

再審査報告書

令和2年11月6日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	サーティカン錠 0.25 mg サーティカン錠 0.5 mg サーティカン錠 0.75 mg
有 効 成 分 名	エベロリムス
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 心移植、腎移植、肝移植
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>1. 心移植の場合 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5 mg を、1日2回に分けて経口投与する。なお、開始用量は1日量として 3 mg までを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。</p> <p>2. 腎移植の場合 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5 mg を、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。</p> <p>3. 肝移植の場合 通常、成人にはエベロリムスとして 2.0 mg を、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。なお、原則、エベロリムスの投与開始は移植後4週以降とする。</p>
承 認 年 月 日	<p>1. 平成19年1月26日（心移植の承認）</p> <p>2. 平成23年12月22日（腎移植の承認）</p> <p>3. 平成30年2月23日（肝移植の承認）</p>
再 審 査 期 間	<p>1. 10年</p> <p>2. 1. の残余期間（平成29年1月25日まで）</p> <p>3. 4年</p>
承 認 条 件	<p>(1) 心移植における拒絶反応の抑制 国内での治験は実施されておらず、患者数が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>(2) 肝移植における拒絶反応の抑制 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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（別紙参照）。

また、承認条件(1)については、本剤を投与した全症例を対象に特定使用成績調査が実施され、症例の背景情報の収集をはじめ、製造販売後における安全性及び有効性に関するデータの収集や検討が適切に実施され、添付文書の改訂を行うなどの適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サーティカン錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg 及び同錠 0.75 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 から表 3 に示す特定使用成績調査、表 4 から表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要（心移植：A1401）

心移植における拒絶反応の抑制に関する調査	
目的	本剤は長期に使用されることから、新規心移植症例のみならず、他剤からの切り替え・追加症例を含めた全症例を対象に観察期間を再審査期間終了までとする調査
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	新規心移植患者及び他剤からの切り替え患者
重点調査項目	心機能の異常、過敏症、悪性腫瘍、肺臓炎、間質性肺炎、感染症、血栓塞栓症、肝機能、腎機能
実施期間	平成 19 年 3 月から平成 29 年 1 月
目標症例数	本剤が投与された全症例
観察期間	本剤初回投与後から再審査期間終了まで
実施施設数	16 施設
収集症例数	262 例
安全性解析対象症例数	251 例 ^{※1}
有効性解析対象症例数	251 例 ^{※1}
備考	^{※1} シクロスポリンのみを併用：46 例、タクロリムスのみを併用：180 例、シクロスポリン及びタクロリムスの両方を併用：22 例、その他の免疫抑制剤を併用：3 例

表 2 特定使用成績調査 II の概要（腎移植：A1402）

腎移植における拒絶反応の抑制に関する調査	
目的	腎移植患者における長期の使用実態下での安全性及び有効性を確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎移植患者
重点調査項目	悪性腫瘍、間質性肺炎、感染症、血栓塞栓性事象 ^{※2} 、腎機能異常 ^{※3} 、蛋白尿、浮腫、脂質代謝異常、移植後糖尿病、男性性腺機能低下、創傷治癒不良、口内炎／口腔内潰瘍、心血管系疾患 ^{※4} 、肝障害
実施期間	平成 24 年 2 月から平成 27 年 9 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与開始から 2 年間
実施施設数	27 施設
収集症例数	319 例
安全性解析対象症例数	315 例 ^{※5}
有効性解析対象症例数	315 例 ^{※5}
備考	^{※2} 血栓塞栓性事象：移植腎血栓症、血栓性微小血管症、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群 ^{※3} 腎機能異常：カルシニューリン阻害薬（以下、「CNI」）毒性 ^{※4} 心血管系疾患：狭心症、心筋虚血、急性心筋梗塞、発症時期不明な心筋梗塞、心筋梗塞、突然死 ^{※5} シクロスポリンのみを併用：154 例、タクロリムスのみを併用：143 例、シクロスポリン及びタクロリムスの両方を併用：12 例、その他の免疫抑制剤を併用：6 例

表 3 特定使用成績調査 III の概要（維持期腎移植：AJP01）

維持期腎移植に関する調査	
目的	腎移植後の維持期成人患者を対象に本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎移植後 6 カ月以上経過した維持期腎移植成人患者
実施期間	平成 26 年 9 月から平成 30 年 8 月
目標症例数	200 例
観察期間	本剤投与開始か 2 年間
実施施設数	34 施設
収集症例数	263 例
安全性解析対象症例数	263 例
有効性解析対象症例数	263 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験 I の概要（腎移植：A1202E1）

