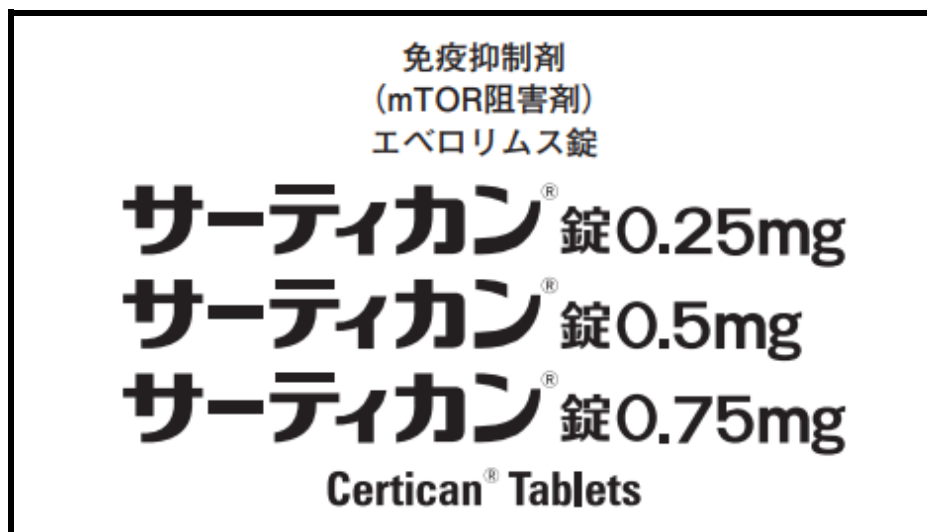


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成



| | |
|-----------------------------|---|
| 剤形 | 錠剤(素錠) |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | サーティカン錠 0.25mg : 1錠中エベロリムス 0.25mg を含有 サーティカン錠 0.5mg : 1錠中エベロリムス 0.5mg を含有 サーティカン錠 0.75mg : 1錠中エベロリムス 0.75mg を含有 |
| 一般名 | 和名 : エベロリムス (JAN) 洋名 : Everolimus (JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日 : 2007 年 1 月 26 日 薬価基準収載年月日 : 2007 年 3 月 16 日 販売開始年月日 : 2007 年 3 月 16 日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売 : ノバルティス ファーマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL : 0120-003-293 受付時間 : 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/ |

® : 登録商標

本 IF は 2019 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|--------------------------|---|---|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 | 7 |
| I-1 開発の経緯 | 1 | (2) 包装 | 7 |
| I-2 製品の治療学的特性 | 1 | (3) 予備容量 | 7 |
| I-3 製品の製剤学的特性 | 2 | (4) 容器の材質 | 7 |
| I-4 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | IV-11 別途提供される資材類 | 7 |
| I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | IV-12 その他 | 7 |
| (1) 承認条件 | 2 | V. 治療に関する項目 | 8 |
| (2) 流通・使用上の制限事項 | 2 | V-1 効能又は効果 | 8 |
| I-6 RMPの概要 | 3 | V-2 効能又は効果に関連する注意 | 8 |
| II. 名称に関する項目 | 4 | V-3 用法及び用量 | 9 |
| II-1 販売名 | 4 | (1) 用法及び用量の解説 | 9 |
| (1) 和名 | 4 | (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | 9 |
| (2) 洋名 | 4 | V-4 用法及び用量に関連する注意 | 10 |
| (3) 名称の由来 | 4 | V-5 臨床成績 | 14 |
| II-2 一般名 | 4 | (1) 臨床データパッケージ | 14 |
| (1) 和名 (命名法) | 4 | (2) 臨床薬理試験 | 16 |
| (2) 洋名 (命名法) | 4 | (3) 用量反応探索試験 | 19 |
| (3) ステム (s t e m) | 4 | (4) 検証的試験 | 19 |
| II-3 構造式又は示性式 | 4 | 1) 有効性検証試験 | 19 |
| II-4 分子式及び分子量 | 4 | 2) 安全性試験 | 39 |
| II-5 化学名 (命名法) 又は本質 | 4 | (5) 患者・病態別試験 | 39 |
| II-6 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | (6) 治療的使用 | 39 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 | 40 |
| III-1 物理化学的性質 | 5 | 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 | 45 |
| (1) 外観・性状 | 5 | (7) その他 | 45 |
| (2) 溶解性 | 5 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 46 |
| (3) 吸湿性 | 5 | VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 46 |
| (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 | 5 | VI-2 薬理作用 | 46 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 5 | (1) 作用部位・作用機序 | 46 |
| (6) 分配係数 | 5 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 47 |
| (7) その他の主な示性値 | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 59 |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 60 |
| III-3 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | VII-1 血中濃度の推移 | 60 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 60 |
| IV-1 剤形 | 6 | (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 60 |
| (1) 剤形の区別 | 6 | (3) 中毒域 | 63 |
| (2) 製剤の外観及び性状 | 6 | (4) 食事・併用薬の影響 | 64 |
| (3) 識別コード | 6 | VII-2 薬物速度論的パラメータ | 65 |
| (4) 製剤の物性 | 6 | (1) 解析方法 | 65 |
| (5) その他 | 6 | (2) 吸収速度定数 | 65 |
| IV-2 製剤の組成 | 6 | (3) 消失速度定数 | 65 |
| (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤 | 6 | (4) クリアランス | 65 |
| (2) 電解質等の濃度 | 6 | (5) 分布容積 | 65 |
| (3) 熱量 | 6 | (6) その他 | 65 |
| IV-3 添付溶解液の組成及び容量 | 6 | VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析 | 65 |
| IV-4 力価 | 6 | (1) 解析方法 | 65 |
| IV-5 混入する可能性のある夾雑物 | 6 | (2) パラメータ変動要因 | 65 |
| IV-6 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | VII-4 吸収 | 66 |
| IV-7 調製法及び溶解後の安定性 | 7 | | |
| IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化) | 7 | | |
| IV-9 溶出性 | 7 | | |
| IV-10 容器・包装 | 7 | | |

| | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|----|---------------------------------------|-----|
| VII-5 | 分布 | 66 | (6) 局所刺激性試験 | 96 |
| | (1) 血液-脳関門通過性 | 66 | (7) その他の特殊毒性 | 96 |
| | (2) 血液-胎盤関門通過性 | 67 | | |
| | (3) 乳汁への移行性 | 67 | X. 管理的事項に関する項目 | 97 |
| | (4) 髄液への移行性 | 68 | X-1 規制区分 | 97 |
| | (5) その他の組織への移行性 | 68 | X-2 有効期間 | 97 |
| | (6) 血漿蛋白結合率 | 69 | X-3 包装状態での貯法 | 97 |
| VII-6 | 代謝 | 70 | X-4 取扱い上の注意 | 97 |
| | (1) 代謝部位及び代謝経路 | 79 | X-5 患者向け資材 | 97 |
| | (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 | 70 | X-6 同一成分・同効薬 | 97 |
| | (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 70 | X-7 国際誕生年月日 | 97 |
| | (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 71 | X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 97 |
| VII-7 | 排泄 | 71 | X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 97 |
| VII-8 | トランスポーターに関する情報 | 72 | X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 97 |
| VII-9 | 透析等による除去率 | 72 | X-11 再審査期間 | 97 |
| VII-10 | 特定の背景を有する患者 | 72 | X-12 投薬期間制限に関する情報 | 97 |
| VII-11 | その他 | 73 | X-13 各種コード | 98 |
| | | | X-14 保険給付上の注意 | 98 |
| VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 | | 74 | XI. 文献 | 99 |
| VIII-1 | 警告内容とその理由 | 74 | XI-1 引用文献 | 99 |
| VIII-2 | 禁忌内容とその理由 | 74 | XI-2 その他の参考文献 | 101 |
| VIII-3 | 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 74 | XII. 参考資料 | 102 |
| VIII-4 | 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 74 | XII-1 主な外国での発売状況 | 102 |
| VIII-5 | 重要な基本的注意とその理由 | 75 | XII-2 海外における臨床支援情報 | 104 |
| VIII-6 | 特定の背景を有する患者に関する注意 | 77 | XIII. 備考 | 107 |
| | (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 77 | XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 107 |
| | (2) 腎機能障害患者 | 77 | (1) 粉碎 | 107 |
| | (3) 肝機能障害患者 | 78 | (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 107 |
| | (4) 生殖能を有する者 | 78 | XIII-2 その他の関連資料 | 107 |
| | (5) 妊婦 | 78 | | |
| | (6) 授乳婦 | 78 | | |
| | (7) 小児等 | 78 | | |
| | (8) 高齢者 | 79 | | |
| VIII-7 | 相互作用 | 79 | | |
| | (1) 併用禁忌とその理由 | 79 | | |
| | (2) 併用注意とその理由 | 80 | | |
| VIII-8 | 副作用 | 83 | | |
| | (1) 重大な副作用と初期症状 | 83 | | |
| | (2) その他の副作用 | 88 | | |
| VIII-9 | 臨床検査結果に及ぼす影響 | 89 | | |
| VIII-10 | 過量投与 | 89 | | |
| VIII-11 | 適用上の注意 | 90 | | |
| VIII-12 | その他の注意 | 90 | | |
| | (1) 臨床使用に基づく情報 | 90 | | |
| | (2) 非臨床試験に基づく情報 | 90 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | | 91 | | |
| IX-1 | 薬理試験 | 91 | | |
| | (1) 薬効薬理試験 | 91 | | |
| | (2) 安全性薬理試験 | 91 | | |
| | (3) その他の薬理試験 | 92 | | |
| IX-2 | 毒性試験 | 92 | | |
| | (1) 単回投与毒性試験 | 92 | | |
| | (2) 反復投与毒性試験 | 92 | | |
| | (3) 遺伝毒性試験 | 94 | | |
| | (4) がん原性試験 | 94 | | |
| | (5) 生殖発生毒性試験 | 95 | | |

略語表

| 略語 | 略していない表現又は説明（日本語） |
|----------------------|--|
| ACE | アンジオテンシン変換酵素 |
| ANOVA | 分散分析 |
| AR | 副作用 |
| ARB | アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 |
| ARDS | 急性呼吸窮迫症候群 |
| AUC | 血液（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-inf} | 血液（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積（0時間～無限大） |
| AUC _{0-t} | 血液（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積（0時間～t時間） |
| AUC _{inf} | 無限大時間までの血液（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _τ | 投与間隔（τ）における血液（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AZA | アザチオプリン |
| BKV | BKウイルス |
| BPAR | 生検で確認された急性拒絶反応 |
| BUN | 尿素窒素 |
| CO | 血中トラフ濃度 |
| CAN | 慢性同種移植腎症 |
| Cavg | 平均血漿中濃度 |
| CCDS | 企業中核データシート |
| CL/F | 見かけのクリアランス |
| Cmax | 最高血中濃度 |
| Cmin | 最小血中濃度 |
| CMV | ヒトサイトメガロウイルス |
| CNI | カルシニューリン阻害剤 |
| CsA | シクロスポリン |
| CT | コンピューター断層撮影 |
| CYP | チトクロム P450 |
| DNA | デオキシリボ核酸 |
| ECG | 心電図 |
| eGFR | 推定糸球体濾過率（mL/min/1.73m ² ） |
| ELISA | 酵素結合免疫測定法。Enzyme Linked Immunosolvent Assay。 |
| EU | 欧州連合 |
| FCS | ウシ胎児血清 |
| FRAP | FKBP-12-sirolimus 付随タンパク |
| HBV | B型肝炎ウイルス |
| HCV | C型肝炎ウイルス |
| HDC | 血行動態異常 |
| HEK293 | ヒト胎児腎細胞 293 |
| hERG | ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 |
| HIV | ヒト免疫不全ウイルス |
| HLA | ヒト白血球抗原 |
| HMG-CoA | ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| HUS | 溶血性尿毒症症候群 |
| IC ₅₀ | 50%阻害濃度 |
| Ig | 免疫グロブリン |
| IL | インターロイキン |
| INR | 国際標準比 |
| ISHLT | 国際心肺移植学会 |
| ITT | intention-to-treat |
| IVUS | 血管内超音波 |
| JAN | 医薬品の一般名、医薬品名称調査会承認名 |
| LC/MS/MS | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 |
| LC-RID | 示差屈折率検出器 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| LSC | 液体シンチレーションカウンター |

| | |
|-------|---------------------------------------|
| LOQ | 定量下限 |
| MDRD | modification of diet in renal disease |
| MHC | 主要組織適合遺伝子複合体 |
| MLR | 混合リンパ球反応 |
| MMF | ミコフェノール酸モフェチル |
| MRI | 磁気共鳴画像 |
| MST | 生着期間中央値 |
| mTOR | mammalian target of rapamycin |
| ND | 検出できず |
| NK | ナチュラルキラー |
| NOS | 他に特定できない |
| PAP | 肺胞蛋白症 |
| PAS | 過ヨウ素酸シッフ反応 |
| PCR | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PFC | プラーク形成細胞 |
| PgP | P糖蛋白 |
| PML | 進行性多巣性白質脳症 |
| PRA | パネル反応性抗体 |
| PTCA | 経皮的冠動脈形成術 |
| PTF | ピークトラフ濃度変動 |
| RH | 相対湿度 |
| SD | 標準偏差 |
| SDS | Sodium dodecyl sulfate |
| SRBC | ヒツジ赤血球 |
| T1/2 | 消失半減期 |
| TAC | タクロリムス |
| tAR | 治療を要した急性拒絶反応 |
| tBPAR | 治療を要した BPAR |
| TDM | 治療薬物モニタリング |
| Tmax | 最高血中濃度到達時間 |
| TTP | 血栓性血小板減少性紫斑病 |
| VSMC | 血管平滑筋細胞 |

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

サーティカン（一般名：エベロリムス）は、スイス ノバルティス ファーマ社において sirolimus（別名：rapamycin）の誘導体として合成された新規のマクロライド系免疫抑制剤である。

サーティカンは、細胞内結合蛋白の FKBP-12（FK-506 binding protein-12）と複合体を形成し、さらに、細胞周期の G1 期から S 期への誘導に関与する主要な調節蛋白である mTOR（mammalian target of rapamycin）に結合して細胞増殖シグナルを阻害することにより、T 細胞、B 細胞及び血管平滑筋細胞の増殖を抑制する。

サーティカンは、海外において 1993 年から非臨床試験が、1996 年から臨床試験が開始され、2003 年 7 月にスウェーデンで心移植及び腎移植後の拒絶反応の抑制に対して承認されて以来、2018 年 7 月現在、臓器移植時に用いる免疫抑制剤として、米国、EU 諸国など世界 100 カ国以上で承認されている。

国内では 1999 年 12 月から心移植における臨床第 I 相試験が開始され、2005 年 6 月に国内臨床第 I 相試験成績及び海外試験成績をもとに承認申請を行い、2007 年 1 月に心移植における拒絶反応抑制の効能・効果で承認された。

腎移植においても、2008 年に新規腎移植患者を対象とした臨床試験（A1202 試験）を開始し、2011 年 2 月、本試験の結果及び海外臨床試験結果をもとに承認申請を行い 2011 年 12 月に「腎移植における拒絶反応の抑制」が効能又は効果に追加された。

肝移植においても、2013 年に新規肝移植患者を対象とした臨床試験（H2307 試験）が開始され、本試験の結果及び海外臨床試験結果をもとに承認申請を行い 2018 年 2 月に「肝移植における拒絶反応の抑制」が効能又は効果に追加された。

2020 年 12 月に「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 号イからハのいずれにも該当しない」との再審査結果が公示された。

※ なお、アフィニトールの有効成分であるエベロリムスの含有量が異なる製剤アフィニトール錠 2.5mg、5mg は、本邦では「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、手術不能又は再発乳癌、結節性硬化症」に対し、アフィニトール分散錠 2mg、3mg は、本邦では「結節性硬化症」に対し承認されている。

| | |
|-------------|--------------------------------|
| 1993 年 3 月 | 海外（スイス他）で非臨床試験開始 |
| 1996 年 6 月 | 海外（ドイツ）で臨床薬理試験開始（腎移植） |
| 1998 年 10 月 | 海外（ドイツ他）で第Ⅲ相臨床試験開始（心移植） |
| 1999 年 12 月 | 国内で第 I 相臨床試験開始（心移植） |
| 2003 年 7 月 | スウェーデンで承認（心移植及び腎移植における拒絶反応の予防） |
| 2004 年 2 月 | ドイツで承認（心移植及び腎移植における拒絶反応の予防） |
| 2007 年 1 月 | 国内で承認（心移植における拒絶反応の抑制） |
| 2011 年 12 月 | 国内で承認（腎移植における拒絶反応の抑制） |
| 2018 年 2 月 | 国内で承認（肝移植における拒絶反応の抑制） |

I-2. 製品の治療学的特性

1. カルシニューリン阻害剤及び副腎皮質ホルモン剤との併用により急性拒絶反応を抑制する。（腎移植/心移植）

「V. 治療に関する項目」参照

2. mTOR に影響を受ける p70S6 キナーゼ活性化を阻害する。（*in vitro*）

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

3. 重大な副作用としては、腎障害、感染症、移植腎血栓症、肝動脈血栓症、悪性腫瘍、創傷治癒不良、汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少、進行性多巣性白質脳症（PML）、BKウイルス腎症、血栓性微小血管障害（溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状等）、間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）、肺胞蛋白症、心嚢液貯留、高血糖、糖尿病の発症又は増悪、肺塞栓症、深部静脈血栓症、急性呼吸窮迫症候群が記載されている。

「Ⅷ-8 副作用」参照

I-3. 製品の製剤学的特性 特になし

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|--------------------------|----|----------------|
| 医薬品リスク管理計画（RMP） | 有 | 「I-6. RMP」の項参照 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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期間は、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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2019年9月現在）

| 1.1 安全性検討項目 | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---------------------|--------------|---------------|------------------------|--------------------|----|--|-------------|-------------|-------------|----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害 ・創傷治癒不良 ・脂質代謝異常 ・糖尿病 ・血栓性微小血管症（TMA） ・間質性肺疾患 ・感染症 ・肺塞栓症，深部静脈血栓症 ・CYP3A4 及び P-gp に関する薬物相互作用 ・移植腎血栓症（腎移植） ・心嚢液貯留 ・血球減少（汎血球減少，白血球減少，貧血，血小板減少，好中球減少） | <ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・男性性腺機能低下 ・進行性多巣性白質脳症 ・BK ウイルス腎症 ・肺胞蛋白症 ・急性呼吸窮迫症候群 ・肝動脈血栓症（肝移植） | なし | | | | | | | | | | |
| 1.2 有効性に関する検討事項 | | | | | | | | | | | | |
| なし | | | | | | | | | | | | |
| ↓上記に基づく安全性監視のための活動 | | ↓上記に基づくリスク最小化のための活動 | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>2. 医薬品安全監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>特定使用成績調査（CRAD001H1401）</td> </tr> <tr> <th>3. 有効性に関する調査・試験の計画</th> </tr> <tr> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table> | | 2. 医薬品安全監視計画 | 通常の医薬品安全監視活動 | 追加の医薬品安全性監視活動 | 特定使用成績調査（CRAD001H1401） | 3. 有効性に関する調査・試験の計画 | なし | <table border="1"> <thead> <tr> <th>4. リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table> | 4. リスク最小化計画 | 通常のリスク最小化活動 | 追加のリスク最小化活動 | なし |
| 2. 医薬品安全監視計画 | | | | | | | | | | | | |
| 通常の医薬品安全監視活動 | | | | | | | | | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | | | | | | | | | |
| 特定使用成績調査（CRAD001H1401） | | | | | | | | | | | | |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画 | | | | | | | | | | | | |
| なし | | | | | | | | | | | | |
| 4. リスク最小化計画 | | | | | | | | | | | | |
| 通常のリスク最小化活動 | | | | | | | | | | | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | | | | | | | | | | | |
| なし | | | | | | | | | | | | |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

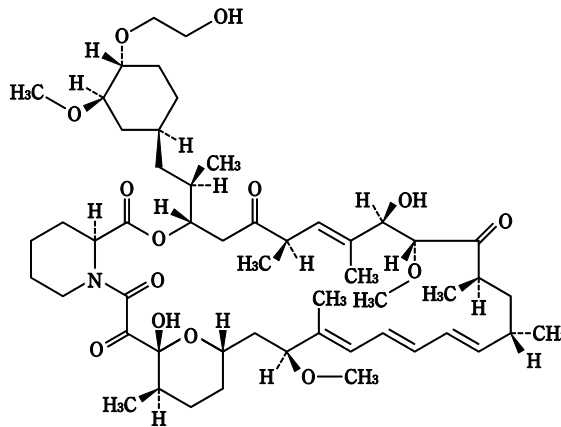
II-1. 販売名

- (1) 和名 サーティカン® 錠 0.25mg、サーティカン® 錠 0.5mg、サーティカン® 錠 0.75mg
- (2) 洋名 Certican® Tablets
- (3) 名称の由来 特になし

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) エベロリムス (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Everolimus (JAN)、everolimus (r-INN)
- (3) ステム Immunosuppressants, rapamycin derivatives : -rolimus

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

$C_{53}H_{83}NO_{14}$: 958.22

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatri-cyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone
命名法 : IUPAC

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (開発コード) : RAD、SDZ RAD、RAD001、RAD001A

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(2) 溶解性

エベロリムスの溶解性

| 溶 媒 | 溶解性% (g/100mL) | 日局の表現 |
|--------------------|-------------------|----------|
| メタノール | >10 | 溶けやすい |
| エタノール（99.5） | >10 | 溶けやすい |
| 0.1mol/L塩酸 | <0.01 | ほとんど溶けない |
| pH2.0-10.0クエン酸塩緩衝液 | <0.01 | ほとんど溶けない |
| 水 | <0.01 | ほとんど溶けない |
| 0.9%塩化ナトリウム溶液 | <0.01 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

エベロリムスを 25°C/75%RH で 7 日間保存したとき、乾燥減量は 0.74%から 1.35%に増加した。

(4) 融点（分解点）、
沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない（エベロリムスは中性化合物であるため）

(6) 分配係数

該当しない（エベロリムスは水及び緩衝液に対する溶解度が低いため、測定できない）

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -149.5°
(1%溶液、メタノール)

Ⅲ-2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

| 試 験 | 保存条件 | | 包装 形態 | 保存期間 又は光照射量 | 結 果 | |
|--------|----------------|----|-------------|---------------------------------------|--|---------|
| | 温度及び湿度 | 光 | | | | |
| 長期保存試験 | -20°C | 暗所 | アルミニウム袋* | 60ヵ月 | 規格内であった | |
| | 5°C | | | | | |
| 加速試験 | 25°C/60%RH | | | 12ヵ月 | 規格内であった | |
| | 30°C/70%RH | | | | | 3ヵ月 |
| 苛酷試験 | 温度 及び 湿度 | | 40°C/<30%RH | 無包装 | 1ヵ月 | 規格内であった |
| | | | 40°C/75%RH | | | 規格内であった |
| | 光 | — | キセノン ランプ | 120万lux・hr ≥200W・hr/m ² | 性状の変化（微黄色の粉末）及び類縁物質量の増加等が認められ、光に対して不安定であった | |

* 窒素置換

測定項目：性状、確認試験、水分、残留溶媒、類縁物質、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目




IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

サーティカン錠 0.25mg

| 外観・性状 | 外 形 | | | 大きさ（約） |
|----------------|---|---|---|----------------------------------|
| 白色～黄色のまだらをもつ錠剤 |  |  |  | 直径：6.0mm 厚さ：2.4mm 質量：0.08g |

サーティカン錠 0.5mg

| 外観・性状 | 外 形 | | | 大きさ（約） |
|----------------|---|---|---|-----------------------------------|
| 白色～黄色のまだらをもつ錠剤 |  |  |  | 直径：7.0mm 厚さ：2.8mm 質量：0.125g |

サーティカン錠 0.75mg

| 外観・性状 | 外 形 | | | 大きさ（約） |
|----------------|---|---|---|------------------------------------|
| 白色～黄色のまだらをもつ錠剤 |  |  |  | 直径：8.5mm 厚さ：2.8mm 質量：0.1875g |

(3) 識別コード

錠剤本体

サーティカン錠 0.25mg：片面に「C」、反対側に「NVR」と刻印

サーティカン錠 0.5mg：片面に「CH」、反対側に「NVR」と刻印

サーティカン錠 0.75mg：片面に「CL」、反対側に「NVR」と刻印

(4) 製剤の物性

光に対して不安定

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分の含量：

サーティカン錠 0.25mg：1錠中エベロリムス 0.25mg を含有

サーティカン錠 0.5mg：1錠中エベロリムス 0.5mg を含有

サーティカン錠 0.75mg：1錠中エベロリムス 0.75mg を含有

添加剤：

ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドンを含有する。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある主な類縁物質は、エベロリムスのラクトン基部分の加水分解体である。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

サーティカン錠0.25mg、サーティカン錠0.5mg

| 試験 | 保存条件 | | 包装形態 | 保存期間 又は光照射量 | 結果 |
|--------|------------|----|------------------------|----------------|---------------------------------------|
| | 温度及び湿度 | 光 | | | |
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | 暗所 | PTP包装 (両面アルミニウムPTP) | 36ヵ月 | 36ヵ月まで規格内であった |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | | | 6ヵ月 | 6ヵ月まで規格内であった |
| 苛酷試験 | 温度 | | | 50°C | 1.5ヵ月 |
| | 光 | — | キセノンランプ | 無包装 | 120万lux・hr ≧200W・hr/m ² |

測定項目：性状、溶出性、類縁物質、含量等

| | |
|-----------------------------------|---|
| IV-6. 製剤の各種条件下における安定性 | サーティカン錠の PTP 包装開封後の安定性 本剤は光及び湿気を避けるため、PTP 包装のまま保存すること。 |
| IV-7. 調製法及び溶解後の安定性 | 該当資料なし |
| IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) | 該当資料なし |
| IV-9. 溶出性 | 日局一般試験法 溶出試験法 装置 2 (パドル法) 液量：500mL 試験液：ラウリル硫酸ナトリウム溶液 回転数：50 回転/分 |
| IV-10. 容器・包装 | |
| (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 | 該当しない |
| (2) 包装 | サーティカン錠 0.25mg 60 錠 (両面アルミニウム PTP) サーティカン錠 0.5mg 60 錠 (両面アルミニウム PTP) サーティカン錠 0.75mg 60 錠 (両面アルミニウム PTP) |
| (3) 予備容量 | 該当しない |
| (4) 容器の材質 | PTP シート：ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔 |
| IV-11. 別途提供される資材類 | 該当しない |
| IV-12. その他 | 該当しない |

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

(解説)

心移植：

新規心移植患者を対象とした外国臨床試験 (B253 試験) において、アザチオプリン (AZA) 投与群と比べ、本剤 (1.5mg/日及び 3mg/日) 投与群では有効性の主要評価項目である移植 6 ヶ月後までに認められた効果不十分 (ISHLT：国際心肺移植学会の基準によるグレード 3A 以上の急性拒絶反応、血行動態異常を伴う急性拒絶反応、移植心廃絶、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目) の発現率が有意に低く、統計学的な優越性が示された。

この試験成績等を基にして、日本における効能又は効果を「心移植における拒絶反応の抑制」と設定した。

腎移植：

新規腎移植患者を対象とした外国臨床試験 (A2309 試験) において、標準量シクロスポリン (CsA) マイクロエマルジョン製剤と併用したミコフェノール酸ナトリウム腸溶錠 (Myfortic、国内未承認) 投与群と比べ、減量 CsA マイクロエマルジョン製剤と併用した本剤 (1.5mg/日及び 3mg/日) 投与群では、有効性の主要評価項目である移植後 12 ヶ月間の効果不十分 (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、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目) の発現率について、非劣性が検証された。

また、日本人の新規腎移植患者を対象とした国内臨床試験 (A1202 試験) において、標準量 CsA マイクロエマルジョン製剤と併用したミコフェノール酸モフェチル (MMF) 投与群と比べ、減量 CsA マイクロエマルジョン製剤と併用した本剤 (1.5mg/日) 投与群では、有効性の主要評価項目である移植後 12 ヶ月間の効果不十分 (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、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目) の発現率について評価し、非劣性が検証された。

A2309 試験と A1202 試験では類似した傾向を示したことから、これらの臨床成績を基にして、日本における効能又は効果を「腎移植における拒絶反応の抑制」と設定した。

肝移植：

日本人を含む新規生体肝移植患者を対象とした臨床試験 (H2307 試験) において、標準量タクロリムス (TAC) 投与群と比べ、減量 TAC と併用した本剤 (2.0mg/日) 投与群では、主要評価項目である移植後 12 ヶ月の効果不十分 (治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、死亡、又は移植肝廃絶からなる複合評価項目) の発現率について評価し、非劣性が検証された。

また、外国人の新規脳死肝移植患者を対象とした外国臨床試験 (H2304 試験) において、標準量タクロリムス (TAC) 投与群と比べ、減量 TAC と併用した本剤 (2.0mg/日) 投与群では、主要評価項目である移植後 12 ヶ月の効果不十分 (治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、死亡、又は移植肝廃絶からなる複合評価項目) の発現率について評価し、非劣性が検証された。

H2307 試験と H2304 試験では、ドナータイプは異なるものの、それぞれの試験成績から顕著な違いは認められず、また、H2307 試験と H2304 試験では類似した傾向を示したことから、これらの臨床成績を基にして、日本における効能又は効果を「肝移植における拒絶反応の抑制」と設定した。

「V-5. 臨床成績」の項参照

V-2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

<心移植>

通常、成人にはエベロリムスとして1.5mg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3mg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。

<腎移植>

通常、成人にはエベロリムスとして1.5mg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。

<肝移植>

通常、成人にはエベロリムスとして2.0mg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。

(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

【心移植の場合】

本剤の海外反復投与試験（W102試験）にて、薬物動態を1日1回投与（5.0mg×1回/日及び10.0mg×1回/日）と1日2回投与（2.5mg×2回/日及び5.0mg×2回/日）で比較したところ、有害事象の発現頻度及びその重症度は用量依存的に増加したが、感染症の発現では、同一1日量の1回投与と2回投与で、2回投与のほうが忍容性が良好であった。また、本剤との併用が推奨されるシクロスポリン（CsA）のマイクロエマルジョン製剤とは相互作用があるが、CsAと同時に投与することで相互作用を一定にできると仮定し、CsAの投与スケジュールに合わせ1日2回投与に設定した。

海外第Ⅲ相試験（B253試験）では、本剤（1.5mg/日又は3mg/日）とCsA、副腎皮質ホルモン剤併用群の臨床効果を、アザチオプリン（AZA；1～3mg/kg/日）とCsA、副腎皮質ホルモン剤を併用する標準治療群を対照とし検討を行ったところ、本剤1.5mg/日群及び3mg/日群のいずれも、6及び12ヶ月の「効果不十分」〔ISHLT(国際心肺移植学会)基準によるグレード3A以上の急性拒絶反応、血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い、移植心廃絶、死亡又は追跡不能からなる主要複合評価項目〕の発現率が、AZA投与群よりも低かった。また、「効果不十分」の発現率は本剤1.5mg/日群よりも3mg/日群の方が低かったが、有害事象による本剤の中止例は1.5mg/日群において少なかった。リスクベネフィットのバランスを考慮し、1.5mg/日投与を開始用量と考えた。さらに、本剤の暴露量と有効性及び安全性について、メディアン-効果解析を行ったところ、本剤のトラフ濃度が上昇すると高コレステロール血症、高脂血症及び血小板減少症が増加する傾向が認められ、本剤のトラフ値が3ng/mLを下回った場合、十分な臨床効果が得られず、トラフ値と有効性に臨床的に有意な相関関係が認められた。一方、定常状態の平均トラフ濃度は1.5mg/日群の約20%の患者で3ng/mLを下回ったが、3mg/日群では約4%が3ng/mLを下回った。また、トラフ濃度が8ng/mLを超えても急性拒絶反応の発現率がわずかに低下するのみであった。以上から、本剤の有効性を最大限に発揮するためにはトラフ濃度を測定し、暴露量を至適範囲に調節することが推奨されるところと考へ、本邦における心移植での本剤の用法用量を設定した。

【腎移植の場合】

外国人新規腎移植患者を対象とした海外 4 試験（B201 試験、B251 試験、A2306 試験及び A2307 試験）では、本剤 1.5mg/日及び 3mg/日のいずれも有効性が認められたが、B201 試験及び B251 試験において、本剤 1.5mg/日群では 3mg/日群と比較して重篤な有害事象の発現率が低いことから、本剤の開始量として 1.5mg/日が適切と考えられた。また、上記 4 試験の本剤 1.5mg/日群の腎移植維持期のトラフ濃度分布を参考に、目標トラフ濃度は 3～8ng/mL が適切と考えられた。米国においては、これら 4 試験の結果に基づき、対照群を設定した A2309 試験を実施し承認された。国内外の健康成人を対象とした臨床薬理試験（A1101 試験及び W105 試験）において薬物動態パラメータに違いを認めなかったこと、腎移植患者における母集団薬物動態解析の結果において、黒人以外の人種で本剤の薬物動態に人種間差を認めなかったこと、本剤の投与量は TDM により調節されること等から、海外で承認された用法・用量が日本人においても設定可能であると考え、A2309 試験とほぼ同様の試験デザインである国内 A1202 試験を実施した。主要評価項目である効果不十分の発現率について本剤 1.5mg/日群（目標トラフ濃度：3～8ng/mL）のミコフェノール酸モフェチル（MMF）群に対する非劣性が示され、安全性については忍容可能と考えられた。以上のことから、本邦における腎移植での本剤の用法用量を設定した。

【肝移植の場合】

国内外の肝移植では、カルシニューリン阻害剤（CNI）は主にタクロリムス（TAC）が用いられていることから、肝移植患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（H2307 試験）及び海外第Ⅲ相試験（H2304 試験）では、本剤と併用する CNI を TAC とした。減量 TAC と併用した本剤の有効性及び安全性を、標準量 TAC 投与と比較した。本剤は CYP3A4 より代謝されるが、TAC の CYP3A4 阻害作用は CsA より弱く、TAC 併用時の本剤の曝露量の増加は CsA 併用時よりも小さいと推測され、CsA と併用し臨床試験が実施された心移植及び腎移植における本剤の開始用量 1.5 mg/日を参考に、TAC を併用する H2307 試験及び H2304 試験では、本剤の開始用量を 2mg/日とした。また、本剤の目標トラフ濃度は、心移植及び腎移植患者を対象とした薬物動態試験及び臨床試験の結果を参考とし、3～8ng/mL とした。さらに、本剤の投与開始時期は以下のことをふまえて移植後 4 週以降とした。

- ・本剤の類薬であるシロリムスの新規脳死肝移植患者を対象とした海外臨床試験成績では、シロリムスと TAC 併用群における肝動脈血栓症の発現割合は対照群に比べて高く、発現時期はほとんどが移植後 30 日以内であった。また、その多くは移植肝の廃絶又は死亡に至っていた。
- ・成人生体肝移植患者では、移植 1 ヶ月後に肝容積が移植前の 100%に回復したという報告があり、本剤による肝再生抑制への軽減を考慮した。
- ・肝移植では切開創が広く、移植直後の本剤による創傷治癒関連合併症の発現を考慮した。

H2307 試験及び H2304 試験においては、減量 TAC と併用した本剤群の標準量 TAC 群に対する有効性の非劣性が確認された。また、新たな安全性上の懸念は認められなかった。さらに、H2307 試験の日本人亜集団における有効性及び安全性は、全体集団とほぼ同様であった。以上のことから、本邦における肝移植での本剤の用法用量を設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関する注意

<効能共通>

7.1 食事の影響があるため、食後又は空腹時のいずれかの一定の条件下で投与し、本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。[16.2.1 参照]

（解説）

本剤を高脂肪食摂取後に服用すると、本剤の C_{max} 及び AUC は空腹時に比べてそれぞれ 60%及び 16%低下する。AUC に対する食事の影響はわずかであるが、これらのバラツキを最小限に抑えるため、本剤の服用は食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で行う必要がある。

- 7.2 カルシニューリン阻害薬及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること。カルシニューリン阻害薬を併用しない場合、十分な効果が得られないおそれがある。本剤の類薬（シロリムス）の試験において、移植3ヵ月後にシクロスポリンの投与を中止した腎移植患者において、急性拒絶反応の発現率がシクロスポリンの投与を継続した患者に比べて有意に増加したとの報告がある¹⁾。また、海外臨床試験において、移植5ヵ月目にタクロリムスの投与を中止した肝移植患者において、急性拒絶反応の発現率がタクロリムスの投与を継続した患者に比べて有意に増加した。
- 7.2.1 心移植及び腎移植においては、併用するカルシニューリン阻害薬はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤又はタクロリムスのいずれか1剤とすること。[17.1.1-17.1.3 参照]
- 7.2.2 肝移植においては、通常、併用するカルシニューリン阻害薬はタクロリムスとすること。併用するカルシニューリン阻害薬としてシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を用いる場合は、本剤は慎重に投与すること。シクロスポリンとの併用は使用経験が少ない。[17.1.4、17.1.5 参照]

(解説)

本剤は主要な免疫抑制剤であるシクロスポリンとは異なる作用機序を有し、動物実験（ラット異所性同種心移植モデル、ラット及びカニクイザルの同所性同種片肺移植モデル）においてシクロスポリンとの併用により相乗効果が認められている（「VI-2.薬理作用」(2) 5.参照）。このことから、心移植、腎移植における臨床試験は本剤にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤を加えた3剤併用療法で実施されており、本剤の有効性及び安全性はネオーラル及び副腎皮質ホルモン剤との併用により検討されているため、これらの薬剤が併用されていない状態での本剤の用法・用量は確立されていない。

また、シクロスポリンとの併用により本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加すること（「VIII-5.重要な基本的注意とその理由」8.2 参照）、シクロスポリンを併用しない場合には本剤の体内曝露量が1/2～1/3に減少するおそれがあること（「VII-1.血中濃度の推移」(4) 2 参照）から、本剤はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤と併用投与する必要がある。更に、本剤の類薬であるシロリムスの試験では、併用投与されていたシクロスポリンを中止した腎移植患者において、シクロスポリンの投与を継続した患者に比べて急性拒絶反応発現率の有意な増加が認められているため、注意を喚起した。

- 7.3 本剤の全血中濃度を定期的に測定すること。[16.1.1-16.1.4、16.8.1 参照] 曝露量と有効性、及び曝露量と安全性の関連についての解析から、本剤の血中トラフ濃度(C0)が3.0ng/mL以上の患者では、3.0ng/mL未満の患者に比べて急性拒絶反応の発現率が低いことが認められている。推奨される本剤の治療濃度の上限は8ng/mLである。12ng/mLを超える濃度での有効性及び安全性の検討は実施されていない。

(解説)

定常状態における本剤の血中トラフ濃度 (C0) と曝露量 (AUC) との間には、良好な相関が認められていることから (心移植患者での相関係数: 0.90)、トラフ濃度は本剤の全血中曝露量を示すパラメータであると考えられる。また、本剤による急性拒絶反応の抑制及び本剤に関連する有害事象の発現は、本剤の血中濃度に相関しており、心移植患者において生検で確認された急性拒絶反応 (BPAR) の発現率は、3ng/mL 未満群で 44%であるのに対し、3~8ng/mL 群では 24%、また 225 日目までの BPAR のリスクは、トラフ濃度が 3~8ng/mL 群と 8ng/mL 以上群で同等であった。また、腎移植において生検で確認された BPAR の発現率は、3ng/mL 未満群で 45%であるのに対し、3~8ng/mL 群では 17%、また BPAR に対する有効性は、トラフ値が 7.8 ng/mL を超えても 3.4~7.7ng/mL の範囲で得られる効果と比較し、顕著な有効性の改善は認められなかった。以上より、推奨される治療濃度を 3~8ng/mL とした。

7.4 本剤の用量調節は、用量変更から 4~5 日以上経過してから測定した本剤の血中トラフ濃度 (C0) に基づいて行うことが望ましい。シクロスポリンは本剤のバイオアベイラビリティを増加させるため、シクロスポリンの血中濃度が大幅に低下すると (血中トラフ濃度 (C0) <50ng/mL)、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 [8.2、16.7.1 参照]

(解説)

本剤をシクロスポリンとともに 1 日 2 回投与した移植患者においては、本剤の血中濃度は 4 日目までに定常状態に達し、初回投与時より 2~3 倍の累積が認められた。そのため、本剤の用量調節は、定常状態でのトラフ濃度に基づいて行う必要があることから記載した。

7.5 肝機能障害を有する患者では、本剤の血中トラフ濃度 (C0) を頻繁に測定すること。
軽度又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス A 又は B) を有する患者が以下の 3 項目の内 2 項目以上に該当する場合には、用量を通常量の約半量に減量すること: ビリルビン > 2mg/dL、アルブミン < 3.5g/dL、プロトロンビン時間 > 1.3INR (4 秒を超える延長)。
更に、本剤の血中濃度に基づいて用量調節を行うこと。 [9.3、16.6.2 参照]

(解説)

腎移植患者を対象とした試験において、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する患者 8 例の平均 AUC は、健康成人 8 例の平均 AUC よりも 2 倍高かったとの結果が示された。また、ビリルビン > 2mg/dL、アルブミン < 3.5g/dL、プロトロンビン時間 > 1.3INR (4 秒を超える延長) に該当する場合には、本剤の AUC が健康成人よりも高くなる傾向が認められていることから、注意を喚起するため記載した。更に、副作用の発現を防ぐため、本剤の血中濃度に基づいて用量調節するよう記載した。なお、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス C) の影響については検討されていないため、肝機能障害のある患者に投与する際には十分注意して投与する必要がある。

7.6 本剤は併用するシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。また、本剤とシクロスポリン又はタクロリムスの併用により腎障害が発現するおそれがあるため、腎移植患者、肝移植患者及び維持期の心移植患者ではシクロスポリン又はタクロリムスの用量を減量すること。なお、シクロスポリン又はタクロリムスの用量は、シクロスポリン又はタクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) に基づいて調節する。 [8.5、9.2、11.1.1、17.1.1-17.1.5 表「シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (B253 試験、A1202 試験、A2309 試験)」、「タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (H2307 試験、H2304 試験)」参照]

(解説)

本剤はシクロスポリンによって誘発される腎毒性を増強するおそれがあるが、シクロスポリンを減量することによって腎機能障害が改善することから、維持期の患者においてはシクロスポリンの用量を減量する必要があるため記載した。なお、腎移植に関しては、腎移植直後からシクロスポリンを減量することで、有効性を損なうことなく良好な腎機能が得られていることから、維持期とは限定せず、腎移植患者とした。

7.7 シクロスポリンとの併用にあたってはシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤と同時投与が望ましい。

(解説)

本剤はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用により、単独投与時と比較して本剤の曝露量が2～3倍に上昇する。シクロスポリンが本剤の薬物動態に影響を与えることから、併用投与時のシクロスポリンの影響を一定に保つため、同時投与を推奨した。

7.8 本剤と併用するシクロスポリン又はタクロリムスを減量する前に、本剤の定常状態の血中トラフ濃度 (C0) が 3ng/mL 以上であることを確認すること。

(解説)

シクロスポリンを減量すると本剤の免疫抑制効果が低下するため、シクロスポリンを減量する前に必ず本剤の血中トラフ濃度が最小有効濃度以上であることを確認する必要がある。

<心移植>

7.9 心移植における本剤の用量設定の際には、下記を参照すること。(心移植患者を対象として、標準量のシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤 1.5mg/日及び 3mg/日の有効性及び安全性をアザチオプリン 1～3mg/kg/日と比較した海外第Ⅲ相試験 (B253 試験) の結果)

7.9.1 本剤 (1.5mg/日及び 3mg/日) の平均血中トラフ濃度別の有効性及び副作用発現率

| 本剤の平均血中トラフ濃度 (ng/mL) | グレード3A (ISHLT) 以上の急性拒絶反応発現率 | 副作用発現率 |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------|
| 3未満 | 44.1% (30/68) | 64.4% (47/73) |
| 3～4未満 | 32.7% (16/49) | 63.0% (34/54) |
| 4～5未満 | 18.6% (8/43) | 62.5% (25/40) |
| 5～6未満 | 22.0% (11/50) | 57.5% (23/40) |
| 6～7未満 | 18.9% (7/37) | 53.3% (16/30) |
| 7～8未満 | 23.8% (10/42) | 60.0% (18/30) |
| 8～9未満 | 21.4% (6/28) | 63.0% (17/27) |
| 9～10未満 | 15.0% (3/20) | 60.9% (14/23) |
| 10以上 | 16.4% (11/67) | 77.2% (44/57) |
| 本剤の平均血中トラフ濃度の確認できた全症例 | — | 63.6% (238/374) |
| 本剤投与全症例 | 26.4% (111/420) | 66.2% (278/420) |

※本剤の平均血中トラフ濃度は、副作用発現例については投与開始から発現までの平均、副作用非発現例では投与開始からカットオフ日 (最大 450 日) までの平均

※副作用は投与開始からカットオフ日 (最大 450 日) まで、もしくは中止後 7 日以内に発現したもの

7.9.2 移植後1年間の時期別副作用発現率

| 移植後経過期間 | 本剤1.5mg/日投与 | 本剤3mg/日投与 |
|---------------|----------------|----------------|
| ～5日 | 15.8% (33/209) | 13.7% (29/211) |
| 6日～14日 (2週) | 9.3% (19/204) | 13.5% (28/207) |
| 15日～30日 (1ヵ月) | 23.1% (46/199) | 30.7% (62/202) |
| 31日～90日 (3ヵ月) | 23.0% (44/191) | 36.1% (69/191) |
| 91日～365日 (1年) | 40.1% (73/182) | 49.1% (84/171) |

