

再審査報告書

平成 28 年 1 月 25 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. <u>重症筋無力症*</u> 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） 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
承 用 法 ・ 認 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。 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

	<p>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。</p> <p><u>重症筋無力症の場合*</u> <u>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。</u></p> <p>①②： 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。以降 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> <p>多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375 mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10 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。</p>
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	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〉 【肝移植における拒絶反応の抑制】〈①〉 【骨髄移植における移植片対宿主病の治療】〈①〉 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 1 月 12 日 【肝移植における拒絶反応の抑制】〈③④〉 【腎移植における拒絶反応の抑制】〈③④〉 【骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制】〈③④〉 7. 平成 13 年 6 月 20 日 【心移植における拒絶反応の抑制】〈①②③④〉 【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）】〈③④〉 8. 平成 15 年 1 月 31 日 【肺移植における拒絶反応の抑制】〈①②③④〉 9. 平成 17 年 1 月 19 日 【膵移植における拒絶反応の抑制】〈①②③④〉 10. 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〉 11. 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〉 12. 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〉 13. 平成 21 年 10 月 16 日 【重症筋無力症】〈①②③④〉 14. 平成 23 年 7 月 26 日 【小腸移植における拒絶反応の抑制】〈①②③④〉 15. 平成 25 年 6 月 14 日 【多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎】〈①②〉

再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> 1. 【肝移植における拒絶反応の抑制】 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〉：再審査結果通知（平成20年12月19日） 2. 【骨髄移植における移植片対宿主病の治療】 10年〈②〉 残余期間〈①平成8年4月16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〉：再審査結果通知（平成20年12月19日） 3. 【腎移植における拒絶反応の抑制】 10年〈①②〉 残余期間〈③④平成13年1月12日～平成18年4月15日〉：再審査結果通知（平成20年12月19日） 4. 【骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制】 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〉：再審査結果通知（平成20年12月19日） 5. 【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）】 10年〈①②〉 残余期間〈③④平成13年6月20日～平成22年9月21日〉：再審査結果通知（平成24年6月29日） 6. 【心移植における拒絶反応の抑制】 10年〈①②③④〉：再審査結果通知（平成24年6月29日） 7. 【肺移植における拒絶反応の抑制】 6.の残余期間〈①②③④平成15年1月31日～平成23年6月19日〉：再審査結果通知（平成24年6月29日） 8. 【脾移植における拒絶反応の抑制】 6.の残余期間〈①②③④平成17年1月19日～平成23年6月19日〉：再審査結果通知（平成24年6月29日） 9. 【関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）】 4年〈①②〉：再審査結果通知（平成25年9月26日） 10. 【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）】 10年〈①②〉 11. 【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）】 4年〈①②〉 12. 【重症筋無力症】 4年〈①②③④〉 13. 【小腸移植における拒絶反応の抑制】 なし〈①②③④〉 14. 【多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎】 10年〈①②〉
備 考	<p>*平成21年10月16日に、効能・効果が「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）」から「重症筋無力症」に変更された。「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）」の再審査結果通知日は平成24年6月29日である。</p>

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

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）として、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」）について、重症筋無力症患者（ステロイド非抵抗性胸腺摘除患者、ステロイド抵抗性胸腺非摘除患者若しくはステロイド非抵抗性胸腺非摘除患者）を対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性並びにこれらに影響を与えると

考えられる要因を検討することを目的に、平成 22 年 3 月～平成 24 年 12 月に中央登録方式（登録期間：平成 22 年 3 月～平成 24 年 5 月）にて実施された。目標症例数は 150 例（各 50 例）とされ、国内 52 施設から 185 例の症例が収集された。

なお、重症筋無力症に係る使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

2-1 安全性

収集された 185 例から計 11 例¹⁾（登録違反 7 例、初回投与以降来院なし 2 例、本剤の再投与が明らかであった 2 例、調査対象外患者に使用 1 例²⁾、重複あり）を除外した 174 例が安全性解析対象とされた。本剤投与開始 28 週間までの副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 31.6%（55/174 例、83 件）であり、承認時までの副作用発現率 84.0%（68/81 例）に比べて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の主な副作用の発現率は、代謝および栄養障害 10.3%（18 例）、臨床検査 8.0%（14 例）、腎および尿路障害 5.2%（9 例）であった。発現した主な副作用の発現率は、糖尿病 5.7%（10 件）、腎機能障害 3.4%（6 件）、耐糖能障害 2.9%（5 件）、下痢 2.3%（4 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。また、副作用のうち、移植領域において高頻度に発現している心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膝機能障害、感染症及び精神神経系障害の 6 項目並びに悪性腫瘍及びリンパ腫の 2 項目については、承認時までの臨床試験及び他効能における製造販売後調査結果と比較検討されたが、副作用発現率、副作用の種類、重症度に問題となる傾向は認められなかった（「2-4 重点調査項目」の項参照）。

2-1-1 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす背景因子として、患者集団³⁾、性別、年齢、体重、病型分類、重症筋無力症の罹病期間、アメリカ重症筋無力症財団（Myasthenia Gravis Foundation of America）臨床分類（以下、「MGFA 臨床分類」）、抗アセチルコリン受容体抗体（以下、「抗 ACh-R 抗体」）の有無、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体（以下、「抗 MuSK 抗体」）の有無、本剤投与開始時までの胸腺摘除の有無、合併症、既往歴、本剤投与開始時の肝機能の程度、本剤投与開始時の腎機能の程度、本剤の投与状況（初回投与量、1 日平均投与量及び平均血中濃度）、顆粒剤投与状況、本剤投与開始前の重症筋無力症に対する薬物治療状況、本剤投与開始前のステロイド剤治療状況、重症筋無力症に対する併用薬剤・療法、重症筋無力症に対する治療以外の併用薬剤状況について検討された。その結果、合併症（有無、便秘の有無、ステロイド剤に起因する副作用（有無、糖尿病の有無、骨粗鬆症の有無）、本剤の初回 1 日投与量、本剤投与前の抗コリンエステラーゼ剤（以下、「抗 ChE 剤」）投与の有無、本剤投与開始前日の経ロステロイド剤投与量、重症筋無力症に対する薬物治療の有無、重症筋無力症に対する治療以外の併用薬剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム（以下、「ST 合剤」）併用の有無、ボグリボース併用の有無、グリメピリド併用の有無）にお

1) 安全性解析除外症例のうち、下痢 1 例 1 件（登録違反症例かつ本剤の再投与が明らかな症例）、円形脱毛症 1 例 1 件（本剤の再投与が明らかな症例）の副作用が認められたが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