腎移植患者を対象とした治験（1202 試験 ^{※6} ）の継続投与試験 ^{※7}	
目的	新規腎移植患者を対象とした治験 1202 試験を、承認日以降、該当施設で本剤が利用可能となるまでの期間、製造販売後臨床試験として継続実施する
安全性に関する検討事項	腎機能、有害事象
有効性に関する検討事項	急性拒絶、腎生検、移植腎廃絶
試験デザイン	多施設共同ランダム化非盲検試験
対象患者	治験 1202 試験の 12 カ月目の来院を完了した全ての腎移植患者
実施期間	平成 23 年 12 月から平成 24 年 5 月
用法・用量	<p>被験薬：エベロリムス 0.75 mg、又は同 0.5 mg 錠 対照薬：ミコフェノール酸モフェチル（以下、「MMF」）カプセル 250 mg 併用薬：ネオーラル及びステロイド剤を被験薬又は対照薬と併用</p> <p>エベロリムスの投与量：トラフ値が 3 ng/mL 未満で増量、8 ng/mL 超えて減量（0.75 mg の 1 日 2 回投与、又は 0.5 mg の 1 日 2 回投与） MMF の投与量：1 日 2 g</p> <p>エベロリムス群ではシクロスポリンの血中トラフ濃度が 25～50 ng/mL の予め定められた目標値の範囲内となるようにネオーラルの投与量が調節された（減量ネオーラル）。 MMF 群では治験期間中、血中トラフ値が 100～250 ng/mL の目標値の範囲となるようにネオーラルの投与量が調節された（標準量ネオーラル）。 ステロイド剤は実施医療機関で定められた方法に従って投与された。</p>
観察期間	各症例、承認日以降、治験薬から市販品に切り替えられるまで（最終被験者の最終来院日：平成 24 年 5 月）
予定症例数	41 例
評価項目	安全性及び有効性に関する検討事項に同じ
投与症例数	44 例（試験開始後 24 カ月以降の投与を受けたもの）
安全性解析対象症例数	44 例
有効性解析対象症例数	44 例
備考	<p>^{※6} バシリキシマブ（遺伝子組換え）及びステロイド剤を併用する新規成人腎移植患者を対象として、減量ネオーラルと併用したエベロリムス（血中濃度に基づき投与量調節）と標準量ネオーラルと併用した MMF の有効性及び安全性を比較検討した、12 カ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検試験</p> <p>^{※7} 腎移植に係る効能・効果の承認前から実施している 1202 試験の継続投与試験であり、製造販売後臨床試験期間に限定した集計は実施していない（製造販売後臨床試験としての完了例は 41 例であった）。</p>

表 5 製造販売後臨床試験 II の概要（腎移植：A2433）

新規腎移植患者を対象に減量カルシニューリン阻害薬（以下、「CNI」）と併用したエベロリムスの安全性及び有効性を標準量 CNI と併用したミコフェノール酸（以下、「MPA」）と比較検討する国際共同臨床試験 ^{※8}	
目的	新規腎移植患者を対象に、減量 CNI と併用した本剤の影響を、標準量 CNI と併用した MPA と比較検討する
安全性に関する検討事項	有害事象、MDRD4 ^{※9} 式による推定糸球体ろ過率（以下、「eGFR」） ^{※10}
有効性に関する検討事項	拒絶反応（治療を要した生検で確認された急性拒絶反応）、eGFR
試験デザイン	多施設共同ランダム化非盲検試験
対象患者	新規腎移植患者
実施期間	平成 25 年 12 月～平成 30 年 1 月
用法・用量	被験薬群：エベロリムス（血中濃度に基づき投与量を調節）＋減量 CNI 対照群：MPA＋標準量 CNI
観察期間	腎移植後 24 カ月間
予定症例数	2,040 例
評価項目	移植 12 カ月後の拒絶反応（治療を要した生検で確認された急性拒絶反応）又は 50 mL/分/1.73 m ² 未満の eGFR
投与症例数	2,037 例（日本人 34 例、このうち本剤投与群 34 例）
安全性解析対象症例数	2,026 例
有効性解析対象症例数	2,037 例（最大の解析対象集団 FAS）
備考	^{※8} 国際共同試験であり、日本人のみの解析は実施していない。 ^{※9} Modification of Diet in Renal Disease formula (4 variables) ^{※10} 50 mL/分/1.73 m ² 未満の eGFR

