

再審査報告書

平成 27 年 7 月 15 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	① 腎移植後の難治性拒絶反応の治療 (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) ② <u>下記の臓器移植における拒絶反応の抑制</u> 腎移植、 <u>心移植</u> 、肝移植、肺移植、 <u>脾移植</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 腎移植の場合 ○ 腎移植後の難治性拒絶反応の治療 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。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ○ 腎移植における拒絶反応の抑制 成人：通常、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。 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。 小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 300～600mg/m ² を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,000mg を上限とする。 ② <u>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</u> <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 500～1,500mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。</u> <u>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j得るために用量の注意深い増減が必要である。</u>
承 認 年 月 日	② 心移植、肝移植、肺移植 平成 15 年 1 月 31 日 ② 脾移植 平成 17 年 2 月 9 日
再 審 査 期 間	② 心移植、肝移植、肺移植 10 年 ② 脾移植 上の残余期間 (平成 25 年 1 月 30 日まで)
備 考	

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①（心移植）は、セルセプトカプセル 250（以下「本剤」という。）について、心移植の使用実態下における副作用発現状況ならびに安全性・有効性に影響を与えられとされる要因を検討することを目的に、全症例調査を平成 16 年 1 月から平成 24 年 6 月までの期間に実施し、国内 6 施設から 73 例の症例が収集された。使用成績調査②（肝移植）は、本剤の肝移植の使用実態下における副作用発現状況ならびに安全性・有効性に影響を与えられとされる要因を検討することを目的に、全症例調査を平成 16 年 1 月より平成 24 年 6 月までの期間に実施し、国内 19 施設から 338 例の症例が収集された。

特定使用成績調査①（肺移植）として、本剤の肺移植の使用実態下における副作用発現状況な

らびに安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因を検討することを目的に、全症例調査を平成 15 年 10 月より平成 24 年 6 月まで実施し、国内 4 施設から 66 例が収集された。特定使用成績調査②（臍移植）として、本剤の臍移植の使用実態下における副作用発現状況ならびに安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因を検討することを目的に、全症例調査を平成 17 年 4 月より平成 24 年 6 月まで実施し、国内 6 施設から 60 例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されなかった。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 使用成績調査①（心移植）の概要

2-1-1. 安全性

安全性については、収集された 73 例から、計 3 例（重複症例 1 例、連続した情報が得られなかった症例 2 例）を除外した 70 例が解析対象とされた。なお、本調査では、当該効能効果承認日以前から本剤を継続投与されていた症例も対象として検討が実施された。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 64.3%（45/70 例）、発現件数は 154 件であった。国内における臨床試験が実施されておらず、本調査における副作用発現率を承認時までの試験と比較することはできなかったが、当該効能効果承認時の海外臨床試験（MYCS1864 試験）における因果関係が否定できない有害事象の発現率は 84.8%（245/289 例）であり、この成績と比較して副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「臨床検査」 35.7%（25/70 例）、「感染症および寄生虫症」 30.0%（21/70 例）、「胃腸障害」 24.3%（17/70 例）、「血液およびリンパ系障害」 11.4%（8/70 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」 8.6%（6/70 例）、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「心臓障害」が各 7.1%（5/70 例）であり、発現した主な副作用は、白血球数減少 30.0%（21/70 例）、下痢 14.3%（10/70 例）、帯状疱疹、肺炎が各 7.1%（5/70 例）、気管支炎、鼻咽頭炎、発熱、血中免疫グロブリン G 減少、好中球数減少が各 5.7%（4/70 例）であった。複数件の報告があった「使用上の注意」から予測できない副作用は、第 7 脳神経麻痺、冠動脈硬化症各 2 件であった。

安全性に影響を及ぼす因子として患者背景別¹に副作用の発現状況の検討を行った結果、副作用発現率に有意差が認められた項目は、「体重」及び「診療区分」であった。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。

「体重」で有意差が認められたが、「体重」が不明・未記載の症例が多かったため副作用発現要因となるかどうかの評価はできなかった。「診療区分」で有意差が認められたが、「診療区分」と「副作用の有無」は交絡しているものと考えられることから、これ以上の検討は行わなかった。

安全性解析対象症例における本調査の観察期間の平均値は 1643.3 日、観察期間の中央値は 1826.0 日であった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、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判断した。

¹ 性別、年齢（小児・成人・高齢者別）、年齢（10 歳区切り）、体重、診療区分（入院外来の別）、使用理由、使用理由（心移植後の拒絶反応の抑制の詳細）、原疾患（複数選択可）、合併症の有無、CMV 抗体、血液型（ABO 型）適合又は不適合、HLA 不適合数、抗 HLA 抗体、移植歴、全阻血時間、ドナー性別、ドナー年齢（小児・成人・高齢者別）、ドナー年齢（10 歳区切り）、ドナー体重、ドナー CMV 抗体、「新規調査票」における投与開始 6 ヶ月の平均 1 日投与量、「新規調査票」における最大 1 日投与量、免疫抑制剤併用の有無、免疫抑制剤以外の併用薬の有無。