2) 筋萎縮性側索硬化症に本剤が投与された症例

3) 対象患者群は以下のように定義された。

患者集団 (1)：胸腺摘除かつステロイド抵抗性患者（登録違反症例として安全性解析除外症例とした。）

患者集団 (2)：胸腺摘除かつステロイド非抵抗性患者

患者集団 (3)：胸腺非摘除かつステロイド抵抗性患者

患者集団 (4)：胸腺非摘除かつステロイド非抵抗性患者

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。

合併症の有無別について、合併症「有」の副作用発現率は 35.7% (51/143 例) であり、「無」の 12.9% (4/31 例) より高かった。合併症の種類別では、便秘合併症例の副作用発現率が 63.6% (7/11 例) と高かった。便秘合併症例の副作用の種類を検討したところ、血管障害が 27.3% (3/11 例) であり、「無」の 0.6% (1/167 例) より高かった。便秘合併症例における重篤な副作用の発現率は 36.4% (4/11 例) であり、「無」の 4.9% (8/163 例) より高く、内訳は糖尿病 2 件、肺膿瘍、貧血及び深部静脈血栓症各 1 件であった。また、合併症「有」において、ステロイド剤に起因する副作用の有無別に検討した結果、「有」の副作用発現率 46.8% (29/62 例) は「無」の 23.2% (26/112 例) より高かった。ステロイド剤に起因する副作用の種類別発現率では、ステロイド性糖尿病「有」が 54.5% (18/33 例)、ステロイド性骨粗鬆症「有」が 90.9% (10/11 例) と高かった。ステロイド性糖尿病「有」で発現した副作用の種類を検討したところ、代謝および栄養障害 27.3% (9/33 例)、腎および尿路障害 15.2% (5/33 例) について、それぞれ「無」での 6.4% (9/141 例) 及び 2.8% (4/141 例) より高かった。糖尿病合併症例では、本剤投与後にその悪化を認めることがあるため、このことが副作用の発現率に影響を与えたと考えられる。また、重点調査項目別の副作用発現率を検討したところ、腎機能障害 21.2% (7/33 例)、耐糖能障害 30.3% (10/33 例) について、それぞれ「無」での 4.3% (6/141 例) 及び 5.7% (8/141 例) より高かった。一般に、糖尿病合併症例では腎機能低下が認められることが多いため、これらの副作用の発現率に影響を与えたと考えられる。なお、ステロイド性糖尿病「有」で発現した副作用の重症度に特記すべき傾向は認められなかった。また、ステロイド性骨粗鬆症「有」で発現した副作用の種類を検討したところ、皮膚および皮下組織障害 18.2% (2/11 例)、臨床検査 45.5% (5/11 例) について、「無」での 0.6% (1/163 例) 及び 5.5% (9/163 例) より高かったが、重篤な事象は認められなかった。ステロイド剤に起因する副作用を含め合併症を有する症例では、一般に全身症状が悪いと考えられる。このことが副作用の種類及び副作用発現率に影響を及ぼしたものと考えられた。

本剤の初回 1 日投与量別の副作用発現率は、「3 mg/日未満」18.8% (9/48 例)、「3 mg/日以上」36.5% (46/126 例) であった。「3 mg/日未満」では、慎重に増量して 3 mg/日に到達した症例も含まれていることが、副作用発現率が低い結果に影響を及ぼした一因と考えられた。

本剤投与開始前の重症筋無力症に対する薬物治療「有」について、投与された薬剤（ステロイド剤、抗 ChE 剤、免疫抑制剤、その他）別に検討した結果、抗 ChE 剤投与「有」の副作用発現率は 36.8% (43/117 例) であり、薬物治療「無」の 8.3% (1/12 例) より高かった。抗 ChE 剤が投与された症例の約 9 割以上では、本剤と抗 ChE 剤以外の重症筋無力症治療薬が併用されていた。また、抗 ChE 剤投与症例のうち、本剤投与開始時に合併症「有」では 84.6% (99/117 例) であった。以上のように、重症筋無力症治療薬の併用及び合併症が副作用発現率に影響を及ぼした一因と考えられた。なお、副作用の種類及び重症度には特記すべき傾向は認められなかった。

本剤投与開始前日における経口ステロイド剤の投与量別の副作用発現率は、「投与無」13.3% (2/15 例)、「10 mg/日未満」25.0% (8/32 例)、「10 mg/日以上 20 mg/日未満」40.4% (21/52 例)、「20 mg/日以上 30 mg/日未満」25.0% (4/16 例)、「30 mg/日以上 40 mg/日未満」62.5% (5/8 例)、「40 mg/日以上」42.9% (3/7 例) であり、経口ステロイド剤の投与量が多い症例で副作用発現率が高い傾向が認められたが、高用量のステロイド剤投与症例は全身状態が不良であることが影響を及ぼした一因と考えられた。なお、副作用の種類及び重症度について「10 mg/日未満」と「10 mg/日以上」

を比較したところ、特記すべき傾向は認められなかった。

重症筋無力症治療薬併用「有」の副作用発現率は 33.5% (55/164 例) であり、「無」では副作用が認められなかったことから、重症筋無力症治療薬の併用が副作用発現率に影響を及ぼしたものと考えられた。

重症筋無力症治療薬以外の併用薬「有」の副作用発現率は 33.6% (51/152 例) であり、「無」の 18.2% (4/22 例) より高かった。併用薬別の副作用発現率を検討したところ、ST 合剤、ボグリボース及びグリメピリドで有意に高く、それぞれ 52.4% (11/21 例)、57.1% (8/14 例) 及び 61.5% (8/13 例) であった。ST 合剤投与症例の副作用の種類を検討したところ、血管障害が 14.3% (3/21 例) であり、「無」の 0.7% (1/153 例) より高かった。また、ST 合剤投与症例における重篤な副作用の発現率は 23.8% (5/21 例) であり、「無」の 4.6% (7/153 例) より高く、内訳は深部静脈血栓症、振戦、腎機能障害、腎明細胞癌、グリコヘモグロビン増加、赤血球数増加及び白血球数増加 (各 1 件) であった。ST 合剤はすべての症例において予防目的で併用されていたことから要因の特定までには至らなかった。ボグリボース及びグリメピリド併用症例は、すべて糖尿病合併症例であった。また、合併症 (糖尿病) の悪化を認めた症例の割合が高く、ボグリボース併用症例では 8 例中 4 例、グリメピリド併用症例では 8 例中 5 例であった。このことがボグリボース及びグリメピリド併用症例における副作用発現率に影響を与えたと考えられたが、症例数が少なく要因を特定するには至らなかった。

なお、承認時までの臨床試験において十分に検討されていなかった本剤投与開始前のステロイド剤治療歴「無」での副作用発現率は 25.6% (11/43 例)、眼筋型の患者集団の副作用発現率は 30.6% (15/49 例) であり、いずれも本調査における副作用発現率 31.6% (55/174 例、83 件) より高くなる傾向は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「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 有効性

安全性解析対象例 174 例から効果判定不能 1 例を除いた 173 例が解析対象とされた。有効性の評価は、全般改善度、日常生活活動度 (以下、「ADL スコア」)、重症筋無力症日常生活動作 (以下、「MG-ADL スコア」)、抗 ACh-R 抗体価及び経口ステロイド剤併用状況について検討された。このうち、MG-ADL スコアについては承認時までの臨床試験においても評価されており、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検群間比較試験、第Ⅲ相非盲検非対照試験及び本調査における本剤投与開始時及び本剤投与開始 28 週後の MG-ADL スコア (平均値±標準偏差) はそれぞれ 1.8 ± 1.5 及び 1.2 ± 1.3 、 6.7 ± 3.1 及び 3.9 ± 3.1 並びに 5.0 ± 4.3 及び 2.0 ± 2.5 であり、患者背景等が異なるため直接比較することは困難であるが、いずれも本剤投与後に改善傾向が認められた。

