

再審査報告書

平成 22 年 8 月 11 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	セルセプトカプセル 250
有効成分名	ミコフェノール酸 モフェチル
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効能・効果	<p><u>○腎移植後の難治性拒絶反応の治療</u> (既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)</p> <p>○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植</p>
承 認 の 用法・用量	<p>1. 腎移植の場合</p> <p><u>○腎移植後の難治性拒絶反応の治療</u> 通常成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,500mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u></p> <p><u>○腎移植における拒絶反応の抑制</u> 通常成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,000mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000mg を上限とする。</u></p> <p>2. 心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制の場合 通常成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 500～1,500mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。 しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。</p>
承認年月日	<p>① 平成 11 年 9 月 22 日 「腎移植後の難治性拒絶反応の治療」の承認</p> <p>② 平成 12 年 12 月 22 日 「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果、用法・用量の追加</p> <p>③ 平成 15 年 1 月 31 日 「心移植、肝移植、肺移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果、用法・用量の追加</p> <p>④ 平成 17 年 2 月 9 日 「脾移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果、用法・用量の追加</p>
再審査期間	<p>① 10 年</p> <p>② ①の残余期間</p> <p>③ 10 年</p> <p>④ ③の残余期間</p>

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般

申請者は、使用成績調査1件及び特定使用成績調査3件を実施した。なお、製造販売後臨床試験は実施していない。

使用成績調査					
目 的	使用実態下における有害事象、副作用等発現状況、未知の副作用、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因の把握。				
調 査 方 式	全例	調 査 期 間	1999年12月～2009年9月	観察期間	特に設定せず
目 標 症 例 数	全例	回 収	373例	解析対象症例数	安全性：371例、有効性：72例
特定使用成績調査（長期使用）					
目 的	長期使用下における有害事象、副作用・感染症発現状況並びに移植腎の予後とこれらに影響を与える要因の把握。 対象1：『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』の使用成績調査において本剤を継続して使用している症例 対象2：『腎移植における拒絶反応の抑制』に対して新規に使用した症例 対象3：承認時までの臨床試験から継続して使用している症例				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	2001年4月～2008年7月	観察期間	5年間
目 標 症 例 数	対象1： 70例 対象2： 300例 対象3： 80例	回 収	対象1： 10例 対象2： 427例 対象3： 60例	解 析 対 象 症 例 数	対象1：安全性： 10例、有効性： 10例 対象2：安全性： 426例、有効性： 410例 対象3：安全性： 60例、有効性： 60例
特定使用成績調査（年齢別薬物動態）					
目 的	承認審査時の審査側からの指示に対する回答に基づき、「腎移植における拒絶反応の抑制に対して本剤が投与され、ミコフェノール酸（本剤の活性代謝物）の血中濃度測定が実施された20歳以上の患者」を対象症例として、低酸症患者の薬物動態を検討した。				
調 査 方 式	レトロスペクティブ方式	調 査 期 間	2003年12月～2004年3月	観察期間	特に設定せず
目 標 症 例 数	設定せず	回 収	45例	解析対象症例数	42例
特定使用成績調査（年齢別薬物動態：第2回）					
目 的	「年齢別薬物動態」特定使用成績調査と同様に実施した。				
調 査 方 式	レトロスペクティブ方式	調 査 期 間	2007年5月～2007年12月	観察期間	特に設定せず
目 標 症 例 数	設定せず	回 収	25例	解析対象症例数	23例

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

調査票が回収された 373 例中計 2 例（契約違反 1 例、有害事象の有無が未記入 1 例）を除外し、371 例が安全性解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 51.8%（192/371 例）、発現件数は 370 件であった。主な副作用は、器官別大分類別では、「胃腸障害」22.1%（82/371 例）、「感染症及び寄生虫症」15.6%（58/371 例）、「臨床検査」15.1%（56/371 例）、「血液及びリンパ系障害」11.9%（44/371 例）であった。副作用の種類（発現症例率 5%以上）では、「下痢」61 例、「貧血」35 例、「白血球数減少」31 例、「サイトメガロウイルス感染」28 例等であった。重篤な副作用は 74 例認められ、主なものは、「貧血」17 例、「サイトメガロウイルス感染」13 例、「下痢」8 例、「白血球数減少」7 例であった。

本剤の投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの臨床試験における発現症例率 78.3%（220/281 例）を上回ることにはなかった。

なお、安全性解析除外症例のうち、有害事象の有無が未記入の 1 例を除いた 1 例において発現した副作用は「下痢」3 件、「サイトメガロウイルス感染」、「下腹部痛」が各 1 件で何れも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子については、以下の患者背景等を要因項目として副作用の発現に影響を及ぼす要因が検討された。その結果、有意差を認めた項目は、「診療区分」、「使用理由」、「合併症の有無」、「血清クレアチニン値（投与開始時）」、「移植歴」、及び「生体腎・患者との関係」であった。

- **患者背景：**性別、年齢、診療区分、使用理由、透析導入日から移植日までの期間、サイトメガロウイルス感染（アンチゲネミア法）、合併症の有無、1 日平均投与量、体重、免疫抑制剤併用の有無、免疫抑制剤以外の薬剤の併用の有無、総投与期間、総投与量

- **腎移植情報、組織適合性情報：** 血清クレアチニン値（投与開始時）、移植腎種類、移植歴、ドナー性別、ドナー年齢、献腎・温阻血時間、献腎・全阻血時間、生体腎・患者との関係、血液型（ABO 型）適合又は不適合、ヒト白血球型抗原（以下、「HLA」という。）不適合数