2-1-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から目的外使用 1 例を除いた 69 例が解析対象とされた。有効性解析対象症例 69 例で、調査期間前に本剤の投与を受けていた症例（以下、期間外投与例という。）が 15 例、調査期間内に本剤の投与が開始された症例が 54 例であった。調査期間内に本剤の投与が開始された 54 例では、使用理由が「移植後初回治療」であり、本剤の投与開始日が移植前 30 日以内かつ移植後 90 日以内である症例（以下、有効性解析対象症例（初回治療症例）という。）が 25 例、使用理由が「移植後初回治療」以外である症例（以下、有効性解析対象症例（初回治療以外症例）という。）が 14 例であった。また、本剤の使用理由が「移植後初回治療」であったが、投与開始日が移植 31 日以前あるいは移植後 91 日以降であった症例（以下、目的外投与期間例という。）が 14 例、移植日から投与開始日までの日数が算出不能であった症例 1 例があった。

有効性解析対象症例（初回治療症例）25 例について、拒絶反応解析除外症例 2 例を除いた 23 例における拒絶反応発現率は 52.2% (12/23 例) であった。有効性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景別¹の拒絶反応発現率の検討を行った結果、「HLA 不適合数（A 抗原）」で有意差が認められた。これについて、申請者は以下のように説明した。

HLA 不適合は他の要因との交絡の可能性も考えられ、要因の特定には至らなかった。本剤投与開始日からの期間別拒絶反応発現状況は、拒絶反応を発現した 12 例のうち、5 例が本剤投与開始から 3 ヶ月までに、3 例が本剤投与開始から 1 年以上 2 年未満、2 例が本剤投与開始から 2 年以上 3 年未満、2 例が本剤投与開始から 3 年以上 4 年未満に発現し、本剤投与開始から 4 年以降には初発の拒絶反応発現症例はなかった。投与開始後 5 年時点、移植後 5 年時点における拒絶反応発現率は、共に 54.8% であった。再移植例及び死亡例はなかった。承認時の海外臨床試験（MYCS1864 試験）における移植後 3 年以内の死亡または再移植の割合は 11.8% (34/289 例) であり、承認時までの試験の有効性を下回ることはないと思われた。

有効性解析対象症例（初回治療以外症例）14 例については、拒絶反応発現率は 7.1% (1/14 例) であった。患者背景別の拒絶反応発現率の検討を行った結果、有意差を認めた項目はなかった。再移植例及び死亡例はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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判断した。

2-1-3. 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、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。小児（15 歳未満）及び腎機能障害を有する患者が収集されたが、高齢者（65 歳以上）、肝機能障害を有する患者及び妊産婦の収集はなかった。これらについて申請者は以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：小児症例 11 例の副作用発現率は 63.6% (7/11 例) で、小児以外症例の副作用発現率は 64.4% (38/59 例) との間に有意差は認められなかった。有効性については、有効性解析対象症例（初回治療症例）の小児症例では拒絶反応は認められなかった (0/1 例)。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害の有無が「不明・未記載」であった3例を除いた67例中腎機能障害を有する患者13例の副作用発現率は53.8%（7/13例）で、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率は68.5%（37/54例）との間に有意差は認められなかった。有効性解析対象症例（初回治療症例）の有効性については、腎機能障害を有する患者の拒絶反応発現率は66.7%（2/3例）であり、腎機能障害を有しない患者の拒絶反応発現率50.0%（10/20例）との間に有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児（15歳未満）及び腎機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

2.2. 使用成績調査②（肝移植）の概要

2.2-1. 安全性

安全性については、収集された338例から、除外例はなく、338例が解析対象とされた。なお、本調査では、当該効能効果の承認日以前から本剤を継続投与されていた症例も対象として検討が実施された。副作用発現率は52.4%（177/338例）、発現件数は298件であった。国内における臨床試験が実施されておらず、本調査における副作用発現率を承認時までの試験と比較することはできなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、「感染症および寄生虫症」26.3%（89/338例）、「臨床検査」13.0%（44/338例）、「胃腸障害」10.1%（34/338例）、「血液およびリンパ系障害」5.9%（20/338例）、「肝胆道系障害」5.6%（19/338例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.6%（12/338例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」2.4%（8/338例）、「神経系障害」1.8%（6/338例）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「腎および尿路障害」各1.5%（5/338例）、「代謝および栄養障害」、「傷害、中毒および処置合併症」各0.9%（3/338例）、「血管障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「筋骨格系および結合組織障害」各0.6%（2/338例）、「精神障害」、「心臓障害」各0.3%（1/338例）であり、発現した主な副作用は、サイトメガロウイルス感染13.9%（47/338例）、白血球数減少9.2%（31/338例）、下痢5.3%（18/338例）であった。「使用上の注意」から予測できない副作用は、肝不全4件、神経学的症状、脊椎圧迫骨折各2件、急性呼吸不全、胸膜線維症、肺梗塞、呼吸不全、喘鳴、萎縮性胃炎、ネフローゼ症候群、好酸球数増加、打診異常各1件であり、感染症報告症例はなかった。