※副作用発現率 (%) = (移植後経過期間中に1回以上副作用を発現した例数/移植後経過期間中に1日以上本剤を投与された例数) × 100

7.9.3 本剤の血中トラフ濃度の経時推移

| 本剤の投与期間 | 本剤1.5mg/日投与 | | 本剤3mg/日投与 | |
|---------|-----------------|-----|-----------------|-----|
| | 血中トラフ濃度 (ng/mL) | 例数 | 血中トラフ濃度 (ng/mL) | 例数 |
| 2日目 | 1.8±2.7 | 148 | 4.2±3.6 | 157 |
| 1週目 | 5.4±3.7 | 159 | 10.2±6.8 | 159 |
| 2週目 | 5.4±4.0 | 159 | 10.0±7.2 | 173 |
| 3週目 | 5.2±4.4 | 155 | 10.2±6.6 | 150 |
| 1ヵ月目 | 5.4±3.9 | 147 | 8.9±6.0 | 135 |
| 2ヵ月目 | 5.1±3.5 | 152 | 8.7±5.1 | 141 |
| 3ヵ月目 | 5.1±3.8 | 143 | 9.1±6.3 | 133 |
| 6ヵ月目 | 4.8±3.3 | 108 | 8.5±5.6 | 109 |

(血中トラフ濃度は平均値±SD)

(解説)

本剤の用量を設定するにあたって参考となるよう、心移植患者を対象とした試験 (B253 試験) から得られた、血中トラフ濃度の経時的推移及びトラフ濃度に関連した有効性・安全性についてのデータを示した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

心移植では承認申請における評価資料として、日本人健康被験者を対象とした第I相臨床試験 (A1101 試験: 臨床薬理試験の評価資料)、外国臨床試験 (B253 試験、B253E1 試験: 有効性及び安全性試験の評価資料) があり、主な参考資料として、腎移植 (B201 試験、B251 試験、A2306 試験、A2307 試験: 有効性及び安全性試験の参考資料) 等がある。

また、腎移植及び肝移植では以下の臨床データデータパッケージを構成して承認申請している。

臨床データパッケージの概略
腎移植

| Phase | 対象 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|-------|-------------------------------|-----|-----|------|---------------------------------------|
| 第Ⅰ相 | 外国人健康成人 24例 (ITT) (W105試験) | — | ○ | ◎ | 無作為化、二重盲検試験、プラセボ対照、段階的並行群間、用量漸増単回投与試験 |
| 第Ⅰ相 | 日本人健康成人 36例 (ITT) (A1101試験) | — | ○ | ◎ | 無作為化、二重盲検試験、プラセボ対照、段階的並行群間、用量漸増単回投与試験 |
| 第Ⅲ相 | 外国人腎移植患者 588例 (ITT) (B201試験) | ◎ | ◎ | ◎ | 無作為化、1年二重盲検試験+2年非盲検試験、実薬対照 |
| 第Ⅲ相 | 外国人腎移植患者 583例 (ITT) (B251試験) | ◎ | ◎ | — | 無作為化、1年二重盲検試験+2年非盲検試験、実薬対照 |
| 第Ⅲ相 | 日本人腎移植患者 122例 (ITT) (A1202試験) | ◎ | ◎ | ◎ | 無作為化、非盲検試験、並行群間 |
| 第Ⅲb相 | 外国人腎移植患者 833例 (ITT) (A2309試験) | ◎ | ◎ | ◎ | 無作為化、非盲検試験、並行群間 |
| 第Ⅲa相 | 外国人腎移植患者 237例 (ITT) (A2306試験) | ◎ | ◎ | ◎ | 無作為化、非盲検試験、非対照試験 |
| 第Ⅲa相 | 外国人腎移植患者 256例 (ITT) (A2307試験) | ◎ | ◎ | ◎ | 無作為化、非盲検試験、非対照試験 |

◎：評価資料 ○：参考資料 —：非検討もしくは評価の対象とせず

上記のほか、海外の 16 試験 (B201E1 試験、B251E1 試験、B2306E1 試験、B2307E1 試験、B157 試験、B157E1 試験、B157E2 試験、B156 試験、B156E1 試験、B257 試験、B351 試験、B351E1 試験、B351E2 試験、US01 試験、US09 試験、A2426 試験) を有効性及び安全性の参考資料とした。

肝移植

| Phase | 対象 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|-------|---------------------------------------|-----|-----|------|--------------------------------|
| 第Ⅱ相 | 外国人肝移植患者 119例 (ITT) (B158試験) | — | ◎ | ◎ | 無作為化、二重盲検試験、プラセボ対照、並行群間、用量選択試験 |
| 第Ⅲ相 | 外国人肝移植患者 284例 (FAS; 日本人28例) (H2307試験) | ◎ | ◎ | ◎ | 無作為化、非盲検試験、実薬対照、並行群間試験 |
| 第Ⅲ相 | 外国人肝移植患者 719例 (ITT) (H2304試験) | ◎ | ◎ | ◎ | 無作為化、非盲検試験、実薬対照、並行群間試験 |

◎：評価資料 —：非検討もしくは評価の対象とせず

上記のほか、B258 試験、B202 試験を臨床薬物動態の参考資料とし、H2304E1 試験、B158E1 試験、B158E2 試験、HDE10 試験、H2401 試験、H2301 試験、H2305 試験を有効性及び安全性の参考資料とした。

(2) 臨床薬理試験

1) 健康男性を対象とした第 I 相臨床試験 (国内 A1101 試験) ⁵⁾

<目的>

本剤の単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。

<試験デザイン>

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験、用量漸増単回経口投与試験

<対象>

健康男性被験者 (36 例)

<試験方法>

本剤の 4 用量 (0.5mg、1.0mg、2.0mg、4.0mg) 及びプラセボを投与し薬物動態を評価した。

<主な登録基準>

- ・ 20 歳以上 35 歳未満の健康男性被験者

<評価基準>

主観的及び客観的症候、身体的検査、ECG (心電図) 評価及び、臨床検査、有害事象、及び標準的なノンコンパートメント解析法を用いて薬物動態パラメータを算出

<結果>

健康被験者に本剤 0.5~4.0mg を単回投与し、この用量範囲内では重篤な有害事象を認めなかった。自覚症状または他覚症状は認められなかったが、臨床検査結果の異常変動が 2 例に認められた。2 例とも有害事象に対する治療は実施せずに回復を認めた。また、C_{max} 及び AUC は検討した用量範囲内において用量に比例して増加し、2.0 及び 4.0mg 群で推定された消失半減期 (t_{1/2}) は同様であった。健康被験者に本剤 0.5~4.0mg を単回経口投与した場合の忍容性が認められた。

なお、本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

<心移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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 3mg 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。

<腎移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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。

<肝移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg 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。

2) 健康男性被験者を対象とした第 I 相臨床試験 (海外 W105 試験) ⁶⁾

<目的>

本剤の単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。

<試験デザイン>

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験、増量単回経口投与試験

<対象>

健康男性被験者 (24 例)

<試験方法>

本剤の 4 用量 (0.5mg、1.0mg、2.0mg、4.0mg) 及びプラセボを投与し薬物動態を評価した。

<主な登録基準>

・ 18～45 歳の健康男性被験者

<評価基準>

身体的検査、バイタルサイン、ECG 評価、臨床検査、有害事象、及びノンコンパートメント解析法を用いて薬物動態パラメータを算出

<結果>

健康被験者に本剤 0.5～4.0mg を単回投与しても重篤な有害事象は認められず、治験中に報告された有害事象は一過性であり、重症度は軽度又は中等度であった。なお、本剤またはプラセボを投与した各投与群間で有害事象の程度及び発現頻度に差は認められなかった。また、この用量範囲では、用量比例性からの逸脱も認められず、健康被験者に本剤 0.5～4.0mg を単回経口投与した場合の忍容性が認められた。

なお、本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

<心移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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 3mg 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。

<腎移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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。

<肝移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg 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。

3)肝移植患者を対象とした第Ⅱ相試験臨床（海外 B158 試験）

<目的>

肝移植患者における本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び曝露量-反応関係を評価する。

<試験デザイン>

ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量選択試験

<対象>

外国人新規脳死肝移植患者 119 例

<試験方法>

CsA の併用投与下で固定用量の本剤の 3 用量（0.5mg, 1mg, 2mg）を 1 日 2 回反復投与及びプラセボを投与。

<主な登録基準>

- ・英国以外の欧州では 18 歳以上、英国、米国、及びカナダでは 16 歳以上の患者
- ・初回の同所性肝移植（冷虚血時間 16 時間以内の全肝又は分割肝）を受ける患者

<評価基準>

有効性：主要評価項目

投与開始後 12 ヶ月、36 ヶ月、及び 60 ヶ月の複合評価項目（BPAR、移植肝廃絶、死亡、又は追跡調査不能）の発現率

安全性：有害事象（感染症を含む）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）

PK/PD：エベロリムス及び CsA の血液中濃度

<結果>

本剤の血中トラフ濃度（投与開始後 6 ヶ月間の平均値±標準偏差）は、本剤 1 mg 群（0.5mg 1 日 2 回）で 3.0 ± 1.7 ng/mL, 2mg 群（1mg 1 日 2 回）で 5.8 ± 5.0 ng/mL, 4 mg 群（2mg 1 日 2 回）で 8.9 ± 5.0 ng/mL であった。

平均血液中トラフ濃度を 3 つの濃度域（1.3~3.5 ng/mL、3.6~5.7 ng/mL、及び 5.8~26.5 ng/mL）に分け、6 ヶ月までに発現した臨床的に重要な臨床検査値異常（コレステロール高値、トリグリセリド高値、血小板減少、及び白血球減少）の発現率との関係性を評価した。血液中トラフ濃度の上昇に伴ってコレステロール高値、トリグリセリド高値、及び血小板減少の発現率が上昇した。血中トラフ濃度が上昇しても、白血球減少の発現率は変化しなかった。

有効性評価として投与開始後 225 日までの tBPAR の発現率を用い、tBPAR を発現しなかった患者の割合はプラセボ群で 63%、エベロリムス投与群の平均血中トラフ濃度が 3ng/mL 未満、3~6ng/mL、又は 6ng/mL 超の被験者でそれぞれ 50%（8/16 名）、86%（24/28 名）、又は 88%（15/17 名）であり、平均血中トラフ濃度が 3ng/mL 以上の被験者で有効性が認められた。

なお、本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

<心移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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 3mg 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。

<腎移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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。

<肝移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg 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。

(3) 用量反応探索試験

国内では心移植、腎移植、肝移植患者を対象とした試験は実施していない。また、海外においても移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の開始前に正式な用量設定試験は実施せず、用量設定試験の要素を取り入れた以下の試験を実施した。第Ⅲ相臨床試験、心移植：B253 試験、腎移植：B201 試験、B251 試験、A2306 試験、A2307 試験、肝移植：B158 試験、H2304 試験、H2307 試験。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 心移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外 B253 試験）²⁾

<目的>

新規心移植患者を対象に標準量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤の固定用量（1.5 及び 3mg/日）の有効性及び安全性をアザチオプリン（1～3mg/kg/日）と比較し検証する。

<試験デザイン>

国際共同試験（欧州、アルゼンチン、米国及びカナダの 52 施設）
多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験

<対象>

新規心移植患者（634 例）

<試験方法>

新規心移植患者に標準量 CsA のマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤と本剤の 2 用量（1.5mg/日及び 3.0mg/日を 1 日 2 回に分けて投与）あるいは、アザチオプリン（1～3mg/kg/日）を投与した。

<主な登録基準>

- ・ 16～65 歳（北米）及び 18～65 歳（欧州）
- ・ ドナーの心の冷阻血時間が 8 時間未満
- ・ 60 歳を超えるドナー又は移植時に明らかな冠疾患又は心疾患を有するドナーから心臓提供を受けた患者は除外

<評価基準>

主要評価項目：

移植 6 ヶ月後までに認められた効果不十分（ISHLT(国際心肺移植学会)基準によるグレード 3A 以上の急性拒絶反応、血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い、移植心廃絶、死亡又は追跡不能からなる主要複合評価項目）の発現率

副次評価項目：

- ・ 主要複合評価項目の 12 及び 24 ヶ月後の発現率及びその個々の項目の 6,12 及び 24 ヶ月後の発現率
- ・ 冠動脈の内膜増殖（移植後 6 週間以内（ベースライン）、12 ヶ月後に IVUS（血管内超音波）を用いて心臓の慢性拒絶反応を評価）

評価項目の判定基準：

- ・ 心内膜生検により評価した急性拒絶反応の判定基準：生検で確認された ISHLT（国際心肺移植学会）基準によるグレード 3A 以上、血行動態異常に伴う臨床的疑い

【血行動態異常の定義】

以下の 1 つ以上に該当するもの

- ・ 駆出率 30% 又はベースラインから 25% 以上低下
- ・ 内径短縮率 ≤ 20% 又はベースラインから 25% 以上低下
- ・ 強心剤の使用
- ・ 効果不十分：ISHLT 基準によるグレード 3A 以上の急性拒絶反応、HDC を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い、移植心廃絶、死亡又は追跡調査不能のいずれかを発現した症例

<結果>

ISHLT 基準によるグレード 3A 以上の急性拒絶反応、血行動態異常を伴う急性拒絶反応、移植心廃絶、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目の 6 ヶ月後までの発現率は、以下のとおりであった。

各評価項目要約 (B253 試験)

| | 1.5mg/日群 (n=209) | 3mg/日群 (n=211) | AZA群 (n=214) | p値 |
|----------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|---|
| 効果不十分 (6ヵ月) | 76 (36.4%) | 57 (27.0%) | 100 (46.7%) | 0.031 ^a <0.001 ^b 0.037 ^c |
| 生検で確認されたグレード3A (ISHLT) 以上の急性拒絶反応 | 58 (27.8%) | 40 (19.0%) | 89 (41.6%) | 0.003 ^a <0.001 ^b 0.032 ^c |
| 血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い | 14 (6.7%) | 11 (5.2%) | 16 (7.5%) | n.s. |
| 移植心廃絶 | 4 (1.9%) | 8 (3.8%) | 6 (2.8%) | n.s. |
| 死亡 | 13 (6.2%) | 14 (6.6%) | 12 (5.6%) | n.s. |
| 追跡調査不能 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | n.s. |

^a: 本剤 1.5mg/日群 vs. AZA 群, ^b: 本剤 3mg/日群 vs. AZA 群, ^c: 本剤 1.5mg/日群 vs. 本剤 3mg/日群 (Z 検定による対比較, $p \leq 0.05$), n.s.: not significant

なお、CsA の用量は、血中トラフ濃度 (C0) が以下の目標範囲内に収まるように調節した: 1~4 週; 250~400ng/mL、1~6 ヶ月; 200~350ng/mL、7~24 ヶ月; 100~300ng/mL。

実際の血中トラフ濃度 (C0) を以下の表に示す。

シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (B253 試験)

| 本剤の投与期間 | シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL) | |
|---------|---------------------------------|-------------------------------|
| | 本剤 (固定用量 1.5mg/日) +標準量 CsA 群 | 本剤 (固定用量 3mg/日) +標準量 CsA 群 |
| 1 週目 | 220±120 n=167 | 226±132 n=167 |
| 1 ヶ月目 | 270±119 n=163 | 255±111 n=159 |
| 6 ヶ月目 | 201±109 n=112 | 185±87 n=115 |
| 12 ヶ月目 | 166±84 n=99 | 148±70 n=94 |
| 24 ヶ月目 | 150±92 n=65 | 137±55 n=58 |

(血中トラフ濃度は平均値±SD)

また、血清クレアチニン値上昇の発現率は、AZA 群の患者よりも本剤を標準量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と併用した患者の方が高値を示した。この所見から、本剤は CsA によって誘発される腎毒性を増強することが示唆される。この影響は、CsA を減量することによって回復すると考えられるが、CsA の血中トラフ濃度 (C0) が最初の 3 ヶ月間に 175ng/mL を下回る場合、6 ヶ月後に 135ng/mL を下回る場合及び 6 ヶ月後以降に 100ng/mL を下回る場合の心移植患者への本剤の投与については限られたデータしかない。

副作用発現頻度は、本剤 1.5mg/日群で 69.9% (146/209 例) 及び本剤 3mg/日群で 73.0% (154/211 例) であった (24 ヶ月の集計)。主な副作用は、本剤 1.5mg 群では白血球減少症 42 例 (20.1%)、高脂血症 18 例 (8.6%)、血小板減少症 16 例 (7.7%)、腎機能障害 16 例 (7.7%) であり、本剤 3mg 群で白血球減少症 41 例 (19.4%)、血小板減少症 29 例 (13.7%)、高脂血症 24 例 (11.4%) であった。

2) 新規腎移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外 B201 試験）⁷⁾

<目的>

本剤の2用量（1.5mg/日及び3.0mg/日）の有効性及び安全性をミコフェノール酸モフェチル（MMF）と比較し評価する。

<試験デザイン>

国際共同試験（欧州、オーストラリア、南アフリカの54施設）

多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

<対象>

新規腎移植患者（564例）

<試験方法>

標準量 CsA のマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤に本剤の2用量（1.5mg/日及び3.0mg/日）を投与した3剤併用免疫抑制療法と標準量 CsA のマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤に MMF（2g/日）を投与した3剤併用免疫抑制療法を比較した。

<主な登録基準>

- ・16～68歳の新規腎移植患者
- ・死体、非血縁の生体、又は血縁の non-HLA identical 生体ドナーからの初回腎移植
- ・冷阻血時間が40時間未満の腎臓の移植
- ・10～65歳のドナーからの移植
- ・移植後48時間以内にランダム化する時点で移植腎機能が確認できる

<評価基準>

主要評価項目：

- ・移植後6ヵ月間の効果不十分例（生検で確認された急性拒絶反応（BPAR）、移植腎廃絶、死亡又は追跡調査不能）の発現率
- ・移植後12ヵ月間の移植腎廃絶、死亡、又は追跡調査不能の発現率

副次的評価項目：

BPAR、移植腎廃絶、死亡、抗体療法を要した急性拒絶反、臨床的に確認された急性拒絶反応及び慢性拒絶反応、生検で確認された CAN（chronic allograft nephropathy）の発現率

<結果>

移植後6ヵ月間の効果不十分の発現率は本剤1.5mg/日群、3.0mg/日群、MMF群でそれぞれ26.8%、26.3%、29.6%であり、本剤のMMF群に対する同等性が示された。移植後12ヵ月間の移植腎廃絶、死亡、又は追跡調査不能の発現率は、本剤1.5mg/日群、3.0mg/日群、MMF群でそれぞれ10.8%、16.7%、11.7%であり、本剤1.5mg/日群のMMF群に対する同等性が示された。

各評価項目要約 (B201 試験)

| | 本剤1.5mg/ 日 N=194 n (%) | 本剤3.0mg/ 日 N=198 n (%) | MMF2g N=196 n (%) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 移植後6ヵ月間の効果不十分 (BPAR、移植腎廃絶、死亡、 追跡調査不能) | 52 (26.8) | 52 (26.3) | 58 (29.6) |
| 移植後12ヵ月間の移植腎廃 絶、死亡、追跡調査不能 | 21 (10.8) | 33 (16.7) | 23 (11.7) |

24ヶ月完了集団の治験薬投与開始後711～1170日目までの、治験薬に関連する有害事象(AE)発現率は、本剤1.5mg/日群、3mg/日群、MMF群でそれぞれ79%、76%、70% (以下同順)であった。いずれかの群の10%以上の患者に報告された治験薬に関連するAEは、白血球減少症NOS(10%、11%、14%)、血小板減少症(8%、11%、14%)、CMV感染(2%、3%、12%)、高コレステロール血症(21%、26%、16%)等であった。

なお、本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

〈心移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして1.5mg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3mgまでを用いることができる。患者の状態やトランプ濃度によって適宜増減する。

〈腎移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして1.5mgを、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトランプ濃度によって適宜増減する。

〈肝移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして2.0mgを、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトランプ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。

3) 新規腎移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (海外 B251 試験) ⁸⁾

〈目的〉

本剤の2用量(1.5mg/日、3.0mg/日)を投与した際の安全性と忍容性をMMF(2g/日)と比較し評価する。

〈試験デザイン〉

国際共同試験 (アルゼンチン、ブラジル、米国、カナダの53施設)
多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

〈対象〉

新規腎移植患者 (564例)

〈試験方法〉

標準量CsAのマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤に本剤の2用量(1.5mg/日及び3.0mg/日)の3剤併用免疫抑制療法の有効性及び安全性をMMF(2g/日)と比較した。

〈評価基準〉

主要評価項目:

- ・移植後6ヵ月間の効果不十分例(生検で確認された急性拒絶反応(BPAR)、移植腎廃絶、死亡又は追跡調査不能)の発現率
- ・移植後12ヵ月間の移植腎廃絶、死亡、又は追跡調査不能の発現率

副次的評価項目:

移植腎生着率及び生存率、急性拒絶反応(臨床的に確認された急性拒絶反応、抗体療法を要した急性拒絶反応及びBPAR)の発現率、CAN(chronic

allograft nephropathy) の発現率、安全性

<結果>

移植後 6 ヶ月間の効果不十分の発現率は本剤 1.5mg/日群、3.0mg/日群、MMF 群でそれぞれ 21.8%、23.7%、26.0%であり、本剤の MMF 群に対する同等性が示された。移植後 12 ヶ月間の移植腎廃絶、死亡、又は追跡調査不能の発現率は、本剤 1.5mg/日群、3.0mg/日群、MMF 群でそれぞれ 11.4%、7.7%、6.6%であり、本剤 1.5mg/日群及び 3.0mg/日群の MMF 群に対する同等性が示された。

各評価項目要約 (B251 試験)

| | 本剤1.5mg/ 日 N=193 n (%) | 本剤3.0mg/ 日 N=194 n (%) | MMF2g N=196 n (%) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 移植後6ヶ月間の効果不十分 (BPAR、移植腎廃絶、死亡、 追跡調査不能) | 42 (21.8) | 46 (23.7) | 51 (26.0) |
| 移植後12ヶ月間の移植腎廃 絶、死亡、追跡調査不能 | 22 (11.4) | 15 (7.7) | 13 (6.6) |

24 ヶ月完了集団の治験薬投与開始後 711~1170 日目までの、治験薬との関連が疑われる有害事象 (AE) 発現率は、本剤 1.5 mg/日群、3 mg/日群、MMF 群でそれぞれ 76%、78%、74% (以下 同順) であった。いずれかの群の 10%以上の患者に報告された治験薬に関連する AE は、下痢 NOS (10%、13%、11%)、高コレステロール血症 (18%、16%、11%)、高脂血症 NOS (24%、27%、18%) 等であった。

なお、本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

<心移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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 3mg 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。

<腎移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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。

<肝移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg 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。

4) 腎移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外 A2309 試験）⁴⁾

<目的>

移植後 12 ヶ月目における減量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と併用した本剤の有効性及び安全性について、標準量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と併用したミコフェノール酸ナトリウム腸溶錠（Myfortic、国内未承認）と比較し評価する。

<試験デザイン>

多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間比較試験

<対象>

新規腎移植患者（833 例）

<試験方法>

減量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と併用した本剤 1.5mg/日（目標血中トラフ濃度 3~8ng/mL）及び 3.0mg/日（6~12ng/mL）を、標準量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と併用したミコフェノール酸ナトリウム腸溶錠（Myfortic、国内未承認）1.44g/日と比較した。いずれも副腎皮質ホルモン剤及びバシリキシマブを施設方法に準じて併用した。

<主な登録基準>

- ・18~70 歳の新規腎移植患者

<評価基準>

主要評価項目：

- ・移植後 12 ヶ月間の治療を要した生検で確認された急性拒絶反応（tBPAR）、移植腎廃絶、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目（効果不十分）の発現率

副次的評価項目：

- ・移植後 12 ヶ月間の効果不十分の各評価変数の発現率
- ・6 ヶ月間及び 24 ヶ月間の効果不十分及び効果不十分の各評価変数の発現率
- ・移植後 12 ヶ月間の生検で確認された CAN の発現率
- ・移植 12 ヶ月目の推定糸球体濾過量（MDRD 式）を指標とした腎機能

<結果>

移植後 12 ヶ月間の効果不十分の発現率は本剤 1.5mg/日群と Myfortic 群でそれぞれ 27.1%、25.3%と同様であり、本剤 3.0mg/日群が 21.5%と最も低かった。また、以上より、本剤 1.5mg/日群及び 3.0mg/日群の Myfortic 群に対する非劣性が検証された。

各評価項目要約（A2309試験）

| | 本剤1.5mg/日群 (n=277) | 本剤3mg/日群 (n=279) | Myfortic群 (n=277) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 有効性、n (%) | | | |
| 効果不十分 (12ヵ月) | 75 (27.1) | 60 (21.5) | 70 (25.3) |
| tBPAR | 48 (17.3) | 38 (13.6) | 50 (18.1) |
| 移植腎廃絶 | 13 (4.7) | 13 (4.7) | 9 (3.2) |
| 死亡 | 8 (2.9) | 9 (3.2) | 6 (2.2) |
| 追跡調査不能 | 12 (4.3) | 6 (2.2) | 9 (3.2) |
| 安全性 (腎機能：推定糸球体濾過量 (MDRD式)) | | | |
| 移植後12ヵ月目 (mL/分/1.73m ²) | 55.30 (4.6~140.9) n=248 | 53.70 (8.7~124.0) n=249 | 50.65 (6.8~366.4) n=253 |

推定糸球体濾過量は中央値（範囲）

シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の目標範囲は国内試験 (A23091202 試験) と同じである。
 実際の血中トラフ濃度 (C0) を以下の表に示す。

シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (A2309 試験)

| 本剤の投与期間 | シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL) | |
|---------|------------------------------|-------------------------|
| | 本剤1.5mg/日群 | 本剤3mg/日群 |
| 1週目 | 185.0 (13~571) n=265 | 179.0 (20~596) n=266 |
| 1ヵ月目 | 161.5 (32~705) n=244 | 162.0 (25~887) n=245 |
| 3ヵ月目 | 110.0 (25~469) n=221 | 112.0 (25~808) n=218 |
| 6ヵ月目 | 75.0 (12~502) n=200 | 74.5 (24~241) n=188 |
| 9ヵ月目 | 48.3 (20~136) n=196 | 43.0 (19~274) n=192 |
| 12ヵ月目 | 45.5 (11~350) n=191 | 43.5 (20~176) n=180 |

(血中トラフ濃度は中央値 (範囲))

副作用発現頻度は、本剤 1.5mg/日群で 70.4% (193/274 例) 及び本剤 3mg/日群で 76.3% (212/278 例) であった (24 カ月の集計)。主な副作用は、本剤 1.5mg/日群では高コレステロール血症 14.6% (40/274 例)、脂質異常症 14.2% (39/274 例)、高脂血症 13.9% (38/274 例)、本剤 3mg/日群で高脂血症 16.9% (47/278 例)、高コレステロール血症 15.5% (43/278 例)、脂質異常症 11.9% (33/278 例) であった。

なお、本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

<心移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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 3mg 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。

<腎移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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。

<肝移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg 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。

5) 新規腎移植患者を対象とした第Ⅲb 相臨床試験 (海外 A2306 試験) ⁹⁾

<目的>

減量した CsA のマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤に本剤の 2 用量 (1.5mg/日、3.0mg/日) を投与した際の腎機能を評価する。

<試験デザイン>

国際共同試験 (欧州、米国、カナダ、ブラジルの 31 施設)
 多施設共同、無作為化、二重盲検試験、非対照、並行群間比較試験

<対象>

新規腎移植患者 (237 例)

<試験方法>

減量した CsA のマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤に本剤の 2 用量 (1.5mg/日及び 3.0mg/日) を投与し、血清クレアチニンを指標とした腎機能を B201 試験、B251 試験の結果と比較した。

<評価基準>

主要評価項目：

本剤 2 用量の移植後 6、12 ヶ月間の生検で確認された急性拒絶反応 (BPAR)、移植腎廃絶、死亡、又は追跡調査不能からなる効果不十分の発現率。腎機能、有害事象及び血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、内分泌学的検査からなる臨床検査、バイタルサイン

副次的評価項目：

本剤 2 用量の移植後 6、12 ヶ月間の BPAR、移植腎廃絶、死亡、抗体療法を要した急性拒絶反応、臨床的に確認された急性拒絶反応及び慢性拒絶反応、及び生検で確認された CAN、それぞれの発現率

<結果>

移植後 6 ヶ月間の効果不十分の発現率は本剤 1.5mg/日群、3.0mg/日群でそれぞれ 27.7%、19.2%であり、1.5mg/日群の方が高かった。移植後 12 ヶ月間効果不十分の発現率はそれぞれ 27.7%、25.6%であり両群で同様の結果であった。また、移植後 6 ヶ月間及び 12 ヶ月間ともに移植腎廃絶及び死亡の発現率は両群で低かった。移植後 12 ヶ月目の血清クレアチニンを除き、移植後 6 ヶ月目、12 ヶ月目の血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、及び eGFR は本剤 3.0mg/日群に比べ 1.5mg/日群で高かった。ITT (intention-to-treat) における移植後 6 ヶ月及び 12 ヶ月目の本剤 (1.5mg/日群、3.0mg/日群) の血清クレアチニンは B201 試験及び B251 試験の結果に比べ低かった。

各評価項目要約 (A2306 試験)

| | 本剤1.5mg/ 日 N=112 n (%) | 本剤3.0mg/ 日 N=125 n (%) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| 移植後6ヶ月間の効果不十分 (BPAR、移植腎廃絶、死亡、追跡調査不能) | 31 (27.7) | 24 (19.2) |
| 移植後12ヶ月間の効果不十分 (BPAR、移植腎廃絶、死亡、追跡調査不能) | 31 (27.7) | 32 (25.6) |

| | | 本剤1.5mg/日 N=112 | | 本剤3.0mg/日 N=125 | |
|------------------------------|-------|--------------------|----|--------------------|-----|
| | | 平均値±SD 中央値 | n | 平均値±SD 中央値 | n |
| 血清クレアチニン (μ mol/L) | 6カ月目 | 142±114.2 128 | 84 | 137±52.4 125 | 101 |
| | 12カ月目 | 126±33.7 122 | 77 | 134±46.2 126 | 94 |
| クレアチニン クリアランス (ml/min) | 6カ月目 | 67±23.9 67 | 84 | 63±21.2 63 | 101 |
| | 12カ月目 | 69±22.5 69 | 77 | 65±22.4 62 | 94 |
| eGFR (mL/min) | 6カ月目 | 65±19.5 62 | 83 | 62±17.8 62 | 101 |
| | 12カ月目 | 67±16.4 67 | 76 | 63±17.4 63 | 93 |

12ヶ月評価における副作用の発現率は、本剤 1.5mg/日群、3mg/日群でそれぞれ 71.4%、70.4%であった。本剤 1.5mg/日群で最もよくみられた副作用は高脂血症 NOS 22.3% (25/112 例) で、次いで脂質異常症 11.6% (13/112 例)、高コレステロール血症 8.9% (10/112 例) であった。本剤 3mg/日群で最もよくみられた副作用は高脂血症 NOS 23.2% (29/125 例) で、次いで高コレステロール血症 19.2%(24/125 例)、血小板減少症 6.4%(8/125 例)、脂質異常症 6.4%(8/125 例) であった。

本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

<心移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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3mg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。

<腎移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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。

<肝移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg 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。

6) 新規腎移植患者を対象とした第Ⅲb 相臨床試験 (海外 A2307 試験)⁹⁾

<目的>

減量した CsA のマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤、バシリキシマブ、本剤の 2 用量 (1.5mg/日、3.0mg/日) を投与した際の腎機能の改善を評価する。

<試験デザイン>

国際共同試験 (欧州、米国、オーストラリア、アルゼンチン、コロンビアの 40 施設)

多施設共同、無作為化、二重盲検試験、非対照、並行群間比較試験

<対象>

新規腎移植患者 (243 例)

<試験方法>

減量した CsA のマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤、バシリキシマブに本剤の 2 用量 (1.5mg/日及び 3.0mg/日) の 4 剤併用免疫抑制療法を実施し、有効性、安全性を評価する。

<評価基準>

主要評価項目：

- ・ 6、12 ヶ月間の効果不十分例（生検で確認された急性拒絶反応（BPAR）、移植腎廃絶、死亡、又は追跡調査不能）の発現率
- ・ 腎機能、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、内分泌学的検査）バイタルサイン

副次的評価項目：

移植後 6、12 ヶ月間の BPAR、移植腎廃絶、死亡、抗体療法を要した急性拒絶反応、臨床的に確認された急性拒絶反応及び慢性拒絶反応、及び生検で確認された CAN、それぞれの発現率。

<結果>

移植後 6 ヶ月間の効果不十分の発現率は本剤 1.5mg/日群、3.0mg/日群でそれぞれ 15.4%、19.4%であり、移植後 12 ヶ月間効果不十分の発現率はそれぞれ 16.2%、19.4%であり両群で同様の結果であった。移植腎廃絶、死亡の発現率はいずれの治療群でも低かった。移植後 12 ヶ月目の血清クレアチニンは、本剤 1.5mg/日群と 3.0mg/日群で同様であったが、クレアチニンクリアランスは本剤 1.5mg/日群が 3.0mg/日群と比べて高く、eGFR は本剤 1.5mg/日群が 3.0mg/日群に比べて低かった。

各評価項目要約（A2307試験）

| | 本剤1.5mg/ 日 N=117 N (%) | 本剤3.0mg/ 日 N=139 N (%) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| 移植後6ヶ月間の効果不十分 (BPAR、移植腎廃絶、死亡、追跡調査不能) | 18 (15.4) | 27 (19.4) |
| 移植後12ヶ月間の効果不十分 (BPAR、移植腎廃絶、死亡、追跡調査不能) | 19 (16.2) | 27 (19.4) |

| | | 1.5mg/日 N=117 | | 3.0mg/日 N=139 | |
|------------------------------|-------|------------------|----|------------------|-----|
| | | 平均値±SD 中央値 | n | 平均値±SD 中央値 | n |
| 血清クレアチニン (μ mol/L) | 6カ月目 | 130±34.7 123 | 98 | 134±41.2 130 | 116 |
| | 12カ月目 | 132±38.5 128 | 91 | 132±39.4 126 | 111 |
| クレアチニン クリアランス (ml/min) | 6カ月目 | 68±23.4 67 | 98 | 65±19.5 64 | 116 |
| | 12カ月目 | 68±23.6 64 | 91 | 65±18.5 65 | 111 |
| eGFR (mL/min) | 6カ月目 | 66±17.5 67 | 93 | 66±15.5 67 | 112 |
| | 12カ月目 | 65±16.2 68 | 87 | 67±15.3 68 | 109 |

12ヶ月評価における副作用の発現率は、本剤 1.5mg/日群、3mg/日群でそれぞれ 68.4%、73.4%であった。本剤 1.5mg/日群で最もよくみられた副作用は高脂血症 NOS 27.4%(32/117 例)で、次いで高コレステロール血症 19.7%(23/117 例)、高血圧 NOS 8.5%(10/117 例)であった。本剤 3mg/日群で最もよくみられた副作用は高脂血症 NOS 25.2%(35/139 例)で、次いで高コレステロール血症 17.3%(24/139 例)、貧血 NOS 10.8%(15/139 例)であった。

なお、本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

〈心移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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3mgまでを用いることができる。患者の状態やトランプ濃度によって適宜増減する。

〈腎移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg を、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトランプ濃度によって適宜増減する。

〈肝移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg を、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトランプ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。

7) 腎移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（国内 A1202 試験）³⁾

<目的>

新規腎移植患者を対象に、減量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と併用した本剤の、標準量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と併用したミコフェノール酸モフェチル（MMF）に対する非劣性を検証する。

<試験デザイン>

多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間試験

<対象>

新規腎移植患者（122 例）

<試験方法>

減量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と併用した本剤 1.5mg/日（目標血中トラフ濃度 3～8ng/mL）を、標準量 CsA のマイクロエマルジョン製剤と併用したミコフェノール酸モフェチル（MMF）2g/日と比較した。いずれも副腎皮質ホルモン剤及びバシリキシマブを施設方法に準じて併用した。

<主な登録基準>

- ・16～65 歳の新規腎移植患者
- ・死体ドナー又は non-HLA identical 生体ドナーからの初回腎移植を受ける患者

<評価基準>

主要評価項目：

- ・治療を要し生検で確認された急性拒絶反応（tBPAR、改訂 Banff97 による）、移植腎廃絶、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目（効果不十分）の移植後 12 ヶ月後の発現率）

副次的評価項目：

- ・移植後 6 ヶ月間及び 12 ヶ月間の効果不十分の各評価変数の発現率
- ・移植後 6 ヶ月間の効果不十分の発現率
- ・移植後 12 ヶ月目における生検で確認された CAN
- ・移植後 12 ヶ月目における modification of diet in renal disease（MDRD）式による推定糸球体濾過率（eGFR）を指標とした腎機能

<結果>

移植後 12 ヶ月間の効果不十分の発現率は本剤 1.5mg/日群、MMF 群いずれも 11.5%であり、本剤 1.5mg/日群の MMF 群に対する非劣性が検証された。また、移植後 12 ヶ月目の推定糸球体濾過量は治療群間で有意差はみられなかった。

各評価項目要約（A1202試験）

| | 本剤1.5mg/日群 (n=61) | MMF群 (n=61) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| 有効性 n (%) | | |
| 効果不十分（12ヵ月） | 7 (11.5) | 7 (11.5) |
| tBPAR | 3 (4.9) | 5 (8.2) |
| 移植腎廃絶 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 追跡調査不能 | 4 (6.6) | 2 (3.3) |
| 安全性（腎機能：推定糸球体濾過量（MDRD式）） | | |
| 移植後12ヵ月目 (mL/分/1.73m ²) | 58.00 (17.8～123.3) n=56 | 55.25 (26.1～111.8) n=58 |

推定糸球体濾過量は、中央値（範囲）

なお、CsA のマイクロエマルジョン製剤の用量は、シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) が以下の目標範囲に収まるように調節した。移植後 5 日～1 カ月：100～200ng/mL、2～3 カ月：75～150ng/mL、4～5 カ月：50～100ng/mL、6 カ月以降：25～50ng/mL。実際の血中トラフ濃度 (C0) を以下の表に示す。

シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (A1202 試験)

| 本剤の投与期間 | シクロスポリンの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL) 本剤1.5mg/日群 |
|---------|--|
| 1週目 | 247.5 (107～512) n=59 |
| 1ヵ月目 | 191.0 (90～450) n=55 |
| 3ヵ月目 | 130.0 (57～301) n=54 |
| 6ヵ月目 | 104.5 (43～221) n=54 |
| 9ヵ月目 | 73.0 (0～146) n=53 |
| 12ヵ月目 | 63.0 (0～145) n=52 |

血中トラフ濃度は、中央値 (範囲)

本試験から得られた血中トラフ濃度の経時的推移及びトラフ濃度に関連した有効性及び安全性についてのデータを示す。

1) 本剤 (1.5mg/日) の平均血中トラフ濃度別の有効性及び副作用発現率

| 本剤の平均血中トラフ濃度 (ng/mL) | tBPAR) | 副作用発現率 |
|----------------------|--------------|----------------|
| 3未満 | 0% (0/ 1) | 100.0% (6/ 6) |
| 3～4未満 | 28.6% (2/ 7) | 100.0% (11/11) |
| 4～5未満 | 0% (0/17) | 100.0% (14/14) |
| 5～6未満 | 0% (0/26) | 82.4% (14/17) |
| 6～7未満 | 0% (0/ 7) | 100.0% (10/10) |
| 7～8未満 | 0% (0/ 1) | 100.0% (2/ 2) |
| 8～9未満 | 0% (0/ 1) | — (0/ 0) |
| 9～10未満 | — (0/ 0) | — (0/ 0) |
| 10以上 | — (0/ 0) | — (0/ 0) |
| 本剤投与全症例 | 3.3% (2/60) | 95.0% (57/60) |

※本剤の平均血中トラフ濃度は、副作用発現例については投与開始から発現までの平均、副作用非発現例では投与開始から最終観察日までの平均

※副作用は投与開始から最終観察日まで、もしくは中止後 8 日未満に発現したもの

副作用発現頻度は、本剤群で 95.1% (58/61 例) であった (12 カ月の集計)。主な副作用は、高脂血症 26 例 (42.6%)、鼻咽頭炎 18 例 (29.5%)、発熱及び高血圧各 13 例 (21.3%) であった。

2) 移植後の時期別副作用発現率

| 移植後経過期間 | 副作用発現率 (%) n/M |
|-------------------------|-------------------|
| ～ 5日 | 47.5% (29/61) |
| 6日～ 14日 | 70.5% (43/61) |
| 15日～ 30日 | 65.5% (38/58) |
| 31日～ 90日 | 68.4% (39/57) |
| 91日～180日 | 67.3% (37/55) |
| 181日～450日 ^{※)} | 72.7% (40/55) |
| 451日～ | — |

※副作用発現率 (%) = (移植後経過期間中に 1 回以上副作用を発現した例数/移植後経過期間中に 1 日以上本剤を投与された例数) ×100

M: at risk 被験者数 (有害事象及び副作用は治験薬投与中又は投与中止 8 日未満の被験者数、重篤な有害事象は試験継続中の被験者数)

※) 試験期間が 12 ヶ月のためカットオフ日を規定せず、最終観察日までのデータを含めた。発現日が治験薬投与中止後 8 日未満の事象を集計に含む

3) 本剤の血中トラフ濃度の経時推移

| 本剤の投与期間 | 血中トラフ濃度 (ng/mL) | 例数 |
|---------|-----------------|----|
| 3日目 | 3.442±1.2880 | 60 |
| 7日目 | 4.711±1.4692 | 60 |
| 14日目 | 5.106±1.2687 | 57 |
| 1ヵ月目 | 5.155±1.3885 | 57 |
| 2ヵ月目 | 5.450±1.8292 | 57 |
| 3ヵ月目 | 5.349±1.4998 | 55 |
| 4ヵ月目 | 5.380±1.2988 | 55 |
| 6ヵ月目 | 5.477±1.4720 | 55 |
| 7ヵ月目 | 5.295±1.7832 | 55 |
| 9ヵ月目 | 4.897±1.1407 | 54 |
| 12ヵ月目 | 5.050±1.3027 | 53 |

(血中トラフ濃度は平均値±SD)

8) 新規肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (海外 H2307 試験)

<目的>

新規生体肝移植患者を対象に、減量タクロリムスと併用した本剤群の有効性が標準量のタクロリムスをベースとする免疫抑制療法を継続した群と比較して非劣性であることを評価する。

<試験デザイン>

国際共同試験 (日本、カナダ、エジプトなど 13 カ国)
多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験

<対象>

生体ドナーから部分肝移植を受けた 18 歳以上の患者 (284 名)

<試験方法>

移植後約 4 週に本剤と減量タクロリムス群又は標準量タクロリムス群に 1 : 1 の比でランダム化した。本剤+減量タクロリムス群では、ランダム化後に本剤 1.0mg 錠を 1 日 2 回 (2.0mg/日)、12 時間間隔でタクロリムスと同時に、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で毎日服薬した。本剤は 1 回 1.0mg で投与を開始し、エベロリムスの目標血中トラフ濃度は 3～8ng/mL とした。

ランダム化後のタクロリムスの血中トラフ濃度の目標範囲

| | 減量タクロリムスと 併用した本剤群 | 標準量タクロリムス 群 |
|--------------|----------------------|----------------|
| 移植4週後～4ヵ月後 | 3-5ng/mL | 8-12ng/mL |
| 移植4ヵ月後～24ヵ月後 | | 6-10ng/mL |

ランダム化以降の副腎皮質ホルモン剤の使用は必須ではなく、各実施医療機関の方法に準じて投与した。ミコフェノール酸製剤はランダム化後の投与は bunff グレード 3 以上の治療を要した生検で確認された急性拒絶反応 (tBPAR) による効果不十分の後のみ使用可とした。