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査 I（心移植：A1401）

4.1.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用¹⁾の発現状況は表 6 のとおりであり、シクロスポリン併用例とタクロリムス併用で大きな違いはなかった。本調査の副作用発現割合は、承認時の海外第Ⅲ相試験（B253 試験の 24 カ月データ）の副作用発現割合 71.4%（300/420 例）より高くはなく、発現した副作用の種類も概ね承認時の海外第Ⅲ相試験の安全性プロファイルと一致するものであった。

副作用の多くは本剤投与開始後早期に発現し、投与開始後 3 カ月未満の副作用発現割合は 24.7%（62/251 例）と高く、本剤投与開始後 3 カ月以上のすべての時期²⁾で副作用発現割合は 20%未満であった。器官別大分類（SOC）別の「感染症および寄生虫症」及び「心臓障害」については、投与開始後 3 カ月未満の副作用発現割合はそれぞれ 5.6%及び 0.04%に対して、本剤投与開始後 5 年以上 10 年未満の時期で副作用発現割合はそれぞれ 8.3%及び 3.6%であった。

¹⁾ 安全性解析対象症例において、基本語（PT）で 5 件以上発現した事象についてまとめた。

²⁾ 副作用発現時期を本剤投与開始後 3 カ月未満、3 カ月以上 6 カ月未満、6 カ月以上 1 年未満、1 年以上 2 年未満、2 年以上 5 年未満、5 年以上 10 年未満に区切って解析した結果

表 6 特定使用成績調査 I (心移植) における主な副作用発現状況*

項目	安全性解析 対象症例	CNI 併用症例	
		シクロスポリン 併用例	タクロリムス 併用例
症例数	251	46	180
副作用発現症例数	127	25	84
副作用発現件数	283	64	187
副作用発現割合 (%)	50.6	54.3	46.7
副作用の種類	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	50 (19.9)	10 (21.7)	32 (17.8)
胃腸炎	5	1	4
帯状疱疹	6	0	4
肺炎	7	1	4
口腔ヘルペス	5	1	4
血液およびリンパ系障害	17 (6.8)	3 (6.5)	13 (7.2)
鉄欠乏性貧血	5	1	4
代謝および栄養障害	27 (10.8)	7 (15.2)	18 (10.0)
糖尿病***	9	1	7
高脂血症	10	3	6
胃腸障害	53 (21.1)	11 (23.9)	35 (19.4)
下痢	7	0	4
口内炎	42	9	30
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.4)	5 (10.9)	9 (5.0)
末梢性浮腫	5	2	3
臨床検査	20 (8.0)	3 (6.5)	14 (7.8)
白血球数減少	9	1	7

*シクロスポリン及びタクロリムスの両方を併用した症例と、その他の免疫抑制剤を併用した症例は除く

SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 20.0

***糖尿病について、データベース固定後に本剤との因果関係が「関連なし」から「関連あり」に更新された副作用が 1 件あったが、当該集計には含めていない。

4.1.2 重点調査項目

本調査における重点調査項目の発現状況は、表 7 のとおりであった。

心機能の異常については、心突然死 1 例がみられたが、本症例の死因は拒絶反応によるグラフトロスと判断されたことから、心突然死については、現時点では添付文書における注意喚起をする必要はないが、今後、情報収集を継続していくこととする。なお、心機能異常以外の重点調査項目については、現行の添付文書に既に記載し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、今後も情報を収集し、適宜検討していくこととする。

表 7 重点調査項目の副作用発現状況*

項目	安全性解析 対象症例	CNI 併用症例	
		シクロスポリン 併用例	タクロリムス 併用例
症例数	251	46	180
副作用発現症例数	109	23	72
副作用発現割合 (%)	43.4	50.0	40.0
重点調査項目の種類	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
心機能の異常	1 (0.4)	1 (2.2)	0
過敏症	2 (0.8)	0	2 (1.1)
悪性腫瘍	8 (3.2)	0	6 (3.3)
肺臓炎	0	0	0
間質性肺炎	4 (1.6)	1 (2.2)	3 (1.7)
感染症	52 (20.7)	10 (21.7)	33 (18.3)
血栓塞栓症	0	0	0
肝機能	3 (1.2)	1 (2.2)	2 (1.1)
腎機能	9 (3.6)	3 (6.5)	5 (2.8)

*シクロスポリン及びタクロリムスの両方を併用した症例と、その他の免疫抑制剤を併用した症例は除く

MedDRA/J version 20.0

以上より、本剤を心移植患者に対して長期使用したときの安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えた。

4.2 特定使用成績調査 II (腎移植 : A1402)