2-2-1 全般改善度

本剤投与開始時と投与開始後を比較して「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」を有効以上とされた。投与開始 28 週後の有効以上は 59.5% (103/173 例) であった。

2-2-2 ADL スコア

「0」(症状なし) から「6」(常時若しくは時々人工呼吸器を装着) まで 7 段階で評価された。

有効性解析対象症例 173 例のうち、本剤投与開始時に ADL スコアが評価された 154 例を対象に、本剤投与開始時から投与開始 28 週後までの ADL スコアの推移が検討された。表 1 に示すように、ADL スコア（平均値）は、投与開始 4 週後以降、いずれの観察時点においても投与開始時と比べて有意な改善が認められた。

表 1 ADL スコアの推移

		本剤投与開始時		4 週後		8 週後		12 週後		16 週後		28 週後	
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
ADL スコア	0	6	(3.9)	15	(10.5)	22	(15.7)	25	(18.7)	30	(21.7)	31	(22.1)
	1	53	(34.4)	68	(47.6)	68	(48.6)	75	(56.0)	79	(57.2)	83	(59.3)
	2	69	(44.8)	46	(32.2)	41	(29.3)	28	(20.9)	24	(17.4)	19	(13.6)
	3	12	(7.8)	10	(7.0)	7	(5.0)	6	(4.5)	5	(3.6)	7	(5.0)
	4	10	(6.5)	2	(1.4)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	5	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	6	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	n	154		143		140		134		138		140	
平均値 ± 標準偏差	1.9±1.1		1.5±1.0		1.3±0.8		1.1±0.8		1.0±0.7		1.0±0.8		

2-2-3 MG-ADL スコア

会話、咀嚼、嚥下、呼吸、歯磨き・櫛使用の障害、椅子からの立ち上がり障害、複視、眼瞼下垂の 8 項目について、それぞれ「0」（正常又はなし）～「3」まで 4 段階で評価された。

有効性解析対象症例 173 例のうち、本剤投与開始時に MG-ADL スコアの全 8 項目が評価された 148 例を対象に、本剤投与開始時から投与開始 28 週後までの MG-ADL スコア（総評価点数）の推移が検討された。表 2 に示すように、MG-ADL スコア（総評価点数の平均値）は、投与開始 4 週後以降、いずれの観察時点においても投与開始時と比べて有意な改善が認められた。また、MG-ADL スコアの各項目について、すべての項目で投与開始時と比べて有意な改善が認められた。

表 2 MG-ADL スコア（総評価点数）の推移

		本剤投与開始時		4 週後		8 週後		28 週後	
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
MG-ADL 総評価点数	0	13	(8.8)	26	(19.8)	33	(25.2)	45	(35.2)
	1～3	45	(30.4)	55	(42.0)	56	(42.7)	60	(46.9)
	4～6	56	(37.8)	32	(24.4)	34	(26.0)	15	(11.7)
	7～9	18	(12.2)	12	(9.2)	6	(4.6)	4	(3.1)
	10～12	6	(4.1)	2	(1.5)	1	(0.8)	2	(1.6)
	13～15	5	(3.4)	4	(3.1)	1	(0.8)	2	(1.6)
	16～18	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	19～21	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	22～24	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	n	148		131		131		128	
平均値 ± 標準偏差	5.0±4.3		3.3±3.2		2.5±2.5		2.0±2.5		

2-2-4 抗 ACh-R 抗体価

有効性解析対象例 173 例のうち、本剤投与開始時及び投与後に抗 ACh-R 抗体価が測定された 119 例について、抗 ACh-R 抗体価の本剤投与開始時からの変化量の推移が検討された。表 3 に示すように、抗 ACh-R 抗体価の平均値（nmol/L）は、投与開始 4 週後以降、いずれの観察時点においても投与開始時と比べて有意な低下が認められた。

表3 抗 ACh-R 抗体価の推移

	本剤投与開始時	4 週後		8 週後		12 週後		16 週後		28 週後			
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)		
抗 ACh-R 抗体 (nmol/L)	0.2 以下	11	(9.2)	2	(3.3)	6	(11.1)	7	(14.9)	6	(16.7)	4	(9.1)
	0.2 超	11	(9.2)	8	(13.3)	8	(14.8)	5	(10.6)	1	(2.7)	6	(13.6)
	0.5 以下	57	(47.9)	30	(50.0)	32	(59.3)	27	(57.4)	24	(64.9)	30	(68.2)
	0.5 超	17	(14.3)	13	(21.7)	4	(7.4)	4	(8.5)	5	(13.5)	1	(2.3)
	20 以下	4	(3.4)	5	(8.3)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	20 超	6	(5.0)	1	(1.7)	2	(3.7)	1	(2.1)	0	(0.0)	2	(4.5)
	40 以下	7	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.3)
	40 超	6	(5.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(4.3)	1	(2.7)	0	(0.0)
	60 以下	6	(5.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(4.3)	1	(2.7)	0	(0.0)
	60 超	7	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.3)
	80 以下	6	(5.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(4.3)	1	(2.7)	0	(0.0)
80 超	7	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.3)	
100 以下	6	(5.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(4.3)	1	(2.7)	0	(0.0)	
100 超	6	(5.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(4.3)	1	(2.7)	0	(0.0)	
n	119		60		54		47		37		44		
平均値 ± 標準偏差	25.2±39.9		17.0±20.8		10.2±17.4		16.7±47.5		10.7±22.3		11.0±19.6		

2-2-5 経口ステロイド剤の投与量の推移

経口ステロイド剤の1日平均投与量（プレドニゾロン換算値：mg/日）が検討され、表4に示すように、投与開始28週後及び投与開始1年後に有意な減少が認められた。また、投与開始1年後までの経口ステロイド剤併用状況について、患者集団別³⁾、投与開始時胸腺摘除の有無別、ステロイド抵抗性の有無別及び投与開始時点の病型分類別に検討した結果、患者集団全体、患者集団(2)及び(3)、投与開始時胸腺摘除「有」及び「無」症例、ステロイド抵抗性「有」及び「無」症例、全身型症例において、経口ステロイド剤の投与量が投与開始時に比べ有意に減少していることが示された。

表4 経口ステロイド剤併用状況

	本剤投与開始時	4 週後		8 週後		28 週後		1 年後			
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)		
経口ステロイド剤 (mg/日)	なし	60	(34.5)	53	(31.0)	51	(30.9)	51	(32.3)	44	(34.6)
	10 未満	35	(20.1)	33	(19.3)	37	(22.4)	43	(27.2)	43	(33.9)
	10 以上	50	(28.7)	51	(29.8)	45	(27.3)	52	(32.9)	35	(27.6)
	20 未満	15	(8.6)	16	(9.4)	21	(12.7)	9	(5.7)	4	(3.1)
	20 以上	8	(4.6)	13	(7.6)	10	(6.1)	3	(1.9)	1	(0.8)
	30 未満	6	(3.4)	5	(2.9)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	30 以上	6	(3.4)	5	(2.9)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	40 未満	6	(3.4)	5	(2.9)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	40 以上	6	(3.4)	5	(2.9)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
n	174		171		165		158		127		
平均値 ± 標準偏差	9.2±10.7		10.2±11.0		9.3±9.5		7.4±7.3		6.0±6.1		

