1.0、「1 年前」1.8 ± 1.0、「0.5 年前」2.0 ± 1.0、「投与開始時」2.3 ± 1.1、「0.5 年後」1.5 ± 1.0、「1 年後」1.4 ± 0.9、「1.5 年後」1.3 ± 0.8、「2 年後」1.3 ± 0.8 であり、本剤投与後に減少が認められた。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性に影響を及ぼす背景因子から本剤投与開始後の入院の有無、入院期間、入院回数、クリーゼ発現の有無及びクリーゼ発現回数を除く項目について検討された。その結果、胸腺腫の組織学的分類別及び本剤投与期間（休薬期間を除く）別における解析で有効率に有意差が認められた。胸腺腫の組織学的分類別の有効率は、「混合型」50.0 % (10/20 例)、「リンパ型」100 % (6/6 例) であったが、申請者は、症例数が少なく有意差が認められた要因について明らかにすることは困難であったと説明した。本剤投与期間（休薬期間を除く）別の有効率は、「0.5 年未満」20.0 % (2/10 例)、「0.5 年以上 1 年未満」50.0 % (3/6 例)、「1 年以上 1.5 年未満」40.0 % (4/10 例)、「1.5 年以上 2 年未満」41.5 % (17/41 例)、「2 年以上」69.7 % (23/33 例) であった。

以上より申請者は、本剤の長期使用時の有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えたと説明した。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。本調査において小児症例及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 33 例、有効性解析対象症例として 21 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 45.5 % (15/33 例) であり、非高齢者の 48.7 % (58/119 例) と同程度であった。高齢者で複数件発現した副作用は、血中ブドウ糖増加 5 件であり、いずれも非重篤であった。また、高齢者における有効率は 47.6 % (10/21 例) であり、非高齢者の 49.4 % (39/79 例) と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 11 例、有効性解析対象症例として 6 例が収集された。腎機能障害「有」症例の副作用発現率は 54.5 % (6/11 例) であり、「無」症例の 48.2 % (66/137 例) と同程度であった（不明 4 例を除く）。腎機能障害「有」症例で複数件発現した副作用は、高尿酸血症 2 件であり、1 件は重篤な事象であったが転帰は「回復」であった。また、腎機能障害「有」症例 6 例中 3 例が有効例であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 23 例、有効性解析対象症例として 17 例が収集された。肝機能障害「有」症例の副作用発現率は 60.9 % (14/23 例) であり、「無」症例の 46.0 % (58/126 例) との間には有意差は認めなかった（不明 3 例を除く）。肝機能障害「有」症例で複数件発現した副作用は、リンパ球数減少 4 件、好中球数増加及び白血球数増加各 3 件、高血糖、血中ブドウ糖増加、下痢、肺炎、肝機能異常及び耐糖能障害各 2 件であり、肺炎 2 件及び好中球数増加 1 件が重篤であったが転帰は 3 件とも「回復」であった。また、肝機能障害「有」症例の有効率は 35.3 % (6/17 例) であり、「無」症例の 51.3 % (41/80 例) との間には有意差は認めなかった（不明 3 例を除く）。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）における本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えたと説明した。

3-4 重点調査項目

使用成績調査と同一の項目が重点調査項目として設定された。本調査において、リンパ腫は認められず、浸潤性胸腺腫を有していた症例 25 例において、残存腫瘍及び新たな腫瘍の再発は認められなかった。

心機能障害は 3 例に 4 件（動悸 3 件、狭心症 1 件）発現し、転帰はいずれも「回復」であった。狭心症 1 件は、重篤な副作用であった。

腎機能障害は 7 例に 8 件（血中尿素増加 4 件、腎機能障害 2 件、腎障害及び蛋白尿各 1 件）発現し、転帰は「回復」6 件、「未回復」1 件、「不明」1 件であり、重篤な副作用は、腎機能障害 1 件であった。