「診療区分」別では、外来患者より入院患者及び入院・外来を繰り返す患者の方が副作用の発現症例率が高かった。「使用理由」別では、『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』での副作用の発現症例率がこれ以外の患者より高かった。『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』の副作用発現前日の 1 日投与量の平均値は 1,741.1 mg であり、これ以外の患者の 1,552.6 mg より高かった。『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』に発現した副作用は「使用上の注意」から予測可能であり、重篤事象の転帰は殆どが回復又は軽快しており、未回復又は後遺症の事象については本剤以外の要因も存在していた。「合併症の有無」別では、「有」が「無」より副作用の発現症例率が高かった。本剤の使用理由別における合併症の有無別の副作用の発現症例率の検討結果では、『腎移植以外』の症例において有意差が認められた。本剤の使用理由が『腎移植以外』の症例 73 例のうち、合併症を有していた 28 例において副作用が発現したのは 18 例 40 件であった。特定の合併症が副作用発現に影響を及ぼす傾向はなかった。発現した副作用のうち「使用上の注意」から予測できない副作用は「T 細胞性前リンパ性白血病」1 件であった。本症例の本剤使用理由は「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」であり、本副作用により死亡した。「血清クレアチニン値（投与開始時）」別では、投与開始時の血清クレアチニン値が高い患者で副作用の発現症例率が高くなる傾向が認められた。本剤の活性代謝物であるミコフェノール酸由来の代謝物については、約 90%が尿中に、約 5%が糞中に排泄される。血清クレアチニン値は腎機能の指標の一つであり、血清クレアチニン値が高い、即ち腎機能が低下することによって本剤の排泄が不十分となり、副作用が発現した可能性があるとして申請者は推察した。「移植歴」別では、1 回目の患者が 2 回目の患者より副作用の発現症例率が高かった。「移植歴」2 回の症例数は 10 例と少なく、有意差が認められた理由の検討は困難であった。なお、「移植歴」2 回の症例の本剤使用理由は、全て『腎移植における拒絶反応の抑制』であった。「生体腎・患者との関係」別では、「親・その他」群が「兄弟・子供」群より副作用の発現症例率が高かった。子供以外の症例について、血液型（ABO 型）適合又は不適合及び HLA 不適合数が検討された。HLA 不適合数が多い（5, 4, 3）ほど副作用発現症例率が高かった。HLA 不適合数が多い症例では、拒絶反応の抑制のため本剤の投与量が多くなり、また、他の免疫抑制剤の追加や投与量が多くなったことが推察され、結果的に副作用の発現症例率が高くなったと申請者は推察した。

以上より、安全性に影響を与えると考えられる要因は検出されたものの、検出された要因を有する群と有しない群における副作用の種類・重篤度に大きな違いはなく、新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

2-2. 重点調査項目

2-2-1. 投与量変更状況

本剤の承認審査時において、日本人腎移植患者と米国の患者での投与量 3 g/日（1 日 2 回）での薬物動態パラメータ（AUC₀₋₁₂）を比較すると、米国人データでは 45.0±21.1 µg・h/mL に対し日本人では 60.3±25.3 µg・h/mL と 30～40%高いにも拘わらず、米国の承認用法・用量と同一にしたことについて審査側は問題とした。これに対し、申請者は、この差は統計学的に有意とはならず、薬物動態に著明な人種差は認められないことが示唆されたが、製造販売後調査により情報を収集し、本剤の適正使用のための分析を行うと回答し、審査側は了承した。

申請者は、本回答に基づき、本調査において 1 日投与量・投与期間及び投与量変更状況として変更・中止理由、変更投与量、投与期間を重点調査項目に設定し、調査を実施した。

『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』症例 72 例のうち、52 例において 106 件の投与量変更があった。そのうち減量は 56 件で、「血中濃度により」減量されたのは 6 件のみであった。副作用・感染症を理由に減量・休薬・中止が行われた比率は、各変更前投与量において同程度であり、有意差は認められなかった。3 g に増量した 2 例の増量理由は何れも「効果不十分」で、投与中の拒絶反応の再発はなく、治療効果は「やや有効」及び「無効」であった。一方、72 例中、初回 1 日投与量が変更されることなく継続して投与された症例のうち、3 g で継続投与され

たのは2例であった。2例のうち1例は非重篤の副作用が発現したが回復し、2例とも治療効果は「著効」で、投与中の拒絶反応の再発はなかった。結果的に、72例において11例に12件の3g投与の機会があった。3g投与により発現した副作用は12件で、全て「使用上の注意」から予測可能であり、何れも回復又は軽快していた。11例の治療効果は「著効」5例、「有効」3例、「やや有効」1例、「無効」2例であった。3g投与中の拒絶反応の再発はなかった。

以上のように、3g投与があった症例は11例と少ないものの、安全性及び有効性に関する大きな問題は認められなかった。また、全ての症例に他の免疫抑制剤の併用があり、本剤の投与量変更状況と併せ、他の免疫抑制剤との併用における総合的な免疫抑制の強度の調節のため、年齢・症状による適宜増減が十分浸透していると申請者は考察した。

2-2-2. 投与中止・終了後の拒絶反応の再発（リバウンド）

本剤の承認審査時に、脾臓摘出/血漿交換ラット実験において、本剤の投与中止後に、血中自然抗体価のリバウンドが認められたことから、その理由、及び自然抗体価のリバウンドが臨床使用において投薬コンプライアンスが悪い場合に有効性の低下が問題となる懸念を審査側は指摘した。これに対して申請者は、報告されたリバウンドは生体の正常な防御反応の一つと考えられるが、Bリンパ球の増殖や抗体産生能の一過性亢進に起因したものであるか否かは不明であること、抗体価の上昇は一般には移植片の長期生存を脅かすと推定されるので、「使用上の注意」にリバウンドに関する記載を追加すること、本剤は腎移植患者に対して用いられることから、投薬コンプライアンスの低下を来すことは少ないと推定され、また拒絶反応再発とリバウンドの関連が指摘された報告はないものの、製造販売後調査においてリバウンドの危険性について検討すると回答し、審査側は了承した。

申請者は、本回答に基づき、本調査において、投与中止・終了後のリバウンドの有無として投与中止・終了後1ヵ月間における拒絶反応再発の有無及び血清クレアチニン値、免疫グロブリン値を重点調査項目に設定した。

『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』症例72例のうち、本剤の最終投与状況が中止・終了であった22例が検討対象とされた。本剤投与中止・終了後の拒絶反応の有無が検討可能であった9例において本剤投与中止・終了後の拒絶反応再発はなかった。

本剤投与中止・終了後の血清クレアチニン値の推移が評価可能であった16例中10例に中止値と最高値で変化があったものの、一定の傾向は認められなかった。本剤投与中止後の免疫グロブリン値の推移が評価可能であった2例において一定の傾向は認められなかった。