副作用の発現時期について検討を行い、副作用の発現時期毎の重複を含む全副作用315件のうち、本剤投与開始後1ヵ月未満に147件、1ヵ月以上3ヵ月未満までに63件、3ヵ月以上6ヵ月未満までに43件、6ヵ月以上1年未満までに27件の副作用が発現し、その後も投与開始後5年までのいずれの期間においても、副作用の発現が認められた。副作用毎の発現時期については、サイトメガロウイルス感染は本剤投与開始後3ヵ月までに全54件中48件、白血球数減少は本剤投与開始9ヵ月までに全35件中32件、下痢は本剤投与開始後6ヵ月までに全19件中14件が発現していた。他の副作用については、特徴的な傾向は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、安全性解析対象症例338例について、患者背景別²⁾に副

²⁾ 性別、年齢（小児・成人・高齢者別）、年齢（10歳区切り）、体重、診療区分、使用理由、使用理由：肝移植後の拒絶反応の抑制の詳細、使用理由：前拒絶反応の有無、合併症の有無、CMV抗体、血液型（ABO型）適合又は不適合、HLA不適合数（A抗原）、HLA不適合数（B抗原）、HLA不適合数（DR抗原）、HLA不適合数、抗HLA抗体（抗Twarm抗体）、抗HLA抗体（抗

作用の発現状況の検討を行った結果、「診療区分」、「使用理由：肝移植後の拒絶反応の抑制の詳細」、「使用理由：前拒絶反応の有無」、「合併症の有無」、「生体：患者との関係」、「ドナー年齢（10歳区切り）」及び「免疫抑制剤以外の併用薬の有無」で副作用発現率に有意差がみられた。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。

「診療区分」については、「診療区分」と「副作用の有無」は交絡しているものと考えられることから、これ以上の検討は行わなかった。「使用理由：肝移植後の拒絶反応の抑制の詳細」については、移植直後から投与を開始した症例（移植後初回治療）と、他剤から切り替えた症例（移植後初回治療以外）との副作用発現率はそれぞれ 63.6%及び 46.7%であり、移植後初回治療で高かった。また、副作用発現までの日数（初発副作用発現までの期間）についても、本剤投与開始から 1 週間以内の副作用発現率は、移植後初回治療 17.3%（19/110 例）に対し移植後初回治療以外は 9.0%（20/222 例）と約 1/2 の発現率であり、副作用発現傾向に違いが見られた。移植手術の影響が、特に投与開始初期である 1 週間以内の初回治療の副作用発現症例率を見かけ上高めたことが理由の一つとして考えられた。「使用理由：前拒絶反応の有無」については、使用理由が「肝移植の拒絶反応の抑制」が選択され、さらに「移植後初回治療以外」が選択された症例に限定して設定された項目であるため、本結果は安全性解析対象症例（全症例）を反映したものではなく、「移植後初回治療以外」症例に限定したものであることから、これ以上の検討は行わなかった。「合併症の有無」については、「使用理由：肝移植の拒絶反応の抑制の詳細」の「移植後初回治療」と「移植後初回治療以外」の副作用発現率の違いと症例分布の偏りによる影響が考えられ、合併症が本剤の副作用発現に影響しているとは考えられなかった。「生体：患者との関係」については、「使用理由：肝移植の拒絶反応の抑制の詳細」の「移植後初回治療」と「移植後初回治療以外」の副作用発現率の違いと考えられたが、本剤の副作用発現に影響しているとは考えられなかった。「ドナー年齢（10歳区切り）」については、症例分布の偏りによる影響が考えられた。「免疫抑制剤以外の併用薬の有無」については、「免疫抑制剤以外の併用薬の有無」の「無」の副作用発現症例数が少なく、これ以上の検討は困難であった。

安全性解析対象症例 338 例から、本剤投与終了日が不明のために観察期間を算出できなかった 1 例を除いた 337 例における観察期間の平均値は 373.4 日、観察期間の中央値は 155.0 日であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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判断した。

2-2-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 2 例（適応外使用、拒絶の有無等が不明）を除いた 336 例が解析対象とされた。有効性解析対象例は、有効性解析対象症例（初回治療症例）107 例、有効性解析対象症例（初回治療以外症例）212 例、期間外投与 15 例、目的外期間投与例 2 例であった。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の拒絶反応解析除外症例 1 例を除いた 106 例における拒絶反応発現率は 29.2%（31/106 例）であった。当該効能効果承認時の海外臨床試験（MYCS2646

Bwarm 抗体）、抗 HLA 抗体（抗 Bcold 抗体）、移植歴、術式、生体：移植術式、生体：患者との関係、脳死：移植術式、脳死：全阻血時間、ドナー性別、ドナー年齢（小児・成人・高齢者別）、ドナー年齢（10歳区切り）、ドナー体重、ドナーCMV 抗体、「新規調査票」における投与開始 6 ヶ月の平均 1 日投与量、「新規調査票」における最大 1 日投与量、免疫抑制剤併用の有無、免疫抑制剤以外の併用薬の有無。