耐糖能障害は 30 例に 38 件発現し、主な副作用は血中ブドウ糖増加及び高血糖各 10 件、耐糖能障害 8 件、グリコヘモグロビン増加 4 件であった。転帰は「回復又は軽快」24 件、「未回復」9 件、「不明」5 件であり、重篤な副作用は、耐糖能低下 1 件であった。

膵機能障害は 1 例に 1 件（血中アミラーゼ増加）発現したが、非重篤であり転帰は「回復」であった。

感染症は 13 例に 28 件発現し、主な副作用は肺炎、鼻咽頭炎及び上気道の炎症各 4 件、食道カンジダ症及び口腔カンジダ症各 3 件であった。転帰は「回復又は軽快」27 件、「死亡」1 件（肺感染）であり、重篤な副作用は肺炎 4 件、蜂巣炎、クリプトコッカス性髄膜炎、肺感染及び真菌性肺炎各 1 件であった。

精神神経系障害は 8 例に 11 件発現し、主な副作用は頭痛 3 件、振戦 2 件であった。転帰は「回復又は軽快」9 件、「不明」2 件であり、重篤な副作用は末梢性ニューロパチー及び振戦各 1 件であった。

申請者は、重点調査項目（心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、精神神経系障害）について、既に添付文書において注意喚起をしておき（「2-4 重点調査項目」の項参照）、本剤長期使用に伴い副作用発現率が高値を示す傾向及び特異的な副作用は認められていないことから、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えることを説明した。

以上より機構は、特定使用成績調査の結果について、現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された本再審査申請効能に関する副作用は、143 例 190 件（使用成績調査 55 例 75 件、特定使用成績調査 26 例 33 件、自発報告（文献・学会報告等を含む）62 例 82 件）であった。再審査期間中に感染症の報告はなかった。再審査期間中に収集された既知・重篤な副作用は 115 例 153 件であり、主な事象別発現件数は、肺炎 17 件、高血糖 10 件、肝機能異常 5 件であった。転帰の内訳は「回復又は軽快」103 件、「後遺症」4 件、「未回復」18 件、「死亡」12 件（肺炎 4 件等）、「不明」16 件であった。再審査期間中に収集された未知・重篤な副作用は 36 例 36 件であり、主な事象別発現件数は、赤芽球癆 4 件、深部静脈血栓症及び間質性肺疾患各 3 件、心筋炎及び薬物相互作用各 2 件であった。転帰の内訳は「回復又は軽快」22 件、「未回復」4 件、「死亡」6 件（心筋炎 2 件等）、「不明」4 件であった。

再審査期間中に集積された未知の副作用（重篤を含む）は、89 例 98 件であり、主な副作用は、赤芽球癆及び筋力低下各 4 件、深部静脈血栓症、間質性肺疾患及び無力症各 3 件であった。赤芽球癆の発現症例が集積されたことから、再審査申請後の平成 23 年 3 月に「重大な副作用」の項に「赤芽球癆」を追記したことを申請者は説明した。その他の事象については、本剤との関連性が明確ではないこと、集積された件数が少ないこと等から、申請者は、現時点で新たな対応は行わず、今後も情報の収集に努め

ることを説明した。

再審査期間中に、転帰が「死亡」の副作用 15 例 18 件が収集され、事象別発現件数は、肺炎 4 件、心筋炎 2 件、クリプトコッカス症、サイトメガロウイルス感染、敗血症、敗血症性ショック、肺感染、脳炎、嚥下性肺炎、呼吸不全、食欲減退、自殺既遂、急性心筋梗塞及び間質性肺疾患各 1 件であった。申請者は、肺炎 4 件、クリプトコッカス症、サイトメガロウイルス感染、敗血症、敗血症性ショック、肺感染、脳炎、嚥下性肺炎及び呼吸不全各 1 件については、感染症又は感染症によって誘発された事象であり、本剤を含む複数の免疫抑制剤の併用により易感染状態が強まり重症化した可能性が考えられたが、既に「警告」の項に「重篤な副作用（感染症等）により、致命的な経過をたどることがある」旨を記載し、注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と考えることを説明した。その他の事象について申請者は、本剤との関連性が明確ではないこと、集積された件数が少ないこと等から、現時点で新たな対応は行わず、今後も情報の収集に努めることを説明した。