<評価基準>

主要評価項目：移植後 12 ヶ月の効果不十分 (tBPAR、移植肝廃絶、又は死亡) の発現率

主な副次評価項目：腎機能、エベロリムスの血中トラフ濃度の推移、有害事象

<結果>

・移植後 12 ヶ月間の効果不十分の発現率

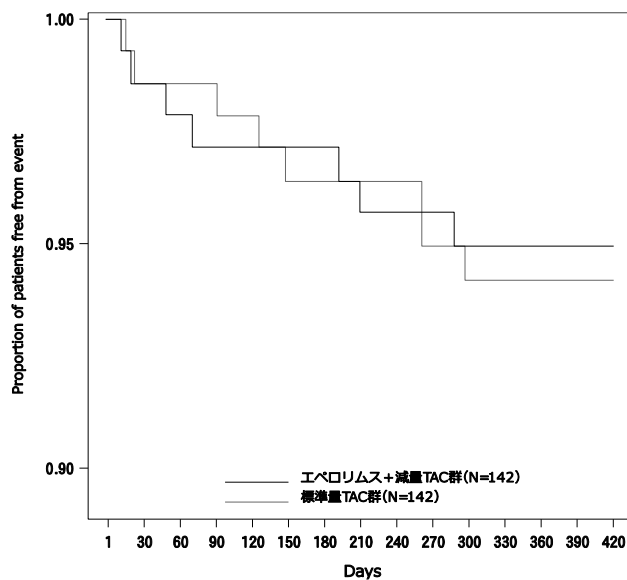
移植後 12 ヶ月間の効果不十分の発現率は、本剤群で 5.1%、タクロリムス群で 5.8%であり、両群の治療群間差 (本剤群-タクロリムス群) は 0.7%であった。片側 90%信頼区間の上限値は 5.2%であり、事前に設定した非劣性マージン 12%を超えなかったことから、本剤群のタクロリムス群に対する非劣性が示された (p<0.001、Z 検定)。

| 有効性評価項目 | 本剤群 | タクロリムス群 |
|---------------------------|---------|---------|
| ランダム化から移植後12ヵ月目の効果不十分の発現率 | 7(5.1) | 8(5.8) |
| tBPAR | 3 (2.2) | 5 (3.6) |
| 移植肝廃絶 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 死亡 | 4 (2.9) | 3 (2.2) |

n(%)

発現率は Kaplan Meier 法で推定

- ・Kaplan-Meier 法による移植後 12 ヶ月間の効果不十分の発現率推定値の比較
Kaplan-Meier 法により、イベント発現までの時間を考慮して推定した効果不十分の発現率について治療群間を比較したところ、本剤群とタクロリムス群間に有意差は認められなかった。(p=0.787、Z 検定)



・腎機能

Table 4-12 移植後 12 カ月の eGFR (MDRD4 式) (H2307 試験, FAS)

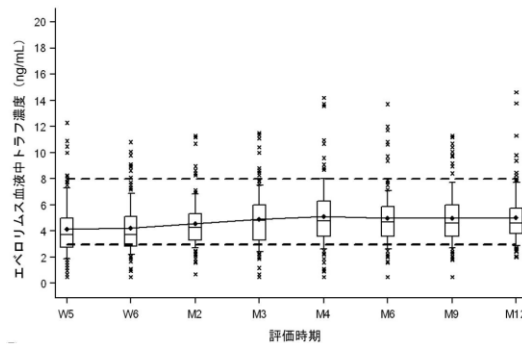
| 評価時点 | 治療群 | n | 平均値 ± SD | 中央値 (最小値～最大値) | p 値 ^{a)} |
|---------------------|-----------------|-----|----------------|--------------------|-------------------|
| 移植後 4 週間 (ランダム化) | エベロリムス+減量 TAC 群 | 142 | 89.87 ± 36.579 | 85.75 (31.1～267.9) | — |
| | 標準量 TAC 群 | 142 | 89.71 ± 35.247 | 84.96 (29.4～220.3) | |
| 移植後 6 カ月 | エベロリムス+減量 TAC 群 | 127 | 83.60 ± 30.822 | 82.90 (6.0～174.1) | 0.022 |
| | 標準量 TAC 群 | 135 | 75.89 ± 25.511 | 70.07 (23.0～179.5) | |
| 移植後 12 カ月 | エベロリムス+減量 TAC 群 | 130 | 81.19 ± 28.591 | 78.85 (4.2～161.3) | 0.147 |
| | 標準量 TAC 群 | 130 | 76.50 ± 24.166 | 73.39 (36.8～171.8) | |

Source : Table 14.3-2.3a

a) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス+減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

・血中トラフ濃度の推移

Figure 4-3 エベロリムスの血中トラフ濃度推移：12 カ月評価 (H2307 試験, 安全性解析対象集団)



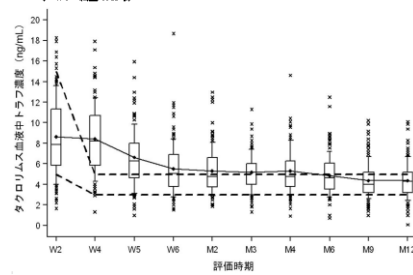
Source : Figure 14.3-1.1

中央値・四分位点の測定値

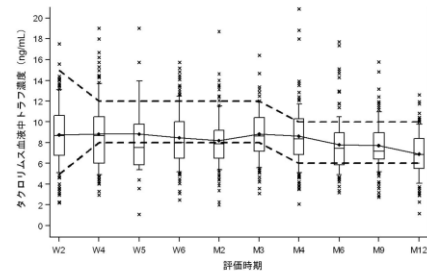
箱ヒゲ図の箱は、下と上の四分位点 (25 及び 75 パーセンタイル点)、中心線は中央値を示し、ヒゲの端の点はそれぞれ 10 及び 90 パーセンタイル値を示す。箱ヒゲ図上の点及び実線は平均血中トラフ濃度推移を示す。点線はエベロリムスの血中トラフ濃度の目標範囲を示した。

Figure 4-4 TAC の血中トラフ濃度推移：12 ヶ月評価 (H2307 試験, 安全性解析対象集団)

エベロリムス+減量 TAC 群



標準量 TAC 群



Source : Figure 14.3-1.1

中央値・四分位点の測定値

箱ヒゲ図の箱は、下と上の四分位点 (25 及び 75 パーセンタイル点)、中心線は中央値を示し、ヒゲの端の点はそれぞれ 10 及び 90 パーセンタイル値を示す。箱ヒゲ図上の点及び実線は平均血中トラフ濃度推移を示す。点線は TAC の血中トラフ濃度の目標範囲を示した。

X : 各被験者の血中トラフ濃度

・タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0)

タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) の記述統計量 (H2307 試験)

| 移植後の経過時点 | タクロリムスの血中トラフ濃度 (C0) (ng/mL)、本剤 (開始用量 2.0mg/日) +減量タクロリムス群 |
|---------------------|--|
| 5 週目 (本剤の投与から 1 週目) | 6.3 (1.0～21.3) n=125 |
| 2 カ月目 | 4.8 (1.9～13.0) n=131 |
| 3 カ月目 | 5.2 (1.3～11.3) n=133 |
| 6 カ月目 | 4.6 (0.7～12.5) n=126 |
| 9 カ月目 | 4.0 (1.0～10.2) n=122 |
| 12 カ月目 | 4.3 (0.1～10.1) n=121 |

(血中トラフ濃度は中央値 (範囲))

・有害事象

ランダム化から移植後 12 ヶ月までに発現した有害事象のうち、本剤群で発現率が最も高かった有害事象は高血圧であり、次いで発熱、高コレステロール血症、高脂血症、そう痒症が高かった。

タクロリムス群よりも 5%以上高かった有害事象は、高コレステロール血症（本剤群：13.4%、タクロリムス群：1.4%、以下同順）、高脂血症（13.4%、3.5%）、腹痛（12.7%、7.1%）、上気道感染（12.0%、5.0%）、白血球減少症（11.3%、4.3%）、口腔内潰瘍形成（9.9%、4.3%）、口内炎（9.9%、3.5%）、血小板減少症（8.5%、2.1%）であった。

・副作用

副作用発現頻度は、日本人 15 例を含む本剤群で 57.0%（81/142 例）であった（12 ヶ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症 12 例（8.5%）、高脂血症 12 例（8.5%）、高コレステロール血症 10 例（7.0%）であった。

9) 新規脳死肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外 H2304 試験）

<目的>

新規脳死肝移植患者を対象に、移植後 12 ヶ月の効果不十分〔治療を要した生検で確認された急性拒絶反応（tBPAR）、移植肝廃絶、又は死亡からなる複合評価項目〕の発現率を指標として、移植後 4 週から本剤と減量タクロリムスを併用した群の有効性が、標準量タクロリムス群と比較して非劣性であることを評価する。

<試験デザイン>

国際共同試験（オーストラリア、アルゼンチン、ベルギーなど 19 カ国）
多施設共同、無作為化、非盲検、比較対象試験

<対象>

脳死ドナーから全肝移植を受けた 18 歳以上の患者（719 名）

<試験方法>

移植後約 30 日に、減量タクロリムスと併用した本剤群（本剤＋減量タクロリムス群）、タクロリムス離脱群（移植後 4 週から本剤を減量タクロリムスと併用し、移植後 4 ヶ月からタクロリムス投与を中止する群）、標準量タクロリムス群に、1：1：1 の比でランダム化した。

本剤＋減量タクロリムス群及びタクロリムス離脱群では、ランダム化後 24 時間以内に本剤の経口投与を 1.0mg1 日 2 回（2mg/日）で開始した。本剤は 12 時間間隔でタクロリムスと同時に、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で毎日服薬し、用量はトラフ濃度に基づき調整した。

ランダム化後の免疫抑制剤血中トラフ濃度の目標範囲

| | 本剤＋減量タクロリムス群 | タクロリムス離脱群 | 標準量タクロリムス群 |
|-----------|--|--|---------------------|
| ランダム化～4ヵ月 | エベロリムス 3-8ng/mL タクロリムス 3-5ng/mL | エベロリムス 3-8ng/mL タクロリムス 3-5ng/mL | タクロリムス 8-12ng/mL |
| 移植4ヵ月以降 | | エベロリムス 6-10ng/mL | タクロリムス 6-10ng/mL |

ランダム化前のタクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤の投与量は各医療機関の方法に準じ、ミコフェノール酸製剤を使用した場合はランダム化前に中止した。

<評価基準>

主要評価項目：移植後 12 ヶ月の効果不十分（tBPAR、移植肝廃絶、又は死亡）の発現率

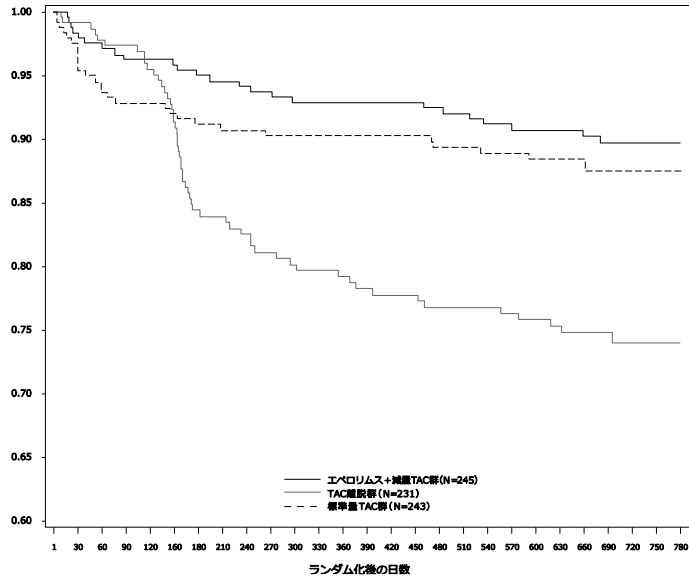
主な副次評価項目：腎機能、エベロリムスの血中トラフ濃度の推移、有害事象

<結果>

・移植後 12 カ月間の効果不十分の発現率

移植後 12 カ月間の効果不十分の発現率は、本剤+減量タクロリムス群で 6.7%、タクロリムス離脱群で 24.2%、標準量タクロリムス群で 9.7%であり、治療群間差はそれぞれ -3.0%、14.5%であった。治療群間差の 97.5%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性マージン 12%を超えなかったことから、減量タクロリムス群の標準量タクロリムス群に対する非劣性が示された (p<0.001、Z 検定)。

・Kaplan-Meier 法による移植後 24 カ月間の効果不十分の発現率推定値の比較
Kaplan-Meier 法により、イベント発現までの時間を考慮して推定した効果不十分の発現率について治療群間を比較したところ、本剤+減量タクロリムス群と標準量タクロリムス群間に有意差は認められなかった。(p=0.787、Z 検定)



・個々の有効性評価項目の発現率

| 有効性評価項目 | 本剤+減量 タクロリムス群 | | タクロリムス 離脱群 | | 標準量 タクロリムス群 | |
|--------------------------|------------------|----------|---------------|----------|----------------|----------|
| | 12カ月 | 24カ月 | 12カ月 | 24カ月 | 12カ月 | 24カ月 |
| ランダム化から 移植後の効果不 十分 | 16(6.7) | 24(10.3) | 45(24.2) | 55(26.0) | 23(9.7) | 29(12.5) |
| tBPAR | 7 (2.9) | 11(4.8) | 38(16.5) | 42(19.9) | 17 (7.0) | 18(7.7) |
| 移植肝廃絶 | 6 (2.4) | 9(3.9) | 5(2.2) | 6(2.8) | 3 (1.2) | 7(3.2) |
| 死亡 | 9 (3.7) | 12(5.2) | 8(3.5) | 15(7.3) | 6 (2.5) | 10(4.4) |

発現率は Kaplan-Meier 法で推定

・腎機能

12 カ月評価

Table 4-16 eGFR (MDRD4 式) : 12 カ月評価 (H2304 試験, ITT 集団)

| 評価時点 ^{a)} | 治療群 | n | 平均値 ± SD | 中央値 (最小値~最大値) | p 値 ^{b)} |
|--------------------|-----------------|-----|--------------|-------------------|-------------------|
| 移植後 4 週 (ランダム化) | エベロリムス+減量 TAC 群 | 233 | 81.1 ± 32.59 | 77.1 (25.4~247.7) | 0.5816 |
| | TAC 離脱群 | 218 | 82.6 ± 37.18 | 74.9 (21.2~259.1) | |
| | 標準量 TAC 群 | 226 | 78.1 ± 27.48 | 75.3 (21.1~193.2) | |
| 移植後 12 カ月 | エベロリムス+減量 TAC 群 | 215 | 80.9 ± 27.31 | 78.3 (28.4~153.1) | <0.0001 |
| | TAC 離脱群 | 191 | 80.8 ± 28.83 | 80.1 (18.1~183.2) | |
| | 標準量 TAC 群 | 209 | 70.3 ± 23.12 | 66.4 (27.9~153.8) | |

Source : 12M-Table 14.3-2.2

a) 複数の測定値がある場合は評価された来院日に最も近い日の測定値とした。
b) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス+減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

24 カ月評価

| 評価時点 ^{a)} | 治療群 | n | 平均値 ± SD | 中央値 (最小値~最大値) | p 値 ^{b)} |
|--------------------|-----------------|-----|--------------|-------------------|-------------------|
| 移植後 4 週 (ランダム化) | エベロリムス+減量 TAC 群 | 233 | 81.1 ± 32.59 | 77.1 (25.4~247.7) | 0.5555 |
| | TAC 離脱群 | 218 | 82.6 ± 37.18 | 74.9 (21.2~259.1) | |
| | 標準量 TAC 群 | 227 | 78.0 ± 27.46 | 75.1 (21.1~193.2) | |
| 移植後 24 カ月 | エベロリムス+減量 TAC 群 | 184 | 74.7 ± 26.13 | 72.9 (20.3~151.6) | 0.0065 |
| | TAC 離脱群 | 163 | 77.5 ± 26.20 | 72.9 (15.5~191.4) | |
| | 標準量 TAC 群 | 186 | 67.8 ± 21.02 | 65.2 (27.0~148.9) | |

Source : 24M-Table 14.3-2.2

a) 複数の測定値がある場合は評価された来院日に最も近い日の測定値とした。
b) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス+減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

・血中トラフ濃度の推移

Figure 4-4 エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：12ヵ月評価（H2304試験，安全性解析対象集団）

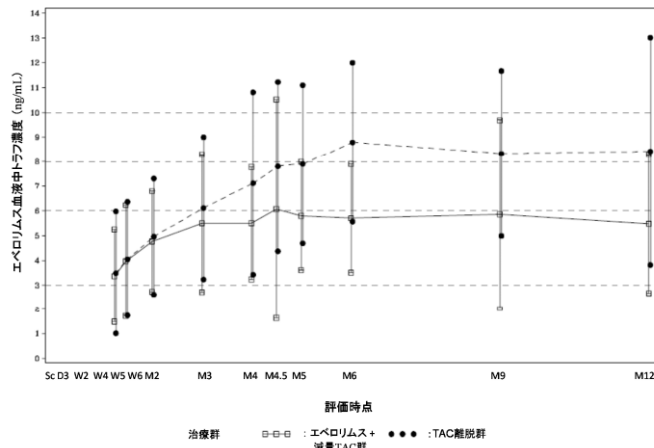
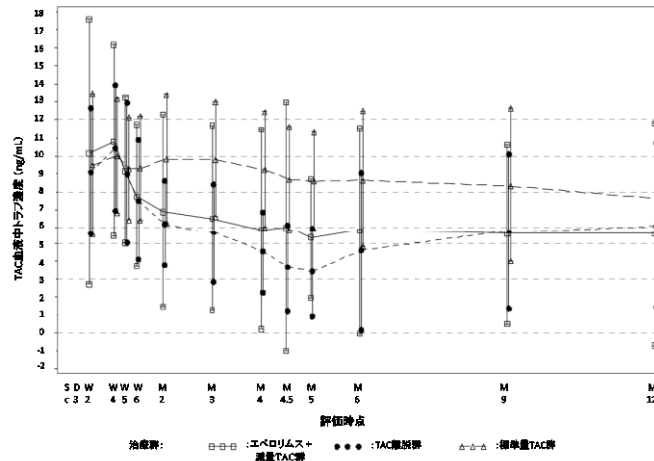


Figure 4-5 TACの血液中トラフ濃度推移：12ヵ月評価（H2304試験，安全性解析対象集団）



Source : 12M-Figure 14.3-1.2b
 平均値±標準偏差
 点線は血液中トラフ濃度の目標範囲を示した。

・タクロリムス血中トラフ濃度（C0）

タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2304試験）

| 移植後の経過時点 | タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）、本剤（開始用量2.0mg/日）+減量タクロリムス群 |
|-----------------|---|
| 5週目（本剤の投与から1週目） | 8.2（1.7～26.5） n=184 |
| 2ヵ月目 | 5.7（2.0～28.0） n=186 |
| 3ヵ月目 | 5.2（1.2～18.7） n=186 |
| 6ヵ月目 | 4.8（2.0～15.1） n=160 |
| 9ヵ月目 | 4.8（1.9～16.1） n=151 |
| 12ヵ月目 | 4.5（0.8～10.6） n=135 |
| 18ヵ月目 | 4.4（1.0～10.8） n=127 |
| 24ヵ月目 | 3.8（0.7～15.3） n=109 |

（血中トラフ濃度は中央値（範囲））

- 有害事象

ランダム化から移植後 12 ヶ月までに発現した有害事象のうち、減量タクロリムス群で発現率の高かった有害事象は下痢、頭痛、末梢性浮腫、高血圧、悪心であった。

標準量タクロリムス群よりも発現率が 5%以上高かった有害事象は、末梢性浮腫（減量タクロリムス群 17.6%,標準量タクロリムス群 10.8%, 以下同順）、白血球減少症（11.8%,5.0%）、高コレステロール血症（9.4%,2.5%）、高脂血症（7.3%,2.1%）、高トリグリセリド血症（6.5%,1.2%）であった。

- 副作用

副作用発現頻度は、本剤群で 70.6%（173/245 例）であった（24 ヶ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症 22 例（9.0%）、高血圧 21 例（8.6%）、高脂血症 18 例（7.3%）、腎不全 18 例（7.3%）であった。

2) 安全性試験

1) 心移植：新規心移植患者を対象とした B253 試験の継続試験 (B253E1 試験)

本剤 1.5mg/日群 186 例、本剤 3.0mg/日群 178 例、アザチオプリン (AZA) 群 183 例が B253 試験から継続した。

48 ヶ月後の治験薬との関連が疑われる有害事象の発現率は、本剤 1.5mg/日群 75%、本剤 3.0mg/日群 76%、AZA 群 70%で (以下同順) であった。各群いずれかの発現率が 5%以上であったものには、貧血 NOS (7%、10%、3%)、白血球減少症 (1%、3%、6%)、白血球減少症 NOS (20%、19%、26%)、好中球減少症 (0%、2%、6%)、血小板減少症 (8%、14%、6%)、CMV 感染 (3%、2%、8%)、血中クレアチニン増加 (7%、5%、3%)、白血球数減少 (1%、5%、8%)、高コレステロール血症 (10%、9%、5%)、高脂血症 (3%、6%、2%)、高脂血症 NOS (9%、11%、3%)、高トリグリセリド血症 (6%、9%、3%)、腎機能障害 NOS (8%、7%、3%) があつた。

2) 腎移植：新規腎移植患者を対象とした B201 試験の継続試験 (B201E1 試験)

B201 試験の 588 例中 283 例が B201E1 試験に移行した。

治験薬投与開始後 1080~1890 日までの副作用発現率 (60 ヶ月評価) は、本剤 1.5mg/日群、本剤 3.0mg/日群、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 群でそれぞれ 70.5%、64.2%、52.3% (以下同順) であった。本剤いずれかの治療群で MMF 群に比べて発現率が 5%以上高い副作用は貧血 (1.1%、6.2%、0%)、高コレステロール血症 (21.1%、23.5%、15.0%)、高脂血症 (18.9%、21.0%、9.3%)、高トリグリセリド血症 (11.6%、11.1%、5.6%) であった。

なお、本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

<心移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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 3mg 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。

<腎移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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。

<肝移植>

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg 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。

3) 肝移植：新規脳死肝移植患者を対象とした H2304 試験の継続投与試験 (H2304E1 試験)

H2304 試験で標準量タクロリムス (TAC) 群に割り付けられた被験者は移植後 36 ヶ月で投与を終了し、減量 TAC 併用本剤群及び TAC 離脱群 (移植後 4 週から減量 TAC と本剤を併用し、移植後 4 ヶ月から TAC 投与を中止する群) に割り付けられた被験者は最長で移植後 48 ヶ月まで投与を継続した。

48 ヶ月評価における有害事象の発現率は、減量 TAC 併用本剤群で 84.0%、TAC 離脱群で 96.1%であった。発現率の高かった有害事象は、減量 TAC 併用本剤群では下痢(15.1%)、高血圧(8.5%)、高コレステロール血症(6.6%)、嘔吐(6.6%)であり、TAC 離脱群では癒痕ヘルニア(17.6%)、末梢性浮腫(11.8%)、発熱(11.8%)、疲労(11.8%)であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査 I（心移植における拒絶反応の抑制に関する調査）の概要（心移植：A1401）（終了）

| | |
|--------|--|
| 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 |
| 調査デザイン | 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 |
| 症例数 | 262 例 |
| 調査期間等 | 平成 19 年 3 月から平成 29 年 1 月 |
| 主な評価項目 | 安全性： 副作用発現状況など 有効性： 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 |
| 主な調査結果 | 安全性： 副作用は、安全性解析対象症例 251 名のうち 127 名に 283 件認められ、副作用の発現率は 50.60%（127 / 251 名）であった。 SOC 別の主な副作用では、「胃腸障害」が 21.12%（53 / 251 名）で最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」が 19.92%（50 / 251 名）、「代謝および栄養障害」が 10.76%（27 / 251 名）の順であった。 PT 別での主な副作用は、「口内炎」が 16.73%（42 / 251 名）で最も多く、次いで「高脂血症」が 3.98%（10 / 251 名）、「糖尿病」及び「白血球数減少」が各 3.59%（9 / 251 名）の順であった。 また、併用 CNI 別患者集団の副作用発現率は、シクロスポリン併用群で 54.35%（25 / 46 名）、タクロリムス併用群で 46.67%（84 / 180 名）でありシクロスポリン併用群でやや高かった。 有効性： 有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同じ 251 名であった。 有効性解析対象症例 251 名において、治療を要した拒絶反応の発現率は 14.3%（36 / 251 名）、生着率は 97.2%（244 / 251 名）、生存率は 95.6%（240 / 251 名）であった。 併用 CNI 別患者集団の有効性については、シクロスポリン併用群では、治療を要した拒絶反応の発現率は 13.0%（6 / 46 名）、生着率は 93.5%（43 / 46 名）、生存率は 93.5%（43 / 46 名）であった。タクロリムス併用群では、治療を要した拒絶反応の発現率は 12.8%（23 / 180 名）、生着率は 98.9%（178 / 180 名）、生存率は 96.7%（174 / 180 名）であった。 |

特定使用成績調査 II（腎移植における拒絶反応の抑制に関する調査）の概要
（腎移植：A1402）（終了）

| | |
|--------|--|
| 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 |
| 調査デザイン | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 腎移植患者 |
| 症例数 | 319 例 |
| 調査期間等 | 平成 24 年 2 月から平成 27 年 9 月 |
| 主な評価項目 | 安全性： 副作用発現状況など 有効性： 治療を要した拒絶反応の発現率、移植腎の生着率及び生存率 |
| 主な調査結果 | <p>安全性：</p> <p>副作用は、安全性解析対象症例 315 例のうち 167 例に 241 件が認められ、その発現症例率は 53.02%（167/315 例）であった。SOC 別で 5 例以上に発現した主な副作用は、「胃腸障害」が 14.92%（47/315 例）と最も多く、次いで「代謝および栄養障害」が 14.29%（45/315 例）、「感染症および寄生虫症」が 12.06%（38/315 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 8.89%（28/315 例）、「腎および尿路障害」が 6.98%（22/315 例）、「臨床検査」が 3.81%（12/315 例）、「血管障害」が 2.22%（7/315 例）、「血液およびリンパ系障害」が 1.59%（5/315 例）であった。</p> <p>PT 別で 5 例以上に発現した主な副作用は、「口内炎」が 13.65%（43/315 例）、「高脂血症」が 6.98%（22/315 例）、「蛋白尿」が 6.67%（21/315 例）、「脂質異常症」が 4.13%（13/315 例）、「末梢性浮腫」が 3.49%（11/315 例）、「高コレステロール血症」が 2.54%（8/315 例）、「高血圧」及び「浮腫」が各 2.22%（7/315 例）、「帯状疱疹」が 1.90%（6/315 例）、「胃腸炎」及び「倦怠感」が各 1.59%（5/315 例）であった。</p> <p>また、併用 CNI 別患者集団の副作用発現症例率は、シクロスポリン併用群で 53.90%（83/154 例）、タクロリムス併用群が 50.35%（72/143 例）であった。</p> <p>有効性：</p> <p>有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例と同集団の 315 例であった。</p> <p>有効性解析対象症例 315 例において、拒絶反応の発現率は 7.94%（25/315 例）、生着率は 98.10%（309/315 例）、生存率は 99.05%（312/315 例）であった。</p> <p>併用 CNI 別患者集団の有効性は、シクロスポリン併用群では拒絶反応の発現率が 7.14%（11/154 例）、生着率が 98.05%（151/154 例）、生存率が 100.00%（154/154 例）であった。</p> <p>タクロリムス併群では、拒絶反応の発現率は 6.99%（10/143 例）、生着率は 98.60%（141/143 例）、生存率は 97.90%（140/143 例）であった。</p> |

特定使用成績調査 III（維持期腎移植に関する調査） の概要（維持期腎移植：AJP01）（終了）

| | |
|--------|--|
| 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 |
| 調査デザイン | 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 |
| 症例数 | 263 例 |
| 調査期間等 | 平成 26 年 9 月から平成 30 年 8 月 |
| 主な評価項目 | 安全性： 副作用発現状況 有効性： 拒絶反応発現率、移植腎の生着率及び生存率 腎機能の評価： eGFR、血清シスタチン C |
| 主な調査結果 | <p>安全性： 安全性解析対象症例 263 名のうち 130 名に副作用を認め、その発現割合は 49.43%であった。 SOC 別で 5%以上に発現した副作用は、「胃腸障害」が 17.11%（45 / 263 名）で最も多く、次いで「腎および尿路障害」が 11.79%（31 / 263 名）、「代謝および栄養障害」が 10.27%（27 / 263 名）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 7.60%（20 / 263 名）、「臨床検査」及び「感染症および寄生虫症」が各 7.22%（19 / 263 名）であった。 PT 別で 1%以上に発現した副作用は、「口内炎」が 15.97%（42 / 263 名）と最も多く、次いで「蛋白尿」が 9.89%（26 / 263 名）、「高脂血症」が 5.32%（14 / 263 名）、「末梢性浮腫」が 3.80%（10 / 263 名）、「尿中アルブミン陽性」が 2.66%（7 / 263 名）、「脂質異常症」が 2.28%（6 / 263 名）、「腎機能障害」及び「尿中蛋白陽性」が各 1.90%（5 / 263 名）、「発疹」が 1.52%（4 / 263 名）、「上咽頭炎」、「腎移植拒絶反応」、「随伴疾患悪化」、「尿蛋白」、「尿中クレアチニン増加」、「脂質代謝障害」及び「下痢」が 1.14%（3 / 263 名）であった。</p> <p>有効性： 有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例と同集団の 263 名であった。 有効性解析対象症例 263 名のうち、有効性解析期間を通して拒絶反応が発現しなかった症例は 245 名で、有効症例率は 93.16%であった。また、拒絶反応が発現した症例は 18 名で、発現率は 6.84%であった。有効性観察期間を通して生着を維持していたのは 252 名で生着率は 95.82%、生存していた症例は 261 名で生存率は 99.24%であった。</p> <p>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。</p> |

製造販売後臨床試験 I（腎移植患者を対象とした治験（1202 試験#）の継続投与試験##）の概要（腎移植：A1202E1）

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

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）

| 調査目的 | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|------------------|----|-------|------------|-----|----|----|-----------|----|----|--------------|-----|------|---------|------------------|------------------|-----------------------|-----------|---------|------|--|--|----|-----------|-----------|----|-----------|---------|-----|-----------|---------|-------------------|--|--|-------|-----------|---------|----|-----------|---|------------|--|--|------|-----------|-----------|------|-----------|---------|
| 調査デザイン | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 症例数 | 44 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 調査期間等 | 平成 23 年 12 月から平成 24 年 5 月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な評価項目 | <p>安全性： 投与 24 カ月以降の有害事象発現状況</p> <p>有効性： 本剤投与 24 カ月以降の、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）例の発現状況</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な調査結果 | <p>安全性：</p> <p>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*は表のとおりで、発現した有害事象の種類は同様であり、死亡症例や未知**の有害事象はなかった。</p> <p>表 製造販売後臨床試験 I の主な有害事象の発現状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>全体の結果</th> <th>24 カ月以降の結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>50</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>有害事象発現症例数</td> <td>50</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>有害事象発現割合 (%)</td> <td>100</td> <td>86.4</td> </tr> <tr> <td>有害事象の種類</td> <td>発現症例数 (発現割合%)</td> <td>発現症例数 (発現割合%)</td> </tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害 鉄欠乏性貧血</td> <td>12 (24.0)</td> <td>2 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>19 (38.0)</td> <td>10 (22.7)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>16 (32.0)</td> <td>1 (2.3)</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>14 (28.0)</td> <td>1 (2.3)</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>末梢性浮腫</td> <td>14 (28.0)</td> <td>3 (6.8)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>12 (24.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td> <td>34 (68.0)</td> <td>19 (43.2)</td> </tr> <tr> <td>尿路感染</td> <td>10 (20.0)</td> <td>3 (6.8)</td> </tr> </tbody> </table> | | 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 | 19 (38.0) | 10 (22.7) | 便秘 | 16 (32.0) | 1 (2.3) | 口内炎 | 14 (28.0) | 1 (2.3) | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | 末梢性浮腫 | 14 (28.0) | 3 (6.8) | 発熱 | 12 (24.0) | 0 | 感染症および寄生虫症 | | | 鼻咽頭炎 | 34 (68.0) | 19 (43.2) | 尿路感染 | 10 (20.0) | 3 (6.8) |
| 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 | 19 (38.0) | 10 (22.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 便秘 | 16 (32.0) | 1 (2.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 口内炎 | 14 (28.0) | 1 (2.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | 14 (28.0) | 3 (6.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 発熱 | 12 (24.0) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 34 (68.0) | 19 (43.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿路感染 | 10 (20.0) | 3 (6.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|-----------------|-----------|---------|
| 代謝および栄養障害 | | |
| 高脂血症 | 27 (54.0) | 0 |
| 糖尿病 | 11 (22.0) | 1 (2.3) |
| 高尿酸血症 | 11 (22.0) | 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 | 15 (30.0) | 2 (4.5) |
| 中毒性ネフロパシー | 12 (24.0) | 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 | 11 (22.0) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 11 (22.0) | 3 (6.8) |
| 血中卵胞刺激ホルモン増加 | 10 (20.0) | 0 |

MedDRA/J version 15.0

*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。

**添付文書の記載から予測できない事象

有効性：

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）。

表 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 |

製造販売後臨床試験 II（新規腎移植患者を対象とした国際共同臨床試験#）の概要（腎移植：A2433）（終了）

#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。

| | |
|--------|--|
| 調査目的 | 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 |
| 調査デザイン | 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 |
| 症例数 | 2,037 例（日本人 34 例、このうち本剤投与群 34 例） |
| 調査期間 | 平成 25 年 12 月～平成 30 年 1 月 |
| 主な評価項目 | 安全性： 副作用発現状況 有効性： 効果不十分例の発現状況、 |
| 主な調査結果 | 安全性： 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。 有効性： 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。 |

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

心移植においては、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。

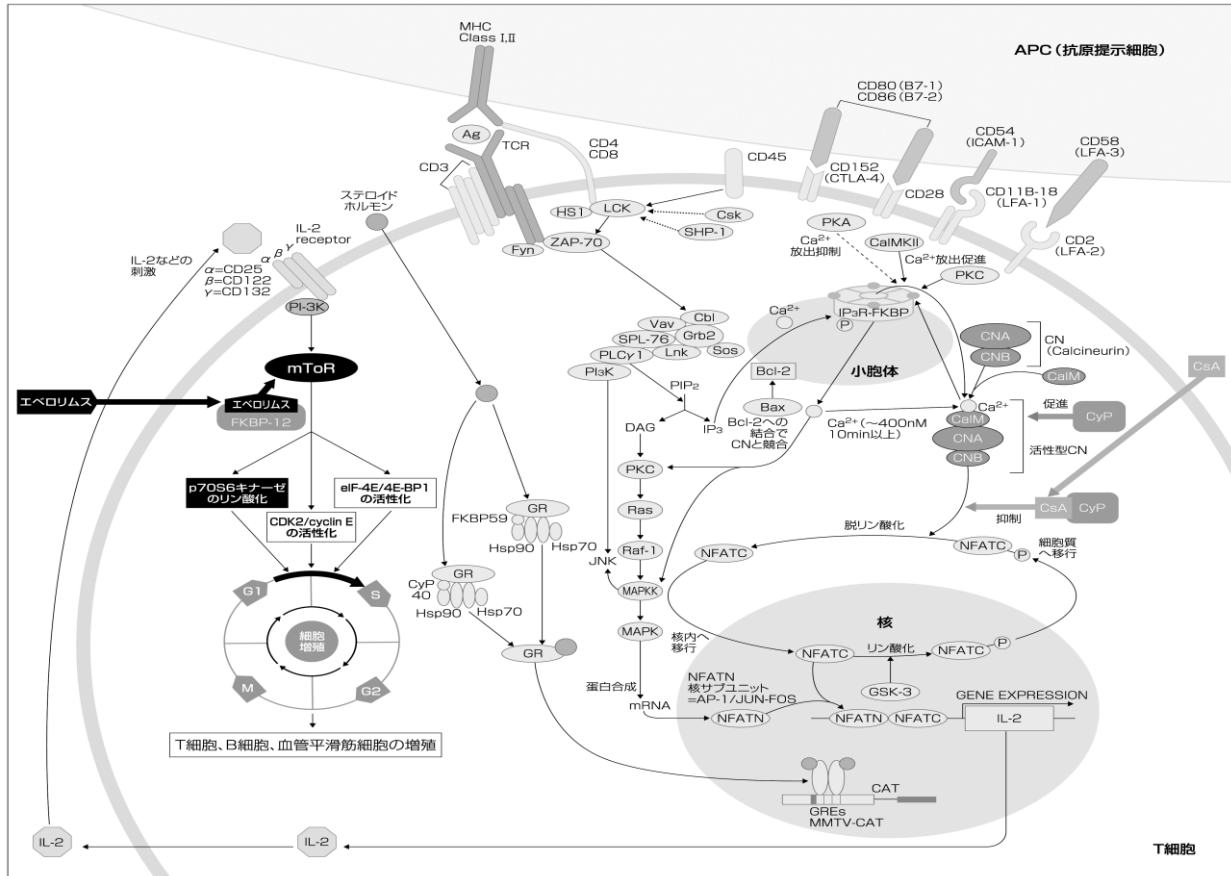
(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

| | |
|-------------------------|---|
| VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤 sirolimus (シロリムス)、temsirolimus (テムシロリムス) |
| | その他の免疫抑制剤 注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること |
| VI-2. 薬理作用 | |
| (1) 作用部位・作用機序 | 作用部位：主として T 細胞 作用機序：エベロリムスは細胞内結合蛋白である FKBP12 (FK-506 binding protein-12) と結合して複合体 (everolimus/FKBP12) を形成し、さらにこの複合体は細胞周期の G1 期から S 期への誘導に参与する主要な調節蛋白である mTOR (mammalian target of rapamycin) に結合してその機能を阻害することにより、細胞増殖を抑制する。 mTOR の下流には p70S6 キナーゼが存在しており、細胞増殖シグナルが伝達されると、mTOR の調節下で p70S6 キナーゼがリン酸化され、細胞増殖が促進される。エベロリムスは p70S6 キナーゼの活性化を阻害することで、IL-2 及び IL-15 などによる主に T 細胞の増殖を抑制し免疫抑制作用を示す。 |

エベロリムスの作用機序



mTOR: mammalian target of rapamycin
 FKBP-12: FK-506 binding protein-12
 eIF-4E/4E-BP1: eukaryotic translation initiation factor 4E/4E binding protein 1
 CDK2: cyclin-dependent kinase 2
 PI-3K: phosphatidylinositol-3 kinase
 CsA: cyclosporin A
 CyP: cyclophilin
 NFAT: nuclear factor of activated T cells

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 作用機序を検討した試験

(1) FKBP12 に対する作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

FKBP12 に対する結合能を検討した試験において、エベロリムスはタクロリムスと競合したことから、FKBP12 に結合することが示唆された。

| 免疫抑制剤 | 相対IC ₅₀ ^{a)} | [絶対IC ₅₀] ^{b)} |
|--------|----------------------------------|-------------------------------------|
| タクロリムス | 1 | [0.8~1.2nM] |
| シロリムス | 0.6±0.2* (n=5) | [0.4~0.9nM] |
| エベロリムス | 2.0±0.4** (n=3) | [1.8~2.6nM] |

a) : 各実験ではタクロリムスを標準物質として使用した。実験結果は、相対 IC₅₀ 値 (エベロリムス及びシロリムスの IC₅₀ 値とタクロリムスの IC₅₀ 値との比) として表す (IC₅₀ の平均値±SD)。

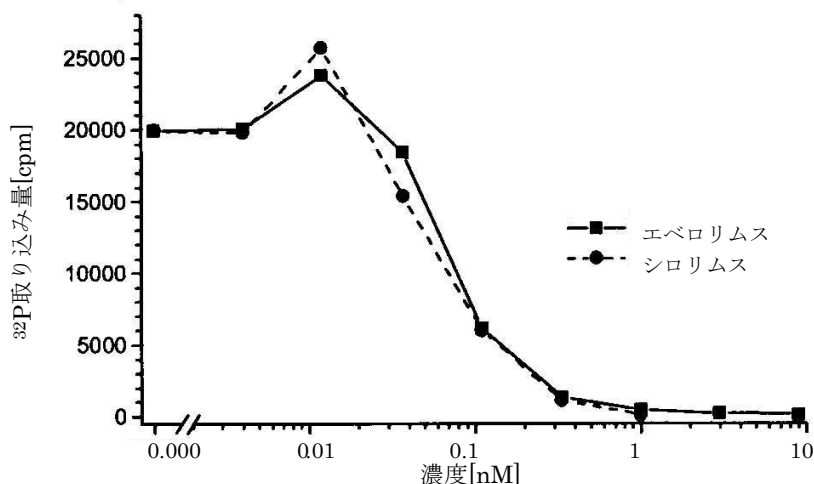
b) : 絶対 IC₅₀ の範囲
 タクロリムスとの比較に関する統計解析 (対応のある t 検定) : * ; p < 0.05, ** ; p < 0.001

[試験方法] マイクロタイタープレートを用いた ELISA 型競合的結合アッセイ法を用いて、エベロリムス又はシロリムスの存在下でビオチン化組み換えヒト FKBP12 を固相化したタクロリムスに結合させ、タクロリムスに対する結合量の減少 (IC₅₀) を測定し、標準物質であるタクロリムスの IC₅₀ と比較した。

(2) p70S6 キナーゼ活性阻害作用 (*in vitro, ex vivo*)^{11,12)}

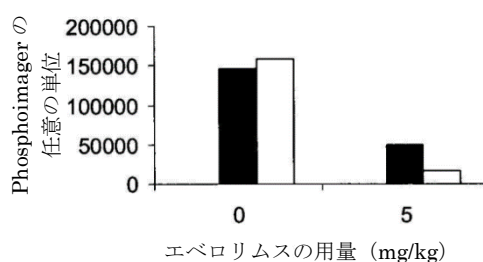
エベロリムスは、IL-6 (増殖因子) で刺激したマウスハイブリドーマ B 細胞株において、FRAP (mTOR と呼ばれる) によって調節される p70S6 キナーゼの活性化を用量依存的に抑制し、低濃度 (1nM) で完全に阻害した (*in vitro*)。また、ラット末梢血リンパ球の p70S6 キナーゼをダウンレギュレーションした (*ex vivo*)。

エベロリムスによる p70S6 キナーゼ活性の阻害 (*in vitro*)



〔試験方法〕 IL-6 存在下で持続的に増殖している B13-29-15 細胞 (B 細胞ハイブリドーマのシロリムス感受性サブクローン) にエベロリムスまたはシロリムスを添加し、37℃で1時間培養して細胞を採取した。p70S6 キナーゼ特異的ポリクローナル抗体 M5 を用いて、細胞溶解液の上清から p70S6 キナーゼを沈降させ、精製したリボソーム 40S サブユニットを基質に使用して、これらの免疫沈降物の S6 キナーゼ活性を測定した。キナーゼ反応の後、この 40S リボソームタンパクを SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分離し、ゲルから S6 を含むバンドを切り出して、S6 バンドへの ³²P の取り込み量を定量した。

ラット末梢血リンパ球の p70S6 キナーゼ活性に対する作用 (*ex vivo*)



Phosphoimager による定量結果：黒色及び白色のバーは、各濃度で2回ずつ実施した p70S6 キナーゼアッセイの結果を表す。

〔試験方法〕 ラットにエベロリムス (5mg/kg) 又は溶媒を単回経口投与して、投与2時間後に末梢血リンパ球を採取し、40S リボソームサブユニットを *in vitro* 基質に使用して、抽出タンパク質の p70S6 キナーゼ活性を測定した。

(3) 増殖因子による細胞増殖の抑制作用 (*in vitro*)^{10,13)}

エベロリムスは、IL-2 及び IL-15 によるヒト CD4 陽性 T 細胞の増殖、IL-6 依存的なマウス B 細胞ハイブリドーマ株の増殖及びウシ胎児血清によるウシ血管平滑筋細胞の増殖をそれぞれ抑制した。4 種類の試験結果を下表にまとめ、それぞれの試験については 1) ~4) に示す。

| 免疫抑制剤 | 相対IC ₅₀ ^{a)} [絶対IC ₅₀] | | 相対IC ₅₀ ^{a)} [絶対IC ₅₀] | |
|--------|---|--------------------------------------|---|---|
| | T細胞/IL-2 (n=4) | T細胞/IL-15 (n=3) | B細胞 (B13-29-15) /IL-6 (n=5) | VSMC/FCS (n=3) |
| エベロリムス | 2.0±0.8 ^{ns} [1.1±1.0nM] | 2.0±1.6 ^{ns} [1.2±1.4nM] | 2.5±0.7 ^{**} [0.2~1.4nM] ^{b)} | 1.9±0.75 ^{ns} [0.9~3.6nM] ^{b)} |
| シロリムス | 1 [0.54±0.38nM] | 1 [0.47±0.25nM] | 1 [0.07~0.5nM] ^{b)} | 1 [0.4~3.5nM] ^{b)} |

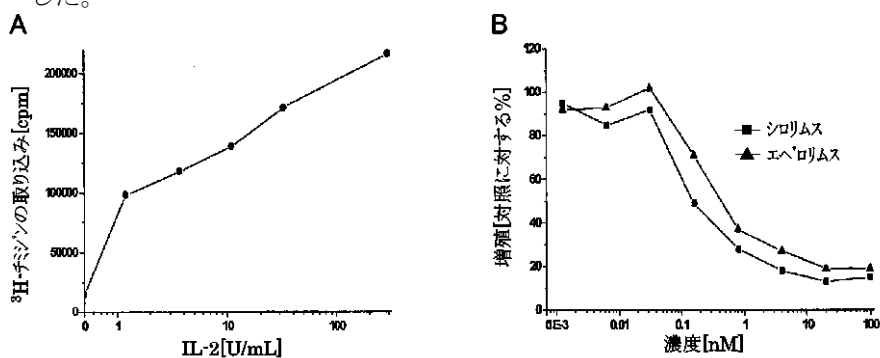
a) : エベロリムスのIC₅₀値/シロリムスのIC₅₀値の比。エベロリムスとシロリムスを並行して試験し、実験ごとに相対IC₅₀値を算出した。