臨床の場では腎移植後の免疫抑制療法は多剤併用投与が一般的であり、本剤の投与中止又は終了が即座に免疫抑制効果の消失に繋がるとは考えにくく、新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

2-3. 有効性

安全性解析対象症例中計299例（使用理由が『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』以外299例¹⁾）を除外し、72例が有効性解析対象症例とされた。

有効性に関する主要評価項目として「治療効果」が設定され、副次評価項目として「拒絶反応発現率」、「生存の有無」、及び「移植腎生着の有無」が検討された。

「治療効果」については、難治性拒絶反応に対する治療効果に関する後期第Ⅱ相臨床試験と同様に、担当医師により、「著効（拒絶反応が寛解した場合）、有効（拒絶反応が軽快した場合）、やや有効（拒絶反応の進行が抑えられた場合）、無効（拒絶反応の進行が抑えられなかった場合）、判定不能」の4段階5区分にて評価された。後期第Ⅱ相臨床試験における「有効」症例の定義は「著効、有効」であったが、使用実態下では難治性拒絶反応の進行が抑えられたことも有効であると申請者は考え、「著効、有効、やや有効」と評価された症例を「有効」症例、「無効」と評価された症例を「無効」症例とし、有効症例率が検討された。なお、判定不能症例は有効症例率の検討から除外された。本調査における「著効・有効」症例率は後期第Ⅱ相試験における有効率より低かったが、背景の差を考慮し、「本調査における20歳以上かつ拒

¹⁾ 腎移植における拒絶反応の抑制226例、肝移植における拒絶反応の抑制23例、心移植における拒絶反応の抑制8例、肺移植における拒絶反応の抑制2例、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の治療又は予防32例等。

絶反応発現日から本剤投与開始までの期間が 0 日から 22 日」の症例における「著効・有効」症例率は後期第Ⅱ相試験における有効率と同程度であった（表 1）。

有効性に影響を及ぼす背景要因は、「治療効果」の無効症例率について、患者背景、腎移植情報及び組織適合性情報別に検討された。要因のうち有意差を認めたのは「血液型（ABO 型）適合又は不適合」の項目であった。「血液型（ABO 型）不適合」症例 4 例中 3 例が無効であった。症例数が少ないため無効要因の検討は困難であった。

表 1 有効性評価項目における集計結果

評価項目	集計結果	使用成績調査	後期第Ⅱ相試験（参考）
治療効果	有効（「著効・有効・やや有効」）症例率	72.5%（50/69 例）	
	「著効・有効」症例率	55.1%（38/69 例）	
	承認時までの試験との背景の差を考慮した集団における「著効・有効」症例率	72.2%（26/36 例）	69.2%（18/26 例）
本剤投与中の拒絶反応の再発率	有効性解析対象症例全例における再発率	27.8%（20/72 例）	
	治療効果が「著効又は有効」症例における再発率	13.2%（5/38 例）	15.4%（4/26 例）
移植腎生着	生着率	88.9%（64/72 例）	88.5%（23/26 例）
生存	生存率	100.0%（72/72 例）	

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、使用成績調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。妊産婦に本剤が投与された症例は収集されなかった。なお、本剤投与時には妊娠していなかったが、本剤投与後に妊娠した症例が 1 例あった。本剤投与中の拒絶反応の発現はなく、観察終了時点で移植腎は生着し、生存していた。

- ・ **小児（15 歳未満）**：小児の副作用発現症例率は 45.2%（14/31 例）であり、成人の副作用発現症例率 52.6%（174/331 例）より低い傾向を示した。また、有効性解析対象症例 4 例中 1 例が無効であった。
- ・ **高齢者（65 歳以上）**：本剤の使用理由が『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』に対する高齢者への使用例はなかった。安全性解析対象症例として収集された高齢者 9 例中 4 例に副作用が発現した。高齢者に発現した副作用は全て「使用上の注意」から予測可能であった。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：「有」8 例中 7 例に副作用が発現した。「有」に認められた副作用は全て「使用上の注意」から予測可能であった。また、有効性解析対象症例 3 例中 1 例が無効であった。
- ・ **腎機能障害を有する患者²**：安全性解析対象症例として収集された「有」³の副作用発現症例率は 57.1%（8/14 例）であり、「無」の副作用発現症例率 52.4%（184/351 例）と差はなかった。

以上より、本調査の結果から、本剤に関して現時点で安全性、有効性、特別な背景を有する患者に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

3. 特定使用成績調査

3-1. 長期使用に関する調査

3-1-1. 安全性

「対象 1」において収集された 10 例全例が安全性解析対象症例とされた。副作用は 1 例に重篤な「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害」1 件が発現した。本剤投与開始から 898 日後に移植腎に本事象が発現したため、事象発現 13 日後に移植腎を摘出し回復した。本剤の投与は腎摘とともに中止された。併用薬やエプスタイン・バーウイルス感染状態の影響も考えられる症例であった。

なお、本調査における「対象 1」への本剤の総投与期間は最長 1,940 日（5.3 年）であり、70%の症例の総投与期間は 5 年以上であった。また、使用成績調査において収集した『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』症例 72 例における本剤の総投与期間は最長 2,627 日（7.2

² 合併症欄に腎機能障害に該当する合併症（MedDRA/J の器官別大分類の「腎および尿路障害」に該当する合併症）が記入された症例は、本剤の使用理由如何に関わらず腎機能障害を有する患者として取扱われた。

³ 腎移植症例であるが『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』以外の症例 11 例、腎移植以外の症例 3 例。

年)であり、総投与期間の症例比率は1ヵ月以上1年未満が61%、1年以上2年未満が19%と多かった。長期使用に関する特定使用成績調査において「対象1」の収集症例数が少なかった理由として、①使用成績調査の進捗の遅れ、②使用成績調査から継続した調査に対する施設の協力が得られ難かった、③『腎移植における拒絶反応の抑制』の追加承認により新規の『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』症例収集が困難となったと申請者は考察した。