2-2-6 有効性に影響を及ぼす要因

投与開始28週後における全般改善度について、5段階評価のうち「著効」又は「有効」であった患者の割合を有効率として、有効性に影響を及ぼす背景因子⁴⁾のうち、患者集団³⁾、性別、病型分類、重症筋無力症の罹病期間、抗 ACh-R 抗体の有無、胸腺摘除からの期間、合併症（糖尿病の有無、貧血の有無）で有効率に有意差が認められた。

4) 安全性に影響を及ぼす背景因子のうち、有効性に影響を及ぼす可能性が低いと考えられた項目（重症筋無力症治療薬以外の薬剤との併用状況）を除いた背景因子について、有効性に影響を及ぼす背景要因として検討された。

これらについて、申請者は、以下のように説明した。

患者集団別の有効率について、患者集団 (2)、患者集団 (3)、患者集団 (4) ではそれぞれ 56.9% (37/65 例)、35.0% (7/20 例)、67.0% (59/88 例) であり、患者集団 (3) で低い有効率を示した。患者集団 (3) はステロイド抵抗性群であり、40 mg/隔日以上⁵⁾のステロイド剤投与にも関わらず、症状の安定 (ADL スコアが 0 又は 1) が得られない患者集団であった。当該患者集団ではステロイド剤による副作用を有することや重症筋無力症の症状が軽症でない症例が多く、全身状態が不良の患者群であり、本剤の効果が有効率に表れなかった可能性が考えられた。なお、当該患者集団では有効率は低かったものの、ステロイド剤の投与量が減量されていることが確認された。

病型分類、罹病期間及び胸腺摘除からの期間で有効性に有意差が認められた。病型分類別の有効率は全身型 54.4% (68/125 例)、眼筋型 72.9% (35/48 例) であった。罹病期間別の有効率は「1 年未満」80.0% (36/45 例)、「1 年以上 5 年未満」54.0% (34/63 例)、「5 年以上 10 年未満」51.7% (15/29 例)、「10 年以上」47.1% (16/34 例) であった。また、胸腺摘除からの期間別の有効率は「0.5 年未満」78.6% (11/14 例)、「0.5 年以上 1 年未満」66.7% (4/6 例)、「1 年以上 5 年未満」61.1% (11/18 例)、「5 年以上 10 年未満」33.3% (3/9 例)、「10 年以上」38.5% (5/13 例) であった。一般に、全身型では眼筋型に比べ病状が進行し罹病期間も長く、このことが有効率に影響を及ぼした一因と考えられた。

性別の有効率は男性 68.4% (71/94 例)、女性 52.1% (49/94 例) であった。男女の病型分類での構成率をみると、男性では全身型 68.4% (54/79 例) であるのに対し、女性では 75.5% (71/94 例) と、女性では全身型の占める割合が男性より高かった。また、罹病期間別の女性の割合は、「5 年以上 10 年未満」58.6% (17/29 例)、「10 年以上」58.8% (20/34 例) であり、女性では罹病期間の長い症例の割合が高かった。前述のとおり、全身型の割合が高いこと及び罹病期間が長いことが一因と考えられた。

抗 ACh-R 抗体「無」の有効率は 35.3% (12/34 例) であり、「有」の 65.5% (91/139 例) より低かった。「無」の内訳は、眼筋型 17.6% (6/34 例)、全身型 82.4% (28/34 例) と、全身型の割合が高いことが一因と考えられた。また、本剤が抗 ACh-R 抗体の産生抑制を作用機序としていることも、ACh-R 抗体の有無による有効率の差に影響を及ぼしていると考えられた。

合併症として糖尿病合併「無」の有効率は 56.5% (87/154 例) であり、「有」の 84.2% (16/19 例) より低かった。糖尿病合併「有」では全身型が 63.2% (12/19 例) であるのに対し、「無」では 73.4% (113/154 例) であった。糖尿病合併「無」で全身型の割合が高いことが有効率に影響を及ぼした一因と考えられた。

貧血合併「無」の有効率は 57.6% (95/165 例) であり、「有」の 100% (8/8 例) より低かった。貧血合併「有」では罹病期間が「1 年未満」の割合が 50.0% (4/8 例) であるのに対し、「無」では 24.8% (41/165 例) であった。貧血合併「無」では罹病期間の短い症例の割合が低いことが一因であると考えられた。

なお、承認時までの臨床試験で十分に検討されていなかった本剤投与開始前のステロイド剤治療歴「無」での有効率は 71.4% (30/42 例)、眼筋型の患者集団の有効率は 72.9% (35/48 例) であり、本調査における有効率 59.5% (103/173 例) より高かった。

MG-ADL スコアについては、投与開始時と投与開始 28 週後の両方において MG-ADL スコアの

5) 投与経路を問わず、ステロイドパルス療法も含めた隔日 40 mg (連日 20 mg も含む) 以上として定義

全 8 項目の評価を得た 128 例を対象に有効性に影響を及ぼす背景因子⁴⁾ が検討された。なお、投与開始時の部分集団で有意差が認められた項目（年齢、重症筋無力症の罹病期間、MGFA 臨床分類、合併症（糖尿病の有無、貧血の有無）、既往歴（虫垂炎の有無）、本剤投与開始前の重症筋無力症に対する薬物治療状況（薬物治療の有無）、本剤投与開始前のステロイド剤治療状況（推定ステロイド剤投与年数））は除かれた。その結果、背景因子で有意差が認められた項目は、胸腺摘除の有無、合併症（ステロイド剤に起因する副作用（糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、顔貌及び骨粗鬆症以外の合併症の有無）、本剤投与開始前のステロイド剤治療歴の有無であった。

これらに対して、申請者は、以下のように説明した。

胸腺摘除「無」の MG-ADL スコアの変化量が-3.1 であったのに対して、胸腺摘除「有」は-2.0 と低い結果となった。一般的に、胸腺摘除患者は、重症筋無力症の重症度の高い患者であることが一因と考えられた。

本剤投与開始前のステロイド剤治療歴「無」の MG-ADL スコアの変化量が-3.5 であったのに対して、治療歴「有」では-2.4 と低い結果となった。ステロイド剤治療歴「有」には、ステロイド抵抗性の症例等、重症筋無力症治療に抵抗する症例が含まれていたことが影響を与えたと考えられた。

ステロイド剤に起因する副作用のうち、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、顔貌及び骨粗鬆症以外の合併症「有」の MG-ADL スコアの変化量は-0.8 と低い結果を示したが、詳細に検討できる症例数ではなかった。