表中の値は平均値±SDを表す (b) は絶対IC₅₀の範囲を表す)。

シロリムスとの比較に関する統計解析 (対応のある t 検定) : ns ; 有意差なし, ** ; p<0.05

1) IL-2 による細胞増殖抑制作用

エベロリムスは、IL-2 によって誘発される CD4 陽性 T 細胞の増殖を抑制した。

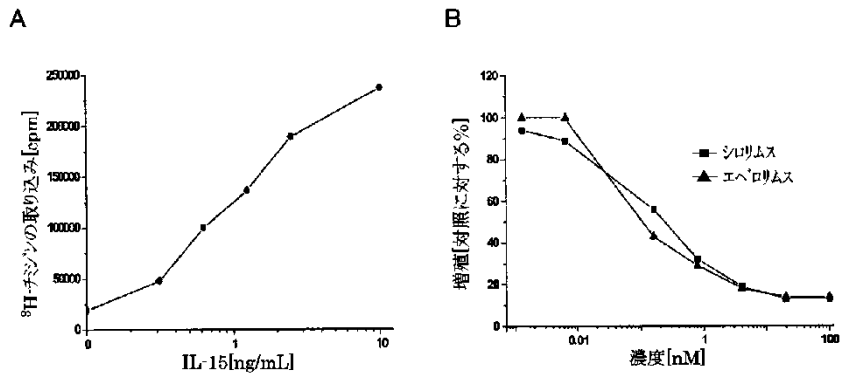


[試験方法] (A) 漸増濃度の IL-2 存在下でヒト CD4 陽性 T 細胞を 5 日間培養した。その後、³H-チミジンの存在下でさらに 16 時間培養したのち、³H-チミジンの取り込み量を測定することによって細胞増殖を測定した。

(B) 同じ標本に由来する CD4 陽性 T 細胞を 20 単位の IL-2 で刺激したのち、漸増濃度のエベロリムス又はシロリムスの存在下で培養して、(A) と同様に細胞増殖を評価した。CD4 陽性 T 細胞は、適切なモノクローナル抗体で被覆した磁性ビーズを用いて末梢血単核細胞の全集団から B 細胞、単球/マクロファージ及び NK 細胞を除外することによって調整した。実験結果は、阻害薬の非存在下で認められた最大増殖 (A) に対する割合 (%) として表す。

2) IL-15 による細胞増殖抑制作用

エベロリムスは、IL-15 で誘発したヒト CD4 陽性 T 細胞の増殖を抑制した。



〔試験方法〕 IL-2 の試験と同じ細胞標本に由来する CD4 陽性 T 細胞を使用した。

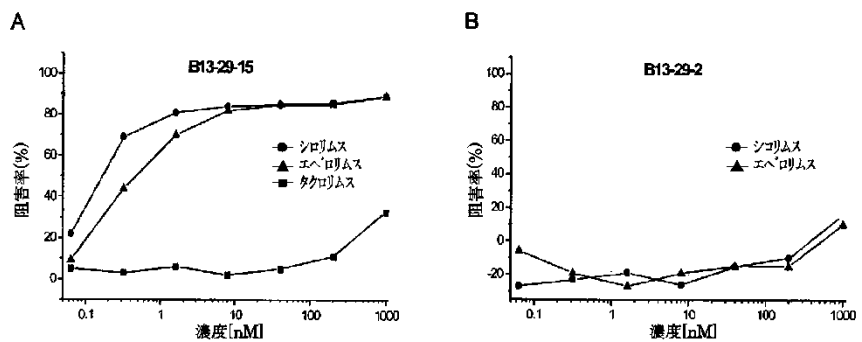
(A) CD4 陽性 T 細胞を漸増濃度の IL-15 で刺激して増殖を誘発し、³H-チミジンの取り込み量を測定することによって細胞増殖を測定した。

(B) 漸増濃度のエベロリムス又はシロリムスの存在下で、2ng/mL の IL-15 によって誘発される細胞増殖を (A) と同様に評価した。

実験結果は、阻害薬の非存在下で認められた最大増殖 (A) に対する割合 (%) として表す。

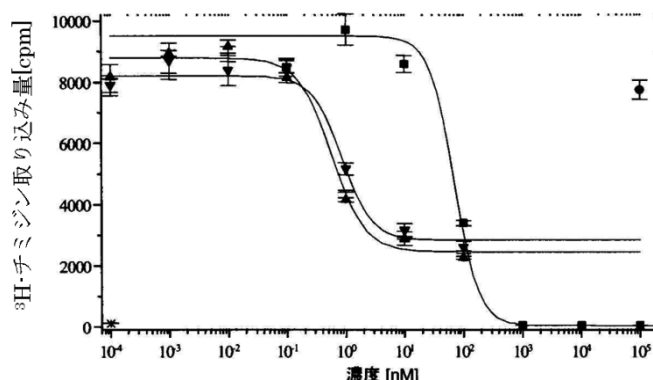
3) IL-6 によるマウス B 細胞ハイブリドーマ増殖抑制

エベロリムスは、IL-6 によって誘発されるマウス B 細胞ハイブリドーマ株の増殖を抑制した。



〔試験方法〕 B 細胞ハイブリドーマのシロリムス感受性サブクローン B13-29-15 (A) 及びシロリムス耐性サブクローン B13-29-2 (B) を漸増濃度のエベロリムス、シロリムス又はタクロリムスの存在下で培養した。培養 5 日目に ³H-チミジンを添加し、さらに 16 時間培養して、細胞増殖を反映する DNA への放射能取り込み量を測定した。実験結果は、阻害薬の非存在下で認められた対照培養の増殖に対する割合 (%) として表す。

- 4) FCS によって誘発される VSMC 増殖抑制作用
 エベロリムスは、ウシ胎児血清 (FCS) 中の増殖因子によって誘発される血管平滑筋細胞 (VSMC) の増殖を用量依存的に抑制した。



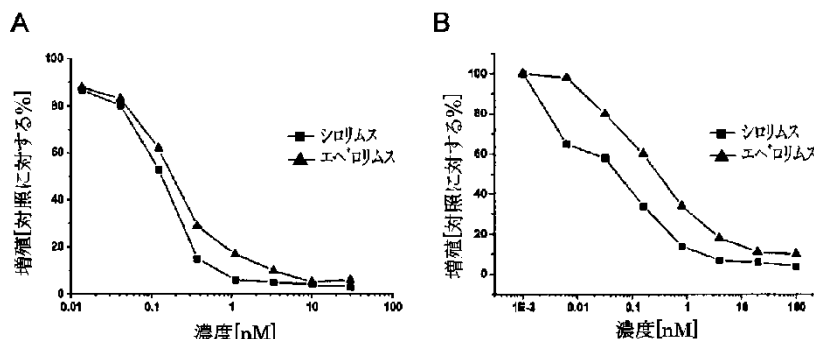
VSMC 増殖に対するエベロリムス (▼)、シロリムス (▲)、アドリアマイシン (対照、■) の抑制作用の用量-反応関係を示す。10%FCS 存在下 (●) 及び非存在下 (*) における ^3H -チミジンの取り込み量。

[試験方法] ウシ大動脈の中膜小片から VSMC を調製し、3 日間培養したのちに血清不含培地で 72 時間培養することによってこれらの細胞の増殖を停止させた。3 日後に 10%FCS、 ^3H -チミジン及び被験物質 (エベロリムス、シロリムス及びアドリアマイシン) を含む培地に置換したのち、さらに 24 時間インキュベートして ^3H -チミジンの取り込み量を測定した。結果は 3 試験の平均値 \pm SD。

2. *in vitro* 免疫抑制作用

(1) T 細胞に対する免疫抑制作用¹³⁾

エベロリムスは、マウス及びヒトの混合リンパ球反応 (MLR) を低濃度で阻害した。



[試験方法] BALB/c マウス及び CBA マウスから採取した同数の脾細胞の混合物 (A) 又は遺伝的に異なる健康成人 2 例から採取した末梢血単核細胞 (B) を用いて、漸増濃度のエベロリムス又はシロリムスの存在下で培養し、 ^3H -チミジンの取り込み量を測定することによって、MLR による細胞増殖を評価した。実験結果は、阻害薬の非存在下で認められた最大増殖に対する割合 (%) として表す。

(2) B細胞に対する免疫抑制作用¹⁴⁾

エベロリムスは、T細胞非依存性抗原（Trinitrophenyl-lipopolysaccharide；TNP-LPS，N-2,4-dinitrophenyl-β-Ala-Gly-Gly-AECM-Ficoll；DAGG-Ficoll）及びT細胞依存性抗原（ヒツジ赤血球；SRBC）で誘発したマウスB細胞の免疫応答を抑制した。

| 免疫抑制剤 | 相対IC ₅₀ ^{a)} [絶対IC ₅₀] | | |
|---------|---|--|---------------------------------------|
| | TNP-LPS (n=3) | DAGG-Ficoll (n=3) | SRBC (n=4) |
| エベロリムス | 4.9±1.8 ^{ns} [1.49±1.76nM] | 5.5±1.3 ^{**} [0.86±0.18nM] | 7.6±1.9 [*] [1.65±0.84nM] |
| シロリムス | 1 [0.37±0.50nM] | 1 [0.17±0.08nM] | 1 [0.23±0.12nM] |
| シクロスポリン | — [>3000nM] | — [7.1±3.5nM] | — [25.3±5.6nM] (n=3) |

a)：各実験では、シロリムスを標準物質として使用した。実験結果は、相対IC₅₀値（エベロリムスのIC₅₀値/シロリムスのIC₅₀値）として表し、表中の値は平均値±SDを表す。

シロリムスとの比較に関する統計解析（対応のあるt検定）：ns；有意差なし，*；p<0.05，**；p<0.01

〔試験方法〕C57Bl/6マウスの脾細胞培養液をT細胞非依存性抗原（TNP-LPS、DAGG-Ficoll）及びT細胞依存性抗原（SRBC）で刺激し、Jerneプラーク形成細胞（PFC）アッセイの変法を用いて、エベロリムス、シロリムス及びシクロスポリンの存在下又は非存在下におけるB細胞増殖抑制作用（IC₅₀値）を測定した。

3. *in vivo*免疫抑制作用

(1) 細胞性免疫反応に対する作用：局所性移植片対宿主反応に対する抑制作用¹⁰⁾

エベロリムスは、ラットの片側後足蹠に同種ドナー脾細胞を皮下注入して誘発した局所性移植片対宿主反応（膝窩リンパ節の腫脹）を抑制した。

| 免疫抑制剤 | 経口投与[mg/kg/日]における リンパ節腫大の阻害率 (%) | |
|--------|-------------------------------------|---------------------|
| | 1.0 | 3.0 |
| エベロリムス | 58±23 [*] | 77±9 ^{**} |
| シロリムス | 61±22 [*] | 66±11 ^{**} |

各群n=5（平均値±SD）

実験結果は、プラセボ及び薬剤投与群の左右のリンパ節重量の差から求めた阻害率(%)として表す。

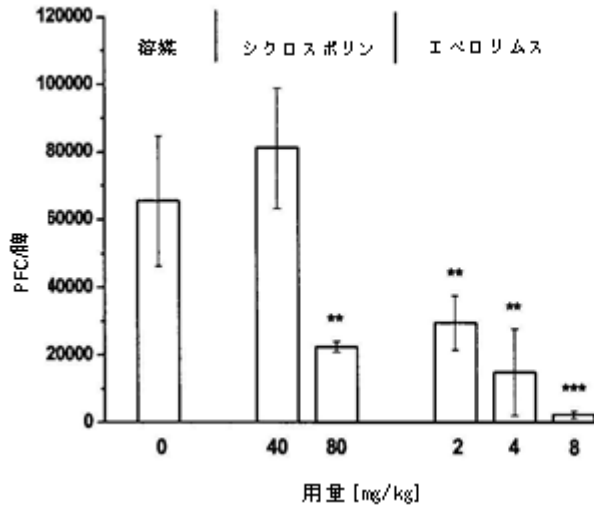
対照と比較した統計解析： *；p<0.01，**；p<0.001

〔試験方法〕Wistar/Fラットに由来する2×10⁷個の脾細胞を[Wistar/Fラットに由来する2×10⁷交雑第一代ラットの片側の後足蹠に皮下注入し、局所性移植片対宿主反応を誘発させた。エベロリムス又はシロリムス1.0及び3.0mg/kg/日を脾細胞注入日より4日間経口投与し、7日目に膝窩リンパ節を摘出して左右のリンパ節重量の差を測定し、プラセボ（対照）と比較した。

(2) 体液性免疫反応に対する抑制作用

1) 抗SRBC免疫応答に対する作用¹⁴⁾

マウスにSRBCを接種し、T細胞依存性B細胞免疫応答について検討した試験において、エベロリムスはSRBC特異的IgM（抗SRBC抗体）産生B細胞の増殖を用量依存的に抑制した。



各群 n=5 (平均値±SD)

対照と比較した統計解析 (一元配置 ANOVA) : ** ; p<0.01, *** ; p<0.001.

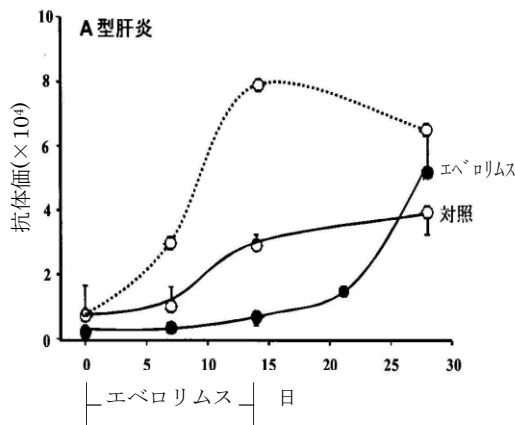
〔試験方法〕

各用量群 5 匹ずつの OF₁ マウスに 5×10⁷ 個のヒツジ赤血球 (SRBC) を接種し、シクロスポリン、エベロリムス又は溶媒のみを接種当日より 4 日間経口投与した。5 日目にマウスを屠殺し、Jerne のプラークアッセイ法を用いて、SRBC 特異的 IgM を産生する B 細胞 (プラーク形成細胞 ; PFC) の数を測定した。

2) 抗ウイルス性 B 細胞免疫応答に対する作用¹⁵⁾

カニクイザルに A 型及び B 型肝炎混合ワクチンを接種し、特異的抗ウイルス抗体の出現を 4 週間にわたって検討した試験において、エベロリムス投与期間中は抗体価の上昇が抑制され、エベロリムスを中止すると抗体価は急激に上昇した。

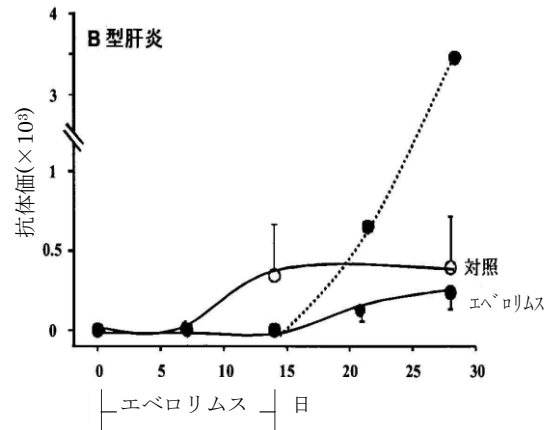
A 型肝炎抗原に対する抗体反応



白丸 : 対照、異常に高い抗体価を示した 1 匹の結果を除いた場合を実線 (抗体価の平均値±SD) で示し、この 1 匹の結果を含めた場合を点線 (抗体価の平均値) で示す。

黒丸 : エベロリムス群 (全 4 匹のデータの平均)。

B 型肝炎抗原に対する抗体反応



白丸 : 対照 (全 4 匹のデータの平均)

黒丸 : エベロリムス群、14 日目に以降に異常に高い抗体価を示した 1 匹の結果を除いた場合を実線 (抗体価の平均値±SD) で示し、この 1 匹の結果を含めた場合を点線 (抗体価の平均値) で示す。

〔試験方法〕 各群 4 匹のカニクザルに A 型及び B 型肝炎ワクチンを接種し、エベロリムス 1.5mg/kg/日を 2 週間経口投与して、抗肝炎抗体価を非投与群（対照）と比較した。

(3) 同所性同種腎移植モデルにおける作用

エベロリムスは、ラット及びカニクイザルの同所性同種腎移植モデルにおいて移植片の生着期間を延長した。

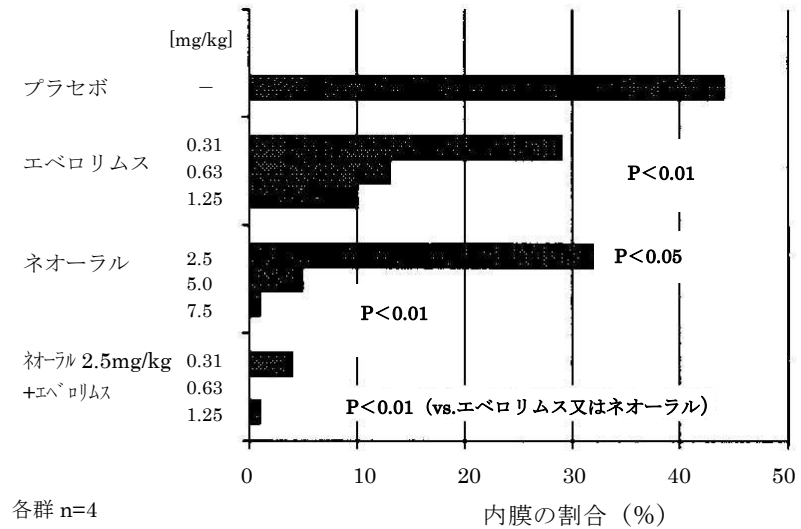
| 動物種 | 試験方法 | 投与量[mg/kg/日] | 試験結果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|----------------------|-----------------------------|--------|-----------------|------------------|--------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|-------|---------------|-----------------|---------------|------|------------|----|------|------------|----|------|-----------|---|
| ラット*10) | [プラセボを対照として、エベロリムスとシロリムスとの生存(生着)期間を比較] [Wistar/F×Fisher344]F ₁ ラットの腎臓をWistar/Fラットに移植し、7日目に対側腎を摘出した。 | エベロリムス又はシロリムス0.25、0.5、1.0を移植日～14日間経口投与 | 対照群では、7日目の時点で重度の細胞性拒絶反応の徴候が認められたのに対し、エベロリムス及びシロリムス0.25mg/kg投与群の多くは、拒絶反応の組織学的徴候が認められたものの重症度は対照群よりも低く、拒絶反応が認められなかった3例は長期生存が認められた。また、エベロリムス0.5mg/kg投与群は100日以上生存し、拒絶反応の徴候は認められなかった。シロリムスでも基本的に同様の結果が得られた。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">免疫抑制剤</th> <th colspan="3">投与量[mg/kg/日]ごとの生存期間(移植後の日数)</th> </tr> <tr> <th>0.25</th> <th>0.5</th> <th>1.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エベロリムス</td> <td>7～≥100 (n=9)</td> <td>≥100 (n=5)</td> <td>≥100 (n=3)</td> </tr> <tr> <td>シロリムス</td> <td>7～12 (n=7)</td> <td>7～≥100 (n=5)</td> <td>≥100 (n=3)</td> </tr> </tbody> </table> | 免疫抑制剤 | 投与量[mg/kg/日]ごとの生存期間(移植後の日数) | | | 0.25 | 0.5 | 1.0 | エベロリムス | 7～≥100 (n=9) | ≥100 (n=5) | ≥100 (n=3) | シロリムス | 7～12 (n=7) | 7～≥100 (n=5) | ≥100 (n=3) | | | | | | | | | |
| | | | 免疫抑制剤 | | 投与量[mg/kg/日]ごとの生存期間(移植後の日数) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.25 | 0.5 | 1.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エベロリムス | 7～≥100 (n=9) | ≥100 (n=5) | ≥100 (n=3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シロリムス | 7～12 (n=7) | 7～≥100 (n=5) | ≥100 (n=3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">免疫抑制剤</th> <th colspan="2">投与量[mg/kg/日]ごとの生存期間(移植後の日数)</th> </tr> <tr> <th>1.0</th> <th>2.5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エベロリムス</td> <td>20～≥78 (n=5)</td> <td>26～≥100 (n=5)</td> </tr> <tr> <td>シロリムス</td> <td>18～26 (n=3)</td> <td>35～≥83 (n=3)</td> </tr> </tbody> </table> | 免疫抑制剤 | 投与量[mg/kg/日]ごとの生存期間(移植後の日数) | | 1.0 | 2.5 | エベロリムス | 20～≥78 (n=5) | 26～≥100 (n=5) | シロリムス | 18～26 (n=3) | 35～≥83 (n=3) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 免疫抑制剤 | | 投与量[mg/kg/日]ごとの生存期間(移植後の日数) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1.0 | 2.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エベロリムス | 20～≥78 (n=5) | 26～≥100 (n=5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シロリムス | 18～26 (n=3) | 35～≥83 (n=3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット*10) | [プラセボを対照として、エベロリムスとシロリムスとの生存(生着)期間を比較] Brown Norway (BN) ラットの腎臓をLewisラットに移植し、7日目に対側腎を摘出した。 | エベロリムス又はシロリムス1.0及び2.5を移植日～14日間経口投与 | 対照群では、7日目の時点で重度の細胞性拒絶反応の徴候が認められたのに対し、エベロリムス2.5mg/kg投与群のほとんどで80日以上生存が認められ、1mg/kg投与群でも生着期間の延長が認められた。エベロリムス投与群とシロリムス投与群の生着期間は同様であった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">免疫抑制剤</th> <th colspan="2">投与量[mg/kg/日]ごとの生存期間(移植後の日数)</th> </tr> <tr> <th>1.0</th> <th>2.5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エベロリムス</td> <td>20～≥78 (n=5)</td> <td>26～≥100 (n=5)</td> </tr> <tr> <td>シロリムス</td> <td>18～26 (n=3)</td> <td>35～≥83 (n=3)</td> </tr> </tbody> </table> | 免疫抑制剤 | 投与量[mg/kg/日]ごとの生存期間(移植後の日数) | | 1.0 | 2.5 | エベロリムス | 20～≥78 (n=5) | 26～≥100 (n=5) | シロリムス | 18～26 (n=3) | 35～≥83 (n=3) | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 免疫抑制剤 | | 投与量[mg/kg/日]ごとの生存期間(移植後の日数) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.0 | 2.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エベロリムス | 20～≥78 (n=5) | 26～≥100 (n=5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シロリムス | 18～26 (n=3) | 35～≥83 (n=3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">免疫抑制剤 [mg/kg/日]</th> <th rowspan="2">拒絶反応が確認されるまでの生存期間[日]</th> <th rowspan="2">MST[日]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エベロリムス</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.75</td> <td>8～91(n=6)</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>28～85(n=6)</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>シロリムス</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.75</td> <td>5～103(n=7)</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>8～103(n=8)</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>4～8 (n=4)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> | 免疫抑制剤 [mg/kg/日] | 拒絶反応が確認されるまでの生存期間[日] | MST[日] | エベロリムス | | | 0.75 | 8～91(n=6) | 32 | 1.5 | 28～85(n=6) | 59 | シロリムス | | | 0.75 | 5～103(n=7) | 43 | 1.5 | 8～103(n=8) | 56 | プラセボ | 4～8 (n=4) | — | | | |
| 免疫抑制剤 [mg/kg/日] | | | | 拒絶反応が確認されるまでの生存期間[日] | MST[日] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | エベロリムス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.75 | 8～91(n=6) | 32 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.5 | 28～85(n=6) | 59 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シロリムス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.75 | 5～103(n=7) | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.5 | 8～103(n=8) | 56 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 4～8 (n=4) | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| カニクイザル ¹⁶⁾ | [プラセボを対照として、エベロリムスとシロリムスとの生存(生着)期間を比較] 両側腎を摘出したカニクイザルにMHC不適合ドナーの腎を移植した。 | エベロリムス又はシロリムス0.7及び1.5を全生存期間経口投与 | 対照群の生存期間は4～8日間であったが、エベロリムス0.75mg/kg投与群の生着期間中央値(MST)は32日、1.5mg/kg投与群は59日であり、エベロリムス投与により生着期間の延長が認められた。また、エベロリムスとシロリムスの作用は同等であった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | <table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤 [mg/kg/日]</th> <th>拒絶反応が確認されるまでの生存期間[日]</th> <th>MST[日]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エベロリムス</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.75</td> <td>8～91(n=6)</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>28～85(n=6)</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>シロリムス</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.75</td> <td>5～103(n=7)</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>8～103(n=8)</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>4～8 (n=4)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> | 免疫抑制剤 [mg/kg/日] | 拒絶反応が確認されるまでの生存期間[日] | MST[日] | エベロリムス | | | 0.75 | 8～91(n=6) | 32 | 1.5 | 28～85(n=6) | 59 | シロリムス | | | 0.75 | 5～103(n=7) | 43 | 1.5 | 8～103(n=8) | 56 | プラセボ | 4～8 (n=4) | — |
| | | | 免疫抑制剤 [mg/kg/日] | 拒絶反応が確認されるまでの生存期間[日] | MST[日] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エベロリムス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.75 | 8～91(n=6) | 32 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.5 | 28～85(n=6) | 59 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シロリムス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.75 | 5～103(n=7) | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.5 | 8～103(n=8) | 56 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 4～8 (n=4) | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤 [mg/kg/日]</th> <th>拒絶反応が確認されるまでの生存期間[日]</th> <th>MST[日]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エベロリムス</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.75</td> <td>8～91(n=6)</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>28～85(n=6)</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>シロリムス</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.75</td> <td>5～103(n=7)</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>8～103(n=8)</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>4～8 (n=4)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> | 免疫抑制剤 [mg/kg/日] | 拒絶反応が確認されるまでの生存期間[日] | MST[日] | エベロリムス | | | 0.75 | 8～91(n=6) | 32 | 1.5 | 28～85(n=6) | 59 | シロリムス | | | 0.75 | 5～103(n=7) | 43 | 1.5 | 8～103(n=8) | 56 | プラセボ | 4～8 (n=4) | — | | | |
| 免疫抑制剤 [mg/kg/日] | 拒絶反応が確認されるまでの生存期間[日] | MST[日] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エベロリムス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.75 | 8～91(n=6) | 32 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.5 | 28～85(n=6) | 59 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シロリムス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0.75 | 5～103(n=7) | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1.5 | 8～103(n=8) | 56 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ | 4～8 (n=4) | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*：ラットの同種腎移植モデルにおける無処置のレシピエントは、通常10～11日目までに腎不全により死亡する。

4. 慢性拒絶反応抑制作用

(1) 同種大動脈移植モデルにおける作用¹⁷⁾

慢性拒絶反応モデルと考えられているラットの同種大動脈移植モデルにおいて、エベロリムスは移植血管の新生内膜肥厚を用量依存的に抑制した。



〔試験方法〕 DA ラットの大動脈の一部を Lewis ラットの大動脈に中間挿入移植して 8 週後の内膜を測定した。実験の全期間を通して、レシピエントにプラセボ、エベロリムス、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（ネオオーラル）又はネオオーラル+エベロリムスを連日経口投与した。
内膜の割合 (%) : 内膜と中膜を足した膜厚に対する内膜厚の割合。

| 免疫抑制剤 [mg/kg/日] | レシピエントの大動脈 | 大動脈移植片 | | | | | |
|-----------------|------------|-------------|-------------|--------------|-----------|-------------|-----------|
| | | 中膜 [μm] | 中膜+内膜 [μm] | 中膜 [μm] | 内膜 [μm] | 中膜の割合 (%) | 内膜の割合 (%) |
| プラセボ | | 98±15 | 135±37 | 73±15 | 63±30 | 56±12 | 44±12 |
| エベロリムス | 0.31 | 94±18 | 127±61 | 79±9 | 48±62 | 71±22** | 29±22** |
| | 0.63 | 101±14 | 94±17** | 81±11** | 13±3** | 87±12** | 13±12** |
| | 1.25 | 108±20 | 96±21** | 85±15** | 11±11** | 90±9** | 10±9** |
| ネオオーラル | 2.5 | 100±22 | 143±49 | 90±13** | 53±47 | 68±19* | 32±19* |
| | 5.0 | 95±17 | 99±23** | 93±20** | 6±9** | 95±8** | 5±8** |
| | 7.5 | 81±18** | 94±18** | 94±18** | 1±2** | 99±3** | 1±3** |
| エベロリムス + ネオオーラル | 0.31 | 92±19 | 98±22**,N,r | 93±17**,R | 5±9**,N,R | 96±7**,N,R | 4±7**,N,R |
| | 2.5 | | | | | | |
| エベロリムス + ネオオーラル | 0.63 | 85±16**,n,R | 101±14**,N | 101±14**,N,R | 0±1**,N,R | 100±1**,N,R | 0±1**,N,R |
| | 2.5 | | | | | | |
| エベロリムス + ネオオーラル | 1.25 | 102±21 | 89±14**,N | 88±13** | 1±3**,N,R | 99±3**,N,R | 1±3**,N,R |
| | 2.5 | | | | | | |

データは各群4匹の平均値±SDを表す。統計学的有意性 (Mann-Whitney U検定) : * ; p<0.05, ** ; p<0.01 (プラセボ投与対照との比較), r ; p<0.05, R ; p<0.01 (同用量のエベロリムス単独投与群との比較), n ; p<0.05, N ; p<0.01 (同用量のネオオーラル単独群との比較)。

(2) 同系大動脈移植モデルにおける作用¹⁸⁾

低温虚血によって移植血管に内膜肥厚を誘発した Lewis ラットの同系大動脈移植モデルにおいて、エベロリムスは同種大動脈移植モデルと同様に移植血管の新生内膜肥厚を用量依存的に抑制した。一方、シクロスポリンは抑制作用を示さなかった。

5. シクロスポリンとの相乗効果

(1) MLR 阻害の相乗効果 (*in vitro*)¹⁹⁾

エベロリムス又はシクロスポリンのいずれかの存在下、また両薬剤を種々の比率で配合した溶液の存在下においてマウス MLR を実施し、isobologram で解析したところ、エベロリムスとシクロスポリンは相乗的に MLR を阻害することが示された。

(2) 臓器移植モデルにおける相乗効果

1) 異所性同種心移植モデルにおける相乗効果¹⁹⁾

DA ラットの心臓を Lewis ラットの腹部に移植（異所性有血管同種移植）し、エベロリムス単独投与群及びエベロリムスとシクロスポリン併用群の生着期間を比較した。エベロリムス単独投与では、最大 5mg/kg/日を投与しても移植心の長期生着（100 日以上）は認められなかったが、エベロリムスとシクロスポリンの低用量（それぞれの単独投与では無効な用量）を併用すると、移植心の長期生着が認められ、エベロリムスとシクロスポリンの強力な相乗作用が示された。

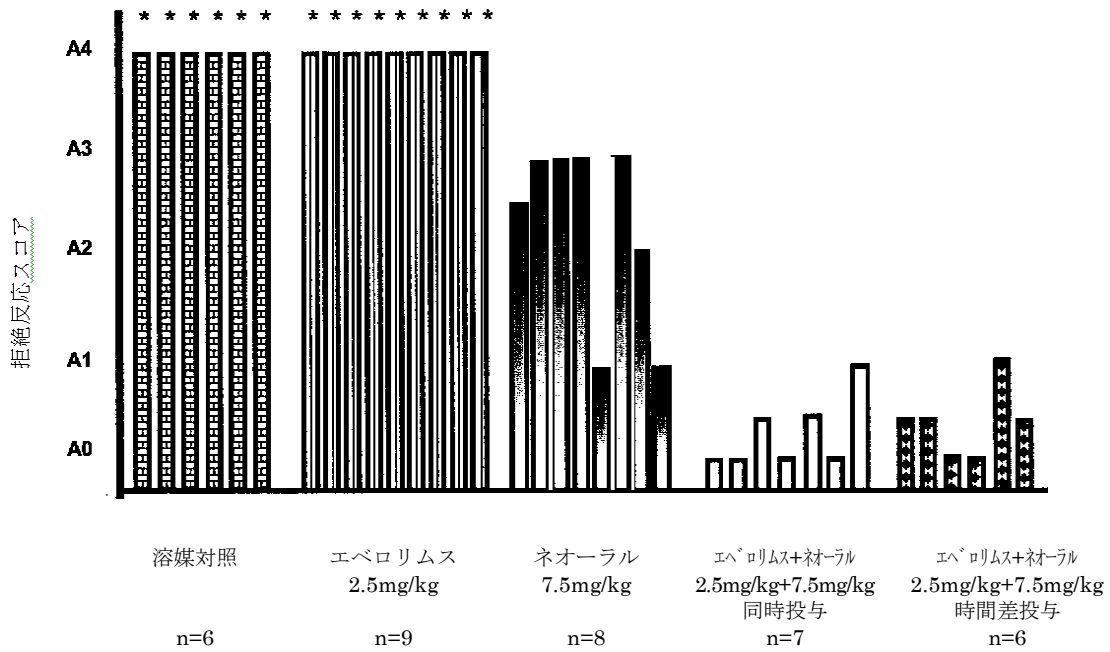
| 投与量[mg/kg/日] | | 移植心の生着期間 [移植後の日数] | 拒絶反応の重症度 [組織学的重症度 ^{a)}] |
|------------------|---------|----------------------|--------------------------------------|
| エベロリムス | シクロスポリン | | |
| — | 2.5 | 10~14 (n=3) | Severe |
| | 5.0 | ≥100 (n=3) | Slight |
| 1.0 | — | 12~14 (n=3) | Svere |
| 2.5 | | 16~≥28 (n=6) | Moderate |
| 5.0 | | 22~33 (n=2) | Moderate |
| エベロリムスとシクロスポリン併用 | | | |
| 0.5 | 1.0 | 18~19 (n=3) | Moderate |
| 1.0 | 1.0 | 18~≥105 (n=5) | Slight-moderate |
| 2.0 | 1.0 | ≥91~≥92 (n=3) | Marginal |
| 1.0 | 2.0 | ≥78~≥106 (n=3) | No rejection |
| 2.0 | 2.0 | ≥66~≥106 (n=3) | No rejection |

^{a)} : 拒絶反応の組織学的重症度

Absent or Marginal
Slight
Moderate
Severe cellular rejection

2) ラット同所性同種片肺移植モデルにおける相乗効果²⁰⁾

Brown Norway ラットの左肺を肺切除 Lewis ラットに移植し、エベロリムス又はシクロスポリン単独、エベロリムスとシクロスポリン（併用）を 21 日間経口投与し、急性拒絶反応について組織学的に評価したところ、エベロリムス単独投与群では拒絶反応の抑制効果は認められず、全てのレシピエントに重度の拒絶反応が認められ、シクロスポリン単独投与群では中等度の効果が認められた。一方、エベロリムスとシクロスポリン併用投与群においては拒絶反応の発現はほとんど認められなかったことから、併用による相乗効果が示された。エベロリムス投与 6 時間後にシクロスポリンを投与した時間差投与群では、同時併用投与群よりも体重低下が有意に抑制され、忍容性が改善された。



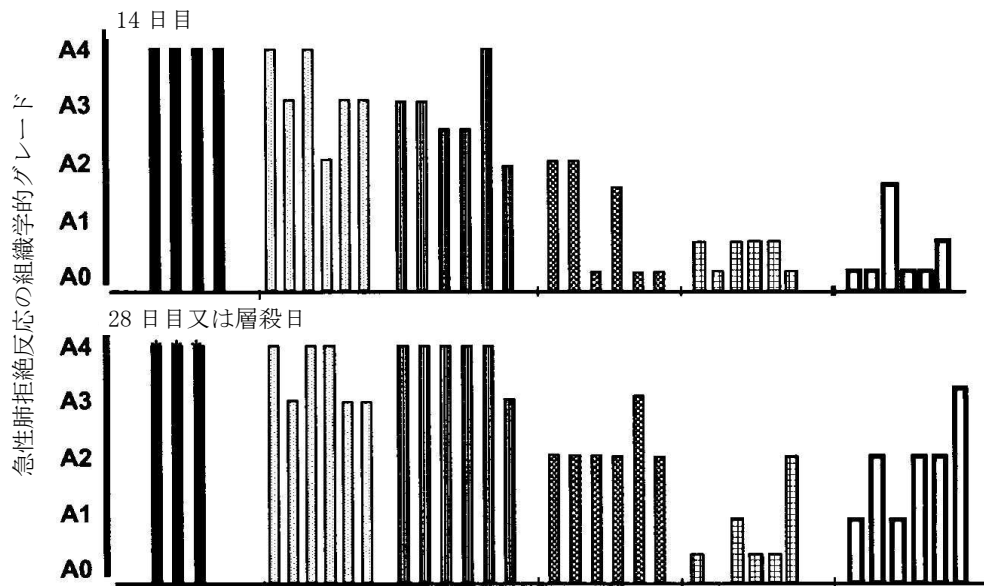
21 日目に認められた各ラットの急性拒絶反応の組織学的グレードを示す。

* : 出血性梗塞

急性拒絶反応スコアは、国際心肺移植学会の分類基準に基づく Kruskal Wallis 一元配置 ANOVA : エベロリムスとネオオーラル+エベロリムス (同時投与) の比較 ; $p < 0.001$ 、エベロリムスとネオオーラル +エベロリムス (時間差投与) の比較 ; $p < 0.002$ 。他の比較はいずれも有意ではなかった。

国際心肺移植学会の急性拒絶反応スコア分類基準
 A0=拒絶反応なし A3=中等度の拒絶反応
 A1=軽微な拒絶反応 A4=重度の拒絶反応
 A2=軽度の拒絶反応

- 3) カニクイザル同所性同種片肺移植モデルにおける相乗効果²¹⁾
 カニクイザルにおいて MHC 不適合の片肺移植を実施し、エベロリムス又はシクロスポリン単独、エベロリムスとシクロスポリン (併用) を 28 日間経口投与し、急性拒絶反応について組織学的に評価したところ、両薬剤の単独投与では拒絶反応の抑制効果は認められず、移植後 28 日目までに多くのサルが中等度～重度の拒絶反応を示した。一方、併用投与した場合には、急性拒絶反応は軽微～軽度となり、有効性が改善された。有効性に加え忍容性を考慮するとトラフ濃度調節同時投与 (エベロリムスのトラフ濃度を 20~40ng/mL 及びシクロスポリンのトラフ濃度を 100~200ng/mL に維持) が最も優れた投与方法であった。



| | 対照 | シクロスポリン ^{High} | エベロリムス ^{High} | シクロスポリン ^{High} エベロリムス ^{Low} | シクロスポリン ^{Low} エベロリムス ^{High} | シクロスポリン ^{Trough} エベロリムス ^{Trough} |
|---|-----------------|-------------------------|------------------------|--|--|---|
| 免疫抑制剤 | n=4 | n=6 | n=6 | n=6 | n=6 | n=6 |
| 血中トラフ濃度 平均値±SD (0~28日) [ng/mL] | エベロ リムス - | シクロス ポリン 292±17 | エベロリムス 15±2 | シクロスポリン ^{High} エベロリムス ^{Low} 23±2 | シクロスポリン ^{Low} エベロリムス ^{High} 38±3 | シクロスポリン ^{Trough} エベロリムス ^{Trough} 38±3 |

14及び28日目（又は屠殺時）に認められた各サルと同種移植肺急性拒絶反応の組織学的グレードを示す。

急性拒絶反応スコアは、国際心肺移植学会の分類基準に基づく。

<ネオーラル、エベロリムス又はネオーラル+エベロリムスの用量（対照は非投与）>

シクロスポリン^{High}；ネオーラル150mg/kg/日を7日間投与したのち、100mg/kg/日を投与

シクロスポリン^{Low}；ネオーラル50mg/kg/日

エベロリムス^{High}；エベロリムス1.5mg/kg/日

エベロリムス^{Low}；エベロリムス0.3mg/kg/日

シクロスポリン^{Trough}/エベロリムス^{Trough}；エベロリムスのトラフ濃度を20~40ng/mL、シクロスポリンのトラフ濃度を100~200ng/mLに調節。

国際心肺移植学会の急性拒絶反応スコア分類基準

A0=拒絶反応なし A3=中等度の拒絶反応

A1=軽微な拒絶反応 A4=重度の拒絶反応

A2=軽度の拒絶反応

(3) 作用発現時間・持続時間

6. 再発狭窄抑制作用 (*in vivo*)^{22~25)}

ラット頸動脈バルーン障害モデル、ブタ経皮的冠動脈形成術（PTCA）モデル、ウサギ両側腸骨動脈ステントモデルを用いた試験において、エベロリムスの経口投与により新生内膜形成が抑制された。

作用発現時間；該当資料なし
持続時間；該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

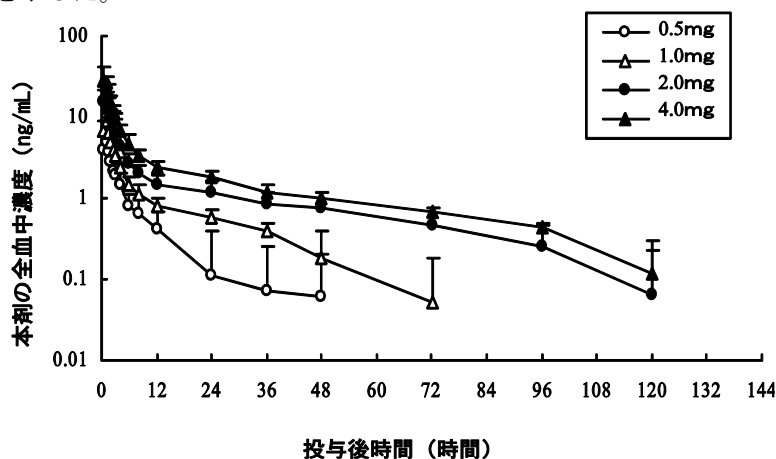
曝露量と有効性、及び曝露量と安全性の関連についての解析から、本剤の血中トラフ濃度 (C₀) が 3ng/mL 以上の患者では、3ng/mL 未満の患者に比べて急性拒絶反応の発現率が低いことが認められている。また、推奨される治療濃度の上限は 8ng/mL である。
12ng/mL を超える濃度での有効性及び安全性の検討は実施されていない。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 血中濃度

(1) 単回経口投与 (日本人データ、LC/MS 法、A1101 試験)²⁶⁾

健康成人 24 例に本剤 0.5~4mg を単独で単回経口投与したとき、全血中濃度は投与後約 1 時間で最高濃度に達した。消失半減期は、低用量 (0.5mg 及び 1mg) では消失相の濃度データ (定量限界以上の値) が少なかったため算出できなかったが、2mg 投与群では 38.5±5.8 時間、4mg 投与群では 34.9±2.7 時間であり、ほぼ同じ値を示した。薬物動態パラメータは下記に示すとおりであり、投与量と C_{max} 及び AUC の関係は線形性を示した。



| 本剤の薬物動態パラメータ | 本剤の投与量 | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0.5mg | 1mg | 2mg | 4mg |
| T _{max} (hr) | 0.8 (0.5~1.0) | 1.0 (0.5~1.0) | 1.0 (0.5~1.0) | 0.8 (0.5~1.5) |
| C _{max} (ng/mL) | 5.2±1.6 | 9.3±2.0 | 18.3±4.8 | 33.2±6.9 |
| C _{max} /Dose (ng/mL/mg) | 10.3±3.3 | 9.3±2.0 | 9.2±2.4 | 8.3±1.7 |
| AUC _{0-t} (ng·hr/mL) | 20±14 | 47±17 | 117±49 | 186±33 |
| AUC _{0-t} /Dose (ng·hr/mL/mg) | 40±27 | 47±17 | 59±24 | 47±8 |

[本剤の承認された1日用量は「V-3.用法及び用量」(1) 参照]

ノンコンパートメント解析

(T_{max}は中央値 (範囲)、他は平均値±SD)

(2) 反復経口投与 (外国人データ、ELISA 法)^{27), 29), 30)}

心および腎移植患者に本剤をシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤とともに1日2回投与した場合の薬物動態は、4日目までに定常状態に到達し、血中濃度の蓄積比は初回投与後の曝露量の2~3倍であり、T_{max}は投与1~2時間後に得られた。なお、心移植患者に本剤0.75mg及び1.5mgを投与した時の投与2、3及び6ヵ月目の本剤の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりであった。観察期間を通して、C_{max}^{ss}はそれぞれの投与量で約10ng/mL及び約20ng/mL、AUC_τ^{ss}は約80ng·hr/mL及び約160ng·hr/mL、PTF (ピーク-トラフ濃度変動)は約80%と安定していた。

| 本剤の薬物動態 パラメータ | 本剤0.75mg/回、1日2回投与 | | | 本剤1.5mg/回、1日2回投与 | | |
|---|-------------------|---------|----------|------------------|----------|-----------|
| | 2ヵ月目 | 3ヵ月目 | 6ヵ月目 | 2ヵ月目 | 3ヵ月目 | 6ヵ月目 |
| 例数 | 22 | 23 | 20 | 20 | 20 | 14 |
| C _{min} ^{ss} (ng/mL) | 4.7±2.6 | 4.9±3.0 | 4.5±2.4 | 10.0±4.3 | 10.2±5.2 | 9.8±5.6 |
| T _{max} (hr) | 2 (1~5) | 2 (1~5) | 2 (1~5) | 2 (1~5) | 2 (0~5) | 2 (1~5) |
| C _{max} ^{ss} (ng/mL) | 10.2±3.8 | 9.9±4.3 | 10.5±4.8 | 19.9±8.6 | 18.6±6.8 | 21.8±12.4 |
| AUC _τ ^{ss} (ng·hr/mL) | 79±30 | 82±43 | 80±39 | 159±63 | 158±60 | 164±87 |
| C _{avg} ^{ss} (ng/mL) | 6.6±2.5 | 6.9±3.6 | 6.7±3.3 | 13.3±5.3 | 13.1±5.0 | 13.7±7.2 |
| PTF (%) | 89±36 | 77±40 | 96±67 | 77±35 | 70±40 | 85±32 |