「対象2」において収集された427例から、重複症例1例を除外し、426例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現症例率は65.3% (278/426例)であった。本剤の投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査の発現症例率は承認時までの臨床試験の副作用発現症例率78.3% (220/281例)を上回ることにはなかった。本調査において発現した主な副作用の器官別大分類別副作用は、「感染症及び寄生虫症」176例、「胃腸障害」106例、「臨床検査」59例、「血液及びリンパ系障害」、「代謝及び栄養障害」各28例であった。発現した主な副作用の種類は、「サイトメガロウイルス感染」89例、「下痢」52例、「白血球数減少」32例、「貧血」24例であった。承認時までの臨床試験と比べて副作用の種類に大きな違いは認められなかった。「サイトメガロウイルス感染」の発現症例率20.9%が承認時までの発現症例率9.6% (27/281例)と比べて高かったものの、その要因として、本調査の免疫抑制状態の持続期間が臨床試験より長いことが一因であると申請者は考察した(本調査において5年を超える本剤の投与継続症例177例、承認時までの試験では長期投与試験において本剤の投与期間が5年を超える症例24例)。「使用上の注意」から予測できない主な副作用は、「不正子宮出血」2件であった。重篤な副作用は140例認められ、主なものは「サイトメガロウイルス感染」54例、「白血球数減少」11例、「肺炎」10例、「下痢」7例であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子は、「対象2」について使用成績調査と同一の要因が検討された。その結果、有意差が認められた要因は、「年齢」であった。詳細は特別な背景を有する患者の項にて記載する。

本剤の『腎移植における拒絶反応の抑制』に関する承認審査時の指摘に対する申請者の回答に基づき、申請者は、「対象2」について他の免疫抑制剤との併用時の安全性を検討した。日本臨床腎移植学会及び日本移植学会の報告(移植2006; 41: 340)によれば、移植後2週間まで(導入期)において腎移植における拒絶反応の抑制を目的とした免疫抑制療法はカルシニューリン阻害剤、ステロイド剤及びバシリキシマブ(遺伝子組換え)(以下、「バシリキシマブ」という。)との組み合わせが圧倒的に多いことから、これらの薬剤との併用時の安全性が検討された。安全性解析対象症例426例において、他の免疫抑制剤は移植中止の1例を除く425例に併用されていた。併用率は、ステロイド剤99.5%、タクロリムス水和物61.7%、シクロスポリン46.7%、バシリキシマブ27.7%であった。本剤とこれら併用薬の何れの組合せにおいても、副作用発現症例率は、カルシニューリン阻害剤の切替え症例以外は安全性解析対象症例全体の副作用発現症例率と同程度であった。カルシニューリン阻害剤の切替え症例は切替え前後の投与量や切替え理由が不明のため副作用発現症例率が高かった要因の特定は困難であるものの、副作用発現により切替えた可能性もあると申請者は考察した。重篤な副作用発現症例率は、本剤とステロイド剤及びカルシニューリン阻害剤の何れかを併用した症例において安全性解析対象症例全体の重篤な副作用発現症例率と同程度かそれ以下であった。これら併用薬にバシリキシマブを併用した症例は総合的な免疫抑制の強度が過剰となることによる重篤な副作用、特に感染症の発現症例率が高かったと申請者は考察した。本剤の添付文書の「使用上の注意」の「併用注意」の項に、シクロスポリンとの併用によって本剤の作用が減弱するおそれがあることを記載している。シクロスポリンとの併用により本剤の作用が減弱することによって腎障害に関連する副作用が発現する可能性があるとして申請者は推察したため検討したところ、シクロスポリン併用における副作用発現症例率及び重篤な副作用発現症例率は、タクロリムス水和物併用における副作用の発現症例率及び重篤副作用発現症例率と同程度であった。

本剤の『腎移植における拒絶反応の抑制』に関する承認審査時の指摘に対する申請者の回答に基づき、申請者は「対象2」について長期投与における安全性を検討した。投与期間別の副作用発現症例率は、投与開始から180日以内54.0% (228/422例)、投与180日後

～1 年以内 13.2% (45/342 例)、投与 1 年後～2 年以内 16.5% (54/327 例)、投与 2 年後～3 年以内 12.5% (38/305 例)、投与 3 年後～4 年以内 6.8% (19/278 例)、投与 4 年後～5 年以内 6.2% (14/226 例)、投与 5 年を超える期間 0.6% (1/177 例) であった。投与開始からの期間が長くなるに従って副作用の発現症例率、重篤な副作用発現症例率ともに低下する傾向が認められた。また、長期投与により特徴的な副作用の発現は認められなかった。

「対象 3」の長期投与試験から継続して本剤を投与されている症例 30 例において収集された 22 例が安全性解析対象症例とされた。副作用は 13 例に発現し、「使用上の注意」から予測できない副作用は「痔核」1 件であった。

「対象 3」の腎移植後における急性拒絶反応の抑制に関する第Ⅲ相試験から継続して本剤を投与されている症例 65 例において収集された 38 例が安全性解析対象症例とされた。副作用は 4 例に発現し、全て「使用上の注意」から予測可能であった。

3-1-2. 有効性

「対象 1」は、安全性解析対象症例全例の 10 例が有効性解析対象症例とされた。「対象 2」は、安全性解析対象症例から計 16 例（移植中止 1 例、本剤の使用理由及び移植日が不明 3 例、1 日投与量が用法・用量の範囲外 2 例、移植手術日から本剤投与開始までの期間が 90 日以上 9 例、本剤投与開始日から移植手術日までの期間が 30 日以上 1 例）を除外し、410 例が有効性解析対象症例とされた。「対象 3」の長期投与試験から継続して本剤を投与されている症例は、安全性解析対象症例全例の 22 例が有効性解析対象症例とされた。「対象 3」の腎移植後における急性拒絶反応の抑制に関する第Ⅲ相試験から継続して本剤を投与されている症例は、安全性解析対象症例全例の 38 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価項目は、「拒絶反応の発現率」、「生存の有無」、及び「移植腎生着の有無」とされた。ただし、「対象 1」及び「対象 3」は、本調査に登録されるまでの期間の観察データを収集していないことから、「生存の有無」及び「移植腎生着の有無」が評価された。

「対象 1」の有効性解析対象症例 10 例中、移植腎廃絶症例は 2 例であった。1 例は副作用処置のため移植腎を摘出した症例であり、他の 1 例は慢性拒絶反応により廃絶した症例であった。死亡例はなかった。