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。

2-3 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、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期（28 週以上）使用患者）については、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）で収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性の解析対象例として 5 例が収集された。副作用発現率は 20.0%（1/5 例）であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 26.6%（25/94 例）を上回るものではなかった。報告された副作用は、肝機能異常及び腎尿細管障害（各 1 件）であり、いずれも非重篤であった。有効性について、全般改善度におけるやや有効以上及び有効以上の症例の割合は、それぞれ 100%（5/5 例）及び 60.0%（3/5 例）であり、成人の 86.0%（80/93 例）及び 54.8%（51/93 例）と比較して有意差は認められなかった。ADL スコア及び MG-ADL スコアについては、改善傾向は認められたものの、症例数が少なく、有意差は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性及び有効性の解析対象例として 75 例が収集された。副作用発現率は 38.7%（29/75 例）であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 26.6%（25/94 例）との間に有意差は認められなかった。また、65 歳以上 75 歳未満では 32.5%（13/40 例）、75 歳以上では 45.7%（16/35 例）であり、75 歳以上で副作用発現率が高かったものの、成人との間に有意差は認められなかった。報告された主な副作用は、代謝および栄養障害（12 件）、臨床検査（8 件）、腎および尿路障害（7 件）、血管障害（4 件）であり、成人と比較して血管障害の発現率が有意に高かったが、高齢者への投与に関しては添付文書の慎重投与の項で既に注意喚起を行っている。また、血管障害

で認められた事象は高血圧及び深部静脈血栓症であるが、高血圧については添付文書の重要な基本的注意の項において既に注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える。深部静脈血栓症については予測できない副作用であるが新たな対応は不要と考える（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。有効性については、全般改善度におけるやや有効以上及び有効以上の症例の割合は、それぞれ 92.0% (69/75 例) 及び 65.3% (49/75 例) であり、成人の 86.0% (80/93 例) 及び 54.8% (51/93 例) と同程度であった。また、高齢者においても成人と同様に ADL スコアと MG-ADL スコアについて、投与開始 4 週後以降から有意な改善が認められた。

妊産婦：本剤は妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用禁忌であるが、妊産婦 1 例が収集された。なお、投与開始約 5 カ月後に患者の希望により中絶手術が行われた症例であった。報告された副作用は鼻咽頭炎 (2 件)、下痢及びアレルギー性鼻炎 (各 1 件) であり、いずれも非重篤と判定され、すべて回復に至った。有効性については、28 週後時点における全般改善度で有効であった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性の解析対象例として 17 例が収集された。副作用発現率は 35.3% (6/17 例) であり、腎機能障害「無」の 31.0% (48/155 例) との間には有意差は認められなかった。腎機能障害「有」で発現した副作用は、腎および尿路障害 (4 件)、代謝および栄養障害、血管障害、皮膚および皮下組織障害、臨床検査 (各 1 件) であり、「無」と比較して腎および尿路障害の発現率が高かったが、腎機能障害を有する患者については添付文書の慎重投与の項で既に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。有効性については、全般改善度におけるやや有効以上及び有効以上の症例の割合は、それぞれ 94.1% (16/17 例) 及び 70.6% (12/17 例) であり、腎機能障害「無」の 88.3% (136/154 例) 及び 58.4% (90/154 例) を下回るものではなかった。また、投与開始 8 週後以降の MG-ADL スコアについては、有意な改善が認められた。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性の解析対象例として 18 例が収集された。副作用発現率は 38.9% (7/18 例) であり、肝機能障害「無」の 30.5% (47/154 例) との間には有意差は認められなかった。肝機能障害「有」で発現した副作用は、腎および尿路障害 (3 件)、神経系障害、臨床検査 (各 2 件)、感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害、血管障害 (各 1 件) であり、「無」と比較して副作用の種類及び重症度に特記すべき傾向は認められず、対応が必要となる特段の問題はないと考える。有効性については、全般改善度におけるやや有効以上及び有効以上の症例の割合は、それぞれ 77.8% (14/18 例) 及び 55.6% (10/18 例) であり、肝機能障害「無」の 90.2% (138/153 例) 及び 60.1% (92/153 例) との間には有意差は認められなかった。ADL スコア及び MG-ADL スコアについては、投与開始 4 週以降に有意な改善が認められた。

長期 (28 週以上) 使用患者：1 年間観察された症例として安全性解析対象例 147 例、有効性解析対象例 146 例が収集された。本剤投与開始日から本剤投与開始 28 週後までの副作用発現率は 31.6% (55/174 例)、本剤投与開始 28 週超から 1 年まででは 8.3% (13/157 例⁶⁾) であり、長期使用に伴う副作用発現率の上昇は認められなかった。本剤投与開始 28 週後より後に発現した副作用は、腎機能障害 (4 件)、帯状疱疹 (2 件)、口唇および口腔内癌、糖尿病、高血圧、喘息、アレルギー性鼻炎、下痢、便秘、胃食道逆流性疾患、腱炎、筋骨格硬直、腎尿細管障害、血中クレアチニン増加 (各 1 件) であった。このうち重篤な副作用は、帯状疱疹 (2 件)、口唇および口腔内癌 (1

6) 実施計画に規定した観察期間 (組入れ時期毎の観察期間) の区別なく、28 週後を超えて観察された症例数

件)、腎機能障害 (1 件) であった。帯状疱疹は、本剤の減量により回復した 1 件及び本剤の継続投与下でプレガバリン投与により回復した 1 件であった。口唇および口腔内癌は悪性腫瘍として診断され、切除により回復した。腎機能障害は、本事象による本剤の投与中止により回復した。有効性については、全般改善度における投与開始 1 年後までの「有効」以上の有効率 72.3% (94/130 例) は、28 週時 59.5% (103/173 例) と比較して有意に高かった。ADL スコアでは、本剤投与開始時は 1.9 であったが、投与開始 28 週後 1.0、投与開始 1 年後 0.9 となり、投与 1 年後においても、投与開始時と比べ有意な改善が認められた。MG-ADL スコアでは、本剤投与開始時は 5.0 であったが、投与開始 28 週後 2.0、投与開始 1 年後 1.9 となり、投与 1 年後においても、投与開始時と比べ有意な改善が認められた。抗 ACh-R 抗体価 (nmol/L) については、本剤投与開始時は 25.2 であったが、投与開始 28 週後 11.0、投与開始 1 年後 8.6 となり、投与 1 年後においても、投与開始時と比べ有意な低下が認められた。

以上より申請者は、特別な背景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。

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特段の問題はないと判断した。

2-4 重点調査項目

移植領域において高頻度に発現している心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、腓機能障害、感染症及び精神神経系障害の 6 項目と、本剤の長期投与による長期免疫抑制作用によりリンパ腫等の悪性腫瘍発現の可能性があることから、悪性腫瘍及びリンパ腫の 2 項目が設定された。本調査において 10 例以上に認められた耐糖能障害、感染症、腎機能障害について、申請者は以下のように説明した。なお、10 例以下であった重点調査項目の副作用発現状況は、心機能障害 1 例 1 件、精神神経系障害 5 例 5 件、悪性腫瘍 2 例 2 件であり、腓機能障害及びリンパ腫の発現は認められなかった。