(T_{max}は中央値(範囲)、他は平均値±SD)

(3) 反復経口投与(日本人データ、LC/MS/MS法)³⁾

- 1) 新規腎移植患者にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤(CsA)とともに本剤1.5mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度(C₀)を3~8ng/mLに維持するように投与量を調節したときの血中トラフ濃度は以下のとおりであった。

| 評価時点(移植後) | 本剤の血中トラフ濃度 平均値±標準偏差 |
|-----------|------------------------|
| 3日 | 3.442±1.2880 (n=60) |
| 7日 | 4.711±1.4692 (n=60) |
| 14日 | 5.113±1.2745 (n=57) |
| 1ヵ月 | 5.155±1.3885 (n=57) |
| 2ヵ月 | 5.450±1.8292 (n=57) |
| 3ヵ月 | 5.349±1.4998 (n=55) |
| 4ヵ月 | 5.380±1.2988 (n=55) |
| 6ヵ月 | 5.497±1.5206 (n=55) |
| 7ヵ月 | 5.295±1.7832 (n=55) |
| 9ヵ月 | 4.897±1.1407 (n=54) |
| 12ヵ月 | 5.050±1.3027 (n=53) |

- 2) 新規腎移植患者にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤とともに本剤1.5mg/日を開始用量として1日2回投与した時の投与1ヵ月目の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりで、C_{max}は約14ng/mL、AUC_τ^{ss}は約90ng·hr/mL、またPTF(ピーク-トラフ濃度変動)は約120%であった。

| 本剤の薬物動態 パラメータ | 本剤0.75mg/回、1日2回投与 1ヵ月目 |
|---|---------------------------|
| 例数 | 11 |
| C _{min} ^{ss} (ng/mL) | 4.31±1.25 |
| T _{max} (hr) | 2 (1~2) |
| C _{max} ^{ss} (ng/mL) | 13.5±3.5 |
| AUC _τ ^{ss} (ng·hr/mL) | 90.7±17.7 |
| C _{avg} ^{ss} (ng/mL) | 7.56±1.47 |
| PTF (%) | 123±32 |

(T_{max}は中央値(範囲)、他は平均値 中央値)

(4) 反復経口投与（日本人及び外国人のデータ、LC/MS/MS法）⁵⁷⁾

1) 新規肝移植患者にタクロリムスとともに移植後約 4 週から本剤 2mg/日を開始用量として 1 日 2 回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C₀) を 3~8ng/mL に維持するように投与量を調節したときの血中トラフ濃度は以下のとおりであった。

| 評価時点（移植後） | 本剤の血中トラフ濃度 平均値±標準偏差 |
|-----------|------------------------|
| 5週 | 4.2±2.20 (n=121) |
| 6週 | 4.2±1.94 (n=132) |
| 2ヵ月 | 4.6±1.86 (n=132) |
| 3ヵ月 | 4.9±2.10 (n=134) |
| 4ヵ月 | 5.1±2.46 (n=131) |
| 6ヵ月 | 5.0±2.13 (n=124) |
| 9ヵ月 | 5.0±2.18 (n=121) |
| 12ヵ月 | 5.1±2.12 (n=118) |

2) 新規生体肝移植患者（日本人 8 例、外国人 1 例）にタクロリムスとともに本剤 2mg/日を開始用量として 1 日 2 回投与した時の移植 6 ヶ月後の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりで、C_{max} は約 15ng/mL、AUC_τ は約 100ng・hr/mL、また PTF（ピーク-トラフ濃度変動）は約 110%であった。

| 本剤の薬物動態 パラメータ | 本剤1.0mg/回、1日2回投与 6ヵ月目 |
|---|--------------------------|
| 例数 | 9 |
| C _{min} ^{ss} (ng/mL) | 6.30±1.98 |
| T _{max} (hr) | 1 (1~8) |
| C _{max} ^{ss} (ng/mL) | 15.2±4.11 |
| AUC _τ ^{ss} (ng・hr/mL) | 101±18.9 |
| C _{avg} ^{ss} (ng/mL) | 8.42±1.58 |
| PTF (%) | 111±47.2 |

(T_{max}は中央値（範囲）、他は平均値±SD)

単回及び反復経口投与時の血中濃度は ELISA 法あるいは LC/MS (LC/MS/MS) 法にて測定した。なお、3~32ng/mL の濃度範囲では、両測定法で測定した血中濃度はほぼ同等であった。

2. 曝露量と急性拒絶反応、有害事象発現率との関係

(1) 心移植（外国人データ）²⁷⁾

新規心移植患者を対象に本剤を 1.5mg/日（209 例）あるいは 3mg/日（211 例）で 1 日 2 回投与したときの移植後 6 ヶ月間の本剤の平均血中トラフ濃度 (C₀) は、生検で確認された急性拒絶反応及び血小板減少の発現率に関連していた。

| 本剤の平均血中 トラフ濃度 (C ₀) (ng/mL) | ≤3.5 | 3.6~ 5.3 | 5.4~ 7.3 | 7.4~ 10.2 | 10.3~ 21.8 |
|---|------|-------------|-------------|--------------|---------------|
| 急性拒絶反応抑制率 | 65% | 69% | 80% | 85% | 85% |
| 血小板減少 (<75,000/mm ³) | 5% | 5% | 6% | 8% | 9% |

(2) 腎移植

1) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係（日本人のデータ）³⁾
 新規腎移植患者（60 例）を対象に、本剤 1.5mg/日を開始用量として 1 日 2 回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C₀) を 3~8ng/mL に維持するように投与量を調節した。移植後 12 ヶ月間本剤を投与したときの投与量（中央値）は 1.48~1.50mg/日の範囲で推移し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C₀) は、ほとんど 3~8ng/mL にコントロールされた。平均血中トラフ濃度と治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白/クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に明確な関連性は認められていない。

- 2) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係 (外国人のデータ) ⁴⁾
 新規腎移植患者を対象に本剤を開始用量 1.5mg/日 (目標血中トラフ濃度 3~8ng/mL、277 例) あるいは 3mg/日 (目標血中トラフ濃度 6~12ng/mL、279 例) で 1 日 2 回投与したときの移植後 12 ヶ月間の本剤の平均血中トラフ濃度 (C0) は、治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白/クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に関連していた。

| 本剤の平均血中トラフ濃度 (ng/mL) | 本剤1.5mg/日群及び3mg/日群の併合解析結果 | | | | |
|---------------------------------|---------------------------|-----|-----|------|-----|
| | <3 | 3~6 | 6~8 | 8~12 | ≥12 |
| 治療を要した急性拒絶反応抑制率 (n=547) | 64% | 86% | 85% | 86% | 91% |
| 尿蛋白/クレアチニン比 (>300mg/g) (n=480) | 73% | 48% | 56% | 59% | 92% |
| 高コレステロール血症 (>6.2mmol/L) (n=544) | 77% | 64% | 64% | 77% | 84% |
| 創傷治癒不良 (n=529) | 57% | 28% | 28% | 38% | 64% |
| 移植後糖尿病 (n=543) | 0% | 7% | 11% | 13% | 20% |

(3) 肝移植

- 1) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係 (日本人及び外国人のデータ) ¹⁰⁾
 生体肝移植患者 (142 例) を対象に、本剤 2mg/日を開始用量として 1 日 2 回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C0) を 3~8ng/mL に維持するように投与量を調節した。移植後 12 ヶ月間本剤を投与したときの投与量 (中央値) は 2.00~2.50mg/日の範囲で推移し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C0) は、ほとんど 3~8ng/mL にコントロールされた。平均血中トラフ濃度と治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白/クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に明確な関連性は認められていない。
- 2) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係 (外国人のデータ) ²⁾
 脳死肝移植患者 (245 例) を対象に本剤を 2mg/日で 1 日 2 回投与開始し、本剤の平均血中トラフ濃度 (C0) を 3~8ng/mL に維持するように投与量を調節したときの移植後 12 ヶ月間の本剤の平均血中トラフ濃度 (C0) は、ほとんどは 3~8ng/mL にコントロールされており、治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白/クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に関連性は認められていない。

(3) 中毒域

該当資料なし

参考：腎移植 (外国人データ) ²⁸⁾

新規腎移植患者 54 例を対象に、本剤 0.25~25mg を単回経口投与した試験では、忍容性は概ね良好であったことが認められた。なお、25mg 群の 1 例に白血球減少、血小板減少及び咽頭炎が報告されており、高用量 (15 及び 25mg) では血小板数がわずかに低下したことが認められた。

(4) 食事・併用薬の影響

1. 食事の影響 (外国人データ、LC/MS 法)³¹⁾

健康成人 24 例に本剤 2mg を高脂肪食 (脂肪量 44.5g) 摂取後に単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC は、空腹時投与と比べそれぞれ 60% 及び 16% 低下した。

この結果から、バラツキを最小限に抑えるため、本剤の服用は食後または空腹時のいずれか一定の条件下で行う必要がある。

| 食事条件 | 空腹時 | 高脂肪食摂取後 |
|--------------------------|---------------|---------------|
| T _{max} (hr) | 0.5 (0.5~2.0) | 2.0 (0.5~6.0) |
| C _{max} (ng/mL) | 17.9±5.9 | 7.1±2.0 |
| AUC (ng·hr/mL) | 122±52 | 97±19 |
| T _{1/2} (hr) | 31.5±6.4 | 30.5±4.9 |

T_{max}は中央値 (範囲) を示し、その他のパラメータは平均値±SDを表す。

2. 併用薬の影響

(1) シクロスポリン

1) 健康成人 12 例を対象として、本剤 2mg とシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤 (CsA) 175mg を単回併用投与したところ、単独投与時に比べて本剤の AUC は 168% (46%~365%)、C_{max} は 82% (25%~158%) 増加したことが認められた。³⁵⁾

| 本剤の薬物動態パラメータ | 本剤単独 | CsA 併用 |
|--------------------------|---------------|---------------|
| T _{max} (hr) | 1.0 (0.5~1.0) | 1.0 (0.6~2.5) |
| C _{max} (ng/mL) | 11.6±3.3 | 20.5±3.5 |
| AUC (ng·hr/mL) | 74±26 | 193±47 |
| T _{1/2} (hr) | 25.2±8.2 | 29.0±4.6 |

(T_{max}は中央値 (範囲)、他は平均値±SD) (LC/MS 法)

2) シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤の安定した用量 (150~300ng/mL の目標トラフ濃度を維持する用量) の投与を受けている維持期腎移植患者 24 例を対象に、プラセボ、本剤 0.75mg、2.5mg 又は 7.5mg を 1 日 1 回 28 日間併用投与したとき、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤併用の大きな影響はみられなかった。³⁶⁾

| シクロスポリンの薬物動態パラメータ | 投与1日目 | 投与28日目 | 比 | 投与1日目 | 投与28日目 | 比 |
|--|--------------|--------------|------|--------------|--------------|------|
| | CsA単独 | プラセボ併用 | | CsA単独 | 本剤0.75 mg併用 | |
| T _{max} ^{ss} (hr) | 1.3(1.0~1.5) | 1.5(1.0~1.6) | — | 1.5(1.0~3.7) | 1.5(1.0~1.6) | — |
| C _{min} ^{ss} (ng/mL) | 119±48 | 119±27 | 1.08 | 126±55 | 118±41 | 1.02 |
| C _{max} ^{ss} (ng/mL) | 1,162±339 | 1,293±317 | 1.17 | 949±201 | 1,210±186 | 1.31 |
| C _{avg} ^{ss} (ng/mL) | 326±88 | 375±63 | 1.20 | 310±58 | 368±72 | 1.19 |
| AUC ^{ss} (ng·hr/mL) | 3,908±1,060 | 4,496±752 | 1.20 | 3,716±691 | 4,419±861 | 1.19 |
| PTF (%) | 324±54 | 310±43 | 0.99 | 280±112 | 301±39 | 1.21 |
| シクロスポリンの薬物動態パラメータ | 投与1日目 | 投与28日目 | 比 | 投与1日目 | 投与28日目 | 比 |
| | CsA単独 | 本剤2.5 mg併用 | | CsA単独 | 本剤7.5 mg併用 | |
| T _{max} ^{ss} (hr) | 1.5(1.1~1.5) | 1.5(1.0~3.1) | — | 1.5(1.0~1.5) | 1.5(1.0~2.0) | — |
| C _{min} ^{ss} (ng/mL) | 141±40 | 187±21 | 1.40 | 145±30 | 167±68 | 1.12 |
| C _{max} ^{ss} (ng/mL) | 1,227±180 | 1,705±260 | 1.41 | 1,274±475 | 1,528±309 | 1.28 |
| C _{avg} ^{ss} (ng/mL) | 399±60 | 496±55 | 1.26 | 393±89 | 453±118 | 1.17 |
| AUC ^{ss} (ng·hr/mL) | 4,783±723 | 5,946±660 | 1.26 | 4,715±1,063 | 5,437±1,420 | 1.17 |
| PTF (%) | 275±41 | 305±26 | 1.12 | 280±85 | 312±90 | 1.16 |

[本剤の承認された1日用量は「V-3.用法及び用量」(1) 参照]

(T_{max}は中央値 (範囲)、他は平均値 ± SD)

※比は投与1日目 (CsA単独) に対する投与28日目 (本剤併用) の比を示す。

以上より、本剤とシクロスポリンの併用免疫抑制療法からシクロスポリンを除く場合には、本剤の曝露量は 1/2~1/3 に減少するおそれがある。よって、シクロスポリンの用量を変更する場合には、本剤の用量調節が必要であると考えられる (「VIII-5.重要な基本的注意とその理由」 8.5 参照)。

- (2) HMG-CoA 還元酵素阻害剤（高脂血症用剤）³⁷⁾
健康成人を対象に本剤 2mg とアトルバスタチン 20mg 又は本剤 2mg とプラバスタチン 20mg を単回併用投与したとき（各 12 例）、本剤及びこれらの薬剤の薬物動態に臨床的に重要な影響は認められなかった。
- (3) タクロリムス³⁸⁾
維持期腎移植患者 8 例を対象とし、本剤 3mg/日と標準量のタクロリムス（投与初日～10 日目）あるいは減量したタクロリムス（投与 11 日目～3 ヶ月；11 日目より半量投与）を併用投与したとき、本剤の併用前と併用後でタクロリムスの薬物動態に変化はなかった。また、減量したタクロリムスと併用したときの本剤の薬物動態は、標準量のタクロリムスと併用したときとほぼ同様であった。これらの結果より、本剤はタクロリムスの薬物動態にほとんど影響せず、またタクロリムスの減量は本剤の薬物動態に大きく影響しないと考えられた。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法 該当資料なし
- (2) 吸収速度定数 該当資料なし
- (3) 消失速度定数
健康成人 6 例に本剤 2mg を単回経口投与（日本人データ、LC/MS 法、ノンコンパートメント解析）²⁶⁾
0.0184±0.0030 hr⁻¹
（消失半減期；38.5±5.8hr）

腎移植患者（外国人データ）²⁸⁾
ネオーラル（トラフ濃度 80～200ng/mL）を服用している維持期腎移植患者 6 例に本剤 0.75mg を単回投与した場合の消失半減期；35±14hr
- (4) クリアランス
健康成人 6 例に本剤 2mg を単回経口投与（日本人データ、LC/MS 法、ノンコンパートメント解析）²⁶⁾
16.3±6.2 L・hr⁻¹

腎移植患者（外国人データ）²⁸⁾
ネオーラル（トラフ濃度 80～200ng/mL）を服用している維持期腎移植患者 6 例に本剤 0.75mg を単回投与した場合；4.7±1.3 L・hr⁻¹
- (5) 分布容積
健康成人 6 例に本剤 2mg を単回経口投与（日本人データ、LC/MS 法、ノンコンパートメント解析）²⁶⁾
875±223 L（消失相分布容積）

腎移植患者（外国人データ）²⁸⁾
ネオーラル（トラフ濃度 80～200ng/mL）を服用している維持期腎移植患者に本剤 0.75mg, 2.5mg, 7.5mg, 15mg 及び 25mg（各用量 6 例ずつ）を単回投与した場合の消失相分布容積；342±107L（0.75mg 投与患者 6 例の場合；222±56 L）
- (6) その他 該当しない

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法 該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因 該当資料なし

VII-4. 吸収

(1) 吸収部位
該当資料なし

(2) 吸収率
腎移植患者（外国人データ）³⁹⁾
維持期腎移植患者 4 例に¹⁴C]エベロリムス 3mg を単回投与し、血液、尿及び糞中の放射能レベルをラジオ HPLC 法で測定した結果、本剤は速やかに吸収され（T_{max}；1～2 時間）、T_{max}における放射能から算出した吸収率（血液容積を 5L と仮定）は 11%以上であった。

(3) 腸肝循環
該当資料なし

バイオアベイラビリティ
該当資料なし（耐容性が良好な静脈注射用製剤がないため、ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティは検討していない）

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし
参考：動物データ（ラット）
雄性ラットに³H]エベロリムス 0.1～30mg/kg を静脈内投与し、2 時間後の血液中及び脳中の放射能濃度及び未変化体濃度を測定し、脳/血液濃度比を検討した。0.1～1mg/kg では放射能濃度比は 0.3 と低い値を示したが、30mg/kg における未変化体の脳/血液濃度比は 3 に上昇し、血液－脳関門を通過することが認められた。
また、雄性ラットに³H]エベロリムス 1mg/kg を静脈内投与し、5 分、2、8、24 及び 168 時間後の³H]エベロリムスの血液中及び脳中濃度を測定した結果、脳内に速やかに取り込まれたのち、緩徐に排泄されることが裏付けられた。
なお、安全薬理試験では、本剤に中枢神経系への著明な影響は認められなかった（「IX-1.薬理試験」(2) 参照）。

³H]エベロリムス投与2時間後の血液中及び脳中の放射能及び未変化体濃度

| 放射能濃度 (ng·eq/g、平均値±SD) | | | | | | |
|------------------------|-------------|---------|---------|---------|-----------|-----------|
| 試料 | 投与量 (mg/kg) | | | | | |
| | 0.1 | 0.3 | 1 | 3 | 10 | 30 |
| 血液 | 11±0 | 34±1 | 102±14 | 367±8 | 1,803±239 | 7,793±377 |
| 脳 | 3±0 | 9±1 | 32±1 | 122±6 | 655±118 | 4,173±287 |
| 脳/血液比 | 0.2±0 | 0.3±0 | 0.3±0 | 0.3±0.1 | 0.4±0.1 | 0.4±0.1 |
| 未変化体濃度 (ng/g、平均値±SD) | | | | | | |
| 試料 | 投与量 (mg/kg) | | | | | |
| | 0.1 | 0.3 | 1 | 3 | 10 | 30 |
| 血液 | 12±1 | 23±2 | 51±11 | 93±29 | 320±117 | 1,426±216 |
| 脳 | 3±0 | 9±2 | 26±2 | 107±23 | 628±218 | 4,173±991 |
| 脳/血液比 | 0.2±0 | 0.4±0.1 | 0.6±0.2 | 1.3±0.6 | 2.3±1.6 | 3.1±1.2 |
| 脳中未変化体/放射能比 | 0.9±0.2 | 1±0.1 | 0.8±0.1 | 0.9±0.2 | 0.9±0.2 | 1±0.1 |

(放射能；LSC法、未変化体濃度；LC-RID法)

[³H]エベロリムス 1mg/kg/投与後の経時的な血液中及び脳中の放射能及び未変化体濃度

| 放射能濃度 (ng-eq/g、平均値±SD) | | | | | |
|------------------------|----------|--------|--------|------|-------|
| 試料 | 投与後経過時間 | | | | |
| | 5分 | 2時間 | 8時間 | 24時間 | 168時間 |
| 血液 | 727±36 | 164±17 | 90±5 | 37±8 | 3±0 |
| 血漿 | 1,078±90 | 194±24 | 111±10 | 39±1 | 2±0 |
| 血球 | 69±1 | 32±3 | 25±3 | 9±2 | 1±0 |
| 脳 | 48±4 | 34±4 | 35±3 | 28±3 | 15±1 |

| 未変化体濃度 (ng/g、平均値±SD) | | | | | |
|----------------------|---------|-------|-------|-------|-------|
| 試料 | 投与後経過時間 | | | | |
| | 5分 | 2時間 | 8時間 | 24時間 | 168時間 |
| 血液 | 305±24 | 77±20 | 25±7 | 7±1 | 0.2* |
| 血漿 | 205±26 | 42±9 | 13±1 | 1±0.2 | <LOQ |
| 血球 | 63±4 | 28±4 | 18±4 | 5±1 | 0.2* |
| 脳 | 48±5 | 27±2 | 24±10 | 23±7 | 6±2 |

LOQ : <2ng/mL、* : n=1 (放射能 ; LSC法、未変化体濃度 ; LC-RID法)

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

参考：動物データ (ラット)

妊娠ラットに[³H]エベロリムス 0.9mg/kg を単回経口投与し、胎盤通過を検討したところ、胎児に移行することが認められた。

[³H]エベロリムス単回経口投与時の放射能濃度

| 試料 | 妊娠13日目の放射能濃度 (pmol/g) | | | | 妊娠17日目の放射能濃度 (pmol/g) | | | |
|------|-----------------------|-----|-----|------|-----------------------|-----|-----|------|
| | 0.5時間 | 2時間 | 6時間 | 24時間 | 0.5時間 | 2時間 | 6時間 | 24時間 |
| 母獣血液 | 3 | 6 | 6 | 5 | 25 | 19 | 76 | ND |
| 胎児 | 2 | 2 | 3 | 3 | ND | ND | 66 | T |
| 胎盤 | 11 | 19 | 21 | 15 | 38 | 113 | 588 | 27 |
| 羊水 | — | — | — | — | ND | ND | ND | ND |
| 羊膜 | — | — | — | — | ND | 41 | 356 | 127 |

ND:検出できず、T : 痕跡 (6~10pmol/g)、— : 未測定、1pmol/g=0.95825ng/g (LSC法)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

参考：動物データ (ラット)

分娩後9日目のラットに[³H]エベロリムス 0.9mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中及び血液中の放射能濃度及び未変化体濃度を測定したところ、乳汁に移行することが認められた。

| 薬物動態パラメータ | 放射能 | | 未変化体 | |
|---------------------------------|------|----------------|-------------------|-------------------|
| | 血液 | 乳汁 | 血液 | 乳汁 |
| T _{max} (hr) | 0.5 | 2 | — | — |
| C _{max} (nmol/L) | 21.3 | 25.7 | — | — |
| AUC ₀₋₂₄ (nmol·hr/L) | 114 | 416 | 38.6 | 60.7 |
| AUC ₀₋₉₆ (nmol·hr/L) | 191 | 634 | 46.9 ^a | 73.2 ^a |
| T _{1/2} (hr) | 86 | — ^b | — | — |

a : 算出した範囲は0~48時間、b : 算出しなかったが血液と同程度、— : 算出せず

1nmol/L=0.95825ng/mL (放射能 : LSC法、未変化体 : HPLC法)

| 時間 (hr) | 放射能 (nmol/L) (平均値±SD) | | | | | | | | |
|---------|-----------------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| | 0 (n=8) | 0.5 (n=4) | 2 (n=4) | 4 (n=4) | 8 (n=4) | 24 (n=4) | 48 (n=4) | 72 (n=4) | 96 (n=4) |
| 乳汁 | 0±0 | 9.21 ±3.47 | 25.66 ±8.73 | — | 22.02 ±3.97 | 8.49 ±0.37 | 2.20 ±0.43 | 2.06 ±0.95 | 1.15 ±0.12 |
| 血液 | 0±0 | 21.27 ±7.57 | 8.99 ±1.02 | 6.66 ±1.63 | 4.26 ±1.05 | 1.86 ±0.56 | 1.03 ±0.22 | 0.88 ±0.14 | 0.70 ±0.18 |

— : 算出せず

(LSC法)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

外国人データ (*in vitro*)⁴⁰⁾

エベロリムスの血球移行率 (5~5,000ng/mL の範囲では濃度に依存する) は、27~83%であった。なお、100ng/mL を超える濃度で血球取り込みの飽和が認められた。また、³H]エベロリムスの血中成分への分布は以下のとおりであった。

血球移行率(n=5)

| ³ H]エベロリムス濃度 (ng/mL) | 血球 (%) |
|---------------------------------|--------|
| 5 | 83 |
| 50 | 81 |
| 100 | 80 |
| 500 | 58 |
| 1000 | 58 |
| 5000 | 27 |

血中成分への分布率(n=3)

| [³ H]エベロリムス濃度(ng/mL) | 分 画 | | | |
|----------------------------------|--------|----------|---------|---------|
| | 血漿 (%) | リンパ球 (%) | 好中球 (%) | 赤血球 (%) |
| 5 | 17 | 1.0 | 0.8 | 82 |
| 50 | 12 | 0.6 | 0.7 | 87 |
| 100 | 12 | 0.7 | 1.1 | 86 |
| 500 | 29 | 0.6 | 2.5 | 68 |
| 1000 | 51 | 1.9 | 3.4 | 44 |
| 5000 | 76 | 3.0 | 3.8 | 17 |

参考：動物データ（ラット）

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ エベロリムス 1.5mg/kg を単回経口投与したときの臓器及び組織内放射能分布を下記に示す。経口投与後 2 時間に高血流臓器（心臓、肺、肝臓、腎臓）、脾臓、甲状腺、副腎に最も高濃度の放射能が検出され、ほとんどの組織の放射能濃度は、同時点に測定した血液中濃度に比べて高いことが認められた。

| 組織/臓器 | 放射能濃度 (pmol/g、平均値) | | | |
|---------|--------------------|-----|------|-------|
| | 2時間 | 8時間 | 24時間 | 144時間 |
| 血液 | 38 | 16 | 5 | 1 |
| 血漿 | 37 | 14 | 5 | 1 |
| 唾液腺 | 296 | 220 | 91 | 15 |
| 甲状腺 | 471 | 324 | 81 | 19 |
| 食道 | 176 | 134 | 76 | 9 |
| 腸間膜リンパ節 | 463 | 390 | 131 | 13 |
| 胸腺 | 112 | 111 | 112 | 21 |
| 肺 | 751 | 302 | 84 | 12 |
| 心臓 | 513 | 213 | 71 | 8 |
| 大動脈 | 151 | 74 | 82 | 14 |
| 肝臓 | 1,402 | 621 | 133 | 22 |
| 脾臓 | 481 | 314 | 78 | 10 |
| 脾臓 | 802 | 391 | 124 | 18 |
| 副腎 | 682 | 328 | 102 | 18 |
| 腎臓 | 642 | 285 | 121 | 25 |
| 精巣 | 8 | 10 | 7 | 4 |
| 骨髄 | 218 | 128 | 58 | 1 |
| 皮膚 | 77 | 80 | 42 | 8 |
| 筋肉 | 91 | 72 | 37 | 6 |
| 眼 | 28 | 24 | 14 | 3 |
| 脳 | 3 | 4 | 3 | 8 |
| 腺胃 | 635 | 219 | 97 | 24 |
| 前胃 | 1,618 | 504 | 123 | 29 |
| 小腸 | 1,495 | 470 | 159 | 24 |
| 褐色脂肪 | 412 | 166 | 65 | 10 |
| 白色脂肪 | 105 | 83 | 35 | 7 |

1pmol/g=0.95825ng/g

(6) 血漿蛋白結合率

外国人データ (*ex vivo*)³³⁾

健康成人及び中等度の肝機能障害患者における血漿蛋白結合率は約 74%であった。

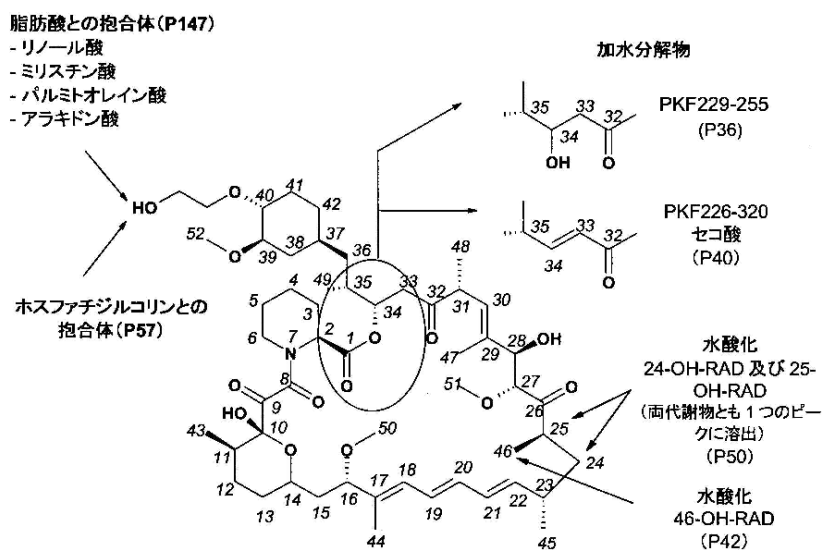
VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝臓で代謝される。

代謝経路：維持期腎移植患者（外国人データ）に、 $[^{14}\text{C}]$ エベロリムス 3mg を単回経口投与後に採取した試料、及び動物より得られた試料から検討した主な代謝物及び推定代謝経路を下記に示す。

血液中の主な化合物は未変化体であったが、それに加えて 5 種類の主要な代謝物のピーク (P36、P40、P42、P50、P57) が同定された。このうち 2 種はエベロリムスの開環加水分解物 (P36 ; PKF229-255) とセコ酸 (P40 ; PKF226-320) で、P42 は 46-水酸化体 (46-OH-エベロリムス)、P50 は分離できない 2 つの水酸化代謝物 (24-/25-OH-エベロリムス)、P57 はフォスファチジルコリンとの抱合体であった。³⁹⁾ また、ラット乳汁中及びラットの一部組織、サル及びヒトの糞中に脂溶性の高い P147 (複数の脂肪酸との抱合体) が検出された。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

主に CYP3A4 によって代謝される。⁴¹⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

参考：動物データ (ラット)

・初回通過代謝⁴²⁾

腸間膜静脈モデル及び腸単回通過透過性モデルにエベロリムス 0.5mg/kg の低用量を経口投与したところ、吸収されたエベロリムスの約半分が腸で代謝され、約 5mg/kg の高用量を投与した場合には、代謝を受ける割合が 30%に低下した。この結果から、エベロリムスはラットで著明な初回通過代謝を受けることが示された。

・*in vitro* 試験⁴³⁾

Caco-2 細胞透過性モデルを用いた *in vitro* での輸送メカニズム試験において、本剤が膜貫通排出トランスポーターである P 糖蛋白 (PgP) の基質であることが認められた。さらに、エベロリムスの排出は PgP 阻害薬のベラパミルによって大きく阻害されたことから、PgP がエベロリムスの腸管吸収に関する主要な膜貫通排出トランスポーターであることが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(*in vitro*) T細胞免疫応答アッセイ(混合リンパ球反応[MLR]アッセイ)を用いて、5種の主要代謝物の薬理活性を検討した。PKF226-320及びPKF229-255の活性は、エベロリムスよりもそれぞれ約60倍及び145倍低く、46-OH-エベロリムス(46-OH-RAD)、24-/25-OH-エベロリムス(24-/25-OH-RAD)の活性はそれぞれ約533倍及び97倍、フォスファチジルコリンとの抱合体の活性は100倍以上低く、エベロリムスの主要代謝物は著明な免疫抑制活性を示さなかった。この結果から、エベロリムスの主要な代謝物は移植患者における免疫抑制に寄与しないと考えられる。

外国人データ(腎移植患者)³⁹⁾

シクロスポリンの投与を受けている維持期腎移植患者4例に、^[14C]エベロリムス3mgを単回経口投与し、血液中の放射能、未変化体及び代謝物を測定した結果を下記に示す。

| 主要ピーク；化合物 | 主要代謝物の薬物動態パラメータ(平均値±SD、n=3*) | | | |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| | T _{max} (hr) | C _{max} (pmol/mL) | AUC _(0-24hr) (pmol·hr/mL) | 放射能のAUC _(0-24hr) に対する% |
| P36；PKF229-255 | 2 | 4.49±4.67 | 21.5±12.6 | 4.1 |
| P40；PKF226-320 | 2 | 6.27±4.92 | 34.1±8.7 | 6.5 |
| P42；46-OH-RAD | 3 | 4.93±0.60 | 65.7±8.2 | 12.6 |
| P50；24-/25-OH-RAD | 3 | 6.84±3.6 | 64.5±13.3 | 12.4 |
| P57；P-Ch-RAD ^a | 2 | 6.38±1.67 | 29.3±6.1 | 5.6 |
| シロリムス | 2 | 0.76±0.29 | 6.3±0.8 | 1.2 |
| 未変化体 | 2 | 33.14±13.53 | 207.5±26.3 | 39.9 |
| 放射能 | 2 | 69.28±14.27 | 520.7±54.1 | 100.0 |

^a：P-Ch-RAD；エベロリムスのフォスファチジルコリン抱合体
1pmol=0.95825ng

*：嘔吐により放射能の回収は不完全であったため、1例のデータを除外した。

VII-7. 排泄

主として糞中に排泄される。

外国人データ（腎移植患者）³⁹⁾

シクロスポリンを投与している維持期腎移植患者 4 例に^[14C]エベロリムス 3mg を単回経口投与し、尿中及び糞中の放射能を測定した結果を以下に示す。

| 排泄経路 | 放射能の累積排泄率（投与量に対する%）（平均値±SD、n=3*） | | |
|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | 尿 | 糞 | 合計 |
| 0～24hr | 2.1±0.6 | 0.07±0.13 | 2.2±0.5 |
| 24～48hr | 2.9±0.6 | 23.0±37.3 | 25.8±36.9 |
| 48～72hr | 3.5±1.1 | 25.9±42.2 | 29.4±41.5 |
| 72～96hr | 4.2±1.9 | 37.5±37.0 | 41.8±35.4 |
| 96～120hr | 4.6±2.0 | 66.5±13.5 | 71.0±13.2 |
| 120～240hr | 5.1±1.7 | 79.5±6.0 | 84.6±7.3 |

*：嘔吐により放射能の回収は不完全であったため、1例のデータを除外した。

追記：尿及び糞中に未変化のエベロリムスは検出されなかったことから、代謝がエベロリムスの主な消失機序であることが示された。

参考：動物データ（マウス、ラット、サル）

^[3H]エベロリムス単回投与後 7 日目（168 時間）までの排泄率（投与量に対する%、平均）

| 動物種 | 投与量 (mg/kg) | 投与経路 | 尿 | 糞 | 屍体 | 総回収率 |
|-----|-------------|------|------|------|------|------|
| マウス | 0.9 | 経口 | 1.90 | 95.4 | 0.16 | 97.4 |
| ラット | 0.5 | 経口 | 1.1 | 72.8 | ni | 73.9 |
| | 1.5 | 経口 | 5.6 | 73.8 | 4.2 | 85.2 |
| | 15 | 経口 | 4.8 | 79.1 | 3.0 | 87.0 |
| サル | 5 | 経口 | 7.2 | 75.7 | ni | 84.5 |

ni：検討せず

外国人データ（腎移植患者）³⁹⁾

シクロスポリンを投与している維持期腎移植患者に^[14C]エベロリムス 3mg を単回経口投与したとき、放射能は 10 日目（240 時間）までに投与量の約 80% が糞中に、約 5% が尿中に排泄された。

VII-8. トランスポーターに関する情報

エベロリムスは P 糖蛋白の基質である。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1. 小児における薬物動態（外国人データ）³⁰⁾

小児腎移植患者において、患者の年齢（1～16 歳）、体表面積（0.49～1.92m²）及び体重（11～77kg）に比例して、本剤の CL/F は直線的に増加した。定常状態の CL/F は 10.2±3.0L/hr/m² であり、消失半減期は 30±11 時間であった。

なお、CL/F については、新規腎移植患者（1～16 歳、19 例）にネオーラルとともに本剤 0.8mg/m² を 1 日 2 回投与した試験のデータに基づき算出し、消失半減期については、維持期腎移植患者（3～16 歳、19 例）にネオーラルとともに本剤 1.2mg/m² を単回投与した試験のデータから算出した。

2. 高齢者における薬物動態（外国人データ、LC/MS 法）³²⁾

16～70 歳の腎移植患者に本剤 1.5mg/日及び 3mg/日を投与した第Ⅲ相臨床試験（B201 試験；395 例、B251 試験；417 例）において、年齢増加に伴う本剤の経口クリアランスの低下率を検討したところ、1 歳あたり 0.33% と小さかった。

3. 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ、LC/MS 法）³³⁾
 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する患者 8 例及び健康成人 8 例に、本剤 2mg を単回投与した時の薬物動態を比較したところ、肝機能障害患者における本剤の平均 AUC は、健康成人の平均 AUC よりも 2 倍高かった。また、AUC は血清ビリルビン濃度及びプロトロンビン時間と正の相関を示し、血清アルブミン濃度と負の相関を示した。ビリルビン >2mg/dL、プロトロンビン時間 >1.3INR（4 秒を超える延長）又はアルブミン <3.5g/dL に該当する場合には、本剤の AUC が健康成人よりも高くなる傾向が認められた。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）の影響は検討していないが、本剤の AUC に対する影響は中等度の肝機能障害と同等かそれ以上であると考えられる。下記にパラメータを示す。

| パラメータ | 肝機能低下症例 | 健康成人 |
|--------------------------|----------|----------|
| T _{max} (hr) | 0.7±0.3 | 0.8±0.5 |
| C _{max} (ng/mL) | 11.7±4.3 | 15.4±8.6 |
| AUC (ng·hr/mL) | 245±91 | 114±45 |
| CL/F (L/hr) | 9.1±3.1 | 19.4±5.8 |
| T _{1/2} (hr) | 79±42 | 43±18 |

なお、C_{max} 及び T_{max} が両群で類似していることから、肝機能の低下は本剤の吸収に影響を及ぼさないと考えられる。

4. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ、ELISA 法）³⁴⁾
 103 例の新規腎移植患者に本剤 1mg/日、2mg/日、4mg/日を投与を投与し、14 日目の定常状態の AUC_{tSS} を検討したところ、移植後の腎機能障害（クレアチニンクリアランス；11～107mL/min）は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが認められた。

VII-11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | |
|----------------------------|---|
| VIII-1. 警告内容とその理由 | <p>1. 警告 1.1 心移植、腎移植、肝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。</p> <p>(解説) 本剤の投与に際しては、移植患者の状態や併用される薬剤との組み合わせに応じて、免疫抑制剤投与による効果とリスクを踏まえた上で注意深く行う必要があることから記載した。 なお、本項目は、他の免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス等）においても同様の記載がある。</p> |
| VIII-2. 禁忌内容とその理由 | <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照] 2.3 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]</p> <p>(解説) 2.1 本剤はシロリムス（別名：ラパマイシン）から誘導された薬剤であり、本剤の成分又はシロリムス誘導体の投与により過敏症を発現した患者に本剤を投与した場合、再び過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、本剤投与に際して注意を喚起するため記載した。⁴⁴⁾ また、シロリムス誘導体として、テムシロリムス（商品名：トーリセル）が根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の治療薬として発売されている。</p> <p>2.2 「VIII-6.特定の背景を有する患者に関する注意（5）」参照</p> <p>2.3 「VIII-7.相互作用」（1）を参照</p> |
| VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 設定されていない |
| VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。 |

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 シクロスポリン、タクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤との併用に際しては、各薬剤の添付文書に記載されている「警告」、「禁忌」、「併用禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」等の使用上の注意を必ず確認すること。
- 8.2 シクロスポリンの併用により本剤のバイオアベイラビリティは有意に増加する。健康成人を対象とした単回投与試験において、本剤にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を併用投与したところ、単独投与時に比べて本剤のAUCは168%（範囲46%～365%）、C_{max}は82%（範囲25%～158%）増加した。従って、シクロスポリンの用量を変更する場合には、本剤の用量調節が必要であると考えられる。[7.4、16.7.1参照]なお、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を投与中の心移植患者において、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤の臨床的影響はごく軽微であった。
- 8.3 ダイレクトクロスマッチ陽性等、抗ドナー抗体等の拒絶反応のリスク因子を有する患者を対象とした適切な臨床試験は実施されていない。
- 8.4 定期的に血清脂質の検査を行うこと。高脂血症がみられた場合には、適切な食事指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[9.1.3参照]
- 8.5 腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス等）及び尿検査（尿蛋白等）を行うこと。[7.6、9.2、11.1.1参照]
- 8.6 汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施すること。[11.1.7参照]
- 8.7 特に心移植患者において、心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査等を行うこと。[11.1.13参照]
- 8.8 高血糖の発現、糖尿病の発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定等を行うこと。[11.1.14参照]

(解説)

8.1

本剤はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤との併用を推奨しているため、必ず併用薬の添付文書も参照すること。心移植患者を対象とした試験（B253 試験）及び腎移植患者を対象とした試験（B201/B251 試験）において、本剤をシクロスポリンと併用した場合にシクロスポリンの腎毒性の増強が観察されていることから、十分注意する必要があるため記載した。

8.2

本剤の薬物動態はシクロスポリンにより影響を受けることが確認されており、シクロスポリンの投与量を変更する場合には本剤の薬物動態が変動する可能性があることから、本剤の血中濃度の測定を行い、本剤の用量を調節する必要がある。

8.3

1997年10月16日の厚生省保険局長通知「レシピエント選択基準」⁴⁵⁾及び1999年6月3日の同通知「心臓及び肝臓に係る移植希望者（レシピエント）選択基準の一部改正」⁴⁶⁾では、国内心移植のレシピエント選択基準としてダイレクトクロスマッチテストが陰性であることが条件となっている。脳死からの移植の場合、脳死から臓器摘出、移植までの時間的な制限もあり、欧米ではパネル反応性抗体（PRA）法を用いることが多く、本剤の心移植患者を対象とした試験（B253 試験）では、PRA \geq 20%を除外基準として設定したため、ダイレクトクロスマッチ陽性（抗ドナー抗体が存在）や、PRA \geq 20%（ドナー抗原に対する交差性を含めて抗体陽性のリスクが高い）の患者を対象とした臨床試験は実施されていない。そのため、本剤を上記のようなリスクの高い患者に投与する際には十分注意する必要があるため記載した。

8.4

本剤とシクロスポリンを併用した移植患者で、血清コレステロール及びトリグリセリドの増加が報告されているため、特に高脂血症のある患者では注意して投与する必要があることから記載した。心移植患者を対象とした試験（B253 試験；24 ヶ月データ）では、アザチオプリン投与群での高脂血症発現率 2.8%に対し、本剤 1.5mg 投与群では 8.6%と高い頻度で認められた。また、腎移植患者を対象とした試験（B201 試験、B251 試験）においてもミコフェノール酸モフェチル投与群に比べ、本剤投与群では高脂血症の発現頻度が高かった。

なお、高脂血症は急性冠症候群*の危険因子となることから、定期的に血清脂質の検査を行い、必要に応じて食事指導やスタチン系薬剤等による対症療法を行うこと。

※急性冠症候群：狭心症や急性心筋梗塞、心臓性の突然死のこと。危険因子として、高脂血症、糖尿病、高血圧、肥満、喫煙等がある。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.2 参照]

9.1.3 高脂血症を合併している患者

治療上の有益性が、危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。症状が悪化するおそれがある。[8.4 参照]

(解説)

9.1.1

免疫抑制作用により生体防御機能が低下するため、感染症に罹患しやすくなると考えられる。感染症を合併している患者では、症状が悪化するおそれがあるため特に慎重に投与すること。(VIII-8.副作用) (1) 参照)

9.1.2

免疫抑制剤が投与された B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアの患者において、HBV の再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。一方で、HBs 抗原陰性の患者において免疫抑制剤投与後に HBV の再活性化による肝炎を発症したとの報告もあり、これらは免疫抑制剤投与により HBV が再活性化し、B 型肝炎を発症したものと考えられている。また、C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリアの患者において、免疫抑制剤投与開始後に C 型肝炎が悪化した症例も報告されている。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、肝炎の発症・悪化に注意投与する必要があることから記載した。なお、免疫抑制剤による B 型肝炎の対策については、厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラインが作成されている。(VIII-8.副作用) (1) 参照)。

9.1.3

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の解説を参照

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

シクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。[7.6、8.5、11.1.1 参照]

(解説)