試験)における、「生検で確認し治療した拒絶反応を少なくとも 1 回 (あるいは死亡/再移植) 経験した症例」の割合は、48.9% (136/278 例) であり、承認時までの試験の有効性を下回ることはないと思われた。初回治療症例の有効性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景別²に拒絶反応発現状況の検討を行ったが、有意差を認めた項目はなかった。本剤投与開始日からの期間別拒絶反応発現状況は、拒絶反応を発現した 31 例のうち、21 例が本剤投与開始から 1 ヶ月までに、5 例が本剤投与開始から 1 ヶ月以上 3 ヶ月未満、2 例が本剤投与開始から 3 ヶ月以上 6 ヶ月未満に発現した。拒絶反応発現率は、投与開始後 5 年時点で 56.0%、移植後 5 年時点で 55.9%であった。再移植例はなかった。死亡率は 17.8% (19/107 例) であった。本剤投与開始日からの期間別死亡例発生状況は、死亡した 19 例のうち、8 例が本剤投与開始から 3 ヶ月までに、4 例が本剤投与開始から 3 ヶ月以上 9 ヶ月未満、5 例が本剤投与開始から 1 年以上 2 年未満、2 例が本剤投与開始から 2 年以上 3 年未満に死亡し、本剤投与開始から 3 年以降には死亡例はなかった。生存率は、投与開始後 5 年時点で 75.5%、移植後 5 年時点で 75.4%であった。有効性解析対象症例 (初回治療以外症例) の拒絶反応発現率は 16.0% (34/212 例) であった。初回治療症例と同様に患者背景別²に拒絶反応発現状況の検討を行い、「年齢 (10 歳区切り)」で有意差が認められ、特定の年齢群で副作用発現率が 0%であったことが影響した推定されたが、要因の特定には至らなかった。再移植率は 1.4% (3/212 例)、死亡率は 9.0% (19/212 例) であった。

機構は、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判断した。

2-2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児 (15 歳未満)、高齢者 (65 歳以上)、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、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、妊産婦の収集はなかった。これらについて申請者は以下のように説明した。

小児 (15 歳未満) : 小児症例 61 例の副作用発現率は 57.4% (35/61 例)、小児以外症例の副作用発現率は 51.3% (142/277 例) であり、有意差は認められなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 高齢者症例 16 例の副作用発現率は 50.0% (8/16 例)、高齢者以外症例の副作用発現率は 52.5% (169/322 例) であり、有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者 : 腎機能障害の有無が「不明・未記載」であった 3 例を除いて、腎機能障害を有する患者 17 例の副作用発現率は 52.9% (9/17 例)、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率は 52.5% (167/318 例) であり、有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者 : 肝機能障害の有無が「不明・未記載」であった 3 例を除いて、肝機能障害を有する患者 13 例の副作用発現率は 46.2% (6/13 例)、肝機能障害を有しない患者の副作用発現率は 52.8% (170/322 例) であり、有意差は認められなかった。

有効性については、拒絶反応解析除外症例 1 例を除いた初回治療症例 106 例のうち、小児症例 7 例の拒絶反応発現率は 42.9% (3/7 例)、小児以外症例の拒絶反応発現率は 28.3% (28/99 例) であり、有意差は認められなかった。小児症例の再移植例及び死亡例はなかった。高齢者症例 5 例の拒絶反応発現率は 0% (0/5 例)、高齢者以外症例の拒絶反応発現率は 30.7% (31/101 例) であり、有意差は認められなかった。高齢者の再移植例はなかった。高齢者症例 5 例の死亡率は 20.0% (1/5 例) であった。腎機能障害有の患者 10 例の拒絶反応発現率は 20.0% (2/10 例)、腎機能障害無の

患者の拒絶反応発現率は 30.2% (29/96 例) であり、有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者の再移植例はなかった。腎機能障害を有する患者 10 例の死亡率は 20.0% (2/10 例) であった。肝移植患者の有効性解析対象症例 (初回治療例) で肝機能障害を有する患者はなかった。

有効性解析対象症例 (初回治療以外症例) 212 例についての検討で、小児症例 53 例の拒絶反応発現率は 24.5% (13/53 例)、小児以外症例の拒絶反応発現率は 13.2% (21/159 例) であり有意差は認められなかった。小児症例 53 例の再移植率は 3.8% (2/53 例)、死亡率は 9.4% (5/53 例) であった。高齢者症例 8 例の拒絶反応発現率は 0% (0/8 例)、高齢者以外症例の拒絶反応発現率は 16.7% (34/204 例) であり有意差は認められなかった。高齢者の再移植例はなかった。高齢者症例 8 例の死亡率は 25.0% (2/8 例) であった。腎機能障害の有無が「不明・未記載」であった 2 例を除いて、腎機能障害を有する患者 7 例の拒絶反応発現率は 28.6% (2/7 例)、腎機能障害を有しない患者の拒絶反応発現率は 15.8% (32/203 例) であり有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者の再移植例はなかった。腎機能障害を有する患者 7 例の死亡率は 14.3% (1/7 例) であった。肝機能障害の有無が「不明・未記載」であった 2 例を除いて、肝機能障害を有する患者 12 例の拒絶反応発現率は 16.7% (2/12 例)、肝機能障害を有しない患者の拒絶反応発現率は 16.2% (32/198 例) であり有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者の再移植例はなかった。肝機能障害を有する患者 12 例の死亡率は 41.7% (5/12 例) であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者 (小児 (15 歳未満)、高齢者 (65 歳以上)、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者) について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1. 特定使用成績調査① (肺移植)