4.2.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用³⁾の発現状況は表 8 のとおりであり、シクロスポリン併用例とタクロリムス併用例で大きな違いはなかった。本調査の副作用発現割合は、承認時の国内第Ⅲ相試験 (A1202 試験の 12 カ月データ) の副作用発現割合 95.1% (58/61 例) より高くはなかった。

副作用の多くは本剤投与後早期に発現し、本剤投与開始 3 カ月未満の副作用発現割合が 28.9% (91/315 例) と高かった。本調査で発現した副作用 241 件のうち、約半数の 120 件が本剤投与開始 3 カ月未満に発現しており、約 70% の 168 件が 6 カ月未満に発現した。

表 8 特定使用成績調査 I (腎移植) の主な副作用発現状況*

項目	安全性解析 対象症例	CNI 併用例	
		シクロスポリン 併用例	タクロリムス 併用例
症例数	315	154	143
副作用発現症例数	167	83	72
副作用発現件数	241	128	97
副作用発現割合 (%)	53.0	53.9	50.4
副作用の種類	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	38 (12.1)	24 (15.6)	11 (7.7)
胃腸炎	5	3	2
帯状疱疹	6	2	4
代謝および栄養障害	45 (14.3)	25 (16.2)	18 (12.6)
高コレステロール血症	8	6	2
脂質異常症	13	8	5
高脂血症	22	11	9
血管障害	7 (2.2)	5 (3.3)	2 (1.4)
高血圧	7	5	2
胃腸障害	47 (14.9)	16 (10.4)	26 (18.2)
口内炎	43	15	23
腎および尿路障害	22 (7.0)	10 (6.5)	9 (6.3)
蛋白尿	21	10	8
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (8.9)	17 (11.0)	11 (7.7)
倦怠感	5	4	1
浮腫	7	5	2
末梢性浮腫	11	5	6

*シクロスポリン及びタクロリムスの両方を併用した症例と、その他の免疫抑制剤を併用した症例は除く

SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 19.1

4.2.2 重点調査項目

本調査における重点調査項目の発現状況は、表 9 のとおりであった。

心血管系疾患以外の重点調査項目については、現行の添付文書に既に記載し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、今後も情報収集し適宜検討していくこととする。心血管系疾患は、承認時の国内第Ⅲ相試験 (A1202 試験) においても副作用の発現はなく、添付文書上特に記載はないが、本調査でも発現がなかったため新たな対応は不要と考えた。

³⁾ 安全性解析対象症例において、PT で 5 件以上発現した事象についてまとめた。

表9 重点調査項目の発現状況*

項目	安全性解析 対象症例	CNI 併用症例	
		シクロスポリン 併用例	タクロリムス 併用例
症例数	315	154	143
副作用発現症例数	146	73	61
副作用発現割合 (%)	46.4	47.4	42.7
重点調査項目の種類	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
悪性腫瘍	2 (0.6)	1 (0.6)	0
間質性肺疾患	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)
感染症	38 (12.1)	24 (15.6)	11 (7.7)
血栓塞栓性事象	0	0	0
蛋白尿	25 (7.9)	11 (7.1)	10 (7.0)
浮腫	19 (6.0)	10 (6.5)	9 (6.3)
脂質代謝異常	42 (13.3)	24 (15.6)	16 (11.2)
移植後糖尿病	2 (0.6)	2 (1.3)	0
創傷治癒不良	11 (3.5)	7 (4.6)	4 (2.8)
口内炎/口腔内潰瘍	44 (14.0)	15 (9.7)	24 (16.8)
心血管系疾患	0	0	0
肝障害	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)

*シクロスポリン及びタクロリムスの両方を併用した症例と、その他の免疫抑制剤を併用した症例は除く
MedDRA/J version 19.1

以上より、本剤を腎移植患者に対して長期使用したときの安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えた。

4.3 特定使用成績調査 III (維持期腎移植 : AJP01)

本調査における主な副作用⁴⁾の発現状況は表 10 のとおりであった。本調査の副作用発現割合は、承認時の国内第Ⅲ相試験 (A1202 試験) の副作用発現割合 95.1% (58/61 例) と比較して高くはなかった。

新規腎移植患者を対象に実施した承認時の試験と異なり、維持期腎移植患者を対象に実施した結果、本剤を腎移植患者に対して長期使用したときの安全性について、承認時データから予測されたリスクを上回る結果は認められず、添付文書における注意喚起を継続することで新たな対応は不要と考えた。