なお、再審査申請後、免疫抑制剤の投与に伴う B 型及び C 型肝炎ウイルスキャリア患者での肝炎悪化が報告されたことから、平成 23 年 3 月に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項にて注意喚起を行い、「肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意する」旨を追記したことを申請者は説明した。また、肝機能障害の発現症例が集積されたこと及び集積症例に黄疸の重篤症例も含まれていたことから、平成 24 年 1 月に「重大な副作用」の項にて肝機能障害を追記し、さらに黄疸を「その他の副作用」から「重大な副作用」の項に移行し注意喚起を行った。本項においては、「AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AI-P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う」旨の追記も併せて行った。また、無顆粒球症及び溶血性貧血の症例集積も認められたことから、平成 24 年 1 月に「重大な副作用」の項に追記して注意喚起を行ったことを申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 23 年 9 月 30 日までに、本剤と薬物又は食物との相互作用が疑われる副作用発現例 8 例が収集された。ジルチアゼム、フルコナゾール、クラリスロマイシン及びオメプラゾール、エプレレノン並びにボリコナゾールとの相互作用各 1 例については、いずれも「使用上の注意」に記載済みである。クエチアピンフマル酸塩及びエリスロマイシンとの併用により腎機能障害及び高血糖を発現した 1 例、プルリフロキサシンとの併用により意識消失及び強直間代性けいれんを発現した 1 例、甘夏との併用により脱力感を発現した 1 例について、申請者は、いずれも集積された件数が少ないこと、機序が不明であること等から、現時点では新たな対応を行わず、今後も情報の収集に努めることを説明し、機構はこれを了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 22 年 9 月時点において、104 ヶ国で承認され、96 ヶ国で販売されている。なお、重症筋無力症領域においては、本邦のみで承認・販売されている。

再審査期間中に本邦でとられた重大な措置は、プログラフ顆粒の承認に伴う「警告」の項の新設（平成13年3月）、関節リウマチ及びループス腎炎の追加効能・効果承認に伴う「警告」の項の追記（平成17年4月、平成19年1月）であった。

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成23年9月30日までに厚生労働省又は機構に報告された海外措置報告は10件であり、いずれも安全性に関する措置報告であった（下表参照）。