3-1-1. 安全性

安全性については、収集された 66 例から、計 2 例 (副作用の有無が不明の症例 2 例) を除外した 64 例が解析対象とされた。なお、本調査では、当該効能効果の承認日以前から本剤を継続投与されていた症例も対象として検討が実施された。副作用発現率は 67.2% (43/64 例)、発現件数は 101 件であった。国内における臨床試験が実施されておらず、本調査における副作用発現率を承認時までの試験と比較することはできなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、「感染症および寄生虫症」37.5% (24/64 例)、「胃腸障害」26.6% (17/64 例)、「臨床検査」14.1% (9/64 例)、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」各 7.8% (5/64 例)、「血液およびリンパ系障害」、「腎および尿路障害」各 6.3% (4/64 例)、「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」、「肝胆道系障害」各 4.7% (3/64 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」3.1% (2/64 例)、「内分泌障害」、「精神障害」各 1.6% (1/64 例) であり、発現した主な副作用 (発現率 5%以上) は、下痢 20.3% (13/64 例)、肺炎 14.1% (9/64 例)、サイトメガロウイルス血症、白血球数減少各 9.4% (6/64 例)、サイトメガロウイルス感染 6.3% (4/64 例) であった。「使用上の注意」から予測できない副作用は、血栓性微小血管症、悪液質、ヘルペス後神経痛、胃食道逆流性疾患、腸壁気腫症各 1 件であり、感染症報告症例はなかった。

副作用の発現時期については、副作用の時期毎の重複を含む全副作用 127 件のうち、本剤投与開始後 1 ヶ月未満に 34 件、1 ヶ月以上 3 ヶ月未満までに 14 件、3 ヶ月以上 6 ヶ月未満までに 7 件、

6 ヶ月以上 1 年未満までに 12 件の副作用が発現し、その後も投与開始後 5 年までのいずれの期間においても、副作用の発現が認められた。副作用毎の発現時期については、器官別大分類「感染症および寄生虫症」は本剤投与開始後 1 年までに全 45 件中 26 件が発現していた。肺炎は本剤投与開始後 1 年までに全 12 件中 6 件、下痢は本剤投与開始後 1 年までに全 16 件中 8 件発現し、本剤投与開始後 1 年以降も発現が認められていた。他の副作用については、特徴的な傾向は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、安全性解析対象症例について患者背景別³に副作用発現状況を検討した結果、副作用発現率に有意差が認められた項目はなかった。

安全性解析対象症例における観察期間の平均値は 1436.0 日、観察期間の中央値は 1827.0 日であった。

機構は、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判断した。

3-1-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例からの除外例はなく、全 64 例が解析対象とされた。有効性解析対象症例（全症例）64 例、有効性解析対象症例（初回治療症例）40 例、有効性解析対象症例（初回治療以外症例）2 例、期間外投与例 22 例であった。

有効性解析対象症例の拒絶反応発現率は 42.5%（17/40 例）であった。国内における臨床試験が実施されておらず、本調査における有効性を承認時までの試験と比較することはできなかった。初回治療症例の有効性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景別³の拒絶反応発現率の検討を行った結果、「平均 1 日投与量」、「免疫抑制剤以外の併用薬の有無」で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。

「平均 1 日投与量」については、急性拒絶反応の発現時期である移植日から 3 ヶ月迄の間に早期に死亡した症例が 5 例あり、これら死亡例が特定の層に偏っていたことにより拒絶反応発現率に見かけ上の差がみられたと考えられた。「免疫抑制剤以外の併用薬の有無」については、要因として免疫抑制剤以外の併用薬が「無」の症例に早期死亡した症例の分布率が高かったことが考えられたが、免疫抑制剤以外の併用薬が「無」の評価例数が 6 例と少ないことから、これ以上の検討はできなかった。

本剤投与開始日から拒絶反応初発発現までの期間を検討した結果、拒絶反応を発現した 17 例から拒絶反応初発発現までの期間が不明の 1 例を除いた 16 例中 15 例が本剤投与開始から 1 ヶ月までに、1 例が本剤投与開始から 1 年以上 2 年未満に発現し、本剤投与開始から 2 年以降には、初発の拒絶反応発現症例はなかった。拒絶反応発現率は、投与開始後 5 年時点で 43.6%、移植後 5 年時点で 42.9%であり、死亡率は 25.0%（10/40 例）であった。死亡した 10 例のうち、3 例が本剤投与開始から 1 ヶ月までに、5 例が本剤投与開始から 1 ヶ月以上 1 年未満、2 例が本剤投与開始から 1 年以上 2 年未満に死亡し、本剤投与開始から 2 年以降には死亡例はなかった。生存率は、投与開始後 6 ヶ月時点で 85.0%、5 年時点で 74.7%であり、移植後 6 ヶ月時点で 85.0%、5 年時点で 74.7%であった。