表 10 特定使用成績調査Ⅲ (維持期腎移植) の主な副作用発現状況*

項目	安全性解析 対象症例
症例数	263
副作用発現症例数	130
副作用発現件数	202
副作用発現割合 (%)	49.4
副作用の種類	発現数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	19 (7.2)
上咽頭炎	3
免疫系障害	4 (1.5)
腎移植拒絶反応	3
代謝および栄養障害	27 (10.3)
脂質異常症	6
脂質代謝障害	3
高脂血症	14
胃腸障害	45 (17.1)
下痢	3

⁴⁾ 安全性解析対象症例において、PT で 3 件以上発現した事象についてまとめた。

口内炎	42
皮膚および皮下組織障害 発疹	9 (3.4) 4
腎および尿路障害 蛋白尿 腎機能障害	31 (11.8) 26 5
一般・全身障害および投与部位の状態 随伴疾患悪化 末梢性浮腫	20 (7.6) 3 10
臨床検査 尿中アルブミン陽性 血中クレアチニン増加 尿蛋白 尿中蛋白陽性	19 (7.2) 7 3 3 5

*SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 21.1

4.4 製造販売後臨床試験 I (腎移植 : A1202E1)

本試験全体の結果と投与 24 カ月以降に発現した主な有害事象⁵⁾ は表 11 のとおりで、発現した有害事象の種類は同様であり、死亡症例や未知⁶⁾ の有害事象はなかった。

表 11 製造販売後臨床試験 I の主な有害事象の発現状況

項目	全体の結果	24 カ月以降の結果
症例数	50	44
有害事象発現症例数	50	38
有害事象発現割合 (%)	100	86.4
有害事象の種類	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
血液およびリンパ系障害 鉄欠乏性貧血	12 (24.0)	2 (4.5)
胃腸障害 下痢 便秘 口内炎	19 (38.0) 16 (32.0) 14 (28.0)	10 (22.7) 1 (2.3) 1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態 末梢性浮腫 発熱	14 (28.0) 12 (24.0)	3 (6.8) 0
感染症および寄生虫症 鼻咽頭炎 尿路感染	34 (68.0) 10 (20.0)	19 (43.2) 3 (6.8)
代謝および栄養障害 高脂血症 糖尿病 高尿酸血症	27 (54.0) 11 (22.0) 11 (22.0)	0 1 (2.3) 4 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害 背部痛	10 (20.0)	2 (4.5)
神経系障害 頭痛	13 (26.0)	1 (2.3)
精神障害 不眠症	12 (24.0)	0
腎および尿路障害 蛋白尿 中毒性ネフロパシー	15 (30.0) 12 (24.0)	2 (4.5) 0
皮膚および皮下組織障害 ざ瘡	17 (34.0)	1 (2.3)
血管障害 高血圧	19 (38.0)	1 (2.3)
臨床検査 血中アルカリホスファターゼ増加 血中クレアチニン増加 血中卵胞刺激ホルモン増加	11 (22.0) 11 (22.0) 10 (20.0)	0 3 (6.8) 0

MedDRA/J version 15.0

⁵⁾ 全体の結果において、有害事象発現割合が 20%以上の事象をまとめた。

⁶⁾ 添付文書の記載から予測できない事象

4.5 製造販売後臨床試験 II (腎移植 : A2433)

安全性解析対象症例 2,026 例 ([本剤+減量 CNI 群] 1,014 例、[MPA+標準量 CNI 群] 1,012 例) において、副作用発現割合は [本剤+減量 CNI 群] で 65.8% (667/1,014 例)、[MPA+標準量 CNI 群] で 62.9% (637/1,012 例) であり、両群間に差は認められなかった。

[本剤+減量 CNI 群] で [MPA+標準量 CNI 群] と比較して発現割合が 2%を超えて高かった副作用は、貧血 ([本剤+減量 CNI 群] 4.6%、[MPA+標準量 CNI 群] 2.3%、以下同順)、治癒不良 (2.6%、0.5%)、末梢性浮腫 (8.9%、1.4%)、高コレステロール血症 (4.9%、2.0%)、高脂血症 (7.6%、1.9%)、脂質異常症 (5.4%、1.9%)、高トリグリセリド血症 (3.3%、0.4%)、蛋白尿 (7.5%、0.4%)、リンパ嚢腫 (2.9%、0.7%)、創離開 (2.4%、0%) であった。いずれの事象も添付文書に記載済みの事象であり、致死的な転帰に至ったものもなく、既存の本剤の安全性プロファイルと同様であることから、新たな追加の安全対策は不要と考えるが、今後とも情報収集に努め、慎重に対処していくこととする。