表 2 「対象 2」のカプランマイヤー法による拒絶反応発現率（本剤投与期間中）、生存率、生着率

移植後	6 ヶ月	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
拒絶反応発現率 (%)	19.6	22.4	25.2	28.9	31.0	31.5
生存率 (%)	98.7	98.1	97.8	97.5	96.7	96.7
生着率 (%)	97.8	96.9	96.0	94.4	92.4	91.9

「対象 2」の有効性解析対象症例 410 例における観察期間中の「拒絶反応発現率」は 27.3% (112/410 例)、発現件数は 168 件であった。本剤投与期間中の「拒絶反応発現率」は 26.8% (110/410 例)、発現件数は 165 件であった。本剤投与期間中、拒絶反応発現率が高かったのは移植日から 6 ヶ月以内であった。拒絶反応の程度は軽度が最多であった。カプランマイヤー法による本剤投与期間中の拒絶反応発現率は移植後 5 年時点で 31.5% であった（表 2）。併用薬、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験における拒絶反応発現率は 35.3% (2,000 mg 投与群の腎移植後 24 週時点) であり、本調査結果において拒絶反応発現率が高くなる傾向は認められなかった。拒絶反応発現時の本剤の投与量と拒絶反応発現との関連は認められなかった。拒絶反応発現はレシピエントの免疫状態あるいは他の免疫抑制剤を含む総合的な免疫抑制の強度が影響すると申請者は考察した。

「生存率」は 97.3% (399/410 例) であった。死亡例発生率が高かったのは移植日から 6 ヶ月以内であった。拒絶反応の発現あるいは原疾患の再発による死亡例はなかった。併用薬、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの長期試験成績（平均投与期間 1,774.1±933.1 日、中央値 2,191 日〔最小 115 日～最大 2,706 日〕）の生存率は 97.1% (33/34 例) であり、本調査の成績は同程度であった。カプランマイヤー法による「生存率」は表 2 に示したとおりであった。併用薬、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験成績では、移植後 6 ヶ月時点の「生存率」は 100.0% であり、本調査にお

ける生存率が低い傾向を示したが大きな差ではなかった。死亡例 11 例中、死因と本剤との関連性が否定できなかった症例は 5 例であった。

「生着率」は 93.7% (384/410 例) であった。移植日からの期間別機能廃絶症例発生率が最も高かったのは、移植日から 6 ヶ月以内であった。 Kaplan-Meier 法による「生着率」は表 2 に示したとおりであった。併用薬、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験成績では、移植後 6 ヶ月時点では 98.4%、長期投与試験の「生着率」は 83.5% であり、本調査における「生着率」が高い傾向を示した。

有効性に影響を及ぼす背景要因は、「対象 2」の本剤投与期間中の「拒絶反応発現率」に及ぼす影響について使用成績調査と同一の項目が検討された。解析の結果、「年齢」、「新規調査票における 1 日平均投与量」、「新規調査票における 1 日最大投与量」、「生体腎・患者との関係」で有意差を認めた。「新規調査票における 1 日平均投与量」別、「新規調査票における 1 日最大投与量」別の何れの「拒絶反応発現率」も、「500 mg 以下」群において 60% 以上と高かった。何れの要因も拒絶反応の抑制に十分な投与量ではなかった可能性があるとして申請者は考察した。「生体腎・患者との関係」では、「親・その他」と比較して「兄弟・子」の「拒絶反応発現率」が低かった。「年齢」については、特別な背景を有する患者の項にて詳述する。

「対象 3」の長期投与試験から継続して本剤を投与されている症例の有効性解析対象症例 22 例中、移植腎廃絶症例は 1 例であった。本症例は重篤な副作用の処置のため本剤投与を中止し、中止 10 日後に機能廃絶した。死亡例はなかった。

「対象 3」の腎移植後における急性拒絶反応の抑制に関する第Ⅲ相試験から継続して本剤を投与されている症例の有効性解析対象症例 38 例中、移植腎廃絶症例は 1 例であった。本症例は中等度の拒絶反応発現後、機能廃絶した。死亡例はなかった。

3-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、特定使用成績調査として収集した「対象 2」の症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦に本剤が投与された症例は収集されなかった。

- ・ **小児 (15 歳未満)** : 小児の副作用発現症例率は 57.5% (23/40 例) であり、成人の副作用の発現症例率 67.1% (253/377 例) より低い値であった。小児に発現した副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は「褥瘡性潰瘍」、「耳下腺腫大」各 1 件であった。「褥瘡性潰瘍」は重篤で、本剤休薬にて軽快し、本剤以外に合併症である脊髄炎の影響があった。また、「拒絶反応発現率」は小児 52.5% (21/40 例) が成人 (15 歳以上 65 歳未満) 23.9% (87/364 例) より高値であった。しかしながら、新規調査票における体重当りの 1 日平均投与量別及び 1 日最大投与量別の無効症例率、並びに拒絶反応発現時の体重当りの本剤 1 日投与量別無効症例率については、層別の無効症例率に統計学的に有意な差は認められず、小児の方が「拒絶反応発現率」が高かった理由は不明であった (表 3、4)。

表 3 小児の新規調査票における体重当りの 1 日平均投与量及び最大投与量別無効率

	体重当りの本剤投与量 (mg/kg)	症例数	無効症例数	無効症例率 (%)
小児症例全体		40	21	52.50
1 日平均投与量	10 ≤ < 20	8	3	-
	20 ≤ < 30	15	8	53.33
	30 ≤ < 40	4	3	-
	40 ≤ < 50	5	2	-
	(体重) 不明	8	5	-
1 日最大投与量	10 ≤ < 20	1	1	-
	20 ≤ < 30	18	8	44.44
	30 ≤ < 40	5	3	-
	40 ≤ < 80	8	4	-
	(体重) 不明	8	5	-

- : 10 例に満たないため算出せず。

表4 小児における拒絶反応発現時の体重当りの本剤1日投与量

拒絶反応発現時の体重当りの1日投与量 (mg/kg)	拒絶反応発現件数
全体	36
< 20	5
20 ≤ < 30	7
30 ≤ < 40	8
40 ≤	6
不明	10