9.2

腎移植と肝移植患者への本剤投与にあたっては、腎毒性が知られているシクロスポリンとの併用を推奨していること、また、本剤はシクロスポリンによって誘発される腎毒性を増強するおそれがあることから、患者の状態に注意しながら慎重に投与すること。(「V-4.「用法及び用量に関連する注意 7.6」及び「VIII-5.重要な基本的注意 8.5」参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。 [7.5、16.6.2 参照]

(解説)

9.3

海外で実施された肝機能障害を有する患者での薬物動態試験において、エベロリムスを単回投与した場合、肝機能障害の重症度により、肝機能が正常な被験者と比較して AUC_{0-inf} の増加がみられた。

(「V-4.用法及び用量に関連する注意 7.5」及び、「VII-10.特定の背景を有する患者 3」 参照)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット及びウサギ)で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。

(解説)

9.5

妊婦への投与に関する適切な試験成績は得られていないが、動物実験(ラット及びウサギ)で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。ラットを用いた試験において、0.1mg/kg/日以上以上の群では着床前及び着床後死亡率の増加及び胎児の骨化遅延、0.3mg/kg/日以上以上の群では胎児体重減少、胎児の自然発生異常の頻度増加、0.9mg/kg/日群では摂餌量減少、14 肋骨胎児増加、胸骨裂を有する胎児が認められた。また、ウサギを用いた試験においては、0.8mg/kg/日群で胎児に後期胚吸収率の増加が認められた。なお、CCDS^{注)}においても、ヒトへのリスクは不明であるとし、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、妊婦に本剤を投与してはならないと明記されている。また、妊娠の可能性のある女性については、本剤の服用期間中及び投与中止後 8 週間は避妊をすよう推奨している。これらを踏まえて、妊婦並びに胎児に対する安全性の確保のため記載した(「IX-2.毒性(5)」参照)。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

9.6

分娩後 9 日目の授乳中のラットに 3H-エベロリムス (0.9mg/kg) を単回経口投与し、投与後 30 分で乳汁中に放射能が検出された。乳汁の放射能濃度は投与後 2 時間で最高値に到達し、投与後 30 分と比較して投与後 8 時間における乳汁-血液中濃度比は 11 倍に増加した。

本剤がヒトにおいて乳汁中に移行するかどうかは不明であるが、動物実験で本剤及びその代謝物が乳汁中に移行することが確認されている(「VII-5.分布(3)」参照)。授乳をすることによって、本剤の免疫抑制作用が児に及ぶおそれがあることから、乳児に対する安全性を確保するため本剤投与中の患者は授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等の心移植、腎移植及び肝移植患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。また、乳児、幼児及び小児の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、成人での臨床試験と比較して移植後リンパ増殖性障害や重篤な感染症、胃腸障害の発現頻度が高いことが報告されている。

(解説)

9.7

心移植を対象とした試験においては、15歳以下の患者への投与はされておらず、腎移植を対象とした試験においても、それぞれ16～18歳以上の成績に限られている。臓器の大きさの問題から、幼児又は小児に対して心移植を実施できる可能性は低いと考えられるが、渡航により海外で心移植を実施し、本剤による免疫抑制療法で良好にコントロールされた患者は、帰国後も本剤を投与される可能性があるため記載した。なお、承認時において国内では3例の渡航小児心移植患者の報告⁵³⁾、⁵⁴⁾がある。また、小児の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、成人と比較して移植後リンパ増殖性障害や重篤な感染症、胃腸障害の発現頻度が高いことが報告されている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

9.8.2 腎移植患者を対象とした臨床試験における母集団薬物動態解析の結果、本剤の薬物動態に65～70歳の患者（18例）と母集団（673例）との明らかな差は認められていない。[16.6.4参照]

(解説)

9.8.1

高齢者に投与する場合の一般的な注意として記載した。高齢者は一般に腎機能、肝機能及び免疫機能等の生理機能が低下しているため、本剤の投与にあたっては患者の状態を観察し、十分に注意しながら行うこと。

9.8.2

「VII-10. 特定の背景を有する患者 2」を参照

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、腸管に存在する CYP3A4 によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白 (Pgp) の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

CYP3A4 を誘導する薬剤又は阻害する薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度 (C0) をモニタリングすること。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 生ワクチン（乾燥弱毒麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.3参照] | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。 | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。 |

(解説)

本剤の免疫抑制作用により、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起こり、発症する可能性があると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

◆エベロリムスの血中濃度が低下する薬剤・食品

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| リファンピシン ⁴⁷⁾ | 本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。 | これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。 |
| 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 | |
| セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。 | セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。 |

（解説）

本剤は主にチトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝されるため、本酵素を誘導する薬剤や食品と併用した場合、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。

◆エベロリムスの血中濃度が上昇する薬剤・食品

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等 | 本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。 | 代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる |
| マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ⁴⁸⁾ クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ⁴⁹⁾ ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等 | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 | |
| オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル | 本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 | リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 |
| グレープフルーツジュース | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。 | グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。 |
| シクロスポリン [7.2、7.4、7.6-7.8、8.1、8.2参照] | シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用により、本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用に際しては7.2、7.4、7.6-7.8及び8.1、8.2項を参照し投与すること。 | 代謝酵素（CYP3A4等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。 |

(解説)

本剤は主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝されること、及び P 糖蛋白 (Pgp) の基質となるため、CYP3A4 で代謝される薬剤や競合する薬剤と併用した場合、もしくは Pgp の基質となる薬剤と併用した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

アゾール系抗真菌剤 (参考: ケトコナゾール、経口剤は国内未発売)

健康成人 12 例にケトコナゾールを反復投与した後、本剤 1mg を単回投与したところ、本剤単独投与時と比較して Cmax 及び AUC はそれぞれ 3.9 倍及び 15 倍に増加し、半減期は 1.9 倍に延長した。⁵⁰⁾

◆免疫抑制作用により相互作用を生じる薬剤

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等 | ワクチンの効果が得られないおそれがある。 | 免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 |

(解説)

本剤の免疫抑制作用によりワクチンに対する免疫が得られないことが考えられる。

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------------|---|-----------------|
| 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン サイモグロブリン | 過度の免疫抑制が起こることがある。海外で実施された新規心移植患者を対象とした臨床試験において、本剤、シクロスポリン (腎移植よりも高い血中トラフ濃度) 及び副腎皮質ホルモン剤を併用し、サイモグロブリン (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン) 導入療法を受けた患者集団において、移植後の3ヵ月間に重大な感染症の増加がみられた。特に過剰な免疫抑制状態となりやすい移植前の入院及び心室補助循環装置を必要とする患者においてより高い死亡率との関連が認められた。 | 共に免疫抑制作用を有するため。 |

(解説)

国内において抗ヒト胸腺ウサギ免疫グロブリン (サイモグロブリン) は「腎移植後の急性拒絶反応の治療」に使用されることがある。共に免疫抑制作用を持つため、過度の免疫抑制が起こることがある。

◆その他の相互作用を生じる薬剤

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------|------------------------|--|
| ミダゾラム (経口剤：国内未発売) | ミダゾラムの血中濃度が上昇するおそれがある。 | 本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。 |

(解説)

海外で実施された健康被験者を対象としたミダゾラムとの相互作用に関する試験において、ミダゾラムの C_{max} が 1.25 倍、AUC_{inf} が 1.30 倍に増加した。⁵¹⁾

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎障害 (10.6%)

腎尿細管壊死等の腎障害があらわれることがある。[7.6、8.5、9.2 参照]

蛋白尿が認められることがあり、本剤の血中濃度の上昇がリスクとして考えられている。

(解説)

本剤の未変化体の腎排泄率は低く、海外での腎移植患者を対象とした試験において、本剤の薬物動態に対する移植後の腎機能障害による影響はみられなかったが、本剤の投与にあたってはシクロスポリンとの併用を推奨しており、シクロスポリンでは比較的高頻度で腎障害がみられることから、注意喚起のため記載した。(シクロスポリンによる腎障害の機序はまだ十分に解明されていないが、主に輸入細動脈の収縮による腎血流量低下・糸球体濾過量低下であると考えられている。)

蛋白尿の増加は新規の糸球体病変や非糸球体変化を示し、移植腎生着の予後マーカーと考えられている。腎移植患者においては、定期的に尿蛋白の検査を行い、異常が認められた場合には本剤の減量又は中止などの処置を行い、適宜 ACE 阻害剤やアンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB) の投与を行うこと。

11.1.2 感染症 (23.1%)

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症 (肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹、腎盂腎炎等) を併発することがある。また、免疫抑制剤を投与された B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがある。[9.1.1、9.1.2 参照]

(解説)

免疫抑制作用により生体防御機能が低下し、感染症に罹患しやすくなると考えられる。特に、免疫抑制剤の多剤併用療法を施行されている患者ではそのリスクが高くなることから、注意喚起のため記載した。

また、免疫抑制剤を投与された B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがあるため、肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する際は十分注意する必要がある。(「VIII.安全性 (使用上の注意等) に関する項目」6、特定の背景を有する患者(1) 参照)

11.1.3 移植腎血栓症 (0.4% : 腎移植患者での頻度)

腎移植患者において、腎の動脈及び静脈の血栓症のリスク増加により、多くは移植後 30 日以内に移植腎廃絶に至ったとの報告がある。本剤の投与に際しては、腎血流量の低下、尿量減少等異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

海外での腎移植患者を対象とした臨床試験 (A2309 試験) で、移植腎血栓症による腎廃絶が対照群と比較して本剤群で多くみられた。移植腎血栓症 (主に静脈血栓) は移植後早期に起こる合併症であり、その発生機序は明確ではないが、腎機能悪化に伴った乏尿や、腎静脈血栓の場合には血尿や移植部位痛が発現する。このような徴候が見られた場合には、CT や超音波検査を行い、迅速な血栓除去や血栓溶解などの適切な処置を行う必要があることから、注意喚起のために記載した。

11.1.4 肝動脈血栓症 (0.2% : 肝移植患者での頻度)

本剤の類薬 (シロリムス) の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、肝動脈血栓症の発現頻度がシロリムスを投与しなかった対照群に比べて高く、その多くは移植後 30 日以内に発現し、移植肝廃絶や死亡に至った例も報告されている。

(解説)

肝移植患者では肝動脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の類薬 (シロリムス) の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、肝動脈血栓症の発現頻度がシロリムスを投与しなかった対照群に比べて高く、その多くは移植後 30 日以内に発現し、移植肝廃絶や死亡に至った例も報告されている。

11.1.5 悪性腫瘍 (1.8%)

悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) があらわれることがある。

(解説)

免疫抑制療法下の患者では腫瘍の発生頻度が高くなるといわれており、移植患者においては特にリンパ腫の発現頻度が高くなることが知られている。免疫抑制剤と悪性腫瘍発現との関連性及びそのメカニズムは明確ではないが、主な原因として免疫抑制療法に伴う宿主の免疫監視機構の低下や強力な免疫抑制によるウイルス感染が考えられる。例えば、Epstein-Barr virus (EB ウイルス) に関連したリンパ腫、ヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV8) に関連したカポジ肉腫、パピローマウイルスに関連した皮膚及び生殖系の癌が挙げられる。

11.1.6 創傷治癒不良

創傷治癒不良 (1.3%) や創傷治癒不良による創傷感染 (1.0%)、癩痕ヘルニア (0.7%)、創離開 (0.6%) 等の合併症があらわれることがある。

(解説)

肝移植患者を対象とした海外での臨床試験 (H2304 試験) 及び国際共同臨床試験 (H2307 試験) において、ヘルニアを含む創傷治癒関連合併症の発現率は、いずれの試験においても標準量タクロリムス群に比べて本剤+減量タクロリムス群で高い傾向が認められた。また、腎移植・心移植においても移植時には切開を伴うことから、肝移植だけではなく既存効能においても創傷治癒不良及び創傷治癒関連合併症に対する注意喚起を掲載した。

11.1.7 汎血球減少 (1.0%)、白血球減少 (8.6%)、貧血 (6.3%)、血小板減少 (5.8%)、好中球減少 (0.9%)

血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。[8.6 参照]

(解説)

肝移植患者を対象とした海外での臨床試験 (H2304 試験) 及び国際共同臨床試験 (H2307 試験) において、血球減少関連の有害事象のうち血小板減少及び白血球減少の発現頻度はいずれの試験でも標準量タクロリムス群に比べて本剤+減量タクロリムス群で高い傾向が認められたことから、血球減少関連の事象について重大な副作用の項にて注意喚起を行うこととした。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) は、ヒトポリオーマウイルスに属する JC ウイルス (JCV) 感染によって起きる中枢神経系の脱髄性脳炎である。主に HIV 感染患者で発症するが、血液系悪性腫瘍、透析中の慢性腎不全、免疫抑制剤の投与を受けている移植患者など免疫力が極めて低下している場合にも発症する。JCV はヒトに常在するウイルスであり、多くは小児期に無症候性に感染し、その後、主として腎臓組織に持続感染する。細胞性免疫の低下に伴い、腎臓に潜伏している JCV の増殖が亢進して血行性に脳に伝播し、さらに、脳では感受性のある髄鞘形成細胞に感染し、細胞を崩壊して脱髄を起こすと考えられている。症状としては、半盲や羞明などの視野障害、運動麻痺 (片麻痺や四肢麻痺)、失調、意識障害などの大脳の機能障害がみられる。治療で延命や著明な機能回復を得られることはあるが、予後は不良であり、通常数ヶ月で死亡に至ることが報告されている。本剤投与中に PML が疑われる場合には、画像診断等の検査を行うとともに、本剤を中止するなど適切な処置を行うこと。また、抗ウイルス薬 (cytarabine 等) が投与される場合もあるが有用性は明らかでない。

11.1.9 BK ウイルス腎症 (0.1%未満)

(解説)

BK ウイルス腎症は、ヒトポリオーマウイルスに属する BK ウイルス (BKV) の再活性化が原因で発症する腎症で、腎移植患者の 5~10%に発症し、移植片の廃絶につながる可能性がある。免疫抑制下では尿路系に潜伏している BKV が尿路上皮細胞内で増加し、腎実質内の上皮細胞へと感染を拡大し腎症が発症すると考えられている。

移植後、尿細胞診での decoy cell や PCR による血中・尿中 BKV のスクリーニングを行い、BKV 腎症と診断された場合には、拒絶反応のリスクとのバランスを考慮しながら、本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 血栓性微小血管障害 (0.7%)

溶血性尿毒症症候群 (HUS: 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状 (血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする) 等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

(解説)

本剤の投与により血栓性微小血管障害があらわれた場合は、本剤を減量又は中止し、適切な処置を行う必要がある。

なお、発現機序は明確ではないが、本剤との併用を推奨しているシクロスポリンでは、これらの症状の発現において血管内皮細胞障害の関与が疑われている (シクロスポリンによる血栓性微小血管障害は骨髄移植で比較的多く報告されており、予後不良な症例も報告されているが、通常、シクロスポリンの減量又は中止により改善する)。

11.1.11 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎) (0.6%)

死亡に至った例も報告されている。

(解説)

間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎) は類薬シロリムスにおいて既知の副作用であり、本剤においても発現が認められているため記載した。本剤投与中は観察を十分に行い、咳嗽や呼吸困難等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。エベロリムスは腫瘍領域において「アフィニトール錠」として使用されているが、間質性肺疾患は本剤よりも高頻度 (10%以上) で認められている。(「アフィニトール錠」の用法及び用量で定められた 1 日投与量は 10mg であり、移植時に通常使用される用量よりも高用量 (約 6 倍) である)

報告されている症例の多くは投与中止により回復しているが、海外において死亡に至った例も報告されている。感染性の肺炎 (ニューモシステイスジロヴェシ肺炎等) に一致する症状がみられるものの抗生物質療法が奏功せず、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、薬剤性の間質性肺疾患を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.12 肺胞蛋白症 (0.1%未満)

(解説)

本剤の類薬シロリムスで治療中の腎移植患者においても肺胞蛋白症の発現が報告⁵²⁾されており、本剤においても海外で報告があるため記載した。

肺胞蛋白症 (PAP : Pulmonary Alveolar Proteinosis) とは、肺胞が蛋白質を豊富に含む液体で詰まってしまう稀な疾患である。肺胞蛋白症の発症原因は不明だが、無機物のほこり (シリカ、アルミニウム、チタン) などの有害物質に曝露した場合や、ニューモシステイス・カリニによる慢性感染症のある患者、血液悪性疾患や骨髄増殖性疾患のある患者、免疫抑制状態にある患者などでみられることがある。

病変は肺に限定されており、肺間質細胞は正常だが、肺胞がさまざまな血清、非血清蛋白を含んだ無定形 PAS (Periodic Acid Schiff reaction : 過ヨウ素酸シッフ反応) 陽性顆粒で満たされた状態となる。肺胞と気道がふさがれるため、肺から血液中への酸素の移動が困難となり、運動時に息切れを起こすことがある。肺胞蛋白症の経過、臨床像はさまざまで、その病態は進行性であったり、安定を維持していたり、また自然に軽快、治癒するものもある。胸部 X 線所見では肺の白い斑点、胸部 CT ではすりガラス様の陰影、肺機能検査では肺が保持できる空気量の著しい低下がみられることがあり、また血液検査では肺胞蛋白症に特異的なものではないが、血清 LDH の上昇、ガンマグロブリンの増加、赤血球増加がみられる。診断の確定には肺生検もしくは気管支肺胞洗浄による肺胞からの液体採取が必要となる。無症状あるいは症状がほとんどみられない患者では経過観察が第一選択となるが、呼吸不全などの重篤な症状がみられていたり、低酸素症を伴った場合には肺胞洗浄が必要となり、病状によっては複数回の周期的な洗浄が行われることもある。ステロイドは効果がなく、感染症のリスクを高めることがあるため注意が必要である。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.13 心嚢液貯留 (9.9% : 心移植患者での頻度)

特に心移植患者において、心嚢液貯留があらわれることがある。
[8.7 参照]

(解説)

心嚢液貯留は本剤の類薬シロリムスにおいては既知の副作用であり、本剤においても本剤との関連性を否定できない心嚢液貯留の報告があるため記載した。

心嚢液貯留の原因としては、特発性、感染性、非感染性 (心筋梗塞、外傷、薬物アレルギーなど) があるが、心移植後の合併症 (手術後の創傷治癒のメカニズムに関連したもの) としてもしばしばみられ、術後 1 週間に起こりやすいとされる。胸部 X 線や心エコー、コンピュータ断層撮影 (CT) などの検査によって確認されるほか、全身倦怠感、脱力感、食欲不振、胸部圧迫感、呼吸困難、血圧低下、四肢冷感などの自覚症状を伴うことがある。心膜腔に体液や血液が大量に溜まり、内圧が上がって心臓がうまく拡張できなくなるなど、重篤化した場合には身体に必要な酸素を十分に送り出すことができなくなる心タンポナーデに至る場合がある。異常が認められた場合には、速やかに排液 (ドレナージ) を行うなど、状態に応じた適切な処置を行う必要がある。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.14 高血糖 (1.0%)、糖尿病の発症 (2.1%) 又は増悪 (頻度不明)
[8.8 参照]

(解説)

海外での腎移植患者を対象とした臨床試験 (A2309 試験) で、移植後の新規発症糖尿病が対照群と比較して本剤群で多くみられた。糖尿病は免疫抑制療法の長期リスクの1つと考えられている。また、本剤との併用を推奨しているシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤 (ネオーラル) においても、「糖尿・高血糖」が副作用として知られており、定期的に血糖値を測定するなど、十分な観察を行うこと。

11.1.15 肺塞栓症 (0.1%未満)、深部静脈血栓症 (0.2%)

(解説)

本剤において発現が認められているため記載した。下肢の深部静脈血栓が静脈血流にのって肺動脈もしくはその分枝を閉塞すると肺循環障害をきたし、突然の呼吸困難や胸部痛などの症状がみられ、失神に至ることもある。深部静脈血栓症では、一般的に下肢の腫脹や疼痛、表在静脈の怒張がみられる。十分に観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.16 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明)

急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤において発現が認められているため記載した。急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は直接的または間接的に肺を傷害する多数の疾患によって引き起こされ、肺炎、敗血症等に併発することがある。早期に治療が行われないと、体内の酸素低下が進み、死亡に至る恐れがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

本剤は承認時まで国内での心移植の臨床経験がないため、海外で行われた心移植試験 (B253 試験) において報告されている副作用、国内腎移植臨床試験 (A1202 試験) 及び海外腎移植の3試験 (B201 試験、B251 試験、A2309 試験)、国際共同試験として行われた肝移植の2試験 (H2304 試験、H2307 試験) において報告されている副作用及び企業中核データシート (CCDS : Company Core Data Sheet) に基づいて記載した。

以下の副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1%～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|-----------------------------------|----------------------|---|-----------|
| 血液及びリンパ系障害 | — | — | — | 凝血異常、溶血 |
| 内分泌障害 | — | — | 男性性腺機能低下(テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加) | — |
| 代謝及び栄養障害 | 高脂血症(16.0%)、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症 | 脂質異常症 | 低カリウム血症、高尿酸血症 | — |
| 血管障害 | — | 高血圧、リンパ嚢腫 | — | — |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | — | 胸水 ^{注)} 、咳嗽 | 咽頭炎 | — |
| 胃腸障害 | 下痢 | 悪心、嘔吐、口内炎、口腔内潰瘍 | 腹痛、消化不良、膵炎 | — |
| 肝胆道系障害 | — | 肝機能検査値異常、肝障害 | 黄疸、肝炎 | — |
| 皮膚及び皮下組織障害 | — | ざ瘡 | 血管神経性浮腫、発疹 | 白血球破砕性血管炎 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | — | 関節痛 | 筋痛 | — |
| 腎及び尿路障害 | — | 血中クレアチニン増加 | — | — |
| 全身障害及び投与局所様態 | 浮腫 | 発熱 | 疼痛 | — |
| 神経系障害 | — | 振戦 | — | — |
| その他 | — | — | — | 無精子症、卵巣嚢胞 |

注)心移植患者での頻度

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

サーティカン副作用・臨床検査異常集計成績：p.94～p.113 参照

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

参考：

米国添付文書（2021年1月改訂）においては、過量投与に関して以下のように記載されている。

10 OVERDOSAGE

Reported experience with overdose in humans is very limited. There is a single case of an accidental ingestion of 1.5 mg everolimus in a 2-year-old child where no adverse reactions were observed. Single doses up to 25 mg have been administered to transplant patients with acceptable acute tolerability. Single doses up to 70 mg (without cyclosporine) have been given with acceptable acute tolerability. General supportive measures should be followed in all cases of overdose. Everolimus is not considered dialyzable to any relevant degree (less than 10% of everolimus removed within 6 hours of hemodialysis). In animal studies, everolimus showed a low acute toxic potential. No lethality or severe toxicity was observed after single oral doses of 2000 mg/kg (limit test) in either mice or rats

なお、本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

〈心移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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 3mg 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。

〈腎移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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。

〈肝移植〉

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg 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。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が報告されているため注意を喚起した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg 以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5 mg/kg 用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

(解説)

動物実験（ラット）において、雄の授胎能に対する影響が認められたため記載した（「IX-2 毒性試験（5）」参照）。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項 参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験については呼吸器系、心血管系、中枢神経系、自律神経系、消化器系及び腎機能に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。モルモットの呼吸器系、ミニブタおよびカニクイザルの心血管系、マウスおよびラットの中枢神経系、マウスの消化器系に対して、エベロリムスは最大用量で影響を及ぼさなかった。またヒツジ摘出プルキンエ線維に対する作用は認められず、hERG チャンネルを阻害しなかったことから、エベロリムスは QT 延長に起因した有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。一方エベロリムスは 15mg/kg の用量で電解質の尿中排泄量増加が認められた。

| 動物種（試験項目） | 投与経路 | 投与量 | 実験結果 |
|---|-----------------|---|---|
| 呼吸器系に対する作用 | | | |
| 麻酔Dunkin-Hartley モルモット (基礎肺機能及び気道反応) | 静脈内 | 0.3、3、30mg/kg (単回) | 基礎気管抵抗及び動的肺コンプライアンスに影響は認められず、肺機能に対する生物学的に重要な急性の影響は認められなかった。 |
| 心血管系に対する作用 | | | |
| ヒツジプルキンエ線維 | <i>in vitro</i> | 0.1~10µg/mL 0.5時間灌流 | QT間隔延長を示唆する作用は認められなかった。 |
| hERGをトランスフェクトしたHEK293細胞 | <i>in vitro</i> | 100ng/mL 10分灌流 | hERGチャンネルの阻害は認められなかった。 |
| ミニブタ（心電図） | 静脈内 | 0.05、0.1、1mg/kg (2週間) | 心電図に重要な変化は認められなかった。 |
| カニクイザル（心電図） | 経口 | 5、15、45mg/kg (2週間) | |
| カニクイザル（心電図） | 経口 | 0.1、0.25、0.5mg/kg (4週間) | |
| カニクイザル（心電図） | 経口 | 0.1、0.5、1.5、5mg/kg (26週間) | |
| カニクイザル (心電図) | 経口 | エベロリムス/シクロスポリン (mg/kg) 0.25/0、0.25/50、 0.25/100、1.5/50、 1.5/100 (4週間) | |
| 麻酔ブタ (心電図、血圧及び心拍数) | 静脈内 | 0.01、0.1、1.0、 10mg/kg (単回) | 心電図、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。 |
| 中枢神経系に対する作用 | | | |
| マウス (ペントバルビタール麻酔に及ぼす作用、抗痙攣作用[ペンテトラゾール及び電撃誘発痙攣]、ペンテトラゾール誘発痙攣協力作用) | 経口 | 1.5、5、15、50mg/kg (単回) | 作用は認められなかった。 |
| Sprague-Dawleyラット (primary observation test) | 経口 | 2、20、50mg/kg (単回) | 行動に重要と考えられる影響は認められなかった。 |
| マウス | 経口 | 2,000mg/kg (単回) | |
| Han Wistarラット | 経口 | 2,000mg/kg (単回) | |

| 動物種 (試験項目) | 投与経路 | 投与量 | 実験結果 |
|-----------------|------------------------|--------------------------------------|--|
| 自律神経系に対する作用 | | | |
| モルモット (摘出回腸収縮) | <i>ex vivo</i> 摘出回腸 | 10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ M | 塩化バリウム及びピロピトンによって誘発される摘出回腸の収縮を10 ⁻⁵ M濃度で阻害したが、ヒスタミン及びアセチルコリンによって誘発される収縮反応に著明な影響は認められなかった。 |
| 消化器系に対する作用 | | | |
| マウス (腸管輸送能) | 経口 | 1.5、5.0、15、50mg/kg (単回) | 腸管輸送能に影響は認められなかった。 |
| 腎機能に対する作用 | | | |
| ラット (水分及び電解質代謝) | 経口 | 1.5、5.0、15、50mg/kg (単回) | 15mg/kg以上の用量でK ⁺ 及びCl ⁻ の尿中排泄量増加、尿量の増加傾向、50mg/kgでNa ⁺ の尿中排泄量増加が認められた。 |

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットに経口投与したときの急性毒性は軽度で、2,000mg/kg (試験中最高用量) を投与しても死亡や重度の毒性は観察されなかった。このことから、LD₅₀は2,000mg/kg よりも大きいと考えられる。

症状：体重減少、呼吸困難、中等度の立毛

(2) 反復投与毒性試験

エベロリムスをマウス、ラット、ミニブタ及びサルに反復経口投与したところ、特別な一般症状の変化は認められなかった。全動物種の高用量 (マウス ≧5mg/kg、ラット ≧0.5mg/kg、ミニブタ ≧1.5mg/kg、サル ≧0.5mg/kg) で認められた体重増加抑制は、シロリムスで報告 (ラット) されているような腸管吸収の抑制作用が一部関連している可能性が示唆される。

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 [mg/kg/日] | 無毒性量 [mg/kg/日] |
|----------|--------------|------|-----------------------|-----------------|
| マウス | 13週 | 経口 | 0.15、0.5、1.5、5.0、15.0 | 雄：0.15 雌：0.5 |
| ラット | 2週 | 経口 | 2.5、10.0、40.0 | 2.5未満 |
| | 4週+ 2週回復 | 経口 | 0.5、1.5、5.0、15.0 | 0.5未満 |
| | 4週+ 2週回復 | 経口 | 0.1、0.25、0.5、1.5 | 0.5 |
| | 26週+ 4週回復 | 経口 | 0.05、0.1、0.15、0.5、1.5 | 0.15 |
| ミニブタ | 2週 | 経口 | 0.5、1.5、5.0 | 0.5未満 |
| | 4週+ 4週回復 | 経口 | 1.5、5.0、15.0 | 1.5未満 |
| カニクイザル | 2週 | 経口 | 5.0、15.0、45.0 | 5未満 |
| | 4週+ 2週回復 | 経口 | 1.5、5.0、15.0 | 1.5 |
| | 26週 | 経口 | 0.1、0.5、1.5、5.0 | 0.5 |
| | 39/52週 | 経口 | 0.1、0.3、0.9 | 0.1 |
| カニクイザル幼若 | 4週+ 2週回復 | 経口 | 0.1、0.25、0.5 | 0.5 |

・マウス

免疫抑制に伴って胸腺萎縮及び種々の皮膚病変が生じた。5mg/kg 以上で尿細管変性が観察されたが、これらは免疫抑制によって既存の腸炎が悪化したためか、腎病変の再生障害が関与している可能性が考えられる。毒性の標的臓器は、肺 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$: 肺泡マクロファージ数の増加) 及び雌雄の生殖器 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$: 精巣の生殖細胞減少及び生殖上皮の空胞形成、精巣上体の精子及び生殖細胞減少; $\geq 1.5\text{mg/kg}$: 卵胞の発育低下及び子宮萎縮) であった。これらの病理組織学的所見に一致して、胸腺及び生殖器の重量低下が認められた。血液生化学検査では、コレステロール増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$)、クレアチニン増加 (15mg/kg)、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比減少 (15mg/kg) が認められた。

・ラット

末梢のリンパ系細胞の減少を伴うリンパ系器官(胸腺、脾臓及びリンパ節など)の萎縮性変化が認められたが、これらはエペロリムスの免疫抑制作用から予想されるものであった。1.5mg/kg 以上を投与すると、自然発生性の心病変(心筋変性もしくは慢性心筋炎)が悪化したが、こうした影響が全ての試験で認められているわけではない。心病変の原因は不明であるが、シロリムスで報告された同様の所見は、既に存在していたパルボウイルスによるものと考えられている。

ラットにおける毒性の主要標的臓器は、肺 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$: 肺泡マクロファージ集簇)、眼 ($\geq 5\text{mg/kg}$: 水晶体皮質線維の腫脹/断裂) 及び雌雄の生殖器 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$: 精巣の生殖細胞減少、精細管空胞化、精巣上体の精子減少、前立腺の分泌低下/萎縮、卵巣間質細胞の肥大/過形成、子宮萎縮) であった。また、5mg/kg を 13 週投与後にテストステロンの血液中濃度減少が認められたほか、加齢性変化である腎尿管のリポフスチン沈着の頻度増加 (0.5mg/kg 以上を 26 週投与後) がみられた。臓器重量では、免疫系器官、生殖器及び下垂体の重量の減少並びに肺重量の増加が認められた。血液学的検査においては、赤血球パラメータ(ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数)の増加 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$)、好中球増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) 及び血小板減少 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$) が認められ、主要な血液生化学的変化としては、コレステロール増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) が認められた。

なお、5mg/kg 以上を 4 週投与後に大腿骨の皮質骨菲薄化が認められたが、がん原性試験 (0.9mg/kg を 104 週投与) では、同所見は認められなかった。

・ミニブタ

免疫系器官にラットと同様の萎縮性変化が認められ、4 週試験では、全ての用量で腸コクシジウム症の発症に伴い健康状態が悪化し、15mg/kg を投与した一部では死亡又は早期安楽死処分に至った。1.5mg/kg 以上の雄生殖器系(精細管萎縮、精巣上体の精子減少)、5mg/kg 以上の睪外分泌腺(細胞の空胞化)及び 15mg/kg の雌生殖器(子宮/膣萎縮)が標的臓器であった。血液学的所見として、1.5mg/kg 以上で好中球増加、15mg/kg で血小板減少が認められ、主要な血液生化学的所見としては、1.5mg/kg 以上でリン、アルカリホスファターゼ及びアルブミンの減少が認められた。

・ カニクイザル

エベロリムスの免疫抑制作用によると考えられるリンパ系器官の萎縮性変化を除くと、最大 60mg/kg を投与した漸増試験、最大 15mg/kg を 4 週投与した試験においては重要な病理学的所見は認められなかった。2 週試験 (5mg/kg 以上) 及び 26 週試験 (1.5 及び 5mg/kg) では退行性の心筋病変が認められた。

26 週試験では健康状態不良のため、投与 9~10 週後に 1.5mg/kg を投与した 2 例及び 5mg/kg の全動物を早期に安楽死処分した。血漿のウイルス学的検査を実施したところ、高用量 (5mg/kg) ではコクサッキーウイルス B4 の増加が認められた。抗コクサッキーウイルス抗体を用いて心臓、脾及びリンパ節の免疫組織化学的検査を実施したところ、5mg/kg の心臓組織に陽性所見の増強が認められた。この 26 週試験 (5mg/kg) では脾島細胞変性の発現増加が認められたが、他の試験において関連する所見が認められなかったことから、その原因及び毒性学的意義は明らかでなかった。

52 週試験では免疫抑制に伴う二次的変化と考えられる消化管の炎症が認められ、0.9mg/kg ではこの炎症性変化に伴って健康状態が悪化したため、39 週に投与を早期に中止した。0.3 及び 0.9mg/kg で用量依存的な精細管萎縮が認められた。

血液学的所見として、1.5mg/kg 以上で赤血球系パラメータ (ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数) の減少、並びに好中球数、単球及びフィブリノーゲン濃度の増加が、血液生化学的所見としてリン減少 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) 並びにアルブミン減少及び α/β グロブリン増加 ($\geq 5\text{mg/kg}$) がみられ、一部の試験では 0.5mg/kg 以上でコレステロール値の増加も認められた。

(3) 遺伝毒性試験

下記の試験において、遺伝毒性は認められなかった。

・ *in vitro* 試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

V79 チャイニーズハムスター細胞を用いた染色体異常誘発試験

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞チミジンキナーゼ (tk) 遺伝子座における遺伝子突然変異試験

・ *in vivo* 試験

雌雄 CD-1 マウスを用いた骨髄小核試験 (経口)

(4) がん原性試験

マウス及びラットに最大 0.9mg/kg/日を 104 週投与したところ、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

| 生殖試験 | 動物種 (投与経路) | 投与期間 | 投与量 [mg/kg/日] | 無毒性量 [mg/kg/日] |
|--------------------------------------|---------------|----------------------------|---------------------|--|
| 1. 授胎能用量設定試験(雄投与) | ラット (経口) | 交配の4週前～雌 剖検終了日 | 0.15、 0.5、1.5 | 雄親動物(一般): 0.5 雄親動物(生殖): 1.5 |
| 2. 13週授胎能試験及び13週回復試験(雄投与) | ラット (経口) | 交配の10週前～ 交配後までの92 日間 | 0.1、0.5、 5.0 | 雄親動物(一般・生殖) : 0.1 |
| 3. 受胎能及び胚・胎児発生に 関する用量設定試験(雌投与) | ラット (経口) | 交配の2週前～妊 娠16日 | 0.15、 0.5、1.5 | 母動物(一般): 0.5 母動物(生殖)・胎児: 0.15 |
| 4. 受胎能及び胚・胎児発生に 関する試験(雌投与) | ラット (経口) | 交配の2週前～妊 娠16日 | 0.1、0.3、 0.9 | 母動物(一般): 0.3 母動物(生殖)・胎児 : 0.1未満 |
| 5. 胚・胎児発生に関する用量 設定試験 | ウサギ (経口) | 妊娠6～18日 | 0.5、1.0、 1.5、5.0 | 母動物(一般): 0.5未満 母動物(生殖)・胎児: 1 |
| 6. 胚・胎児発生に関する試験 | ウサギ (経口) | 妊娠6～18日 | 0.05、 0.2、0.8 | 母動物(一般・生殖): 0.05 胎児: 0.2 |
| 7. 出生前及び出生後の発生並 びに母体の機能に関する試 験 | ラット (経口) | 妊娠6日～分娩後 20日 | 0.03、 0.1、0.3 | 母動物(一般・母体機 能) : 0.3 出生児(一般): 0.03 出生児(生殖): 0.3 |

1. 雄性ラット (0.15、0.5、1.5mg/kg/日、交配の4週前から交配後雌動物剖検終了まで経口)
1.5mg/kg で精子形成への影響が認められたが、雌の生殖能に影響は認められなかった。
2. 雄性ラット (0.1、0.5、5.0mg/kg/日、交配の10週前から交配後までの92日間、経口、13週間の回復試験)
 - ・0.1mg/kg ではエベロリムスによる影響は認められなかった。
 - ・0.5mg/kg で精巣に軽度の組織学的変化が認められたが、13週間の休薬後は回復した。生殖パラメータに影響は認められなかった。
 - ・5mg/kg では雄授胎能に影響が認められ、交配した雌に妊娠は認められなかった。精巣(生殖細胞減少)及び精巣上体(精子減少～無精子)に著明な組織学的変化が認められた。また、精子検査において運動精子率及び精子数が減少し、血漿中テストステロン濃度の低下が認められた。
 - ・13週間の休薬により半数例の組織学的変化に回復傾向が認められ、授胎率は65%に回復した。雄性ラットにエベロリムスを投与しても、胚・胎児に対する有害な影響は認められなかった。
3. 雌性ラット (0.15、0.5、1.5mg/kg/日、交配の2週前から妊娠16日まで経口)
≥0.5mg/kg で体重増加抑制、着床後死亡率増加、1.5mg/kg で摂餌量減少、全着床胚の吸収が認められた。
4. 雌性ラット (0.1、0.3、0.9mg/kg/日、交配の2週前から妊娠16日まで経口)
 - ・≥0.1mg/kg で着床前及び着床後死亡率の増加、骨化遅延が認められた。
 - ・≥0.3mg/kg で体重増加抑制(胚・胎児毒性の二次的影響として)、胎児体重減少、自然発生性異常胎児の発現率増加が認められた。
 - ・0.9mg/kg で摂餌量減少、14肋骨胎児の出現率増加、胸骨裂(2例)が認められた。

5. 雌性ウサギ (0.5、1.0、1.5、5.0mg/kg/日、妊娠6日から18日まで経口)
 $\geq 0.5\text{mg/kg}$ で体重・摂餌量・摂水量の減少、胎盤・子宮内膜の出血、
 変性・壊死、うっ血が認められた。 $\geq 1.5\text{mg/kg}$ で着床後死亡率増加が
 認められた。
6. 雌性ウサギ (0.05、0.2、0.8mg/kg/日、妊娠6日から18日まで経口)
 - ・0.2mg/kg 及び 0.8mg/kg で母動物死亡 (各1例) が認められた。
 - ・ $\geq 0.2\text{mg/kg}$ で体重増加抑制、0.8mg/kg で体重減少、摂餌量減少及び
 後期胚吸収率の増加が認められた。
7. 雌性ラット (0.03、0.1、0.3mg/kg/日、妊娠6日後から分娩後20日まで
 経口)
 $\geq 0.1\text{mg/kg}$ で F1 出生児の体重及び生存率の軽度低下が認められた。

(6) 局所刺激性試験

- ・皮膚一次刺激性
 ウサギ皮膚にエベロリムスを半閉塞状態で4時間貼付
 (500mg/6cm²) したところ、皮膚刺激性及び腐食性変化は認められな
 かった。
- ・皮膚感作性 (Maximization 試験)
 モルモット皮膚にエベロリムスを投与 (感作: 皮内 0.2%、塗布
 50%、惹起: 塗布 50%) した結果、皮膚反応は認められず、皮膚感作
 性はないものと考えられた。
- ・静脈内投与時の刺激性
 ウサギ耳介辺縁静脈にエベロリムス 0.066 及び 0.2%溶液を 0.5mL/分
 の速度で4分間灌流したところ、局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモットにおける能動全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚
 アナフィラキシー反応試験、ラットにおける受身皮膚アナフィラキシー
 反応試験のいずれの試験においても抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--|--|
| X-1. 規制区分 | 製剤 サーティカン錠：劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋より使用すること 有効成分：エベロリムス 毒薬 |
| X-2. 有効期間 | 3年 |
| X-3. 包装状態での貯法 | 室温保存 |
| X-4. 取扱い上の注意 | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>20. 取扱い上の注意 光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。</p> </div> <p>「Ⅷ-11.適用上の注意」の項参照</p> |
| X-5. 患者向け資材 | 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り その他の患者向け資材：「サーティカンを服用される方へ」 「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照 |
| X-6. 同一成分・同効薬 | 同一成分薬：抗悪性腫瘍剤アフィニトール錠 2.5mg、5mg、（エベロリムス 2.5mg、5mg 含有製剤として、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」の効能又は効果に対して承認されている）、アフィニトール分散錠 2mg、3mg（エベロリムス 2mg、3mg 含有製剤として、「結節性硬化症」の効能又は効果に対して承認されている） 同 効 薬：免疫抑制剤 |
| X-7. 国際誕生年月日 | 2003年7月 |
| X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 承認年月日：2007年1月26日 承認番号：サーティカン錠 0.25mg 21900AMX00043000 サーティカン錠 0.5mg 21900AMX00044000 サーティカン錠 0.75mg 21900AMX00045000 薬価基準収載年月日：2007年3月16日 販売開始年月日：2007年3月16日 |
| X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 腎移植 2011年12月22日 肝移植 2018年2月23日 |
| X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 再審査結果：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号イからハのいずれにも該当しない。再審査結果通知日：2020年12月24日（厚生労働省発薬生1224第1号） |
| X-11. 再審査期間 | 心移植：10年（2007年1月26日～2017年1月25日） 腎移植：心移植の残余期間（2011年12月22日～2017年1月25日） 肝移植：4年（2018年2月23日～2022年2月22日） |
| X-12. 投薬期間制限に関する情報 | 厚生労働省告示第99号（2002年3月18日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。 |

X-13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (13桁) 番号 | レセプト電算処理コード |
|-------------------|-------------------|------------------|---------------|-------------|
| サーティカ ン錠0.25mg | 3999022F1028 | 3999022F 1028 | 1177534010101 | 620004854 |
| サーティカ ン錠0.5mg | 3999022F2024 | 3999022F 2024 | 1177541010101 | 620004855 |
| サーティカ ン錠0.75mg | 3999022F3020 | 3999022F 3020 | 1177558010101 | 620004856 |

X-14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1)Johnson, R.W.G. et al. : Transplantation 2001 ; 72(5) : 777-786 (PMID : 11571437) | [20180269] |
| 2)社内資料 : 新規心移植患者における有効性及び安全性の検討(B253 試験) (2007年1月26日承認、CTD2.7.6-9.1) | [20071399] |
| 3)社内資料 : 日本人新規腎移植患者を対象とした比較対照試験(A1202 試験) (2011年12月22日承認、CTD2.7.6-4.1.1) | [20116610] |
| 4)社内資料 : 外国人新規腎移植患者を対象とした比較対照試験 (A2309 試験) (2011年12月22日承認、CTD2.7.6-4.1.2) | [20116609] |
| 5)社内資料 : 健康成人日本人男性に対するエベロリムス臨床第I相試験 (単回経口投与) (2007年1月26日承認、CTD2.7.6-4) (A1101 試験) | [20070981] |
| 6)社内資料 : 健康男性被験者を対象とした第I相臨床試験(海外 W105 試験) (2007年1月26日承認、CTD2.7.6-4) | [20116687] |
| 7)Vitko,S. et al. : Am J Transplant. 2005 ; 5(10) : 2521-2530 (B201 試験) (PMID: 16162203) | [20070573] |
| 8)Lorber,M.I. et al. : Transplantation 2005 ; 80(2) : 244-252 (B251 試験) (PMID:16041270) | [20071252] |
| 9)Vitko,S. et al. : Am J Transplant. 2004 ; 4 (4) : 626-635 (A2306 試験 A2307 試験) (PMID: 15023156) | [20120276] |
| 10)Schuler, W. et al. : Transplantation 1997 ; 64(1) : 36-42 (PMID: 9233698) | [20070268] |
| 11)社内資料 : 増殖因子によって刺激された p70S6 キナーゼ活性に対する阻害作用 (2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.1.4) | [20071257] |
| 12)社内資料 : ラット末梢血リンパ球における p70S6 キナーゼ活性 (単回投与) (2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.1.4) | [20071258] |
| 13)社内資料 : エベロリムスの in vitro 免疫抑制活性:マウス及びヒト T 細胞の増殖に対する作用 (2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.2.3, 2.3.2) | [20071259] |
| 14)社内資料 : T 細胞非依存性抗原及び T 細胞依存性抗原に対するマウスの B 細胞応答に及ぼすエベロリムスの作用 (2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.2.3, 2.3.2) | [20071260] |
| 15)社内資料 : カニクイザルにおける A 及び B 型肝炎ワクチン接種に対するエベロリムスの作用 (2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.3.2) | [20071261] |
| 16)Schuurman, H.J. et al. : Transplantation 2000 ; 69(5) : 737-742 (PMID: 10755519) | [20066503] |
| 17)社内資料 : ラットの動脈移植モデルに対するエベロリムスの作用 (2007年1月26日承認、CTD2.6.2-2.4.5) | [20071262] |
| 18)Schuurman, H.J. et al. : Transplant.Proc. 1999 ; 31(1-2) :1024-1025 (PMID: 10083455) | [20070269] |
| 19)Schuurman, H.J. et al. : Transplantation 1997 ; 64(1) : 32-35 (PMID: 9233697) | [20070270] |
| 20)Hausen, B. et al. : Transplantation 1999 ; 67(7) : 956-962 (PMID: 10221478) | [20066504] |
| 21)Hausen, B. et al. : Transplantation 2000 ; 69(1) : 76-86 (PMID: 10653384) | [20066505] |