4.6 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告された副作用は、未知⁷⁾・重篤 122 例 176 件、既知⁸⁾・重篤 334 例 499 件、未知・非重篤 140 例 228 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集された副作用のうち、未知の主な副作用⁹⁾ は表 12 のとおりであった。いずれも本剤投与との明確な因果関係が疑われる症例が少ないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 12 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤症例		非重篤症例	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	238	411	124	183	140	228
感染症および寄生虫症	17	23	13	18	5	5
胃腸炎	6	7	4	4	3	3
肺炎	3	3	3	3	0	0
血液およびリンパ系障害	9	10	8	9	1	1
顆粒球減少症	2	3	2	3	0	0
骨髓機能不全	3	3	3	3	0	0
代謝および栄養障害	19	22	9	9	11	13
脱水	5	5	4	4	1	1
神経系障害	26	31	14	17	14	14
脳梗塞	3	3	3	3	0	0
眼障害	6	9	4	5	2	4
網膜剥離	3	4	3	4	0	0
心臓障害	21	25	19	23	2	2
心肺停止	4	4	4	4	0	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害	15	16	11	12	4	4
肺障害	4	4	3	3	1	4
胃腸障害	30	37	20	27	10	10
腸炎	3	3	3	3	0	0
腹部ヘルニア	1	3	1	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	31	32	11	12	20	20
多臓器機能不全症候群	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version 19.1

⁷⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁸⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁹⁾ 重篤な副作用が 3 件以上発現した事象を表にまとめた。

再審査期間終了以降の平成 29 年 1 月 26 日から令和 2 年 7 月 31 日までの期間において、機構に報告した副作用報告は、未知・重篤 120 例 189 件、既知・重篤 252 例 398 件であった。感染症報告はなかった。

既知・重篤な副作用における主な副作用（PT 別で発現件数が 10 件以上のもの）は、腎機能障害 34 件、間質性肺疾患 18 件、肺炎 19 件、移植後リンパ増殖性障害 13 件、糖尿病 11 件、ポリオマウイルス関連腎症 10 件であった。その他の副作用も含めて、これらの副作用は、いずれも現行の添付文書において注意喚起しており、発現傾向に変化は認められないことから追加の安全対策は不要と考えた。

未知・重篤な副作用における主な副作用（PT 別で発現件数が 3 件以上のもの）は、胆石症 4 件、赤芽球癆、冠動脈硬化症、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、心不全、誤嚥性肺炎、遠隔転移を伴う腎細胞癌、悪性新生物進行及び顆粒球減少症各 3 件であった。これらのうち遠隔転移を伴う腎細胞癌及び悪性新生物進行は、添付文書に悪性腫瘍として記載しているが、転帰死亡のため未知と評価した。これらの副作用については、いずれも本剤以外の要因が考えられる症例、又は情報不足により評価が困難な症例であった。

当該期間までに報告した症例を含めて、本剤との明確な因果関係が疑われる症例の集積は少ないことから、追加の安全対策は不要と考えた。今後とも副作用・感染症情報の収集及び評価に努め、慎重に対処していくこととする。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査Ⅰ～Ⅲにおける有効性は、治療を要した拒絶反応の発現率、移植心の生着率及び生存率を解析し、評価を行った。なお、有効性解析対象期間は、特定使用成績調査Ⅰ及びⅡの場合は「観察期間+4 週間（28 日）」、特定使用成績調査Ⅲの場合は「観察期間+30 日」とした。

5.1 特定使用成績調査Ⅰ（心移植：A1401 調査）

本調査における拒絶反応発現率、移植心の生着率及び生存率の結果は、表 13 のとおりであり、シクロスポリン併用例とタクロリムス併用例で大きな違いはなかった。

生着しなかった（移植心が廃絶した）症例は 7 例、死亡症例は 11 例であった。生着（移植心廃絶）と生存（死亡）が一致しなかった症例は 8 例であった。これらの症例のうち、6 例はいずれも死因は移植心の廃絶とは無関係の有害事象であり、移植心の廃絶はなかったと担当医師により判断されている。1 例は補助人工心臓装着のため、1 例は死亡が観察期間終了後で廃絶情報が不明であった。

承認時の有効性成績（海外臨床試験 B253：1.5mg 群、24 カ月データ）では、拒絶反応の発現率〔生検で確認されたグレード 3A（ISHLT）以上の急性拒絶反応〕は 34.9%、生着率（移植心が廃絶しなかった症例率）は 95.2%、生存率は 90.0%であった。承認時の有効性データとは評価項目の定義が異なる部分もあるが、本調査における本剤を心移植患者に長期使用した有効性データは、承認時の有効性データを概ね支持する結果と考えられた。