³ 性別、年齢（小児・成人・高齢者別）、年齢（10 歳区切り）、体重、合併症の有無、移植肺の種類、移植術式、血液型（ABO 型）適合又は不適合、HLA 不適合数、ドナー性別、ドナー年齢、続柄、平均 1 日投与量、最大 1 日投与量、総投与量、免疫抑制剤併用の有無、免疫抑制剤以外の併用薬の有無。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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判断した。

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（小児（15 歳未満）、腎機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、高齢者（65 歳以上）症例、肝機能障害を有する患者、妊産婦の収集はなかった。

年齢が「不明・未記載」であった 1 例を除いた 63 例のうち、小児症例 6 例の副作用発現率は 66.7%（4/6 例）、小児以外症例の副作用発現率は 68.4%（39/57 例）であり、有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者 3 例の副作用発現率は 100%（3/3 例）、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率は 65.6%（40/61 例）であり、有意差は認められず、腎機能障害を有する患者に特異的な副作用の発現は認められなかった。

有効性については、有効性解析対象症例（初回治療症例）の小児症例 4 例の拒絶反応発現率は 75.0%（3/4 例）、小児以外症例の拒絶反応発現率は 38.9%（14/36 例）であり有意差は認められなかった。小児症例の死亡率は 25.0%（1/4 例）であった。腎機能障害を有する患者は 1 例であり、拒絶反応発現率は 100%（1/1 例）、腎機能障害を有しない患者の拒絶反応発現率は 41.0%（16/39 例）であり有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者 1 例は死亡例であった。

機構は、特別な背景を有する患者（小児（15 歳未満）及び腎機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3-2. 特定使用成績調査②（脾移植）

3-2-1. 安全性

安全性については、収集された 60 例から除外例はなく、全 60 例が解析対象とされた。なお、本調査では、当該効能効果の承認日以前から本剤を継続投与されていた症例も対象として検討が実施された。副作用発現率は 58.3%（35/60 例）、発現件数は 87 件であった。国内における臨床試験が実施されておらず、本調査における副作用発現率を承認時までの試験と比較することはできなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、「感染症および寄生虫症」36.7%（22/60 例）、「胃腸障害」20.0%（12/60 例）、「血液およびリンパ系障害」18.3%（11/60 例）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」8.3%（5/60 例）、「代謝および栄養障害」5.0%（3/60 例）、「腎および尿路障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」各 3.3%（2/60 例）、「神経系障害」、「心臓障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各 1.7%（1/60 例）であり、発現した主な副作用は、サイトメガロウイルス感染 15.0%（9/60 例）、貧血 13.3%（8/60 例）、下痢 11.7%（7/60 例）、尿路感染 8.3%（5/60 例）、移植後リンパ増殖性障害 6.7%（4/60 例）、帯状疱疹、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、嘔吐各 5.0%（3/60 例）であった。「使用上の注意」から予測できない副作用は、小脳出血 1 件であり、感染症報告症例はなかった。

副作用の発現時期については、副作用の時期毎の重複を含む全副作用 103 件のうち、本剤投与開始後 1 年未満に 59 件、1 年以上 2 年未満までに 27 件の副作用が発現し、その後も投与開始後 5 年までのいずれの期間においても、副作用の発現が認められた。副作用毎の発現時期については、器官別大分類「感染症および寄生虫症」は本剤投与開始後 2 年までに全 45 件中 43 件が発現して

いた。サイトメガロウイルス感染は本剤投与開始後 9 ヶ月までに全 11 件中 10 件、貧血は本剤投与開始後 9 ヶ月までに全 9 件中 6 件、下痢は本剤投与開始後 9 ヶ月までに全 8 件中 5 件が発現していた。他の副作用については、特徴的な傾向は認められなかった。

安全性解析対象症例 60 例における観察期間の平均値は 1189.9 日、観察期間の中央値は 1332.0 日であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、安全性解析対象症例（全症例）60 例について、患者背景別⁴に副作用の発現状況の検討が行われた結果、副作用発現率に有意差が認められた項目は「体重」であったが、体重不明例が多く、また、特定体重群での副作用発現頻度が低かったことによるものであり、安全性に問題はないと考えられた。