表 海外措置報告一覧

| No | 公表国 | 報告年月 | 措置報告の概要 |
|----|------|-----------------------|---|
| 1 | カナダ | 平成18年11月 | 心移植の適応追加とともに「BOX WARNING」が新設されたほか、「CONTRAINDICATIONS」の項に本剤、賦形剤等に対して過敏症のある患者への投与を禁忌とする旨、同時投与された薬剤と相互作用を生じる可能性がある旨が追記された。 |
| 2 | 韓国 | 平成19年9月 | 関節リウマチの適応追加とともに添付文書の警告の項に「関節リウマチ患者に投与する場合には専門の医師により行う」旨、併用禁忌の項に「ボセンタンを投与中の患者」、重大な副作用の項に「間質性肺炎の悪化、糖尿病・高血糖、膵炎、皮膚粘膜眼症候群、呼吸困難」が追記された。また、慎重投与の項が新設され、肝障害のある患者、腎障害のある患者、高齢者、感染症のある患者、関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者が記載された。 |
| 3 | 台湾 | 平成19年12月 | 平成18年10月の本邦の添付文書改訂に伴い、重大な副作用の項に「糖尿病、高血糖」が追記された他、その他の副作用及び相互作用（併用注意）の項が整備された。 |
| 4 | イギリス | 平成20年8月 （追加報告1件） | EMA/CHMPの月間報告にて免疫抑制剤（タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、シロリムス）による治療を受けた患者においてBKウイルス関連腎症及びJCウイルス関連進行性多巣性白質脳症が報告されたことに関連して新たな警告が記載された。その後、平成22年に台湾において同内容で添付文書が改訂された。 |
| 5 | イギリス | 平成20年12月 （追加報告10件） | Advagraf/PrografのMedication error（AdvagrafとPrografの取り違い）に対する指示〔Direct Healthcare Professional Communication（医師・薬剤師へのレターの発出）、SPC改訂、Advagrafのパッケージ変更等〕がEMAより、同内容の指示が英国医薬品庁（MHRA）より発出された〔同内容はアイルランド当局及びオランダ当局のウェブサイト、WHO発行のPHARMACEUTICALS NEWSLETTERにも掲載された〕。また、EMAからの指示を受けて、平成21年にドクターレターが発出された。その後、平成21年にカナダ、台湾、韓国、平成22年にマレーシア、香港において、添付文書が改訂され、Medication errorに対する注意喚起とともに、警告、使用上の注意、副作用、相互作用等の追記がなされた。 |
| 6 | 米国 | 平成21年1月 （追加報告4件） | 「WARNINGS」の項に神経毒性、潜伏ウイルス感染、ミコフェノール酸モフェチル又はシロリムスとの併用に関する内容が追記された。その後、平成22年にスイスの添付文書の「Warnings and Precautions」の項に可逆性後白質脳症候群、BKウイルス関連腎症、進行性多巣性白質脳症が追記され、「Interactions」の項にlansoprazol及びciclosporinに関する注意が記載された。平成22年にタイ、平成23年にフィリピンにおいて、ループス腎炎の適応追加とともに同内容が追記された。 |
| 7 | イギリス | 平成21年5月 | 欧州においてAdvagraf 3 mg（用量追加）が平成21年4月に承認されたことに伴いSPCの「Special warnings and precautions for use」の項に18歳以下の子供に対する注意喚起、CYP3A4の強力な阻害剤又は誘導剤と併用する際には血中濃度をモニタリングすること等の内容が追記された。 |
| 8 | 韓国 | 平成21年10月 （追加報告1件） | 韓国においてAdvagraf及びPrografの添付文書の禁忌の項に「本剤はラクトースを含有するため、ガラクトース不耐性、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の遺伝子疾患を有する患者は本剤を使用すべきでない」旨が追記された。 |
| 9 | イギリス | 平成22年2月 （追加報告2件） | MHRAのDrug Safety Update（平成22年2月）において、Modigraf（経口液剤用タクロリムス製剤）とPrograf間での処方変更は推奨されず、経口タクロリムス製剤の剤形又は処方を変更する場合には血中濃度の注意深いモニタリングが必要である旨が注意喚起された。また、MHRAのDrug Safety Update（平成22年5月）において、経口タクロリムス製剤の剤形変更から生じる医療過誤を最小限にするための注意喚起がなされた。 |
| 10 | カナダ | 平成23年5月 （追加報告3件） | カナダ、米国、欧州において「WARNINGS AND PRECAUTIONS」及び「Post-Market Adverse Drug Reactions」の項に「赤芽球瘡」が追記された。 |

これら措置報告に対する本邦での対応について、申請者は以下のように説明した。

No.4について、本邦では「警告」の項で「重篤な副作用（感染症等）にて致命的な経過をたどることがある」旨を既に注意喚起しており対応は不要としたが、その後、本邦でもBKウイルス関連腎症、JCウイルス関連進行性多巣性白質脳症の発現症例が集積したことから、平成21年9月に「重大な副作用」の項に「進行性多巣性白質脳症（PML）」及び「BKウイルス腎症」を追記した。No.5のAdvagrafとPrografの取り違いに関しては、本邦においては平成20年10月よりグラセプターカプセル（Advagrafの国内販売名）が販売されているが、本剤（プログラフカプセル）との薬剤取り違い防止の観点から、PTPシー