表 13 有効性の評価（拒絶反応発現率、移植心の生着率及び生存率）※

項目	有効性解析 対象症例	CNI 併用症例	
		シクロスポリン 併用例	タクロリムス 併用例
症例数	251	46	180
指標	症例数 (構成割合%)	症例数 (構成割合%)	症例数 (構成割合%)
拒絶反応の状況			
なし	215 (85.7)	40 (87.0)	157 (87.2)
あり	36 (14.3)	6 (13.0)	23 (12.8)
移植心の状況			
生着	244 (97.2)	43 (93.5)	178 (98.9)
廃絶	7 (2.8)	3 (6.5)	2 (1.1)
患者の状況			
生存	240 (95.6)	43 (93.5)	174 (96.7)
死亡	11 (4.4)	3 (6.5)	6 (3.3)

※シクロスポリン及びタクロリムスの両方を併用した症例と、その他の免疫抑制剤を併用した症例は除く

5.2 特定使用成績調査 II（腎移植：A1402 調査）

本調査における拒絶反応発現率、移植腎の生着率及び患者の生存率の結果は、表 14 のとおりであり、シクロスポリン併用例とタクロリムス併用例で大きな違いはなかった。

承認時の国内臨床試験（1202 試験の 12 カ月データ）では、治療及び症状の有無に関わらない生検で確認された急性拒絶反応の発現率は 8.2%（5/61 例）、生着率は 100%（61/61 例）、生存率は 100%（61/61 例）であった。承認時の有効性データとは評価項目の定義が異なる部分もあるが、本調査における本剤を腎移植患者に長期使用した有効性データは、承認時の有効性データを概ね支持する結果と考えた。

表 14 有効性の評価（拒絶反応発現率、移植腎の生着率及び患者の生存率）※

項目	有効性解析 対象症例	CNI 併用症例	
		シクロスポリン 併用例	タクロリムス 併用例
症例数	315	154	143
指標	症例数 (構成割合%)	症例数 (構成割合%)	症例数 (構成割合%)
拒絶反応の状況			
なし	290 (92.1)	143 (92.9)	133 (93.0)
あり	25 (7.9)	11 (7.1)	10 (7.0)
移植腎の状況			
生着	309 (98.1)	151 (98.1)	141 (98.6)
廃絶	6 (1.9)	3 (1.9)	2 (1.4)
患者の状況			
生存	312 (99.1)	154 (100)	140 (97.9)
死亡	3 (1.0)	0	3 (2.1)

※シクロスポリン及びタクロリムスの両方を併用した症例と、その他の免疫抑制剤を併用した症例は除く

5.3 特定使用成績調査 III（維持期腎移植：AJP01）

5.3.1 拒絶反応率、生着率及び生存率

本調査における拒絶反応発現率、移植腎の生着率及び生存率は、表 15 のとおりであった。承認時の国内臨床試験（1202 試験の 12 カ月データ）では、治療及び症状の有無に関わらない生検で確認された急性拒絶反応の発現率は 8.2%（5/61 例）、生着率は 100%（61/61 例）、生存率は 100%（61/61 例）であった。

表 15 有効性の評価（拒絶反応発現率、移植腎の生着率及び生存率）

項目	有効性解析 対象症例
症例数	263
指標	症例数 (構成割合%)
拒絶反応の状況 なし	245 (93.2)
あり	18 (6.8)
移植腎の状況 生着	252 (95.8)
廃絶	11 (4.2)
患者の状況 生存	261 (99.2)
死亡	2 (0.8)

承認時の有効性データとは対象患者、評価項目の定義、観察期間が異なるが、本調査における本剤を維持期腎移植患者に長期使用したときの有効性データは、現時点では承認時の有効性データを概ね支持する結果であると考えた。

5.3.2 腎機能の評価

腎機能の指標として eGFR 値及びその他の腎機能値を示す臨床検査値を用い、本剤投与後の腎機能の評価した。eGFR 値は日本人の推定式、国際的な推定式(MDRD)、血清シスタチン C (eGFRcys) の 3 通りの方法で算出した。

本調査における eGFR 値の推移及び変化率は表 16 のとおりであった。本剤投与後の腎機能 eGFR の推移は、平均値では観察期間を通して著しい低下はなく、投与開始時の値を本剤投与 2 年後又は最終時まで概ね維持したが、投与開始時から最終投与時までの腎機能の変化率は観察期間を通して緩やかに低下した。一方、血清シスタチン C で算出した eGFRcys の変化率（平均値）は、eGFR の変化率と異なる傾向を示したが、血清シスタチン C の値が得られた症例は、日本人での推定式及び国際的な推定式で算出した eGFR が得られた症例の約半数であるため、患者集団の違いにより結果に差が出たと考えた。