- ・ **高齢者（65歳以上）**：高齢者6例中1例に副作用が発現した。副作用は「肺炎」、「肺梗塞」各2件発現し、何れも重篤であった。「肺梗塞」は「使用上の注意」から予測できない副作用であったが、転帰は軽快であった。本剤以外の被疑薬はシクロスポリン、メチルプレドニゾロンであった。高齢者6例中2例に拒絶反応が発現した。2例とも拒絶反応の程度は軽度であり、うち1例は移植腎廃絶に至ったものの無機能腎であった。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：「有」5例中4例に副作用が発現した。「使用上の注意」から予測できない副作用は「褥瘡性潰瘍」1件で小児の項で述べた副作用と同一であった。「有」5例中1例で拒絶反応が発現した。無効例は小児で、ドナーは親であり、初回ABO血液型不適合移植であった。拒絶反応発現時の本剤投与量は500 mgで、拒絶反応の程度は軽度であり、移植腎は生着していた。
- ・ **腎機能障害を有する患者²**：「有」*の副作用の発現症例率は50.0%（8/16例）であった。「有」に認められた副作用は全て「使用上の注意」から予測可能であった。「有」の「拒絶反応発現率」は18.8%（3/16例）であった（* 全て腎移植症例『腎移植における拒絶反応の抑制』）。

以上より、本調査の結果から、本剤に関して現時点で安全性、有効性、特別な背景を有する患者に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、長期使用に関する調査の「対象2」の症例の安全性に関する解析のうち、他の免疫抑制剤併用時の安全性に関して、ステロイド剤、カルシニューリン阻害剤、本剤に加えてバシリキシマブを併用した症例では免疫抑制の強度が過剰となることによる重篤な副作用の発現症例率が高かったことから、新たな対応の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

バシリキシマブは、移植術前2時間以内および移植4日後の2回のみ、固定投与量にて使用され、患者血清中で安定した濃度を1ヶ月以上保つことができる免疫抑制剤であり、本邦において2002年4月から市場に導入された。長期使用に関する調査の症例登録期間は2001年4月から2003年4月である。バシリキシマブの上市直後は他の免疫抑制剤を含めた使用方法が確立されておらず、その結果、本特定使用成績調査の対象症例において、バシリキシマブ及び本剤を含む総合的な免疫抑制作用の増強により、重篤な副作用、特に感染症の発現率が高かったと考えられた。原田の2006年の報告（Nephrology Frontier 2006; 5: 30-35）によれば、当時の代表的な導入免疫抑制プロトコールは、ステロイド剤、カルシニューリン阻害剤及び本剤の3剤が標準であった。一方、2008年の腎移植実施症例における導入期に用いられた免疫抑制剤の使用状況は、本剤が生体腎移植の89.8%、献腎移植の95.1%に、バシリキシマブが生体腎移植の96.6%、献腎移植の98.5%にそれぞれ使用されており（日本臨床腎移植学会 移植 2009; 44: 548-58）、本剤及びバシリキシマブの併用が標準的な免疫抑制療法であることを裏付けている。このように、バシリキシマブ及び本剤を含む4剤併用療法の浸透に伴い臨床現場での適正使用が進み、現在では4剤併用療法が標準的に使用されている。これらのことから、現時点でバシリキシマブを含む多剤併用免疫抑制療法に関する新たな対応の必要性はないものとする。

機構は、使用成績調査及び長期使用者に関する特定使用成績調査に対する申請者の以上の説明を了承した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「4.副作用及び感染症」の項にて詳述する。

3-2. 年齢別薬物動態に関する調査

本剤の『腎移植後の難治性拒絶反応の治療』に関する承認審査時の指摘事項に対する申請者の回答に基づき、申請者は、低酸症患者のバイオアベイラビリティのデータ収集を目的として、レトロスペクティブに腎移植患者の本剤血中濃度データを収集する第1回調査を実施した。本調査結果は、2005年3月に機構に提出された。機構は提出されたデータについて検討した結果、第1回調査において層別による検討対象症例数が少数であったことより、「低酸症患者における本剤の薬物動態について、再審査申請の際には何らかの累積データを収集し分析する」旨申請者に指示した。これに基づき申請者は第2回目の年齢別薬物動態調査を実施した。第2回成績については、2008年7月に機構に提出された。以下に、2回の調査の併合データの集計結果を示す。なお、本調査では、安全性及び有効性の検討は行われなかった。

3-2-1. 薬物動態

低酸症患者は年齢に伴いその比率が増加し、50歳代では半数以上が低酸症である（医薬品のバイオアベイラビリティと生物学的同等性試験（第2版）p.28, 1992, 薬業時報社）。そこで申請者は、腎移植患者のミコフェノール酸血中濃度測定結果を収集し、年齢別の薬物動態パラメータを算出し、低酸症の影響を検討した。なお、解析に採用した全症例の1日投与量は、採血前日は2,000 mg、採血当日は1,000 mgであり、ミコフェノール酸血中濃度測定は、本剤投与前、本剤投与1時間後、2時間後、3時間後、4時間後のサンプルについて行われた。

第1回調査と第2回調査の患者背景を比較したところ、「合併症の有無」及び「クレアチニン値（採血日）」に偏りが認められた。合併症「有」症例は第1回調査では45例中0例であり、第2回調査では25例中3例であった。第2回調査における合併症の内訳は、「挿管困難症」、「全身性エリテマトーデス」、「子宮筋腫」各1例であった。これらは本剤の薬物動態に特に大きな影響を与えるものではないと申請者は考察した。「クレアチニン値」の平均値（中央値）は、第1回調査では 1.33 ± 0.31 (1.28) mg/dL、第2回調査では 1.15 ± 0.34 (1.18) mg/dLであった。これらは臨床問題となるような差ではないと申請者は考察した。以上より、2回の調査における患者背景の一部の要因に偏りは認められたものの、データの併合には問題ないと申請者は考察した。

年齢層別の0から4時間までの血中濃度曲線下面積（ AUC_{0-4} ）は、年代が上がるごとに減少していた（表5）。50歳未満群と50歳以上群における患者背景を比較したところ、体重に有意な差が認められ、50歳以上群の方が体重は重かった。 AUC_{0-4} （平均値）の比較では2つの群に有意な差は認められなかった（表6）。また、制酸剤併用の有無別の AUC_{0-4} （平均値）も有意な差は認められなかった（「有」 47.30 ± 20.14 、「無」 38.75 ± 19.28 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ ）。年齢層別のトラフ値（ C_0 ）も AUC と同様な傾向を示した（表5）。