機構は、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判断した。

3-2-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 8 例（適応外使用）を除いた 52 例が解析対象とされた。調査期間内に本剤の投与が開始された本剤による前治療歴がない症例を有効性解析対象とし、本剤の投与開始日が移植前 30 日以内かつ移植後 90 日以内である症例を「有効性解析対象症例（初回治療症例）」、使用理由が「手術直後から投与開始」以外である症例を「有効性解析対象症例（初回治療以外症例）」とした。それぞれの対象症例数は、有効性解析対象症例（全症例）52 例、有効性解析対象症例（初回治療症例）37 例、有効性解析対象症例（初回治療以外症例）2 例であった。拒絶反応発現率は 51.4%（19/37 例）であった。国内における臨床試験が実施されておらず、本調査における有効性を承認時までの試験と比較することはできなかった。初回治療症例の有効性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景別⁴に拒絶反応発現状況の検討を行ったが、有意差を認めた項目はなかった。本剤投与開始日からの期間別拒絶反応発現状況は、拒絶反応を発現した 19 例のうち、14 例が本剤投与開始から 1 年までに、4 例が本剤投与開始から 1 年以上 2 年未満、1 例が本剤投与開始から 2 年以上 3 年未満に発現し、本剤投与開始から 3 年以降には、初発の拒絶反応発現症例はなかった。拒絶反応発現率は、投与開始後 5 年時点、移植後 5 年時点で共に 56.1%であった。機能廃絶率は 8.1%（3/37 例）であった。本剤投与開始日からの期間別の機能廃絶状況は、機能廃絶した 3 例のうち、2 例が本剤投与開始から 1 ヶ月以内に、1 例が本剤投与開始から 2 年以上 3 年未満に廃絶し、本剤投与開始から 3 年以降には、初発の機能廃絶例はなかった。生着率は、投与開始後 5 年時点、移植後 5 年時点で共に 90.8%であった。生存率は、投与開始後 5 年時点、移植後 5 年時点で共に 97.0%であった。有効性解析対象症例（初回治療以外症例）2 例に、拒絶反応発現症例、機能廃絶例及び死亡例はなかった。

機構は、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判断した。

⁴性別、年齢（小児・成人・高齢者別）、年齢（10 歳区切り）、体重、診療区分、使用理由、使用理由：臓移植後の拒絶反応の抑制の詳細、原疾患、合併症の有無、CMV 抗体、糖尿病発症から本剤投与までの期間、インスリン使用から本剤投与までの期間、透析導入から移植までの期間、血液型（ABO 型）適合又は不適合、HLA 不適合数（A 抗原）、HLA 不適合数（B 抗原）、HLA 不適合数（DR 抗原）、HLA 不適合数、抗 HLA 抗体（抗 Twarm 抗体）、抗 HLA 抗体（抗 Tcold 抗体）、抗 HLA 抗体（抗 Bwarm 抗体）、抗 HLA 抗体（抗 Bcold 抗体）、移植歴、術式（脳死・心停止：移植術式、脳死・心停止：臍液ドレナージ、脳死・心停止：全阻血時間、生体：移植術式、生体：患者との関係）、ドナー性別、ドナー年齢（小児・成人・高齢者別）、ドナー年齢（10 歳区切り）、ドナー体重、ドナー CMV 抗体、「新規調査票」における投与開始 6 ヶ月の平均 1 日投与量、「新規調査票」における最大 1 日投与量、免疫抑制剤併用の有無、免疫抑制剤以外の併用薬の有無、インスリン製剤使用の有無。

3-2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者、妊産婦）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、小児（15歳未満）症例、高齢者（65歳以上）症例、肝機能障害を有する患者の収集はなかった。これらについて申請者は以下のように説明した。

妊産婦：女性患者 37 例中妊娠有は 1 例で、本剤投与開始約 2 年後に妊娠希望のため本剤投与を中止し本剤投与中止約 20 ヶ月後に本剤の投与が再開されたが、副作用の発現は無く、出産にも特に問題は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 60.0% (30/50 例) で、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率 50.0% (5/10 例) との間に有意差は認められなかった。

安全性解析対象症例（新規投与症例）48 例で、腎機能障害を有する患者 39 例の副作用発現率は 64.1% (25/39 例)、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率は 55.6% (5/9 例) であり、有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性にお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副作用は、300 例 585 件であり、その内訳は、使用成績調査 105 例 204 件、特定使用成績調査 49 例 139 件、自発報告 146 例 242 件で、すべて重篤な副作用であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に報告した「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 54 例 78 件であった。情報源別では、使用成績調査 19 例 25 件、特定使用成績調査 3 例 9 件、自発報告 32 例 44 件であった。このうち死亡に至った事象は、16 例 23 件であった。その内訳は、多臓器不全 6 件、肝不全 5 件、劇症肝炎 2 件、悪性腹水、水頭症、脳室内出血、循環虚脱、動脈解離、急性呼吸不全、肺梗塞、呼吸不全、腸管虚血、硬膜下血腫各 1 件であった。これらはいずれも本剤との因果関係が強く疑われる症例ではなかったことから、現時点で特段の対応の必要はないと考える。

器官別大分類別で報告件数の多かった副作用（5 件以上）は、「神経系障害」12 件、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」各 9 件、「血液およびリンパ系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」各 8 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」7 件、「心臓障害」6 件であった。主な副作用（3 件以上）は、肝不全、多臓器不全各 6 件、血栓性微小血管症 4 件、悪液質、呼吸不全、胃食道逆流性疾患各 3 件であった。これらの事象はいずれも本剤投与後に発現しており、本剤との因果関係は否定できないものの、肝不全については原疾患による影響や菌血症、B 型肝炎からの続発が考えられる症例や情報の不足している症例であるため、本剤との関連性は評価困難であった。多臓器不全については、併用薬や本剤投与前の肝不全あるいは肝移植手術の影響も考えられる症例や、感染症の続発症として発現したと考えられる症例や情報の不足している症例であるため、本剤との関連性は評価困難であった。血栓性微小血管症については肺移植後の移植片対宿主病の影響や、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス等のウイルス感染の影響、移植手術の影響、移植後リンパ増殖性障害の進行、併用薬の影響も考えられた。悪液質及び胃食道逆流性疾患は同一症例で各 3 件発現しており、併用薬、原疾患等の影響も考えられた。呼吸不全については、既