- 22)社内資料：ラット頸動脈バルーン傷害モデル（14日間）におけるエベロリムスの内膜肥厚抑制作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-3.2） [20071400]
- 23)社内資料：ラット頸動脈バルーン傷害モデル（28日間）におけるエベロリムスの内膜肥厚抑制作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-3.2） [20071401]
- 24)社内資料：ブタ冠動脈傷害（PTCA）モデル（14日間）におけるエベロリムスの内膜肥厚抑制作用（2007年1月26日承認、CTD2.6.2-3.2） [20071402]
- 25)Farb, A. et al. : Circulation 2002 ; 106(18) : 2379-2384 (PMID: 12403670) [20070271]
- 26)社内資料：健康成人日本人に対するエベロリムスの臨床第I相試験（単回投与）（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-4） [20070981]
- 27)Kovarik, J.M. et al. : J.Heart Lung Transplant. 2003 ; 22(10) : 1117-1125 (PMID: 14550821) [20070265]
- 28)社内資料：維持期腎移植患者における安全性及び忍容性の検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-8）（W101試験） [20070984]
- 29)社内資料：新規腎移植患者におけるエベロリムスを含む3剤併用免疫抑制療法の有効性及び安全性についての検討（B251試験）（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-5） [20070982]
- 30)社内資料：小児腎移植患者におけるエベロリムスの薬物動態、安全性及び忍容性の検討（B257試験、B351試験）（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-5） [20070983]
- 31)Kovarik, J.M. et al. : Pharmacotherapy 2002 ; 22(2) : 154-159 (PMID: 11837553) [20070266]
- 32)社内資料：新規腎移植患者における母集団薬物動態解析（B201試験、B251試験）（2007年1月26日承認、CTD2.7.2-4.3） [20070987]
- 33)Kovarik, J.M. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 2001 ; 70(5) : 425-430 (PMID: 11719728) [20070575]
- 34)社内資料：新規腎移植患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討（試験番号 B157、1年の検討）（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-14） [20070988]
- 35)Kovarik, J.M. et al. : J.Clin.Pharmacol. 2002 ; 42(1) : 95-99 (PMID: 11808830) [20070576]
- 36)社内資料：維持期腎移植患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討（B154試験）（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-8） [20070989]
- 37)Kovarik, J.M. et al. : J.Clin.Pharmacol. 2002 ; 42(2) : 222-228 (PMID: 11831546) [20070267]
- 38)Kovarik, J.M. et al. : Transplant.Proc. 2006 ; 38(10) : 3456-3458 (PMID: 17175302) [20070577]
- 39)社内資料：維持期腎移植患者における [14C] -エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討（W107試験）（2007年1月26日承認、CTD2.7.6-5） [20070986]
- 40)社内資料： [3H] -エベロリムスの血中分布に関する検討（2007年1月26日承認、CTD2.7.2-3.5） [20070985]
- 41)社内資料：In vitro 代謝（2007年1月26日承認、CTD2.6.4-5.2） [20100156]
- 42)Crowe, A. et al. : Drug Metab.Dispos. 1999 ; 27(5) : 627-632(PMID: 10220493) [20070258]

- 43)Crowe, A. et al. : Pharm.Res. 1998 ; 15(11) : 1666-1672 [20070259]
(PMID: 9833985)
- 44)“Physicians’ Desk Reference(PDR),61th Ed.,2007” ; [20070633]
Medical Economics Company Inc., pp.3475-3484
- 45)1997年10月16日厚生省保険局長通知「臓器提供者(ドナ [20070634]
ー)適応基準及び移植希望者(レシピエント)選択基準について」
- 46)1999年6月3日厚生省保険局長通知「心臓及び肝臓に係る [20070635]
移植希望者(レシピエント)選択基準の一部改正について」
- 47)Kovarik, J.M. et al. : Ann.Pharmacother. 2002 ; 36(6) : [20070253]
981-985 (PMID: 12022896)
- 48)Kovarik, J.M. et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol. 2005; 61(1) : [20070255]
35-38 (PMID: 15785960)
- 49)Kovarik, J.M. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 2005 ; [20070254]
60(4) :434-437 (PMID: 16187976)
- 50)Kovarik, J.M. et al. : J.Clin.Pharmacol. 2005 ; 45(5) : [20070256]
514-518 (PMID: 15831774)
- 51)社内資料：ミダゾラムの薬物動態に対するエベロリムスの [20116506]
影響(外国人のデータ)
- 52)Pedroso, S.L. et al. : Transpl. Int. 2007 ; 20(3) : 291- [20075930]
296(PMID: 17291222)
- 53)富田英ほか：今日の移植 2006 ; 19(2) : 163-166 [20062362]
- 54)福嶋教偉ほか：今日の移植 2006 ; 19(2) : 178-183 [20062364]
- 55)社内資料：新規外国人脳死肝移植患者を対象とした比較対 [20180030]
照試験 (2018年2月23日承認、CTD2.7.6-4.1.2)
- 56)社内資料：心移植患者及び腎移植患者を対象とした製造販 [20180031]
売後調査 (A1401 調査 A1402 調査)
- 57)社内資料：生体肝移植患者を対象とした比較対照試験 [20180033]
(H2307 試験) (2018年2月23日承認、CTD2.7.6-4.1.1)

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2022年7月現在、臓器移植時に用いる免疫抑制剤として、米国、EU諸国など世界100カ国以上で承認されている。

| 国名 | 承認年月日 | 剤型及び含量 | 効能・効果 |
|------|------------|--|----------|
| ドイツ | 2004年2月4日 | 0.25、0.5、0.75、1.0mg 錠/0.1、0.25 mg dispersible tablet | 心、腎及び肝移植 |
| フランス | 2004年4月15日 | 0.25、0.5、0.75mg 錠/0.1、0.25 mg dispersible tablet | 心、腎及び肝移植 |
| 米国 | 2010年4月20日 | 0.25、0.5、0.75 mg 錠 | 腎及び肝移植 |

2022年7月現在

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果
 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

6. 用法及び用量

〈心移植〉
 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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 3mg 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。

〈腎移植〉
 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5mg 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。

〈肝移植〉
 通常、成人にはエベロリムスとして 2.0mg 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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況

米国添付文書（2021年1月改訂）

| | |
|--------|---|
| 国名 | 米国 |
| 販売名 | Zortress® |
| 剤形・規格 | 錠剤（0.25mg、0.5mg、0.75mg） |
| 販売企業名 | ノバルティス ファーマ |
| 承認年 | 2010年（腎移植）、2013年（肝移植） |
| 効能又は効果 | <p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney Transplantation</p> <p>Zortress is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low-moderate immunologic risk receiving a kidney transplant [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. Zortress is to be administered in combination with basiliximab induction and concurrently with reduced doses of cyclosporine and with corticosteroids. Therapeutic drug monitoring (TDM) of everolimus and cyclosporine is recommended for all patients receiving these products [see <i>Dosage and Administration (2.2, 2.3)</i>].</p> <p>1.2 Prophylaxis of Organ Rejection in Liver Transplantation</p> |

| | |
|--------|--|
| | <p>Zortress is indicated for the prophylaxis of allograft rejection in adult patients receiving a liver transplant. Zortress is to be administered no earlier than 30 days posttransplant concurrently in combination with reduced doses of tacrolimus and with corticosteroids [see Warnings and Precautions (5.5), Clinical Studies (14.2)]. TDM of everolimus and tacrolimus is recommended for all patients receiving these products [see Dosage and Administration (2.3, 2.5)].</p> <p>1.3 Limitations of Use The safety and efficacy of Zortress has not been established in the following populations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Kidney transplant patients at high immunologic risk <input type="checkbox"/> Recipients of transplanted organs other than kidney and liver [see Warnings and Precautions (5.7)] <input type="checkbox"/> Pediatric patients (less than 18 years). |
| 用法及び用量 | <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Dosage in Adult Kidney Transplant Patients An initial Zortress dose of 0.75 mg orally twice daily (1.5 mg per day) is recommended for adult kidney transplant patients in combination with reduced dose cyclosporine, administered as soon as possible after transplantation [see Dosage and Administration (2.3, 2.4), Clinical Studies (14.1)]. Oral prednisone should be initiated once oral medication is tolerated. Steroid doses may be further tapered on an individualized basis depending on the clinical status of patient and function of graft.</p> <p>2.2 Dosage in Adult Liver Transplant Patients Start Zortress at least 30 days posttransplant. An initial dose of 1 mg orally twice daily (2 mg per day) is recommended for adult liver transplant patients in combination with reduced dose tacrolimus [see Dosage and Administration (2.3, 2.5), Clinical Studies (14.2)]. Steroid doses may be further tapered on an individualized basis depending on the clinical status of patient and function of graft.</p> |

イギリス添付文書（2022年6月改訂）

| | |
|--------|---|
| 国名 | イギリス |
| 販売名 | Certican® |
| 剤形・規格 | 錠剤（0.25mg、0.75mg） |
| 販売企業名 | ノバルティス ファーマ |
| 承認年 | 2004年 |
| 効能又は効果 | <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Kidney and heart transplantation</u> Certican is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low to moderate immunological risk receiving an allogeneic renal or cardiac transplant. In kidney and heart transplantation, Certican should be used in combination with ciclosporin for microemulsion and corticosteroids.</p> <p><u>Liver transplantation</u> Certican is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients receiving a hepatic</p> |

| | |
|--------|---|
| | transplant. In liver transplantation, Certican should be used in combination with tacrolimus and corticosteroids. |
| 用法及び用量 | <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Treatment with Certican should only be initiated and maintained by physicians who are experienced in immunosuppressive therapy following organ transplantation and who have access to everolimus whole blood concentration monitoring.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Adults</u></p> <p>An initial dose regimen of 0.75 mg twice daily in co-administration with ciclosporin is recommended for the general kidney and heart transplant population, administered as soon as possible after transplantation. The dose of 1.0 mg twice daily in co-administration with tacrolimus is recommended for the hepatic transplant population with the initial dose approximately 4 weeks after transplantation.</p> <p>Patients receiving Certican may require dose adjustments based on blood concentrations achieved, tolerability, individual response, change in co-medications and the clinical situation. Dose adjustments can be made at 4-5 day intervals (see Therapeutic drug monitoring).</p> |

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報
 本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）
 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）
 9.5 妊婦
 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。
 9.6 授乳婦
 授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2021年1月) | <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on animal studies and the mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], Zortress can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are limited case reports of Zortress use in pregnant women; however, these reports are insufficient to inform a drug associated risk of adverse developmental outcomes. Reproductive studies in animals have demonstrated that everolimus was maternally toxic in rabbits, and caused embryo-fetal toxicities in rats and rabbits, at exposures near or below those achieved in human transplant patients. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and</p> |

miscarriage for the indicated population is unknown; however, in the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

Everolimus crossed the placenta and was toxic to the conceptus.

Everolimus administered daily to pregnant rats by oral gavage at 0.1 mg/kg (approximately one tenth the exposure in humans administered the lowest starting dose of 0.75 mg twice daily), from before mating through organogenesis, resulted in increased preimplantation loss and embryonic resorptions. These effects occurred in the absence of maternal toxicities.

Everolimus administered daily by oral gavage to pregnant rabbits during organogenesis resulted in abortions, maternal toxicity and lethality, and increased fetal resorptions. At these doses, exposure to everolimus (AUC) was approximately one-tenth, one-half, and one and one-half fold the exposures in humans administered the starting clinical dose, respectively.

In a pre- and post-natal development study in rats, animals were dosed from implantation through lactation. At a dose of 0.1 mg/kg (0.6 mg/m²), there were no adverse effects on delivery and lactation or signs of maternal toxicity; however, there were reductions in body weight (up to 9% reduction) and in survival of offspring (~5%). There were no drug-related effects on the developmental parameters (morphological development, motor activity, learning, or fertility assessment) in the offspring.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no data regarding the presence of Zortress in human milk, the effects on breastfed infants, or the effects on milk production. Everolimus and/or its metabolites are readily transferred into milk of lactating rats at a concentration 3.5 times higher than in maternal rat serum. In pre-post-natal and juvenile studies in rats, exposure to everolimus during the postnatal period caused developmental toxicity [see *Use in Specific Populations (8.1), Nonclinical Toxicology (13.2)*]. Advise lactating women not to breastfeed because of the potential for serious adverse reactions in infants exposed to everolimus.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females should not be pregnant or become pregnant while receiving Zortress. Advise females of reproductive potential that animal studies have been performed showing Zortress to be harmful to the mother and developing fetus [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Females of reproductive potential are recommended to use highly effective contraception methods while receiving Zortress and up to 8 weeks

| | |
|--|--|
| | <p>after treatment has been stopped.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Amenorrhea occurred in female patients taking Zortress [see Adverse Reactions (6.2)]. Zortress may cause preimplantation loss in females based on animal data [see Nonclinical Toxicology (13.1)]. Female fertility may be compromised by treatment with Zortress.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Zortress treatment may impair fertility in males based on human [see Warnings and Precautions (5.18), Adverse Reactions (6.2, 6.3)] and animal findings [see Nonclinical Toxicology (13.1)].</p> |
|--|--|

オーストラリアでの分類

| | |
|--|-------------|
| オーストラリアでの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) | C (2019年1月) |
|--|-------------|

<参考>分類の概要

オーストラリアでの分類 : An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

| |
|---|
| <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等の心移植、腎移植及び肝移植患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。また、乳児、幼児及び小児の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、成人での臨床試験と比較して移植後リンパ増殖性障害や重篤な感染症、胃腸障害の発現頻度が高いことが報告されている。</p> |
|---|

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2021年1月) | <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safe and effective use of Zortress in kidney or liver transplant patients younger than 18 years of age has not been established.</p> |

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XIII-2. その他の関連資料

製品同梱の使用説明書
最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://www.drs-net.novartis.co.jp/>) を確認すること。

「サーティカン錠を服用される方へ」

サーティカン錠を服用される方へ

注意：以下の場合には必ず主治医に相談してください

- 薬を服用して発疹などが出たことがある。
- ほかに薬を服用している。(薬局で買った薬も)
- 妊娠または授乳中である。

服用について

- **服用方法**：このお薬(錠剤)は、服用する直前にアルミシートから取り出してください。また、必ず指示に従い、コップ1杯の水またはぬるま湯といっしょに服用してください。
- **服用し忘れた場合**：気がついた時にできるだけ早く1回分を服用してください。ただし、次に服用する時間は5時間以上間隔をあけてください。
絶対に2回分をまとめて1度には服用しないでください。
- **併用での注意**：このお薬を服用しているときにグレープフルーツジュース※を飲むと、この薬の作用が強くなる可能性がありますので、避けてください。
※グレープフルーツには、この薬の作用を強める成分が含まれていますので、なるべく食べることは避けてください。
セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)を含む健康食品といっしょに服用すると、この薬の作用が弱くなる可能性がありますので、避けてください。
- **あやまって多く服用した場合**：すぐに主治医または薬剤師に相談してください。
- **高齢者の方へ**：特に指示を守って服用してください。
- **その他**：自分の判断で服用をやめないでください。

裏面も必ずご覧ください。

保管上の注意

- 服用直前まで、薬の包装のまま保存してください。
- 湿度の高い場所を避けて保存してください。
- 直射日光を避けて保存してください。
- 車の中や、室内の高温になる場所を避けて保存してください。
- シートをはさみなどで切って保存する場合は、ポケット部分を切らないように注意してください。
- 小児の手の届かない場所に保管してください。

主治医または薬局の連絡先

ノバルティス ファーマ株式会社

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（夜間および土日祭日も受付）

www.novartis.co.jp

CER00030GG0002
「CER患者さま向けしおり」
7417861GXXXXX

サーティカン副作用集計成績

1. 心移植 (B253 試験、24 ヶ月の集計)

| 副作用等の種類 | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 |
|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 評価対象例数 | 209 | 211 | 420 |
| 副作用発現例数 (%) | 146(69.9) | 154(73.0) | 300(71.4) |
| 副作用発現件数 | 340 | 447 | 787 |
| 血液およびリンパ系障害 | 69(33.0) | 88(41.7) | 157(37.4) |
| 貧血 | 15(7.2) | 21(10.0) | 36(8.6) |
| 貧血増悪 | 2(0.9) | | 2(0.5) |
| 不応性貧血 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 低色素性貧血 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 血小板減少症 | 16(7.7) | 29(13.7) | 45(10.7) |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 血小板異常 | 3(1.4) | 1(0.5) | 4(1.0) |
| 白血球減少症 | 42(20.1) | 41(19.4) | 83(19.8) |
| 白血球増加症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 白血球障害 | 2(1.0) | 3(1.4) | 5(1.2) |
| 好酸球増加症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 好中球減少症 | | 4(1.9) | 4(1.0) |
| 汎血球減少症 | | 5(2.4) | 5(1.2) |
| 心臓障害 | 3(1.4) | 6(2.8) | 9(2.1) |
| 心房粗動 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 心房細動 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| うっ血性心不全 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 心不全 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 心タンポナーデ | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 心嚢液貯留 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| 心膜炎 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 上室性頻脈 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 耳および迷路障害 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 耳鳴 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 眼障害 | 5(2.4) | 2(0.9) | 7(1.7) |
| 結膜充血 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 結膜炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 後天性涙腺炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 流涙増加 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 視覚異常 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 霧視 | 2(1.0) | | 2(0.5) |
| 胃腸障害 | 14(6.7) | 21(10.0) | 35(8.3) |
| 腹痛 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 上腹部痛 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 下痢 | 1(0.5) | 4(1.9) | 5(1.2) |
| 悪心 | 3(1.4) | 8(3.8) | 11(2.6) |
| 嘔吐 | 1(0.5) | 3(1.4) | 4(1.0) |
| 腹部不快感 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| アフタ性口内炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 穿孔性虫垂炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 消化不良 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 結腸ポリープ | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 胃腸障害 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| 胃腸出血 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 歯肉増殖 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 歯肉肥厚 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 歯肉炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 口腔内潰瘍形成 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 睇炎 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 腹膜炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |

| 副作用等の種類 | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 直腸出血 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 口内炎 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 菌の障害 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 全身障害および投与局所様態 | 7(3.3) | 14(6.6) | 21(5.0) |
| 脱力 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| 疲労 | 2(1.0) | 2(0.9) | 4(1.0) |
| 発熱 | 1(0.5) | 7(3.3) | 8(1.9) |
| 浮腫 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 末梢性浮腫 | 2(1.0) | 3(1.4) | 5(1.2) |
| 疼痛 | 1(0.5) | 2(0.9) | 3(0.7) |
| 倦怠感 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 埋込み部位反応 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| インフルエンザ様疾患 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 多臓器不全 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 肝胆道系障害 | 4(1.9) | 7(3.3) | 11(2.6) |
| 肝機能異常 | | 4(1.9) | 4(1.0) |
| 胆汁うっ滞 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| 肝毒性 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 急性胆嚢炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 高ビリルビン血症 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 免疫系障害 | 3(1.4) | 1(0.5) | 4(1.0) |
| 心移植拒絶反応 | 3(1.4) | 1(0.5) | 4(1.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 34(16.3) | 44(20.9) | 78(18.6) |
| 膿瘍 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 急性肺ヒストプラズマ症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 細菌感染 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| 気管支拡張症 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 気管支炎 | 6(2.9) | 2(0.9) | 8(1.9) |
| カンジダ感染 | 1(0.5) | 3(1.4) | 4(1.0) |
| 蜂巣炎 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 尖圭コンジローム | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| サイトメガロウイルス感染 | 6(2.9) | 5(2.4) | 11(2.6) |
| 耳の感染症 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 蓄膿 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 腸球菌性菌血症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 真菌感染 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| 真菌性食道炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| せつ | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 胃腸炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| グラム陰性菌感染 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| グラム陽性菌感染 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 単純ヘルペス | 5(2.4) | 5(2.4) | 10(2.4) |
| ヘルペスウイルス感染 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 帯状疱疹 | 1(0.5) | 3(1.4) | 4(1.0) |
| 伝染性単核症 | 2(1.0) | 2(0.9) | 4(1.0) |
| インフルエンザ | 1(0.5) | 4(1.9) | 5(1.2) |
| 間質性肺炎 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 肺感染 | 1(0.5) | 4(1.9) | 5(1.2) |
| 爪真菌感染 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| 鼻咽頭炎 | 1(0.5) | 3(1.4) | 4(1.0) |
| 口腔カンジダ症 | 1(0.5) | 2(0.9) | 3(0.7) |
| 口腔内真菌感染 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 骨髄炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| ニューモシスティスカリニ肺炎 | 1(0.5) | 4(1.9) | 5(1.2) |
| アスペルギルス性肺炎 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| クレブシエラ菌性肺炎 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 肺炎 | 5(2.4) | 3(1.4) | 8(1.9) |

| 副作用等の種類 | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 処置後創部感染 | 3(1.4) | 2(0.9) | 5(1.2) |
| 肺結核 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 腎盂腎炎 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 気道感染 | 1(0.5) | 2(0.9) | 3(0.7) |
| 敗血症 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 副鼻腔炎 | 1(0.5) | 2(0.9) | 3(0.7) |
| ブドウ球菌性敗血症 | 1(0.5) | 2(0.9) | 3(0.7) |
| レンサ球菌性菌血症 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 歯膿瘍 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 上気道感染 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| ウイルス性上気道感染 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 尿路感染 | 3(1.4) | 6(2.8) | 9(2.1) |
| 水痘 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| ウイルス血症陽性 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 創傷感染 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3(1.4) | 2(0.9) | 5(1.2) |
| 癒痕ヘルニア | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 術後創合併症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 漿液腫 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 医薬品中毒 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 代謝および栄養障害 | 45(21.5) | 50(23.7) | 95(22.6) |
| 食欲不振 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 脱水 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 糖尿病 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 水分過負荷 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 体液貯留 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 高コレステロール血症 | 15(7.2) | 16(7.6) | 31(7.4) |
| 高コレステロール血症増悪 | 2(1.0) | | 2(0.5) |
| 高血糖 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 高カリウム血症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 高脂血症 | 18(8.6) | 24(11.4) | 42(10.0) |
| 高トリグリセリド血症 | 7(3.3) | 14(6.6) | 21(5.0) |
| 高尿酸血症 | 3(1.4) | 2(0.9) | 5(1.2) |
| 低カリウム血症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3(1.4) | 8(3.8) | 11(2.6) |
| 関節痛 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 背部痛 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| 痛風性関節炎 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 筋痙攣 | 1(0.5) | 3(1.4) | 4(1.0) |
| 筋痛 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| ミオパシー | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 末梢腫脹 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 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) | 5(2.4) | 6(2.8) | 11(2.6) |
| B細胞性リンパ腫 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 基底細胞癌 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 子宮頸部腺癌 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| リンパ腫 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| リンパ増殖性障害 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 悪性黒色腫 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 前立腺癌 | 2(1.0) | | 2(0.5) |
| 皮膚乳頭腫 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 扁平上皮癌 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 神経系障害 | 8(3.8) | 12(5.7) | 20(4.8) |
| 脳浮腫 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 脳出血 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 痙攣 | 1(0.5) | | 1(0.2) |

| 副作用等の種類 | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 味覚異常 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| てんかん | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 大発作痙攣 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 頭痛 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| 知覚過敏 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 筋緊張亢進 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 頭蓋内出血 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| ニューロパシー | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 錯感覚 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 失神 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 振戦 | 2(1.0) | 3(1.4) | 5(1.2) |
| 振戦増悪 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 精神障害 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| 適応障害 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 不安 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| うつ病 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 不眠症 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 腎および尿路障害 | 26(12.4) | 27(12.8) | 53(12.6) |
| 溶血性尿毒症症候群 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 中毒性ネフロパシー | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 蛋白尿 | 2(1.0) | 2(0.9) | 4(1.0) |
| 膿尿 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 急性腎不全 | 4(1.9) | 6(2.8) | 10(2.4) |
| 腎不全増悪 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 慢性腎不全 | 2(1.0) | 3(1.4) | 5(1.2) |
| 慢性腎不全増悪 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 腎不全 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| 腎機能障害 | 16(7.7) | 14(6.6) | 30(7.1) |
| 生殖系および乳房障害 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 乳腺炎 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10(4.8) | 15(7.1) | 25(6.0) |
| 気管支痙攣 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 慢性閉塞性気道疾患 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 咳嗽 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 労作性呼吸困難 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 呼吸困難 | 3(1.4) | 1(0.5) | 4(1.0) |
| 鼻出血 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| 咯血 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 低酸素症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 肺浸潤 | 1(0.5) | 2(0.9) | 3(0.7) |
| 肺障害 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 縦隔炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 咽頭炎 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| 胸水 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 肺臓炎 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| 肺線維症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 鼻炎 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| 喘鳴 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5(2.4) | 5(2.4) | 10(2.4) |
| ざ瘡 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 挫傷 | 1(0.5) | 1(0.5) | 2(0.5) |
| 皮膚炎 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 毛包炎 | | 3(1.4) | 3(0.7) |
| 間擦疹 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 爪ジストロフィー | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 枇糠疹 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 発疹 | 1(0.5) | | 1(0.2) |

| 副作用等の種類 | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 日光角化症 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 黄色爪症候群 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 血管障害 | 7(3.3) | 6(2.8) | 13(3.1) |
| 動脈狭窄 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 高血圧 | 5(2.4) | 4(1.9) | 9(2.1) |
| 高血圧増悪 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 高血圧性クリーゼ | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 間欠性跛行 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| リンパ嚢腫 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 臨床検査 | 25(12.0) | 26(12.3) | 51(12.1) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 前立腺生検異常 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 血中アマラーゼ増加 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 血中コレステロール増加 | 2(1.0) | 1(0.5) | 3(0.7) |
| 血中クレアチン増加 | | 2(0.9) | 2(0.5) |
| 血中クレアチニン増加 | 9(4.3) | 6(2.8) | 15(3.6) |
| 血中ブドウ糖増加 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 血中カリウム減少 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 血中トリグリセリド異常 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 血中トリグリセリド増加 | 2(1.0) | 4(1.9) | 6(1.4) |
| 血中尿素増加 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 体温上昇 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| 骨密度減少 | 1(0.5) | | 1(0.2) |
| 薬物濃度増加 | | 1(0.5) | 1(0.2) |
| ヘモグロビン減少 | 2(1.0) | | 2(0.5) |
| リパーゼ増加 | 1(0.5) | 2(0.9) | 3(0.7) |
| 肝機能検査異常 | 3(1.4) | 2(0.9) | 5(1.2) |
| 血小板数減少 | 6(2.9) | 3(1.4) | 9(2.1) |
| 前立腺特異性抗原増加 | 2(1.0) | | 2(0.5) |
| 白血球数減少 | 2(1.0) | 10(4.7) | 12(2.9) |
| 白血球数増加 | 1(0.5) | | 1(0.2) |

2. 腎移植 (A2309 試験、A1202 試験の集計)

| | A2309試験 (24ヵ月) | | | A1202試験 (12ヵ月) |
|------------------------|----------------|-----------|-----------|----------------|
| | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 | 1.5mg群 |
| 評価対象例数 | 274 | 278 | 552 | 61 |
| 副作用発現例数 (%) | 193(70.4) | 212(76.3) | 405(73.4) | 58(95.1) |
| 副作用発現件数 | 496 | 556 | 1052 | 456 |
| 血液およびリンパ系障害 | 31(11.3) | 42(15.1) | 73(13.2) | 21(34.4) |
| 貧血 | 18(6.6) | 29(10.4) | 47(8.5) | 2(3.3) |
| 溶血性貧血 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 溶血性尿毒症症候群 | 2(0.7) | | 2(0.4) | |
| 鉄欠乏性貧血 | | | | 9(14.8) |
| 腎性貧血 | | | | 5(8.2) |
| 白血球増加症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 白血球減少症 | 3(1.1) | 3(1.1) | 6(1.1) | 3(4.9) |
| リンパ節症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| リンパ球減少症 | | 2(0.7) | 2(0.4) | 1(1.6) |
| 小球性貧血 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 好中球減少症 | | 2(0.7) | 2(0.4) | |
| 汎血球減少症 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | 1(1.6) |
| 赤血球増加症 | | 3(1.1) | 3(0.5) | 1(1.6) |
| 血小板減少症 | 3(1.1) | 9(3.2) | 12(2.2) | 1(1.6) |
| 血栓性微小血管症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 心臓障害 | 2(0.7) | 4(1.4) | 6(1.1) | 7(11.5) |
| 狭心症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 心不全 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 心肺不全 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 動悸 | 2(0.7) | | 2(0.4) | 3(4.9) |
| 心房頻脈 | | | | 2(3.3) |
| 頻脈 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 2(3.3) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | |
| 陰嚢水腫 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | |
| 内分泌障害 | 2(0.7) | | 2(0.4) | |
| クッシング様 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 性腺機能低下 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 眼障害 | 6(2.2) | 2(0.7) | 8(1.4) | 2(3.3) |
| 白内障 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | 1(1.6) |
| 結膜炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 複視 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 黄斑浮腫 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 網膜出血 | | | | 1(1.6) |
| 霧視 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 視力低下 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 視力障害 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 胃腸障害 | 28(10.2) | 40(14.4) | 68(12.3) | 25(41.0) |
| 腹部膨満 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 鼓腸 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 腹部不快感 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 2(3.3) |
| 腹部ヘルニア | 1(0.4) | 2(0.7) | 3(0.5) | |
| 下腹部痛 | | | | 1(1.6) |
| 上腹部痛 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 腹部圧痛 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 痔瘻 | | | | 1(1.6) |
| 便秘 | 3(1.1) | 5(1.8) | 8(1.4) | 9(14.8) |
| 下痢 | 3(1.1) | 4(1.4) | 7(1.3) | 5(8.2) |
| 消化不良 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 嚥下障害 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 歯肉増殖 | | 2(0.7) | 2(0.4) | |

| | A2309試験(24ヵ月) | | | A1202試験(12ヵ月) |
|----------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 | 1.5mg群 |
| 歯肉肥厚 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 舌痛 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 舌炎 | | | | 2(3.3) |
| 吐血 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 口の感覚鈍麻 | | | | 1(1.6) |
| 限局性腹腔内液貯留 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 悪心 | 5(1.8) | 7(2.5) | 12(2.2) | 4(6.6) |
| 出血性食道炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 潰瘍性食道炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 口腔障害 | 2(0.7) | | 2(0.4) | |
| 急性腭炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 腭炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 腹膜炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 歯冠周囲炎 | | | | 1(1.6) |
| 歯周炎 | | | | 1(1.6) |
| 逆流性食道炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| アフタ性口内炎 | 3(1.1) | 4(1.4) | 7(1.3) | 2(3.3) |
| 口内炎 | | 2(0.7) | 2(0.4) | 10(16.4) |
| 口腔内潰瘍形成 | 6(2.2) | 15(5.4) | 21(3.8) | |
| 舌苔 | | | | 1(1.6) |
| 舌潰瘍 | 2(0.7) | | 2(0.4) | |
| 臍ヘルニア | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 嘔吐 | 3(1.1) | 4(1.4) | 7(1.3) | 4(6.6) |
| 全身障害および投与局所様態 | 39(14.2) | 42(15.1) | 81(14.7) | 27(44.3) |
| 治癒不良 | 5(1.8) | 10(3.6) | 15(2.7) | 6(9.8) |
| 無力症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 胸部不快感 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 非心臓性胸痛 | | | | 3(4.9) |
| 嚢胞 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 疲労 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 倦怠感 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 2(3.3) |
| 全身性浮腫 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 4(6.6) |
| 限局性浮腫 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 浮腫 | 4(1.5) | 5(1.8) | 9(1.6) | 2(3.3) |
| 発熱 | 6(2.2) | 9(3.2) | 15(2.7) | 13(21.3) |
| 埋込み部位滲出液 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| インフルエンザ様疾患 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 末梢性浮腫 | 26(9.5) | 17(6.1) | 43(7.8) | 6(9.8) |
| 疼痛 | | 2(0.7) | 2(0.4) | 1(1.6) |
| 口渇 | | | | 1(1.6) |
| 肝胆道系障害 | 4(1.5) | 1(0.4) | 5(0.9) | 8(13.1) |
| 胆石症 | | | | 1(1.6) |
| 肝炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 急性肝炎 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 肝障害 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 肝機能異常 | | | | 7(11.5) |
| 高ビリルビン血症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 免疫系障害 | 3(1.1) | 1(0.4) | 4(0.7) | |
| アレルギー性浮腫 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 腎移植拒絶反応 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 移植拒絶反応 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 感染症および寄生虫症 | 60(21.9) | 65(23.4) | 125(22.6) | 37(60.7) |
| 腹壁膿瘍 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 膿瘍 | | | | 1(1.6) |
| 四肢膿瘍 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 急性副鼻腔炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |

| | A2309試験(24ヵ月) | | | A1202試験(12ヵ月) |
|------------------|---------------|--------|---------|---------------|
| | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 | 1.5mg群 |
| アデノウイルス性出血性膀胱炎 | | | | 1(1.6) |
| 真菌性肛門感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 細菌性関節炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 菌血症 | | 2(0.7) | 2(0.4) | |
| BKウイルス感染 | 2(0.7) | 2(0.7) | 4(0.7) | 2(3.3) |
| 気管支炎 | 5(1.8) | | 5(0.9) | |
| 気管支肺炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| カンジダ症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| カンジダ尿 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| カテーテル留置部位感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 蜂巣炎 | 3(1.1) | 2(0.7) | 5(0.9) | 1(1.6) |
| 中心静脈カテーテル感染 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 細菌性結膜炎 | | | | 1(1.6) |
| サイトメガロウイルス感染 | 2(0.7) | | 2(0.4) | 3(4.9) |
| サイトメガロウイルス血症 | | | | 1(1.6) |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | | | | 1(1.6) |
| 糖尿病性足感染 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 医療機器関連感染 | | | | 1(1.6) |
| 感染性小腸結腸炎 | | | | 1(1.6) |
| 丹毒 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 毛包炎 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | 2(3.3) |
| 真菌性膀胱炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 真菌感染 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| せつ | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 胃腸炎 | 2(0.7) | 3(1.1) | 5(0.9) | 4(6.6) |
| 陰部ヘルペス | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 移植片感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 血腫感染 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 単純ヘルペス | 3(1.1) | 2(0.7) | 5(0.9) | |
| ヘルペスウイルス感染 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 帯状疱疹 | 5(1.8) | 6(2.2) | 11(2.0) | 1(1.6) |
| 麦粒腫 | | | | 1(1.6) |
| ヒトポリオーマウイルス感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| インフルエンザ | 1(0.4) | | 1(0.2) | 2(3.3) |
| 切開部位蜂巣炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 切開部位感染 | | 4(1.4) | 4(0.7) | |
| 感染性嚢腫 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 大葉性肺炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 限局性感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| リンパ管炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 爪床感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 爪真菌症 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | |
| 爪感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 口腔カンジダ症 | 3(1.1) | 4(1.4) | 7(1.3) | 1(1.6) |
| 口腔ヘルペス | 2(0.7) | 2(0.7) | 4(0.7) | 4(6.6) |
| 骨髄炎 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | 1(1.6) |
| 腎周囲膿瘍 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 腹膜感染 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 | | | | 1(1.6) |
| 肺炎 | 4(1.5) | 6(2.2) | 10(1.8) | |
| 処置後蜂巣炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 術後創感染 | 1(0.4) | 4(1.4) | 5(0.9) | |
| シェードモナス感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 肺真菌症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 急性腎盂腎炎 | | 2(0.7) | 2(0.4) | |
| 腎盂腎炎 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |

| | A2309試験(24ヵ月) | | | A1202試験(12ヵ月) |
|----------------|---------------|----------|----------|---------------|
| | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 | 1.5mg群 |
| 腎嚢胞感染 | | | | 1(1.6) |
| 敗血症 | | 3(1.1) | 3(0.5) | |
| 敗血症性ショック | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 副鼻腔炎 | 2(0.7) | 2(0.7) | 4(0.7) | |
| 皮膚カンジダ | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 軟部組織感染 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| ブドウ球菌感染 | | | | 1(1.6) |
| ステント関連感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 皮下組織膿瘍 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 足部白癬 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 扁桃炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 上気道感染 | 9(3.3) | 6(2.2) | 15(2.7) | |
| 尿道炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 尿管炎 | | | | 1(1.6) |
| 尿路感染 | 12(4.4) | 20(7.2) | 32(5.8) | 3(4.9) |
| 腸球菌性尿路感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| ウイルス感染 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 腔感染 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 創部膿瘍 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 創傷感染 | 1(0.4) | 2(0.7) | 3(0.5) | 3(4.9) |
| ブドウ球菌性創感染 | | | | 1(1.6) |
| 真菌性創感染 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 膿創 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| ポリオーマウイルス関連腎症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 感染性リンパ嚢腫 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 鼻咽頭炎 | 3(1.1) | 7(2.5) | 10(1.8) | 18(29.5) |
| 咽頭炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 4(6.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 32(11.7) | 40(14.4) | 72(13.0) | 4(6.6) |
| 腎リンパ嚢腫 | | 3(1.1) | 3(0.5) | |
| 腹部創離開 | | 4(1.4) | 4(0.7) | |
| 縫合断裂 | | | | 1(1.6) |
| 創し開 | 2(0.7) | 8(2.9) | 10(1.8) | 1(1.6) |
| 動静脈瘻血栓症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 慢性移植腎症 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 移植腎の合併症 | 6(2.2) | 3(1.1) | 9(1.6) | |
| 術後創合併症 | 1(0.4) | 2(0.7) | 3(0.5) | |
| 創傷出血 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 創部分泌 | 1(0.4) | 3(1.1) | 4(0.7) | |
| 挫傷 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 擦過傷 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 瘻痕ヘルニア | 2(0.7) | 3(1.1) | 5(0.9) | |
| 腎周囲液貯留 | 6(2.2) | 5(1.8) | 11(2.0) | |
| 腎周囲血腫 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 処置後分泌物 | 4(1.5) | 2(0.7) | 6(1.1) | |
| 処置後尿漏出 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 処置による疼痛 | | | | 1(1.6) |
| 腎移植片機能損失 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 漿液腫 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 治療薬毒性 | 7(2.6) | 4(1.4) | 11(2.0) | |
| 膀胱破裂 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 創傷 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 創合併症 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 創部内臓脱出 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 臨床検査 | 34(12.4) | 36(12.9) | 70(12.7) | 43(70.5) |
| サイトメガロウイルス抗原陽性 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| サイトメガロウイルス検査陽性 | | | | 3(4.9) |

| | A2309試験(24ヵ月) | | | A1202試験(12ヵ月) |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 | 1.5mg群 |
| 血中テストステロン増加 | | | | 1(1.6) |
| 血中テストステロン減少 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 血中黄体形成ホルモン増加 | | | | 9(14.8) |
| 血中卵胞刺激ホルモン増加 | | 3(1.1) | 3(0.5) | 8(13.1) |
| 血小板数減少 | 1(0.4) | 3(1.1) | 4(0.7) | |
| リンパ球数減少 | 2(0.7) | 3(1.1) | 5(0.9) | 1(1.6) |
| 白血球数減少 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 白血球数増加 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| ヘモグロビン減少 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間短縮 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 4(1.5) | 3(1.1) | 7(1.3) | 3(4.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 細菌検査陽性 | | | | 2(3.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 10(16.4) |
| 血中アルカリホスファターゼ減少 | | | | 1(1.6) |
| 血中アルブミン減少 | | | | 1(1.6) |
| 血中アマラーゼ増加 | | | | 2(3.3) |
| 血中β-D-グルカン増加 | | | | 4(6.6) |
| 血中ビリルビン増加 | 3(1.1) | | 3(0.5) | |
| 血中クレアチニン増加 | 13(4.7) | 16(5.8) | 29(5.3) | 9(14.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | 1(1.6) |
| 血中クレアチニン異常 | | 2(0.7) | 2(0.4) | |
| 血中ブドウ糖減少 | | | | 1(1.6) |
| 血中マグネシウム減少 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 血中リン減少 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| C-反応性蛋白増加 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 4(6.6) |
| 薬物濃度増加 | | | | 1(1.6) |
| 薬物濃度治療量以上 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 薬物濃度治療量以下 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 女性ホルモン値異常 | | | | 2(3.3) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 1(1.6) |
| ヘモグロビン異常 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 肝酵素低下 | | | | 1(1.6) |
| 高比重リポ蛋白減少 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 高比重リポ蛋白増加 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 低比重リポ蛋白増加 | 2(0.7) | 4(1.4) | 6(1.1) | 4(6.6) |
| 免疫抑制剤濃度増加 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| リパーゼ増加 | | | | 1(1.6) |
| 肝酵素上昇 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | |
| 肝機能検査異常 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | |
| 便潜血陽性 | | | | 1(1.6) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1(0.4) | 2(0.7) | 3(0.5) | |
| 尿中蛋白/クレアチニン比増加 | 2(0.7) | | 2(0.4) | |
| 尿量減少 | | | | 1(1.6) |
| 体重減少 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | 1(1.6) |
| 体重増加 | | | | 1(1.6) |
| 尿中白血球陽性 | | | | 1(1.6) |
| 血中コレステロール増加 | 2(0.7) | 2(0.7) | 4(0.7) | 2(3.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 2(0.7) | 2(0.7) | 4(0.7) | 2(3.3) |
| 尿中蛋白陽性 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 3(4.9) |
| 血圧上昇 | | | | 1(1.6) |
| 代謝および栄養障害 | 121(44.2) | 133(47.8) | 254(46.0) | 40(65.6) |
| 代謝性アシドーシス | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 食欲減退 | 1(0.4) | 2(0.7) | 3(0.5) | 3(4.9) |
| 脱水 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 2(3.3) |
| コントロール不良の糖尿病 | | | | 1(1.6) |

| | A2309試験(24ヵ月) | | | A1202試験(12ヵ月) |
|--|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 | 1.5mg群 |
| 糖尿病 | 4(1.5) | 8(2.9) | 12(2.2) | 9(14.8) |
| 水分過負荷 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 体液貯留 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 高コレステロール血症 | 40(14.6) | 43(15.5) | 83(15.0) | 7(11.5) |
| 高血糖 | 3(1.1) | 4(1.4) | 7(1.3) | |
| 脂質異常症 | 39(14.2) | 33(11.9) | 72(13.0) | |
| 高脂血症 | 38(13.9) | 47(16.9) | 85(15.4) | 26(42.6) |
| 高トリグリセリド血症 | 12(4.4) | 14(5.0) | 26(4.7) | 2(3.3) |
| 高尿酸血症 | | | | 6(9.8) |
| 低アルブミン血症 | | | | 1(1.6) |
| 低カルシウム血症 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | 1(1.6) |
| 低血糖症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 高カリウム血症 | 2(0.7) | 2(0.7) | 4(0.7) | 3(4.9) |
| 低カリウム血症 | 3(1.1) | 2(0.7) | 5(0.9) | 2(3.3) |
| 低マグネシウム血症 | 4(1.5) | 4(1.4) | 8(1.4) | |
| 低リン酸血症 | 3(1.1) | 3(1.1) | 6(1.1) | 1(1.6) |
| 高リン酸塩血症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| ビタミン欠乏症 | | | | 1(1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 13(4.7) | 11(4.0) | 24(4.3) | 12(19.7) |
| 側腹部痛 | | | | 1(1.6) |
| 関節痛 | 2(0.7) | 4(1.4) | 6(1.1) | 1(1.6) |
| 骨壊死 | 4(1.5) | 2(0.7) | 6(1.1) | 1(1.6) |
| 背部痛 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 2(3.3) |
| 足変形 | | | | 1(1.6) |
| 関節腫脹 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | |
| 筋痙縮 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 筋力低下 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 筋骨格痛 | | | | 1(1.6) |
| 筋骨格硬直 | | | | 2(3.3) |
| 変形性関節症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 骨減少症 | 1(0.4) | 4(1.4) | 5(0.9) | |
| 四肢痛 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | 2(3.3) |
| 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) | 7(2.6) | 4(1.4) | 11(2.0) | 4(6.6) |
| 基底細胞癌 | 3(1.1) | | 3(0.5) | |
| びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 | | | | 1(1.6) |
| 乳腺線維腺腫 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 線維性組織球腫 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 組織球症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 喉頭癌 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 転移性悪性黒色腫 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 脂漏性角化症 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 皮膚乳頭腫 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 皮膚有棘細胞癌 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 卵巣良性腫瘍 | | | | 1(1.6) |
| 腎臓の良性新生物 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 神経系障害 | 10(3.6) | 18(6.5) | 28(5.1) | 10(16.4) |
| 灼熱感 | | 2(0.7) | 2(0.4) | |
| 中枢神経系病変 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 味覚異常 | | | | 1(1.6) |
| 脳症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 痙攣 | | | | 1(1.6) |
| 頭痛 | 1(0.4) | 5(1.8) | 6(1.1) | 4(6.6) |
| 感覚鈍麻 | | | | 2(3.3) |
| 錯感覚 | 1(0.4) | 2(0.7) | 3(0.5) | |
| 記憶障害 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| ニューロミオパチー | | 1(0.4) | 1(0.2) | |

| | A2309試験(24ヵ月) | | | A1202試験(12ヵ月) |
|----------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 | 1.5mg群 |
| 末梢性ニューロパチー | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 会話障害 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 振戦 | 5(1.8) | 10(3.6) | 15(2.7) | 2(3.3) |
| 精神障害 | 5(1.8) | 1(0.4) | 6(1.1) | 6(9.8) |
| 攻撃性 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 激越 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 錯乱状態 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| うつ病 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 幻覚 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 幻視 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 不眠症 | | | | 6(9.8) |
| リビド消失 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 精神状態変化 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 腎および尿路障害 | 24(8.8) | 35(12.6) | 59(10.7) | 19(31.1) |
| 膿尿 | 3(1.1) | 1(0.4) | 4(0.7) | |
| 膀胱刺激症状 | | | | 1(1.6) |
| 膀胱狭窄 | | | | 1(1.6) |
| 腺性膀胱炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 巣状分節性糸球体硬化症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 糸球体腎炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 糖尿 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 血尿 | 7(2.6) | 1(0.4) | 8(1.4) | 1(1.6) |
| 水腎症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 緊張性膀胱 | | | | 1(1.6) |
| I g A腎症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| ネフローゼ症候群 | | | | 1(1.6) |
| 中毒性ネフロパシー | 1(0.4) | 3(1.1) | 4(0.7) | 6(9.8) |
| 頻尿 | | | | 1(1.6) |
| 腎嚢胞出血 | | | | 1(1.6) |
| 腎機能障害 | 2(0.7) | 3(1.1) | 5(0.9) | |
| 腎尿細管壊死 | 1(0.4) | 3(1.1) | 4(0.7) | 2(3.3) |
| 尿細管間質性腎炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 3(4.9) |
| 尿管壊死 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 尿管狭窄 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 尿瘻 | | 2(0.7) | 2(0.4) | |
| 尿失禁 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 尿閉 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 蛋白尿 | 17(6.2) | 23(8.3) | 40(7.2) | 6(9.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 8(2.9) | 5(1.8) | 13(2.4) | 3(4.9) |
| 無月経 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 乳房痛 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 子宮内膜症 | | | | 1(1.6) |
| 精巣上体嚢胞 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 勃起不全 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 性器分泌物 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 性器潰瘍形成 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 卵巣嚢胞 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 前立腺炎 | | | | 2(3.3) |
| 陰嚢浮腫 | 2(0.7) | 2(0.7) | 4(0.7) | |
| 陰嚢痛 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 陰嚢腫脹 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 陰嚢出血 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 14(5.1) | 14(5.0) | 28(5.1) | 12(19.7) |
| 肺胞蛋白症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 咳嗽 | 2(0.7) | 3(1.1) | 5(0.9) | 2(3.3) |
| 湿性咳嗽 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |

| | A2309試験(24ヵ月) | | | A1202試験(12ヵ月) |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 | 1.5mg群 |
| 呼吸困難 | 1(0.4) | 4(1.4) | 5(0.9) | |
| 労作性呼吸困難 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | |
| 呼吸窮迫 | | | | 1(1.6) |
| 鼻出血 | 3(1.1) | 1(0.4) | 4(0.7) | 1(1.6) |
| しゃっくり | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 低酸素症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 上気道分泌増加 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 肺浸潤 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 鼻閉 | | 2(0.7) | 2(0.4) | |
| 器質化肺炎 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 口腔咽頭痛 | 1(0.4) | 3(1.1) | 4(0.7) | 1(1.6) |
| 胸水 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 3(4.9) |
| 肺臓炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 肺血栓症 | | | | 1(1.6) |
| 上気道の炎症 | | | | 4(6.6) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 19(6.9) | 21(7.6) | 40(7.2) | 9(14.8) |
| 眼窩周囲浮腫 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 表皮肥厚 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| ざ瘡 | 4(1.5) | 4(1.4) | 8(1.4) | 5(8.2) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 4(1.5) | 1(0.4) | 5(0.9) | |
| 日光性角化症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 脱毛症 | 3(1.1) | | 3(0.5) | |
| 褥瘡性潰瘍 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 皮膚乾燥 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 男性型多毛症 | 2(0.7) | | 2(0.4) | |
| 多汗症 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 多毛症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 顔面感覚鈍麻 | | | | 1(1.6) |
| 嵌入爪 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 爪破損 | | | | 1(1.6) |
| 寝汗 | 1(0.4) | 1(0.4) | 2(0.4) | |
| 不全角化 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 湿疹 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 紅斑 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 発疹 | 2(0.7) | 5(1.8) | 7(1.3) | |
| 紅斑性皮疹 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 全身性皮疹 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 丘疹 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 小水疱性皮疹 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| そう痒症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 皮膚病変 | | 2(0.7) | 2(0.4) | |
| 皮膚潰瘍 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 脂漏 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 外科および内科処置 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 創部ドレナージ | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 血管障害 | 32(11.7) | 39(14.0) | 71(12.9) | 21(34.4) |
| リンパ嚢腫 | 13(4.7) | 23(8.3) | 36(6.5) | 4(6.6) |
| 血管障害 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 動脈硬化症 | | | | 2(3.3) |
| コントロール不良の血圧 | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 高血圧 | 17(6.2) | 12(4.3) | 29(5.3) | 13(21.3) |
| 不安定高血圧 | 1(0.4) | 2(0.7) | 3(0.5) | |
| 高血圧クリーゼ | 1(0.4) | | 1(0.2) | |
| 深部静脈血栓症 | | 1(0.4) | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 血腫 | | | | 1(1.6) |
| ほてり | | | | 2(3.3) |

| | A2309試験(24ヵ月) | | | A1202試験(12ヵ月) |
|---------|---------------|--------|--------|---------------|
| | 1.5mg群 | 3mg群 | 合計 | 1.5mg群 |
| リンパ浮腫 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| リンパ漏 | 2(0.7) | 1(0.4) | 3(0.5) | 1(1.6) |
| 低血圧 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 起立性低血圧 | 1(0.4) | | 1(0.2) | 1(1.6) |
| 出血性ショック | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 血栓性静脈炎 | | 1(0.4) | 1(0.2) | |
| 末梢冷感 | | | | 1(1.6) |