以上のことより、 AUC_{0-4} （平均値）は低酸症患者が多いと考えられる50歳以上群と低酸症患者が少ないと考えられる50歳未満群という背景の影響はあまりないと申請者は考察した。

表5 年齢層別の薬物動態パラメータ（平均値）

年齢層（歳）	20 ≤ < 30	30 ≤ < 40	40 ≤ < 50	50 ≤ < 60	60 ≤
症例数（例）	11	25	15	9	5
$AUC_{0-4} \pm SD$ ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$)	58.98 ± 23.45	44.30 ± 17.47	40.95 ± 19.99	38.58 ± 18.26	30.33 ± 15.65
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	29.05 ± 14.45	22.48 ± 10.97	20.35 ± 12.16	16.84 ± 9.35	14.10 ± 10.91
T_{max} (hr)	1.27 ± 0.47	1.44 ± 0.71	1.47 ± 0.74	1.89 ± 0.93	1.20 ± 0.45
C_0 ($\mu\text{g/mL}$)	5.25 ± 2.99	3.40 ± 2.78	3.32 ± 2.62	3.03 ± 2.05	2.92 ± 2.17

表6 50歳未満群と50歳以上群の AUC_{0-4} （平均値）

	計	50歳未満群	50歳以上群
症例数（例）	65	51	14
$AUC_{0-4} \pm SD$ ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$)	44.14 ± 20.11	46.48 ± 20.36	35.64 ± 17.24

機構は、10歳区切りの AUC_{0-4} （平均値）は年代が上がるに従い減少する傾向を示しており、50歳未満群と50歳以上群における患者背景の比較では体重に有意な差が認められて

いることから、申請者に対して本剤の薬物動態パラメータに及ぼす体重の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

50 歳未満群と 50 歳以上群における患者背景の比較において体重に有意な差が認められたこと、また、体重層別の薬物動態パラメータは各年齢層別の薬物動態パラメータとほぼ同様の傾向であったことから、体重の影響を排除するため、体重で補正した各年齢層別の薬物動態パラメータ AUC_{0-4} 、 C_{max} 、トラフ値を検討した。体重補正值（以下、補正值）は次式によって求めた。

補正值＝測定値×体重/解析対象症例の体重平均値

その結果、 AUC_{0-4} （補正值の平均値）および C_{max} （補正值の平均値）は 20 歳代で一番大きく、年代が上がるごとに減少していたものの、その減少の程度は、測定値（平均値）に比べて緩やかになった。トラフ値（補正值の平均値）は 20 歳以上 30 歳未満で一番大きく、次いで 60 歳以上、30 歳以上 40 歳未満、50 歳以上 60 歳未満の順に小さくなり、40 歳以上 50 歳未満で最も小さい値であった。（表 7）。更に、50 歳未満群と 50 歳以上群における補正值 AUC_{0-4} を比較したところ、有意差は認められなかった（表 8）。また、制酸剤併用の有無別の AUC_{0-4} （平均値）にも有意な差は認められなかった（「有」 40.18 ± 16.49 、「無」 $43.39 \pm 16.48 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ ）。

以上のように、制酸剤なし症例 41 例における 50 歳以上群（6 例）の AUC_{0-4} （補正值の平均値）の、50 歳未満群（35 例）の AUC_{0-4} （補正值の平均値）に対する低下率は 8.49% であり、体重で補正しなかった場合の低下率 15.6% よりも低値であった。即ち、体重の影響を排除した場合においては、体重による補正なしの場合に比べ、低酸症患者が多いと考えられる 50 歳以上群と低酸症患者が少ないと考えられる 50 歳未満群という背景の影響、即ち年齢による影響は小さくなった。これらのことより、本剤の AUC_{0-4} に及ぼす体重の影響を検討した結果、結論に変更はなかった。

表 7 年齢層別の薬物動態パラメータ（それぞれ補正值の平均値）

年齢層（歳）	20 ≤ < 30	30 ≤ < 40	40 ≤ < 50	50 ≤ < 60	60 ≤
症例数（例）	11	25	15	9	5
$AUC_{0-4} \pm \text{SD} (\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr})$	49.51 ± 13.50	42.92 ± 16.41	39.66 ± 17.64	38.81 ± 17.52	36.31 ± 17.37
$C_{max} (\mu\text{g/ml})$	24.07 ± 8.90	21.99 ± 11.35	19.77 ± 10.96	16.77 ± 7.52	16.76 ± 12.24
$T_{max} (\text{hr})$	1.27 ± 0.47	1.44 ± 0.71	1.47 ± 0.74	1.89 ± 0.93	1.20 ± 0.45
$C_0 (\mu\text{g/ml})$	4.30 ± 1.83	3.25 ± 2.40	3.06 ± 2.18	3.18 ± 2.06	3.55 ± 2.59

表 8 50 歳未満群と 50 歳以上群の AUC_{0-4} （それぞれ補正值の平均値）

	計	50 歳未満群	50 歳以上群
症例数（例）	65	51	14
$AUC_{0-4} \pm \text{SD} (\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr})$	42.20 ± 16.43	43.38 ± 16.29	37.91 ± 16.83

機構は、1 回目調査成績提出時に、臨床において本剤投与時に TDM（therapeutic drug monitoring）を実施する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、一般的な TDM の有用性を確認するための幾つかの臨床試験が海外で実施されており、これらの試験結果が得られた後にロシュ社と協議し、本剤のモニタリング方法、投与量の調整方法、TDM 実施が望ましい患者集団の特定等が網羅された実用的な TDM の国内導入について検討する旨回答した。

機構は、上記の申請者の回答における海外の臨床試験成績が既に公表されているので、実用的な TDM の国内導入に関する現在の申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

昨年までに、予定通り FDCC（Transplant. 2008; 86: 1043-51）、APOMYGRE（Am. J. Transplant. 2007; 7: 2496-503）、及び Optcept（Am. J. Transplant. 2009; 9: 1607-19）の大規模な 3 試験が報告された。このうち、厳密に他の免疫抑制剤の血中濃度を管理した試験である APOMYGRE のみでわずかに TDM の有用性が認められたが、他の 2 つの試験では、TDM の実際の管理法、併用薬の影響等で TDM の有用性がマスクされる結果であった。