耐糖能障害は 18 例に 18 件認められ、副作用の内訳は糖尿病 (10 件)、耐糖能障害 (5 件)、血中ブドウ糖増加 (2 件)、グリコヘモグロビン増加 (1 件) であった。また、転帰は回復又は軽快 13 件、未回復 4 件、不明 1 件であった。重篤な副作用は、糖尿病 (2 件)、耐糖能障害及びグリコヘモグロビン増加 (各 1 件) であった。耐糖能障害発現例のうち重篤症例の割合は 22.2% (4/18 例) であり、承認時までの臨床試験、関節リウマチ領域における使用成績調査及び全身型重症筋無力症における使用成績調査における 0% (0/12 例)、5.3% (9/170 例) 及び 8.6% (5/58 例) より高かったが、一般に、重症筋無力症患者では本剤開始前や併用のステロイド投与量が多く、このことが影響したと考えられた。

感染症は 11 例に 14 件認められ、主な副作用は鼻咽頭炎 (3 件) であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。重篤な副作用は、肺膿瘍及び肺炎 (各 1 件) であった。

腎機能障害は 12 例に 13 件認められ、副作用の内訳は腎機能障害 (6 件)、血中尿素増加 (3 件)、腎障害 (2 件)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加及び血中クレアチニン増加 (各 1 件) であった。転帰は回復又は軽快 8 件、未回復 2 件、不明 2 件であった。重篤な副作用は、腎機能障害 (1 件) であった。

申請者は、重点調査項目については添付文書の警告、重要な基本的注意、重大な副作用又はそ

他の副作用の項で既に注意喚起を行っており、耐糖能障害における重篤な副作用の発現率を除き、承認時までの臨床試験及び他効能の製造販売後調査成績と比較して副作用発現率、副作用の種類、重症度に問題となる傾向は認められていないことから、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（悪性腫瘍及びリンパ腫については、「3. 副作用及び感染症」の項参照）。

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特段の問題はないと判断した。

なお申請者は、本調査におけるステロイド剤治療歴「無」について、安全性では43例、有効性では42例が解析対象症例として評価されており、当該患者集団における安全性及び有効性について特段の問題は認められなかったことから（「2-1-1 安全性に影響を及ぼす要因」及び「2-2-6 有効性に影響を及ぼす要因」の項参照）、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項の記載について、「ステロイド剤未治療例における使用経験はない」から「ステロイド剤未治療例における使用経験は少ない」に変更する改訂案を提示した。

機構は、提示された添付文書の改訂案について特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

今回の再審査対象期間以前から本剤を使用していた症例も含め、再審査期間中に機構に報告された重症筋無力症に関する副作用は、84例に122件（特定使用成績調査35例46件、自発報告（文献・学会報告等を含む）49例76件）認められた。感染症については、再審査期間中に報告はなかった。再審査期間中に収集された既知・重篤な副作用（84例116件）の主な事象は、糖尿病（13件）、肺炎（6件）、耐糖能障害及び腎機能障害（各5件）であった。転帰の内訳は、回復又は軽快68件、後遺症1件、未回復14件、死亡3件、不明30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（22例25件）の主な事象は、深部静脈血栓症（3件）であり、いずれも本剤継続投与中にワルファリンカリウム投与等の加療により回復又は軽快した。当該3件ではプレドニゾロンが併用されており、いずれも高齢で合併症として高血圧又は脂質異常症を有していたことから、患者素因による影響も考えられた。また、深部静脈血栓症以外に認められた未知・重篤な副作用は、胃癌、リンパ腫、貧血、播種性血管内凝固、低ナトリウム血症、大脳萎縮、振戦、白内障、高眼圧症、網膜静脈血栓症、耳不快感、間質性肺炎患、胸水、嚥下障害、脊柱管狭窄症、腎炎、子宮出血、汗孔角化症、状態悪化、赤血球数増加、白血球数増加及び抗好中球細胞質抗体陽性（各1件）であり、報告件数や本剤以外の要因を勘案すると、本剤との因果関係の評価するためには、さらなる情報収集が必要であると考えられた。したがって、新たな対策は不要と考えたが、今後とも同様の報告に留意する旨を申請者は説明した。

再審査期間中に、転帰死亡の副作用（5例5件）が収集され、内訳はブドウ球菌性肺炎、非定型マイコバクテリア感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、胃癌及びリンパ腫（各1件）であった。これらの転帰死亡症例について、申請者は以下のように説明した。

ブドウ球菌性肺炎、非定型マイコバクテリア感染及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎については、本剤及びプレドニゾロン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、既に添付文書の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ていることから、新たな対応は不要と考える。胃癌については、本剤投与開始か

ら3カ月余りで胃癌と診断され、診断から半月余りで死亡していることから、本剤投与開始時には既に進行癌の状態であった可能性が考えられた。リンパ腫については、本剤投与開始約5年8カ月後に診断されており、本剤との関連性は否定できないものの、死亡に至る経緯が不明であり、死因も明らかでないことから、リンパ腫と死亡の関連については評価困難であった。以上のように、死亡に至った副作用については、新たな対応は不要と考えたが、今後とも同様の報告に留意する。

再審査期間中に収集された未知の副作用（48例54件：うち重篤25件、非重篤29件）の主な事象は、深部静脈血栓症及び腎結石症（各3件）、食物との相互作用（2件）であり、その他に認められた副作用の発現件数はいずれも各1件であった。深部静脈血栓症については、前述したとおりであり、食物との相互作用については、「4. 相互作用」の項にて述べる。腎結石症（3件）については、いずれも同一施設からの報告であるが、詳細調査の協力が得られず、情報不足のため評価困難であった。以上については、今後も症例の集積を含めた情報の収集が必要であると考え、旨を申請者は説明した。

なお、再審査期間中に、国内副作用症例の集積に基づき添付文書の重大な副作用に、赤芽球癆（平成23年3月）、無顆粒球症、溶血性貧血、肝機能障害、黄疸（平成24年1月）を追記した。

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特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に本剤と薬物又は食物との相互作用が疑われる副作用（6例8件）が収集された。アゾール系抗真菌剤4例5件（ボリコナゾール2件、イトラコナゾール、フルコナゾール及びミコナゾール各1件）との相互作用では、本剤血中濃度の上昇が報告された。発現した事象は、腎機能障害、汎血球減少及び高カリウム血症といずれも使用上の注意から予測できるものであった。また、選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノンとの相互作用（1件）では、エプレレノン投与中に本剤を投与したところ、血中カリウム増加が発現した。なお、アゾール系抗真菌剤による本剤の血中濃度の上昇及びエプレレノンとの併用による血清カリウム値の上昇については、いずれも添付文書の相互作用の項に記載済みである。食物との相互作用（1例2件）については、グレープフルーツの成分の入った清涼飲料水を摂取した後に多汗症が発現し、その後、他の清涼飲料水を摂取した際に再び多汗症が発現した症例が報告されたが、本症例では実際に本剤との相互作用が発現したことを裏付ける情報がなく、また摂取した清涼飲料水の詳細な成分情報等も不明であった。申請者は、本剤との関連性が明確な症例が少なく、本剤との因果関係を評価するにはさらなる情報収集が必要であり、今後とも同様の症例の報告に留意することを説明した。なお、グレープフルーツジュースとの相互作用については、添付文書の相互作用の項に記載済みである。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成27年3月時点において108カ国で承認され、102カ国で販売されている。なお、重症筋無力症については、本邦の他、9カ国で承認され、5カ国で販売されている。