往症、術後の患者状態等の影響、併用薬及び併発疾患の影響も考えられた。これらはいずれも本剤との因果関係が強く疑われる症例ではなかったことから、現時点で特段の対応の必要はないと考えたが、今後とも同様の情報収集に努めて適切に対応していく。

再審査期間中に報告した「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 281 例 507 件であった。情報源別では、使用成績調査 96 例 179 件、特定使用成績調査 49 例 130 件、自発報告 136 例 198 件であった。「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用について、器官別大分類別で、報告件数の多かった副作用（50 件以上）は「感染症および寄生虫症」194 件、「臨床検査」75 件、「胃腸障害」60 件であった。主な副作用（20 件以上）は、サイトメガロウイルス感染 35 件、白血球数減少 34 件、肺炎 22 件、移植後リンパ増殖性障害 21 件、下痢 20 件であった。これらはいずれも発現に増加の傾向は認められず、転帰が確認できた症例のほとんどで回復又は軽快しており、死亡例（サイトメガロウイルス感染 2 例、肺炎 3 例、移植後リンパ増殖性障害 1 例）についても本剤との明確な因果関係を示す症例ではなかったことから、現時点で特段の対応の必要はないと考えた。報告件数が 20 件未満であった事象での死亡症例として 36 例 54 件を報告した。このうち 3 件以上報告した敗血症 7 件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、感染各 3 件及び器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する T 細胞性リンパ腫、リンパ腫、肝の悪性新生物、肝脾 T 細胞リンパ腫、再発肝臓悪性新生物、胆管癌、膵癌各 1 件について検討した結果、本剤との明確な因果関係を示す症例はなかったことから、現時点では特に対応の必要はないと判断した。なお、心移植の海外二重盲検比較試験において非メラノーマ性皮膚悪性腫瘍（発現率 4.2%）が認められたが、本邦において当該事象が発現したとの報告はなかった。「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用について、現時点では特に対応の必要はないと判断する。今後とも同様の情報収集に努めて適切に対応していく。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に報告された、本剤を含む薬剤相互作用に関する国内での症例報告はなかった。海外での報告については「6. 重大な措置、海外からの情報」に記載した。

以上より、機構は、本剤の相互作用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。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 24 年 4 月 30 日時点で米国その他 125 ヶ国で承認、販売されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。再審査期間中に安全性に関する措置報告 47 報（15 案件）が報告されているが、内 10 案件については既に腎移植の適応の再審査時に報告されている。15 案件のうち、8 案件については、リファンピシン、シクロスポリン、セベラマー、シプロフロキサシン、アモキシシリン・クラブラン酸及びプロトンポンプ阻害剤それぞれとの相互作用、進行性多巣性白質脳症（PML）、先天性奇形児出産例、BK ウイルス腎症、赤芽球癆（PRCA）について本邦の添付文書を改訂して注意喚起が行われ、他

の 7 案件については本邦において未承認のものか、既に本邦の添付文書に記載し注意喚起済みであることから、申請者は特段の対応は不要と考察した。

なお、上記の内で、平成 19 年に企業中核データシート（CDS）が改訂され、妊娠中に他の免疫抑制剤と併用して本剤を服用した患者において先天性奇形児を出産した例が報告されていると内容が追記されたことについては、更なる注意喚起が必要であると考えられ、「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項が改訂されている。さらに、各国に胎児への暴露リスク低減プログラムの実施が要請されたため、本邦においては患者指導箋「セルセプト服用と催奇形性リスクに関する情報」を作成して、平成 24 年 8 月より医療機関に配布して注意喚起が行われている。

また、平成 15 年 1 月 31 日付で添付文書に警告欄を新設し「臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。」との追記が行われている。

以上より、機構は、本剤の措置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

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は 8 報であった。その内訳は、安全性に関する研究報告が 6 報（下痢に関する研究報告が 2 報、催奇形性、血液系副作用（白血球減少及び血小板減少）、消化器症状（炎症性腸疾患の発現）に関する研究報告が各 1 報、英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）が平成 24 年に実施した査察での指摘に対応した安全性評価レポートが 1 報）、相互作用に関する研究報告が 2 報（カルシウムポリカルボフィルとの相互作用に関する研究報告、リファンピシンとの相互作用に関する研究報告が各 1 報）であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

本剤の催奇形性に関する研究報告、本剤とリファンピシンとの相互作用に関する研究報告、及び下痢、血液系副作用、消化器症状に関する研究報告については、すでに添付文書に記載し注意喚起していることから、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、評価を行なう。

英国医薬品医療製品規制庁査察の指摘に対応した安全性評価レポートについては、査察により今回の再評価の対象となった症例数が既存の安全性データベースに占める割合は非常に少なく、安全性プロファイルに影響を及ぼすような変更もなかったことから、本剤のベネフィット・リスク・プロファイルに変更は無く、現時点では特段の対応は行わない。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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