ト、アルミピロー及び外箱デザインの差別化、患者及び医療機関への説明用資材の配布による注意喚起を既に行っていることから、対応は不要と判断した。Medication error に対する注意喚起と同時に実施された各国の添付文書改訂項目のうち、可逆性白質脳症症候群（PRES）については、「中枢神経系障害」として記載していたが、平成 22 年 4 月に、「可逆性白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経障害」とより具体的な記載へと改めた。No.6 のミコフェノール酸モフェチル（MMF）との併用について、プログラフ/MMF 投与群の死亡率がシクロスポリン/MMF 投与群と比べ高いという臨床試験結果がスイスの添付文書に記載されたが、他社により実施された大規模 Phase4 試験においては同様の結果が得られていない事等から、対応は不要と判断した。No.1、2、3、7、9 及び 10 については既に本邦の添付文書で注意喚起を行っている内容の範囲内であったことから新たな対応は不要とした。No.8 について、本邦では情報が不十分のため評価は困難であり、新たな対応は不要とした。

機構は、申請者の説明を了承し、重大な措置、海外からの情報について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 23 年 9 月 30 日までに厚生労働省又は機構に報告された安全性に関する研究報告は 18 報であり、いずれも本再審査申請対象効能である重症筋無力症以外に関する報告であった。有効性に関する研究報告はなかった。これら研究報告に対する本邦での対応について、申請者は以下のように説明した。

1 報は、肝移植後のタクロリムス投与症例における新規非リンパ性悪性腫瘍の発現率は 5.7% (57/1000 例) であり、SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) データと比較した結果、口咽頭癌 (7 例) が 7 倍高かったとの報告である。移植後の免疫抑制剤投与によりリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現率が増加することが一般的に知られており、本剤についてもリンパ腫以外の悪性腫瘍の報告が収集されたこと等から、平成 15 年 10 月に「重大な副作用」の項に「リンパ腫等の悪性腫瘍」を追記した。その他、QTd (QT dispersion) 延長に関する報告及び心移植後の重篤感染症に関する報告各 1 件については、既に使用上の注意の項で心電図異常、感染症等について記載済みであることから新たな対応は不要と判断した。その他、原発性胆汁性肝硬変の再発率に関する報告、本剤投与ラットにおける骨粗鬆症に関する報告各 2 件、心移植後に本剤を基本とした免疫抑制療法を受けている患者における骨量低下に関する報告、本剤投与患者の出生児に対する催奇形性及び pregnancy outcome (重度障害等の発現) に関する報告、小児患者における食物アレルギー誘発性血管浮腫に関する報告、炎症性大腸疾患罹患率と免疫抑制剤との関連についての報告、聴覚障害とタクロリムスとの関連についての報告、本剤添加培養リンパ球における Tax (HTLV-1 の転写活性化因子) 発現増加に関する報告、Tripterygium wilfordii Hook F 併用による本剤血中濃度への影響に関する報告、慢性下痢発現率に関する報告、成人フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ白血球再発に本剤が及ぼす影響に関する報告、移植後の腎機能に及ぼす影響に関する報告、UV 誘発 DNA 修復能に及ぼす影響に関する報告各 1 件については、報告件数又は症例数が少ないこと、本剤との関連性が明確となっていないこと等から、新たな対応は不要とした。

機構は、申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 承認条件

機構は、以上の使用成績調査及び特定使用成績調査の成績を踏まえ、承認条件（「本剤の有効性及び

安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査（有効性・安全性の長期的な評価を目的とする調査を含む）を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた本剤の薬物動態に関する情報を、適切な時期に使用上の注意等に反映するよう努めること。』を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上