再審査期間中に本邦でとられた重大な措置は、カプセル 0.5 mg 及び 1 mg における多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の追加効能・効果承認に伴う警告の項の追記（平成 25 年 6 月 14 日）であった。

再審査期間中に機構に報告された海外措置報告（14 件）は表 5 のとおりであり、いずれも安全性に関する措置報告であった。

表 5 海外措置報告一覧

	報告年月	措置内容
措置報告①	平成 22 年 12 月	平成 20 年に実施した措置報告の追加報告である。 台湾において、Prograf 注射剤の添付文書が改訂され、副作用に進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）、BK ウイルス腎症、薬物相互作用に関する薬剤（カンレノ酸カリウム、エブレノン）の追記等が行われた。その後、平成 24 年にニュージーランド政府発行の Prescriber Update に PML に関する注意喚起が掲載されており、関連する免疫抑制剤の一つとして tacrolimus が挙げられた。
措置報告②	平成 21 年 11 月	平成 20 年に実施した措置報告の追加報告である。 平成 21 年に韓国、平成 22 年にマレーシア、香港、台湾において Advagraf 及び又は Prograf の添付文書が改訂され、Medication error に対する注意喚起が追記された。その他に、警告、使用上の注意、副作用、相互作用等の追記がなされた。平成 24 年にはニュージーランド政府が発行する Prescriber Update に本剤の投薬過誤に関する注意喚起が記載され、イスラエルにおいては Prograf の添付文書に他のタクロリムス製剤への切替え時の注意喚起が追記された。平成 25 年にはオーストラリア、シンガポールにて Medication error に関する Direct healthcare professional communication が発出された他、ニュージーランドにおいてタクロリムスの後発医薬品が導入されることを受け、政府が発行する Prescriber Update にて他のタクロリムス製剤への切替えに関する注意喚起が掲載された。また、スイスの Prograf 添付文書に Medication error に関する注意が追記された。
措置報告③	平成 22 年 2 月	平成 21 年に実施した措置報告の追加報告である。 スイスにおいて Prograf の添付文書の改訂（Warnings and Precautions の項に可逆性後白質脳症症候群（以下、「PRES」）、BK ウイルス関連腎症、PML の追記、相互作用欄に lansoprazol 及び ciclosporin との併用に関する注意喚起等）がなされた。また、タイ（平成 22 年）及びフィリピン（平成 23 年）においてループス腎炎の適応症追加に伴う追記の他、副作用に関する追記、相互作用に関する薬剤の追記等がなされた。
措置報告④	平成 21 年 10 月	韓国において Prograf（カプセル）の添付文書が改訂され、韓国当局の指示により、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という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。
措置報告⑤	平成 22 年 2 月	イギリス規制当局（以下、「MHRA」）の Drug Safety Update にて、Modigraf（経口液剤用 tacrolimus 顆粒）は Prograf カプセルに比べ生物学的利用率が高いことに関する注意喚起がなされた。MHRA の注意喚起に関しては、ドクターレターが配布され、MHRA のウェブサイトに掲載された。さらに、MHRA の Drug Safety Update（平成 22 年 5 月）にて、経口 tacrolimus 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。
措置報告⑥	平成 23 年 5 月	カナダにおいて Advagraf 及び Prograf の添付文書が改訂され、「WARNINGS AND PRECAUTIONS」及び「Post-Market Adverse Drug Reactions」の項に「赤芽球癆」が新たに追記された。その後、米国及び韓国の添付文書において「赤芽球癆」が追記され、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）/医薬品委員会（以下、「CHMP」）の月間報告にて、Summary of Product Characteristics（以下、「SPC」）への「赤芽球癆」追記及びそれに伴う Package Leaflet の改訂が公表され、その後 SPC が改訂された。また、平成 23 年にニュージーランド及び中国、平成 24 年に台湾にて、「赤芽球癆」追記の他、副作用の追記等の改訂がなされた。
措置報告⑦	平成 23 年 10 月	ニュージーランド及び米国において Prograf の添付文書が改訂され、副作用の項に「無顆粒球症」及び「溶血性貧血」が追記された。その後、オーストラリア添付文書、欧州 SPC にて「無顆粒球症」及び「溶血性貧血」が追記された。本改訂は、CCSI の ver.8 改訂に伴うものである。また、平成 24 年にタイ、インド、平成 25 年にマカオ、中国、シンガポールで添付文書に「無顆粒球症」及び「溶血性貧血」が追記されたほか、「赤芽球癆」、自然流産、Medication errors（製剤切替え時の注意）、PRES、「BK ウイルス腎症」、PML に関する注意喚起が追記された。
措置報告⑧	平成 23 年 10 月	欧州において Advagraf の 0.5 mg カプセル安定性試験 18 カ月経過時点で溶出性の承認規格の逸脱を認めたため、EMA と規格外ロットを市場から自主回収することで合意し、Direct Healthcare Professional Communication の配布が行われた。
措置報告⑨	平成 24 年 3 月	米国の Prograf 添付文書、WARNING AND PRECAUTIONS 欄の 5.13 Use with CYP3A4 Strong Inhibitors and Inducers の項に、併用時に血中濃度モニタリングを頻回に行い用量を調節すべき CYP3A4 阻害薬の例示として telaprevir、boceprevir、amiodarone が追記された。本改訂は CCSI ver.9 改訂に伴うものである。また、平成 24 年に韓国、タイ、台湾、香港、カナダ、ニ

		ユージーランド、オーストラリア、フィリピンの添付文書、平成 25 年に欧州、台湾、インド、香港の添付文書にて CCSI ver.9 の内容の反映を主とした改訂がなされた。
措置報告⑩	平成 24 年 12 月	フランス規制当局（以下、「ANSM」）が医療専門家に対して、tacrolimus とグレープフルーツジュースの薬物相互作用について注意喚起した。
措置報告⑪	平成 24 年 12 月	韓国にて Prograf、Advagraf 添付文書改訂が承認され、Warning の項に消化管穿孔が追記された。本改訂は、CCSI ver.10 改訂に伴うものである。
措置報告⑫	平成 25 年 5 月	韓国添付文書の Adverse reaction の項に Domestic adverse reaction cases が新設され、Advagraf、Prograf（カプセル）については四肢痛、赤芽球癆、胃食道逆流が記載され、Prograf（注射剤）については四肢痛、胃食道逆流が記載された。ただし、事象と薬剤との因果関係が確立されたとの意味は含まないと記載されている。
措置報告⑬	平成 25 年 5 月	タイにて Prograf 添付文書が改訂され、運転時、機械操作時の注意、生ワクチンとの併用、セント・ジョーンズ・ワートとの併用注意、消化管穿孔、QT 延長/Torsades de Pointes（以下、「QT 延長/TdP」）、medication error、感染症に関する注意、ciclosporin 使用時の注意が追記された。本改訂は、CCSI ver.10、11 改訂、Company Core Date Sheet（以下、「CCDS」）ver.1 新規作成に伴うものである。その後、韓国にて Prograf 及び Advagraf の添付文書が改訂され、消化管穿孔、QT 延長/TdP に関する注意喚起が追記されたほか、CYP3A4 阻害剤、HIV、HCV プロテアーゼ阻害剤、amiodarone との併用注意、無顆粒球症、溶血性貧血が追記された。また米国にて Prograf の添付文書が改訂され、WARNING AND PRECAUTIONS の欄に QT 延長及び消化管穿孔に対する注意追記、ADVERSE REACTIONS 欄にて消化管穿孔を重大又は重要な副作用リストに追加、DRUG INTERACTION 欄にて CYP3A 阻害剤併用時の注意改訂がなされた。
措置報告⑭	平成 25 年 7 月	米国にて ASTAGRAF XL（タクロリムス徐放性カプセル）が腎移植における拒絶反応の抑制を適応症として承認を取得し、添付文書の Box warnings に「移植に精通した医師が、十分な施設及び患者管理下で使用する」、「感染に対する感受性上昇、リンパ腫及び皮膚がん等の悪性腫瘍発生の可能性がある」及び「女性の肝移植患者における死亡率の上昇が臨床試験で認められているため、肝移植に対する使用は推奨されない」旨の 3 点の内容が記載された。