表 16 eGFR 値及び変化率の推移

項目		投与開始時	投与後 1カ月	投与後 3カ月	投与後 6カ月	投与後 1年	投与後 2年	最終時*
eGFR 測定値*	例数	260	222	227	215	216	194	261
	平均値±SD	43.7±16.43	46.1±17.63	45.4±17.42	44.2±17.59	43.4±17.37	43.6±16.82	42.4±18.94
eGFR 変化率	例数	—	222	227	214	215	193	258
	平均値±SD	—	4.5±16.66	3.3±18.70	0.6±18.33	-2.5±16.95	-3.2±19.81	-4.2±24.71
eGFR (MDRD) 測定値*	例数	260	222	227	215	216	194	261
	平均値±SD	57.8±22.90	61.2±24.60	60.1±24.31	58.5±24.54	57.5±24.27	57.5±23.41	56.2±26.44
eGFR (MDRD) 変化率	例数	—	222	227	214	215	193	258
	平均値±SD	—	4.8±17.90	3.6±20.12	0.8±19.62	-2.6±17.78	-3.3±20.81	-4.2±26.13
eGFRcys 測定値*	例数	128	0	109	110	91	84	102
	平均値±SD	46.7±16.32	—	47.0±18.13	46.7±17.60	45.6±17.46	43.8±16.09	42.2±16.74
eGFRcys 変化率	例数	—	0	99	102	82	77	93
	平均値±SD	—	—	-0.8±13.73	-1.7±15.44	-6.3±18.20	-11.2±17.31	-11.7±18.86

単位：mL/分/1.73 m²、 最終投与完了時又は中止時

5.4 製造販売後臨床試験 I（腎移植：A1202E1）

本剤投与 24 カ月以降において、効果不十分（治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、移

植腎廃絶、死亡、追跡調査不能)の症例は認められなかった(表17)。

表17 有効性の評価(効果不十分の割合)

項目	全体の結果 (50例)	24カ月以降の結果 (44例)
	発現数(発現割合%)	発現数(発現割合%)
治療を要した急性拒絶反応	3(6.0)	0
移植腎廃絶	0	0
死亡	0	0
追跡調査不能	1(2.0)	0

5.4 製造販売後臨床試験II(腎移植:A2433)

最大の解析対象集団(Full Analysis Set)における効果不十分の発現割合は、[本剤+減量CNI群]47.9%(489/1,022例)、[MPA+標準量CNI群]44.9%(456/1,015例)であった。効果不十分の発現割合の治療群間差[95%信頼区間]は3.0%[-1.4%, 7.3%]であった。治療群間差の95%信頼区間の上限値が事前に決定した非劣性マージン(10%)を超えなかったことから、[本剤+減量CNI群]の[MPA+標準量CNI群]に対する非劣性が示された。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は24件で、研究報告はなかった(表18)。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表18 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	(1) 企業中核データシート(以下、「CCDS」)の改訂(肺胞蛋白症、肺炎の追記等)(平成19年8月等、7件) (2) 定期的安全性最新報告(PSUR)を入手(平成19年10月) (3) 新規心移植患者を対象に併用療法の有効性及び安全性を検討するための試験(A2310)において高用量投与群で死亡率の上昇が認められ、治験医師に対してInvestigator Notificationを発行し、CCDSを改訂(平成20年5月等、2件) (4) 欧州製品情報概要(SmPC)の改訂(心嚢液貯留、胸水の追記等)(平成20年10月等、5件) (5) 米国食品医薬品局は低度/中等度リスク腎移植での拒絶反応予防の効能追加に際して、Risk Evaluation and Mitigation Strategy(REMS)を要求した(平成22年4月) (6) 本剤のSafety Risk Management Plan(RMP)の更新版を入手(平成23年10月等、4件) (7) 本剤の米国添付文書(USPI)の改訂(心移植での致死的な感染症、等)(平成24年5月等、4件)
研究報告	なし
備考	

再審査期間終了以降の平成29年1月26日から令和2年7月31日までの期間において、緊急安全性情報の配布等の国内措置はなく、外国の措置報告は1件(米国添付文書の創傷治癒不良の投

与時注意喚起の追記) であり、研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件(1)については、本剤を投与した全症例を対象に特定使用成績調査が実施され、症例の背景情報の収集をはじめ、製造販売後における安全性及び有効性に関するデータの収集や検討が適切に実施され、添付文書の改訂を行うなどの適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上