ロシュ社としては、これらの試験結果では標準的な背景の患者に本剤の TDM を推奨するようなエビデンスには成り得ないと考え、本剤の用法・用量に関して基本的に変更を行っていない。しかしながら、一部の特殊な背景を有する患者（例えば、カルシニューリン阻害剤を併用していないか、併用していても低用量の場合、複数回の腎移植症例、幼児、等）（*Ther. Drug Monit.* 2006; 28: 145-54）に対する配慮より、ロシュ社の関係会社が、活性体である MPA（ミコフェノール酸）濃度測定試薬（*Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 46: 1281-4）の承認を既に海外各国で取得しており、临床上必要とされる場合には濃度測定による投与量調整が可能な状況は整備している。

国内においても、標準的な免疫抑制療法が施行される多くの症例では、TDM の導入により速やかに臨床成績の改善が得られるとは言い難いことから、現状では海外と同様に、国内の用法・用量を調整するには至らないものと考えている。

機構は、年齢別薬物動態に関する特定使用成績調査への申請者の説明に対して以下のように考える。

- 体重補正した後であっても年齢層別の AUC_{0-4} （平均値）は年代が上がるに従い減少する傾向を示した。しかしながら、制酸剤の有無別による AUC_{0-4} （平均値）は有意な差が認められず、低酸症と AUC_{0-4} （平均値）の関連性は低いと推察された。
- 長期使用者に関する特定使用成績調査では、安全性及び有効性に影響を与える要因として「年齢」が検出されているが、50 歳未満群と 50 歳以上群で比較した場合、副作用発現症例率はそれぞれ 65.8%（214/325 例）、64.3%（63/98 例）と差はなく、「拒絶反応発現率」はそれぞれ 28.7%（90/314 例）、20.8%（20/96 例）であり、50 歳以上群において有効性が低下する傾向はなかった。

したがって、年齢層別の AUC_{0-4} （平均値）は年代が上がるに従い減少する傾向を示しているものの、有効性には大きな影響は認められないと推察されることから、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと機構は判断した。

4. 副作用及び感染症

申請者が再審査期間中に厚生労働省/機構に報告した副作用は 666 例 1,044 件であった。このうち、重篤な副作用は 658 例 1,034 件であり、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 62 例 78 件であった。なお、感染症症例に該当する報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用のうち、器官別大分類別で報告件数の多かったものは、「血液及びリンパ系障害」16 件、「腎及び尿路障害」9 件、「呼吸器、胸部及び縦隔障害」8 件、「全身障害及び投与局所様態」6 件であった。副作用の種類では、「多臓器不全」5 件、「食食細胞性組織球症」、「播種性血管内凝固」、「血栓性微小血管症」、「呼吸不全」、「尿管狭窄」、「不正子宮出血」が各 3 件であった。これらの副作用について、現在得られている情報の中では特に問題となるものはないと申請者は考察した。

再審査期間中に申請者が報告した副作用のうち、副作用により死亡に至った事象は 52 例 77 件であり、このうち 13 例 15 件は「使用上の注意」から予測できない副作用であった。内訳は、「多臓器不全」4 件、「呼吸不全」2 件、「T 細胞性前リンパ性白血病」、「食食細胞性組織球症」、「播種性血管内凝固」、「骨髓障害」、「心肺停止」、「急性呼吸窮迫症候群」、「嚥下性肺炎」、「腸間膜動脈塞栓」、「脳ヘルニア」が各 1 件であった。何れの症例も、本剤と死亡との関連性は否定されており、併用免疫抑制剤、原疾患の影響が考えられる症例等であり、申請者は現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと考察した。

再審査期間中に収集された「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 49 例 57 件であった。主な副作用は、「血小板数増加」4 件、「皮膚乳頭腫」、「高クロール血症」、「舌変色」、「中毒性ネフロパシー」、「不正子宮出血」が各 2 件であった。何れも集積件数が少ないことから、申請者は現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に報告した、本剤を含む薬剤相互作用に関する症例報告は 1 例であった。内訳は、タクロリムス水和物の血中濃度上昇であった。申請者は、詳細情報を入手していないため、臨床的影響は不明であり、特段の対応は不要と考察した。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に、申請者が厚生労働省/機構に報告した研究報告は 11 報であった。内訳は、「安全性」に関する 9 報及び「相互作用」に関する 2 報であった。既に添付文書の「使用上の注意」に記載し注意を喚起している等の理由から、申請者は現時点では特段の対応は行わず、今後とも同様の情報収集に努め、評価することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は 2009 年 4 月現在、米国を始め約 106 カ国で販売されている。

再審査期間中に、本剤の使用に関して、国内において重大な措置がとられたことはなかった。国外からの措置報告として、申請者は 12 件の報告を行った。このうち 9 件については、既に本邦の添付文書を改訂し注意喚起済みである。他の 2 件については、本邦において未承認の効能・効果に対する使用によるもの、本邦において未承認のカルシニューリン阻害剤の併用に切り替えた症例における有効性の低下であり、申請者は特段の対応は不要と考察した。

残り 1 件は、胎児への暴露リスク低減プログラムの実施に関するものであるが、2010 年 5 月現在において継続検討中である。

なお、ミコフェノール酸 モフェチルは動物において催奇形性を有することが確認されているため、中核データシート（CDS）において、妊娠中の本剤投与に関連した情報は数項目にわたって記載されているものの、妊婦に対する本剤の投与は禁忌ではない。一方、国内では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対する本剤の投与は、発売当初より禁忌である。また、「妊娠する可能性のある婦人」には原則禁忌であり、「重要な基本的注意」の項に、「妊娠検査が陰性であるとの結果を確認し、本剤投与前、投与中及び投与中止後 6 週間の避妊を患者又はそれに代わりうる適切な者によく説明し理解させた後、使用すること」とされている。

機構は、胎児への暴露リスク低減プログラムに関して今後の情報の収集状況により対応を検討することとした。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項各号の何れにも該当しない。）と判断した。