これらの措置報告に関して、申請者は以下のように説明した。

措置報告①及び⑩については、いずれも国内添付文書に記載済みであることから新たな対応は不要と考える。

措置報告②について、Advagraf と Prograf の取違えに関しては、国内においては、本剤のカプセル剤とグラセプターカプセル（タクロリムス水和物の徐放剤）の取違え防止の観点から、包装デザインの違い、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、新たな対応は不要と考える。その他、Medication error に対する注意喚起と同時に実施された台湾、韓国、マレーシア及び香港における添付文書の改訂については、既に国内添付文書に記載済みあるいは国内での報告がない内容であることから、新たな対応は不要と考える。ただし、PRES については、平成 22 年 4 月に国内添付文書を改訂し、より具体的な記載に変更した。措置報告③については、いずれも国内添付文書に記載済み、若しくは記載はないが国内での報告がない、又は国内未発売の薬剤に関する記載であることから、新たな対応は不要と考える。措置報告④については、国内においては現段階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考えるが、今後も関連情報に留意する。措置報告⑤については、既に添付文書の警告の項で、剤形変更による血中濃度の変化について注意深くモニタリングするよう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。措置報告⑥については、赤芽球癆及びその他の副作用について、いずれも国内添付文書に記載済みであることから、新たな対応は不要と考える。措置報告⑦については、国内においても平成 24 年 1 月に添付文書の重大な副作用の項に無顆粒球症及び溶血性貧血を追記した。その他の追記内容については、いずれも国内では既に注意喚起を行っている内容であることから、新たな対応は不要と考える。措置報告⑧については、国内においても同一中間製品を使用して製造したグラセプターカプセル 0.5 mg について自主回収を実施した。措置報告⑨については、米国の添付文書の WARNINGS に記載された薬剤のうち、国内でも発売されている telaprevir 及び amiodarone について平成 24 年 6 月に国内添付文書の相互作用の項に追

記した。その他の改訂については、いずれも既に国内添付文書で注意喚起を行っている内容であることから、新たな対応は不要と考える。措置報告⑩については、タクロリムスとの関連性が明確と考えられる症例の集積がないことから、追記不要と判断した。措置報告⑪については、四肢痛及び赤芽球癆については国内添付文書の副作用の項に記載済みである。胃食道逆流については、国内添付文書には未記載であるが、今回の内容は「事象と薬剤との因果関係が確立されたとの意味は含まない」と記載されていること及び国内にて集積された症例においては併用薬や患者素因等の交絡因子を有し本剤との因果関係が明確ではないことから、新たな対応は不要と考える。措置報告⑫については、消化管穿孔、QT 延長/TdP についてタクロリムスとの関連性が明確と考えられる症例の集積がないことから追記不要と判断した。また、運転時、機械操作時の注意点について症例の集積状況、類薬及び海外での記載状況並びに薬理作用等を検討した結果、追記不要と判断した。措置報告⑬については、先の 2 点について既に国内で注意喚起を行っている内容であること、女性の肝移植患者における死亡率の上昇については、現時点で新たな措置を講じるに至る根拠に乏しいと考えることから、新たな対応は不要と判断した。

機構は、今後も同様の報告に留意する必要があるものの、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特段の問題はないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された安全性に関する研究報告は以下の 5 報であった。

報告 1 は、成人フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病 (Ph(-)ALL) に対する第一寛解期での骨髄移植の血縁者間において、本剤による移植片対宿主病予防が ALL 再発の有意なリスク因子の 1 つとして示されたとの報告であった。報告 2 は、生体腎移植患者 (生着 1 年以上) 118 例において、画像解析にて慢性移植腎機能低下に関連するとされる移植腎間質の線維増生 (以下、「IF」) を測定することにより、関連因子と移植腎機能との相関性を検討したところ、CYP3A5 酵素欠損者では、本剤血中濃度高濃度群の移植後 1 年 IF 増加率が高値であったとの報告であった。報告 3 は、ラットにシクロスポリン又は本剤を投与すると有意な骨減少が誘発されることが明らかになったとの報告であった。報告 4 は、免疫抑制法を要する移植症例においては、通常より高率に悪性腫瘍が発生し、特に長期成績が向上している腎移植においても重要な問題であるとの報告であった。報告 5 は、固形臓器移植患者 2,144 例から結核 (以下、「TB」) に罹患した患者 40 例 (19~66 歳、男女) を抽出し、非罹患レシピエントの対照群 80 例との比較を通じて、固形臓器移植患者における移植後の TB の罹患率、危険因子、治療効果について検討したコホート内症例対照研究の結果報告であり、本試験において、本剤は TB 発現のリスク因子の 1 つであると記載されている。これらの報告について、申請者は以下のように説明した。

報告 1 については、具体的なリスク比、比較対象、群構成、統計学的手法等が不明であり、新たな対応の必要性の評価が困難であること、骨髄移植時の使用に際し HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしない旨を国内添付文書の使用上の注意の項に記載済みであることから、新たな対応は不要と考える。報告 2 については、本剤との関連が明確ではないものの、本剤の血中濃度の上昇に対しては、国内添付文書の用法・用量の項に患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節する必要がある旨を記載済みであり、腎障害の発現に対しても使用上の注意の項に記載しているため、新たな対応は不要と考える。報告 3 については、臨床において本剤はステロ

イド剤との併用療法が一般的であること、今回の試験で用いられている免疫抑制剤の用量は臨床用量の 10 倍を超えていたことから、本剤が臨床において骨粗鬆症を誘発する可能性について判断することは困難であり、新たな対応は不要と考える。報告 4 については、免疫抑制療法下での悪性腫瘍発現リスクについて、国内添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用の項に記載済みであることから、新たな対応は不要と考える。報告 5 については、感染症に関して、国内添付文書の警告、慎重投与、重要な基本的注意及び重大な副作用の項に記載済みであることから、新たな対応は不要と考える。

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。

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（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