3. 肝移植 (H2304 試験、H2307 試験)

| | H2304試験 (24ヵ月) | | | H2307試験 (12ヵ月) | |
|-------------------|--------------------|-----------------|-------------------|--------------------|----------------|
| | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 | | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 |
| 評価対象例数 | 245 | 242 | 評価対象例数 | 142 | 141 |
| 副作用発現例数 (%) | 173 (70.6) | 155 (64.0) | 副作用発現例数 (%) | 81 (57.0) | 57 (40.4) |
| 血液及びリンパ系障害 | 44 (18.0) | 9 (3.7) | 血液及びリンパ系障害 | 18 (12.7) | 1 (0.7) |
| 貧血 | 8 (3.3) | 1 (0.4) | 貧血 | 5 (3.5) | 0 |
| 巨赤芽球性貧血 | 0 | 1 (0.4) | 白血球減少症 | 12 (8.5) | 1 (0.7) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (0.4) | 0 | 好中球減少症 | 1 (0.7) | 0 |
| 白血球減少症 | 22 (9.0) | 3 (1.2) | 汎白血球減少症 | 1 (0.7) | 0 |
| リンパ節炎 | 0 | 1 (0.4) | 血小板減少症 | 6 (4.2) | 0 |
| リンパ節症 | 0 | 1 (0.4) | 血栓性微小血管症 | 1 (0.7) | 0 |
| リンパ球減少症 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 小球性貧血 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 好中球減少症 | 6 (2.4) | 0 | | | |
| 汎白血球減少症 | 8 (3.3) | 1 (0.4) | | | |
| 脾腫 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 血小板減少症 | 10 (4.1) | 1 (0.4) | | | |
| 心臓障害 | 5 (2.0) | 1 (0.4) | | | |
| 狭心症 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 冠動脈硬化症 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 頻脈 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 耳及び迷路障害 | 4 (1.6) | 1 (0.4) | | | |
| 耳痛 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 耳鳴 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 回転性めまい | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 内分泌障害 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | | | |
| アンドロゲン欠乏症 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| クッシング様 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 低アルドステロン症 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 性腺機能低下 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 男性性腺機能低下 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 眼障害 | 3 (1.2) | 2 (0.8) | | | |
| 眼痛 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 緑内障 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 網膜剥離 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 霧視 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 視力障害 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 胃腸障害 | 49 (20.0) | 22 (9.1) | 胃腸障害 | 19 (13.4) | 4 (2.8) |
| 腹部ヘルニア | 1 (0.4) | 0 | アフタ性潰瘍 | 1 (0.7) | 0 |
| 腹痛 | 3 (1.2) | 2 (0.8) | 大腸炎 | 1 (0.7) | 0 |
| 下腹部痛 | 0 | 1 (0.4) | 便秘 | 0 | 1 (0.7) |
| 上腹部痛 | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 下痢 | 1 (0.7) | 0 |
| アフタ性口内炎 | 6 (2.4) | 0 | 出血性十二指腸潰瘍 | 1 (0.7) | 0 |
| 腹水 | 1 (0.4) | 0 | びらん性胃炎 | 1 (0.7) | 0 |
| 便秘 | 1 (0.4) | 0 | 胃腸出血 | 1 (0.7) | 0 |
| 下痢 | 17 (6.9) | 18 (7.4) | 口腔内潰瘍形成 | 8 (5.6) | 2 (1.4) |
| 血性下痢 | 0 | 1 (0.4) | 悪心 | 0 | 1 (0.7) |
| 口内乾燥 | 1 (0.4) | 0 | 耳下腺腫大 | 1 (0.7) | 0 |
| 十二指腸炎 | 1 (0.4) | 0 | 歯の知覚過敏 | 0 | 1 (0.7) |
| 消化不良 | 3 (1.2) | 3 (1.2) | 小腸潰瘍 | 1 (0.7) | 0 |
| 嚥下障害 | 1 (0.4) | 0 | 口内炎 | 6 (4.2) | 0 |
| 小腸炎 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 鼓腸 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 胃潰瘍 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 胃炎 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| びらん性胃炎 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 胃腸出血 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 歯肉びらん | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 舌痛 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 痔核 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 腸間膜静脈血栓症 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 口腔内潰瘍形成 | 8 (3.3) | 1 (0.4) | | | |
| 悪心 | 5 (2.0) | 5 (2.1) | | | |
| 食道炎 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 口腔瘻 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 腹膜出血 | 1 (0.4) | 0 | | | |

| | H2304試験 (24ヵ月) | | H2307試験 (12ヵ月) | |
|-------------------------|--------------------|------------------|-------------------------|-----------------|
| | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 |
| 直腸炎 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 口内炎 | 4 (1.6) | 0 | | |
| 臍ヘルニア | 1 (0.4) | 0 | | |
| 嘔吐 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 28 (11.4) | 13 (5.4) | 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 3 (2.1) |
| カテーテル留置部位疼痛 | 0 | 1 (0.4) | 疲労 | 1 (0.7) |
| 悪寒 | 3 (1.2) | 0 | 発熱 | 2 (1.4) |
| 疲労 | 4 (1.6) | 3 (1.2) | | |
| 全身健康状態低下 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 全身性浮腫 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 治癒不良 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | | |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 倦怠感 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 多臓器不全 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 浮腫 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 末梢性浮腫 | 11 (4.5) | 4 (1.7) | | |
| 発熱 | 8 (3.3) | 2 (0.8) | | |
| 全身性炎症反応症候群 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 肝胆道系障害 | 8 (3.3) | 10 (4.1) | 肝胆道系障害 | 5 (3.5) |
| 胆管閉塞 | 0 | 1 (0.4) | 胆管炎 | 4 (2.8) |
| 胆管炎 | 3 (1.2) | 2 (0.8) | 肝動脈血栓症 | 1 (0.7) |
| 慢性胆管炎 | 0 | 1 (0.4) | 肝機能異常 | 1 (0.7) |
| 胆汁うっ滞 | 3 (1.2) | 1 (0.4) | | |
| 肝細胞融解性肝炎 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 肝線維症 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 肝壊死 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 脂肪肝 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | |
| 肝炎 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 胆汁うっ滞性肝炎 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 肝毒性 | 2 (0.8) | 0 | | |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 非アルコール性脂肪性肝炎 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 免疫系障害 | 4 (1.6) | 3 (1.2) | 免疫系障害 | 1 (0.7) |
| 肝移植拒絶反応 | 4 (1.6) | 3 (1.2) | 肝移植拒絶反応 | 1 (0.7) |
| 感染症及び寄生虫症 | 39 (15.9) | 35 (14.5) | 感染症及び寄生虫症 | 13 (9.2) |
| 頸部膿瘍 | 0 | 1 (0.4) | クロストリジウム・ディフィシル大腸炎 | 2 (1.4) |
| 肛門膿瘍 | 1 (0.4) | 0 | サイトメガロウイルス感染 | 0 |
| 細菌感染 | 0 | 1 (0.4) | サイトメガロウイルス血症 | 1 (0.7) |
| 細菌性敗血症 | 0 | 1 (0.4) | 糖尿病性足感染 | 1 (0.7) |
| 胆道感染 | 0 | 1 (0.4) | 胃腸炎 | 1 (0.7) |
| 細気管支炎 | 1 (0.4) | 0 | 単径部膿瘍 | 1 (0.7) |
| 気管支炎 | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 単径部感染 | 1 (0.7) |
| カンジダ症 | 0 | 1 (0.4) | C型肝炎 | 2 (1.4) |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 (0.4) | 帯状疱疹 | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 (0.4) | 0 | 肝膿瘍 | 1 (0.7) |
| クロストリジウム感染 | 0 | 1 (0.4) | 肺膿瘍 | 1 (0.7) |
| クロストリジウム・ディフィシル大腸炎 | 0 | 1 (0.4) | 鼻咽頭炎 | 0 |
| 膀胱炎 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 咽頭炎 | 1 (0.7) |
| サイトメガロウイルス感染 | 3 (1.2) | 2 (0.8) | 肺炎 | 1 (0.7) |
| サイトメガロウイルス血症 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | ウイルス性肺炎 | 0 |
| 医療機器関連感染 | 0 | 1 (0.4) | 術後創感染 | 1 (0.7) |
| 感染性下痢 | 1 (0.4) | 0 | 敗血症 | 0 |
| 心内膜炎 | 0 | 1 (0.4) | 上気道感染 | 2 (1.4) |
| 腸球菌性敗血症 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 細菌性上気道感染 | 0 |
| 丹毒 | 1 (0.4) | 0 | 尿路感染 | 1 (0.7) |
| 大腸菌性敗血症 | 2 (0.8) | 0 | | |
| 胃腸炎 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 消化管感染 | 1 (0.4) | 0 | | |
| H1N1インフルエンザ | 1 (0.4) | 0 | | |
| B型肝炎 | 0 | 1 (0.4) | | |
| C型肝炎 | 8 (3.3) | 6 (2.5) | | |
| 単純ヘルペス | 1 (0.4) | 0 | | |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 帯状疱疹 | 1 (0.4) | 4 (1.7) | | |
| ヒトヘルペスウイルス6感染 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 切開部位膿瘍 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 切開部位感染 | 0 | 1 (0.4) | | |

| | H2304試験 (24ヵ月) | | | H2307試験 (12ヵ月) | |
|-----------------------|--------------------|------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 | | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 |
| 感染性嚢腫 | 0 | 0 | | | |
| 感染 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 喉頭炎 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 肝膿瘍 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 限局性感染 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 肺膿瘍 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 鼻咽頭炎 | 1 (0.4) | 5 (2.1) | | | |
| 口腔カンジダ症 | 3 (1.2) | 2 (0.8) | | | |
| 口腔真菌感染 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 中耳炎 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 爪囲炎 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 細菌性腹膜炎 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 肺炎 | 7 (2.9) | 2 (0.8) | | | |
| 真菌性肺炎 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| ヘルペスウイルス肺炎 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| シュードモナス性敗血症 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 気道感染 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 鼻炎 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | | | |
| ライノウイルス感染 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 敗血症 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | | | |
| 敗血症性ショック | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 副鼻腔炎 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | | | |
| 脾臓膿瘍 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| レンサ球菌性敗血症 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 足部白癬 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 扁桃炎 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 歯膿瘍 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 歯感染 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 上気道感染 | 1 (0.4) | 4 (1.7) | | | |
| 尿路感染 | 6 (2.4) | 7 (2.9) | | | |
| 真菌性尿路感染 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 外陰部腔カンジダ症 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 創傷感染 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | 9 (3.7) | 11 (4.5) | 傷害、中毒及び処置合併症 | 1 (0.7) | 0 |
| 腹部創離開 | 1 (0.4) | 0 | 処置後胆汁漏出 | 1 (0.7) | 0 |
| 移植肝の合併症 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 肝血腫 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 瘢痕ヘルニア | 6 (2.4) | 1 (0.4) | | | |
| 処置による疼痛 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 各種物質毒性 | 1 (0.4) | 8 (3.3) | | | |
| 創合併症 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 創し開 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 臨床検査 | 30 (12.2) | 38 (15.7) | 臨床検査 | 13 (9.2) | 12 (8.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.4) | 血中クレアチニン増加 | 7 (4.9) | 10 (7.1) |
| アミラーゼ増加 | 1 (0.4) | 0 | 血中マグネシウム減少 | 0 | 3 (2.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.4) | 血中カリウム増加 | 0 | 1 (0.7) |
| 細菌検査陽性 | 1 (0.4) | 0 | 血中トリグリセリド増加 | 0 | 1 (0.7) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (0.8) | 0 | 血中尿素増加 | 0 | 2 (1.4) |
| 血中コレステロール増加 | 3 (1.2) | 3 (1.2) | シスタチンC増加 | 0 | 3 (2.1) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (1.2) | 13 (5.4) | サイトメガロウイルス検査陽性 | 1 (0.7) | 0 |
| 血中卵胞刺激ホルモン増加 | 1 (0.4) | 0 | 糸球体濾過率減少 | 1 (0.7) | 4 (2.8) |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 (0.8) | 5 (2.1) | ヘマトクリット減少 | 0 | 1 (0.7) |
| 血中黄体形成ホルモン増加 | 1 (0.4) | 0 | ヘモグロビン減少 | 0 | 1 (0.7) |
| 血中マグネシウム減少 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 肝酵素異常 | 1 (0.7) | 1 (0.7) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 1 (0.4) | 肝酵素上昇 | 1 (0.7) | 0 |
| 血中尿素増加 | 0 | 1 (0.4) | 免疫抑制剤濃度増加 | 0 | 1 (0.7) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.4) | 0 | 脂質増加 | 1 (0.7) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 4 (1.6) | 6 (2.5) | 肝機能検査値上昇 | 2 (1.4) | 0 |
| リパーゼ増加 | 1 (0.4) | 0 | 赤血球数減少 | 0 | 1 (0.7) |
| 肝機能検査異常 | 6 (2.4) | 7 (2.9) | 白血球数減少 | 2 (1.4) | 0 |
| リンパ球数減少 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 血小板数減少 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| トランスアミナーゼ上昇 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | | | |
| 体重減少 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | | | |
| 体重増加 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | | | |
| 白血球数減少 | 4 (1.6) | 0 | | | |
| 代謝及び栄養障害 | 65 (26.5) | 33 (13.6) | 代謝及び栄養障害 | 37 (26.1) | 19 (13.5) |
| 細胞死 | 1 (0.4) | 0 | 食欲減退 | 0 | 2 (1.4) |

| | H2304試験 (24ヵ月) | | | H2307試験 (12ヵ月) | |
|--|--------------------|------------------|--|--------------------|-----------------|
| | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 | | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 |
| 食欲減退 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 糖尿病 | 1 (0.7) | 1 (0.7) |
| 糖尿病 | 13 (5.3) | 8 (3.3) | 脂質異常症 | 6 (4.2) | 3 (2.1) |
| 脂質異常症 | 4 (1.6) | 3 (1.2) | 高コレステロール血症 | 10 (7.0) | 0 |
| 痛風 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 高血糖 | 0 | 1 (0.7) |
| 高コレステロール血症 | 16 (6.5) | 3 (1.2) | 高カリウム血症 | 2 (1.4) | 4 (2.8) |
| 高血糖 | 6 (2.4) | 2 (0.8) | 高脂血症 | 12 (8.5) | 1 (0.7) |
| 高カリウム血症 | 2 (0.8) | 7 (2.9) | 高トリグリセリド血症 | 4 (2.8) | 0 |
| 高脂血症 | 18 (7.3) | 4 (1.7) | 高尿酸血症 | 0 | 3 (2.1) |
| 高トリグリセリド血症 | 13 (5.3) | 1 (0.4) | 低マグネシウム血症 | 5 (3.5) | 8 (5.7) |
| 高尿酸血症 | 2 (0.8) | 4 (1.7) | 2型糖尿病 | 0 | 1 (0.7) |
| 低アルブミン血症 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 低カルシウム血症 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 低カリウム血症 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 低マグネシウム血症 | 3 (1.2) | 6 (2.5) | | | |
| 代謝性アシドーシス | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 2型糖尿病 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | | | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 8 (3.3) | 14 (5.8) | | | |
| 関節痛 | 1 (0.4) | 3 (1.2) | | | |
| 背部痛 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 高クレアチン血症 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 筋萎縮 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 筋痙縮 | 2 (0.8) | 5 (2.1) | | | |
| 筋力低下 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 筋骨格痛 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 筋肉痛 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 変形性関節症 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 骨壊死 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 骨減少症 | 0 | 2 (0.8) | | | |
| 骨粗鬆症 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | | | |
| 四肢痛 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 病的骨折 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 多発性関節炎 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 腱鞘炎 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む) | 9 (3.7) | 10 (4.1) | 良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む) | 2 (1.4) | 0 |
| 肛門性器疣贅 | 1 (0.4) | 0 | 結腸腺癌 | 1 (0.7) | 0 |
| 神経膠芽細胞腫 | 0 | 1 (0.4) | 肝血管肉腫 | 1 (0.7) | 0 |
| 転移性肝癌 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 肝の悪性新生物 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 再発肝臓悪性新生物 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 喉頭癌 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 肺の悪性新生物 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| リンパ腫 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 悪性黒色腫 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| メラノサイト性母斑 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 転移性悪性黒色腫 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 中咽頭癌、病期不明 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 形質細胞腫 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 移植後リンパ増殖性障害 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 前立腺癌 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 脂漏性角化症 | 0 | 2 (0.8) | | | |
| 扁平上皮癌 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | | |
| 皮膚有棘細胞癌 | 0 | 2 (0.8) | | | |
| 神経系障害 | 33 (13.5) | 48 (19.8) | 神経系障害 | 8 (5.6) | 13 (9.2) |
| 味覚消失 | 1 (0.4) | 0 | 平衡障害 | 1 (0.7) | 0 |
| 灼熱感 | 1 (0.4) | 0 | 浮動性めまい | 1 (0.7) | 0 |
| 頰動脈狭窄 | 1 (0.4) | 0 | 頭痛 | 2 (1.4) | 3 (2.1) |
| 脳梗塞 | 1 (0.4) | 0 | 感覚鈍麻 | 1 (0.7) | 0 |
| 脳血管発作 | 0 | 1 (0.4) | 末梢性ニューロパチー | 1 (0.7) | 2 (1.4) |
| 痙攣 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 下肢静止不能症候群 | 0 | 1 (0.7) |
| 重症疾患多発ニューロパチー | 0 | 1 (0.4) | 痙攣発作 | 1 (0.7) | 0 |
| 浮動性めまい | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 振戦 | 2 (1.4) | 7 (5.0) |
| てんかん | 2 (0.8) | 1 (0.4) | | | |
| 顔面不全麻痺 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 頭痛 | 13 (5.3) | 17 (7.0) | | | |
| 筋緊張亢進 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 片頭痛 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 不全単麻痺 | 1 (0.4) | 0 | | | |

| | H2304試験 (24ヵ月) | | H2307試験 (12ヵ月) | |
|---------------------|--------------------|------------------|---------------------|------------------|
| | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 |
| 神経痛 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.4) | 0 | | |
| 錯感覚 | 2 (0.8) | 5 (2.1) | | |
| 精神運動亢進 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 感覚障害 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 会話障害 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 振戦 | 17 (6.9) | 28 (11.6) | | |
| 精神障害 | 5 (2.0) | 7 (2.9) | 精神障害 | 0 |
| 適応障害 | 1 (0.4) | 0 | 不眠症 | 1 (0.7) |
| 激越 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 錯乱状態 | 1 (0.4) | 0 | | |
| うつ病 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 幻視 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 不眠症 | 0 | 4 (1.7) | | |
| リビドー減退 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 精神病性障害 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 睡眠障害 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 腎及び尿路障害 | 37 (15.1) | 41 (16.9) | 腎及び尿路障害 | 16 (11.3) |
| 糸球体腎炎 | 1 (0.4) | 0 | 急性腎障害 | 1 (0.7) |
| 腎症 | 0 | 3 (1.2) | アルブミン尿 | 2 (1.4) |
| 中毒性ネフロパシー | 3 (1.2) | 2 (0.8) | 慢性腎臓病 | 4 (2.8) |
| 腎硬化症 | 0 | 1 (0.4) | 中毒性ネフロパシー | 0 |
| ネフローゼ症候群 | 1 (0.4) | 0 | 蛋白尿 | 3 (2.1) |
| 多尿 | 1 (0.4) | 0 | 腎不全 | 2 (1.4) |
| 蛋白尿 | 8 (3.3) | 2 (0.8) | 腎機能障害 | 4 (2.8) |
| 腎不全 | 18 (7.3) | 19 (7.9) | | |
| 急性腎不全 | 7 (2.9) | 5 (2.1) | | |
| 慢性腎不全 | 1 (0.4) | 3 (1.2) | | |
| 腎機能障害 | 6 (2.4) | 13 (5.4) | | |
| 生殖系及び乳房障害 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | | |
| 勃起不全 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 13 (5.3) | 6 (2.5) | 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 1 (0.7) |
| 慢性気管支炎 | 1 (0.4) | 0 | 湿性咳嗽 | 1 (0.7) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 咳嗽 | 4 (1.6) | 4 (1.7) | | |
| 呼吸困難 | 3 (1.2) | 0 | | |
| 労作性呼吸困難 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | |
| 間質性肺疾患 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 肺障害 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 肺浸潤 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 口腔咽頭痛 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | | |
| 胸水 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 湿性咳嗽 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | | |
| 肺塞栓症 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 肺線維症 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 呼吸不全 | 2 (0.8) | 0 | | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 23 (9.4) | 20 (8.3) | 皮膚及び皮下組織障害 | 6 (4.2) |
| ざ瘡 | 1 (0.4) | 0 | ざ瘡 | 1 (0.7) |
| 日光性角化症 | 0 | 1 (0.4) | 脱毛症 | 3 (2.1) |
| 脱毛症 | 10 (4.1) | 8 (3.3) | そう痒症 | 2 (1.4) |
| 血管浮腫 | 0 | 1 (0.4) | 全身性そう痒症 | 0 |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 (0.4) | 0 | 発疹 | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 斑状出血 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 湿疹 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 紅斑 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 多汗症 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 寝汗 | 0 | 2 (0.8) | | |
| 爪破損 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | | |
| そう痒症 | 2 (0.8) | 0 | | |
| アレルギー性そう痒症 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 全身性そう痒症 | 3 (1.2) | 4 (1.7) | | |
| 乾癬 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 発疹 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | | |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.4) | 0 | | |
| そう痒性皮疹 | 1 (0.4) | 0 | | |
| 痂皮 | 0 | 1 (0.4) | | |
| 皮膚病変 | 0 | 1 (0.4) | | |

| | H2304試験 (24ヵ月) | | | H2307試験 (12ヵ月) | |
|-------------|--------------------|------------------|-------------|--------------------|----------------|
| | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 | | サーティカン 2.0mg/日群 | タクロリムス群 |
| うっ滞性皮膚炎 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 血管障害 | 26 (10.6) | 25 (10.3) | 血管障害 | 5 (3.5) | 3 (2.1) |
| 動脈硬化症 | 1 (0.4) | 0 | 高血圧 | 5 (3.5) | 3 (2.1) |
| 血圧変動 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 循環虚脱 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 深部静脈血栓症 | 2 (0.8) | 0 | | | |
| 充血 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 高血圧 | 21 (8.6) | 21 (8.7) | | | |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 低血圧 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| リンパ浮腫 | 1 (0.4) | 0 | | | |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 末梢血管障害 | 0 | 1 (0.4) | | | |
| 静脈不全 | 0 | 1 (0.4) | | | |

特定使用成績調査 I (心移植：A1401) における主な副作用発現一覧
(安全性解析対象症例、併用 CNI 別患者集団)

| | 併用 CNI 別患者集団 | | 安全性解析対象症例 |
|--------------------|--------------------|------------|------------|
| | シクロスポリン併用群 | タクロリムス併用群 | |
| 症例数 | 46 | 180 | 251 |
| 副作用の発現症例数 | 25 | 84 | 127 |
| 副作用の発現件数 | 64 | 187 | 283 |
| 副作用の発現率 | 54.35% | 46.67% | 50.60% |
| 副作用の種類 | 副作用の種類 別発現 症例率 (%) | | |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (21.74) | 32 (17.78) | 50 (19.92) |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | - | - | 1 (0.40) |
| 膀胱炎 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| サイトメガロウイルス感染 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 細菌性心内膜炎 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| エプスタイン・バーウイルス感染 | 2 (4.35) | 2 (1.11) | 4 (1.59) |
| 皮膚真菌感染 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 胃腸炎 | 1 (2.17) | 4 (2.22) | 5 (1.99) |
| 帯状疱疹 | - | 4 (2.22) | 6 (2.39) |
| 膿痂疹 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 感染 | 1 (2.17) | 1 (0.56) | 2 (0.80) |
| インフルエンザ | 1 (2.17) | 3 (1.67) | 4 (1.59) |
| 咽頭炎 | - | 3 (1.67) | 4 (1.59) |
| 肺炎 | 1 (2.17) | 4 (2.22) | 7 (2.79) |
| 肺炎球菌性肺炎 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 術後創感染 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 膿皮症 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 敗血症 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 敗血症性ショック | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 唾液腺炎 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 扁桃炎 | 1 (2.17) | 2 (1.11) | 3 (1.20) |
| 上気道感染 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| ウイルス性咽頭炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| ウイルス性上気道感染 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| 創傷感染 | - | - | 1 (0.40) |
| 歯感染 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| サイトメガロウイルス性胃腸炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| カテーテル留置部位蜂巣炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| パルボウイルス感染 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 感染性腸炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 細菌性肺炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 非定型マイコバクテリア感染 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| ウイルス性腸炎 | - | - | 1 (0.40) |
| 医療機器関連感染 | - | - | 1 (0.40) |
| エプスタイン・バーウイルス血症 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 口腔ヘルペス | 1 (2.17) | 4 (2.22) | 5 (1.99) |
| ノロウイルス性胃腸炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| H1N1 インフルエンザ | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 感染性皮膚嚢腫 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | - | 1 (0.56) | 2 (0.80) |

| 副作用の種類 | 副作用の種類 別発現 症例率 (%) | | |
|--------------------------------|--------------------|------------|------------|
| 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） | - | 7 (3.89) | 9 (3.59) |
| 基底細胞癌 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 結腸癌 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| 移行上皮癌 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 移植後リンパ増殖性障害 | - | 2 (1.11) | 4 (1.59) |
| 肛門性器疣贅 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (6.52) | 13 (7.22) | 17 (6.77) |
| 貧血 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| 赤血球減少症 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 発熱性好中球減少症 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 顆粒球減少症 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (2.17) | 4 (2.22) | 5 (1.99) |
| 白血球減少症 | 1 (2.17) | 2 (1.11) | 4 (1.59) |
| 好中球減少症 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 汎血球減少症 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 免疫系障害 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| 腎移植拒絶反応 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 肝移植拒絶反応 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 代謝および栄養障害 | 7 (15.22) | 18 (10.00) | 27 (10.76) |
| 糖尿病 | 1 (2.17) | 7 (3.89) | 9 (3.59) |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 高コレステロール血症 | 1 (2.17) | 2 (1.11) | 3 (1.20) |
| 高尿酸血症 | 1 (2.17) | 2 (1.11) | 3 (1.20) |
| 脂質異常症 | 2 (4.35) | 1 (0.56) | 3 (1.20) |
| 食欲減退 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 高脂血症 | 3 (6.52) | 6 (3.33) | 10 (3.98) |
| 精神障害 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 異常行動 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 神経系障害 | - | 2 (1.11) | 3 (1.20) |
| 味覚異常 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 顔面麻痺 | - | - | 1 (0.40) |
| 頭痛 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 心臓障害 | 1 (2.17) | 5 (2.78) | 7 (2.79) |
| 冠動脈硬化症 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 心房粗動 | - | - | 1 (0.40) |
| 冠動脈狭窄 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 好酸球性心筋炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 心筋炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 心嚢液貯留 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 右室不全 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 拡張機能障害 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 血管障害 | 1 (2.17) | 3 (1.67) | 5 (1.99) |
| 高血圧 | - | 3 (1.67) | 4 (1.59) |
| リンパ浮腫 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (8.70) | 6 (3.33) | 10 (3.98) |
| 間質性肺疾患 | 1 (2.17) | 3 (1.67) | 4 (1.59) |
| 胸水 | 1 (2.17) | 1 (0.56) | 2 (0.80) |
| 誤嚥性肺炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 上気道の炎症 | 3 (6.52) | 1 (0.56) | 4 (1.59) |

| 副作用の種類 | 副作用の種類 別発現 症例率 (%) | | |
|-------------------|--------------------|------------|------------|
| 胃腸障害 | 11 (23.91) | 35 (19.44) | 53 (21.12) |
| 腹痛 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| アフタ性潰瘍 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 齦歯 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 下痢 | - | 4 (2.22) | 7 (2.79) |
| 腸炎 | - | 3 (1.67) | 3 (1.20) |
| 消化管穿孔 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 腸閉塞 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 腸管穿孔 | - | - | 1 (0.40) |
| 過敏性腸症候群 | - | - | 1 (0.40) |
| 口唇浮腫 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 口内炎 | 9 (19.57) | 30 (16.67) | 42 (16.73) |
| 口蓋垂炎 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 肝胆道系障害 | 1 (2.17) | 2 (1.11) | 3 (1.20) |
| 胆嚢炎 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 肝機能異常 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.17) | 2 (1.11) | 3 (1.20) |
| 脱毛症 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 水疱 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 湿疹 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| そう痒症 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 発疹 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 関節炎 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 腎および尿路障害 | 3 (6.52) | 5 (2.78) | 9 (3.59) |
| 蛋白尿 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 腎障害 | 2 (4.35) | - | 2 (0.80) |
| 腎不全 | 2 (4.35) | 1 (0.56) | 3 (1.20) |
| 腎機能障害 | - | 3 (1.67) | 3 (1.20) |
| 急性腎障害 | - | - | 1 (0.40) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (10.87) | 9 (5.00) | 16 (6.37) |
| 無力症 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 随伴疾患悪化 | - | 2 (1.11) | 3 (1.20) |
| 治癒不良 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 壊死 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 浮腫 | 1 (2.17) | - | 2 (0.80) |
| 末梢性浮腫 | 2 (4.35) | 3 (1.67) | 5 (1.99) |
| 発熱 | 1 (2.17) | 3 (1.67) | 4 (1.59) |
| 心突然死 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 臨床検査 | 3 (6.52) | 14 (7.78) | 20 (7.97) |
| 血中コレステロール増加 | 1 (2.17) | 1 (0.56) | 2 (0.80) |
| 血中免疫グロブリン G 減少 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 血圧上昇 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 薬物濃度増加 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 脂質異常 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 低比重リポ蛋白増加 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 好中球数減少 | - | 1 (0.56) | 1 (0.40) |
| 血小板数減少 | - | 2 (1.11) | 2 (0.80) |
| 白血球数減少 | 1 (2.17) | 7 (3.89) | 9 (3.59) |
| 免疫抑制剤濃度増加 | - | - | 2 (0.80) |

| 副作用の種類 | 副作用の種類 別発現 症例率 (%) | | |
|----------------|--------------------|---|----------|
| | | | |
| 傷害, 中毒および処置合併症 | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |
| 瘢痕ヘルニア | 1 (2.17) | - | 1 (0.40) |

特定使用成績調査 II (腎移植 : A1402) における副作用発現一覧
(安全性解析対象症例、併用 CNI 別患者集団)

| | 併用 CNI | | 安全性 解析対象症例 |
|----------------------------------|------------------|-----------|------------|
| | シクロスポリン併用群 | タクロリムス併用群 | |
| 症例数 | 154 | 143 | 315 |
| 副作用の発現症例数 | 83 | 72 | 167 |
| 副作用の発現件数 | 128 | 97 | 241 |
| 副作用の発現症例率 | 53.90% | 50.35% | 53.02% |
| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現症例率 (%) | | |
| 感染症および寄生虫症 | 24 (15.58) | 11 (7.69) | 38 (12.06) |
| 蜂巣炎 | 3 (1.95) | - | 3 (0.95) |
| サイトメガロウイルス感染 | 1 (0.65) | 1 (0.70) | 2 (0.63) |
| 胃腸炎 | 3 (1.95) | 2 (1.40) | 5 (1.59) |
| 歯肉炎 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 単純ヘルペス | - | - | 1 (0.32) |
| 帯状疱疹 | 2 (1.30) | 4 (2.80) | 6 (1.90) |
| インフルエンザ | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 肺炎 | 1 (0.65) | - | 2 (0.63) |
| クラミジア性肺炎 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 偽膜性大腸炎 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 腎盂腎炎 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 敗血症 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 扁桃炎 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 尿路感染 | 3 (1.95) | - | 3 (0.95) |
| 腰筋膿瘍 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| アデノウイルス性出血性膀胱炎 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| アデノウイルス感染 | 2 (1.30) | - | 2 (0.63) |
| 細菌性肺炎 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 細菌性胃腸炎 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| ウイルス性腸炎 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 医療機器関連感染 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| ポリオーマウイルス関連腎症 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.65) | - | 2 (0.63) |
| 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) | 1 (0.65) | - | 2 (0.63) |
| 胃癌 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| リンパ腫 | - | - | 1 (0.32) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (1.95) | 2 (1.40) | 5 (1.59) |
| 貧血 | - | 2 (1.40) | 2 (0.63) |
| 汎血球減少症 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 血小板減少症 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| リンパ管閉塞 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 免疫系障害 | 1 (0.65) | 1 (0.70) | 2 (0.63) |
| 腎移植拒絶反応 | 1 (0.65) | 1 (0.70) | 2 (0.63) |

| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現症例率 (%) | | |
|-------------------|------------------|------------|------------|
| 代謝および栄養障害 | 25 (16.23) | 18 (12.59) | 45 (14.29) |
| 糖尿病 | 2 (1.30) | - | 2 (0.63) |
| 高コレステロール血症 | 6 (3.90) | 2 (1.40) | 8 (2.54) |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 脂質異常症 | 8 (5.19) | 5 (3.50) | 13 (4.13) |
| 脂質代謝障害 | - | - | 1 (0.32) |
| 食欲減退 | - | 2 (1.40) | 2 (0.63) |
| 高脂血症 | 11 (7.14) | 9 (6.29) | 22 (6.98) |
| 神経系障害 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 浮動性めまい | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 耳鳴 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 心臓障害 | 1 (0.65) | 2 (1.40) | 3 (0.95) |
| 心不全 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 動悸 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 血管障害 | 5 (3.25) | 2 (1.40) | 7 (2.22) |
| 高血圧 | 5 (3.25) | 2 (1.40) | 7 (2.22) |
| リンパ嚢腫 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (1.30) | 2 (1.40) | 4 (1.27) |
| 息詰まり | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 間質性肺疾患 | 1 (0.65) | 1 (0.70) | 2 (0.63) |
| 肺障害 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 胃腸障害 | 16 (10.39) | 26 (18.18) | 47 (14.92) |
| アフタ性潰瘍 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 下痢 | 1 (0.65) | 1 (0.70) | 2 (0.63) |
| 口内炎 | 15 (9.74) | 23 (16.08) | 43 (13.65) |
| 嘔吐 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.65) | 1 (0.70) | 2 (0.63) |
| 肝機能異常 | 1 (0.65) | 1 (0.70) | 2 (0.63) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.65) | 3 (2.10) | 4 (1.27) |
| アトピー性皮膚炎 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 薬疹 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 発疹 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 全身性皮疹 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 腎および尿路障害 | 10 (6.49) | 9 (6.29) | 22 (6.98) |
| 蛋白尿 | 10 (6.49) | 8 (5.59) | 21 (6.67) |
| 腎機能障害 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (1.30) | - | 2 (0.63) |
| 不規則月経 | 2 (1.30) | - | 2 (0.63) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 17 (11.04) | 11 (7.69) | 28 (8.89) |
| 随伴疾患悪化 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 顔面浮腫 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 異常感 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 全身性浮腫 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 治癒不良 | 2 (1.30) | 2 (1.40) | 4 (1.27) |
| 倦怠感 | 4 (2.60) | 1 (0.70) | 5 (1.59) |
| 浮腫 | 5 (3.25) | 2 (1.40) | 7 (2.22) |
| 末梢性浮腫 | 5 (3.25) | 6 (4.20) | 11 (3.49) |
| 発熱 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |

| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現症例率 (%) | | |
|----------------|------------------|----------|-----------|
| | | | |
| 臨床検査 | 6 (3.90) | 5 (3.50) | 12 (3.81) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| C-反応性蛋白増加 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 薬物濃度増加 | 2 (1.30) | 1 (0.70) | 3 (0.95) |
| 尿蛋白 | - | 1 (0.70) | 2 (0.63) |
| 白血球数減少 | 2 (1.30) | 1 (0.70) | 3 (0.95) |
| 白血球数増加 | - | 1 (0.70) | 1 (0.32) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.65) | 1 (0.70) | 2 (0.63) |
| 傷害, 中毒および処置合併症 | 3 (1.95) | - | 3 (0.95) |
| 動脈損傷 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 吻合不全 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 縫合関連合併症 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |
| 尿路吻合部漏出 | 1 (0.65) | - | 1 (0.32) |

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

特定使用成績調査 III の概要 (維持期腎移植: AJP01)
副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

| | |
|----------------------------------|-----------------|
| 対象症例数 | 263 |
| 副作用の発現症例数 | 130 |
| 副作用の発現件数 | 202 |
| 副作用の発現割合 (%) | 49.43 |
| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現割合 (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 19 (7.22) |
| 細気管支炎 | 1 (0.38) |
| 気管支炎 | 1 (0.38) |
| カンピロバクター胃腸炎 | 1 (0.38) |
| 結膜炎 | 1 (0.38) |
| エプスタイン・バーウイルス感染 | 1 (0.38) |
| 毛包炎 | 1 (0.38) |
| 胃腸炎 | 1 (0.38) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.38) |
| インフルエンザ | 1 (0.38) |
| 上咽頭炎 | 3 (1.14) |
| 外耳炎 | 2 (0.76) |
| 腎盂腎炎 | 1 (0.38) |
| 尿路感染 | 2 (0.76) |
| 尿路性敗血症 | 1 (0.38) |
| 肛門膿瘍 | 1 (0.38) |
| 細菌感染 | 1 (0.38) |
| マイコプラズマ感染 | 1 (0.38) |
| ポリオーマウイルス関連腎症 | 1 (0.38) |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.38) |
| 移植腎感染 | 1 (0.38) |
| 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) | 1 (0.38) |
| 腎癌 | 1 (0.38) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.38) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (0.38) |

| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現割合 (%) |
|----------------|-----------------|
| 免疫系障害 | 4 (1.52) |
| 腎移植拒絶反応 | 3 (1.14) |
| 腎移植不全 | 1 (0.38) |
| 代謝および栄養障害 | 27 (10.27) |
| 糖尿病 | 1 (0.38) |
| 耐糖能障害 | 1 (0.38) |
| 高コレステロール血症 | 2 (0.76) |
| 低蛋白血症 | 1 (0.38) |
| 脂質異常症 | 6 (2.28) |
| 脂質代謝障害 | 3 (1.14) |
| 高脂血症 | 14 (5.32) |
| 神経系障害 | 2 (0.76) |
| 浮動性めまい | 1 (0.38) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.38) |
| 眼障害 | 1 (0.38) |
| 眼瞼浮腫 | 1 (0.38) |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 | 6 (2.28) |
| 咳嗽 | 1 (0.38) |
| 間質性肺疾患 | 2 (0.76) |
| 胸水 | 1 (0.38) |
| 鼻粘膜障害 | 1 (0.38) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.38) |
| 胃腸障害 | 45 (17.11) |
| 下痢 | 3 (1.14) |
| 腸炎 | 1 (0.38) |
| 口腔内痛 | 1 (0.38) |
| 口内炎 | 42 (15.97) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.38) |
| 肝機能異常 | 1 (0.38) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 (3.42) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.38) |
| 紅斑 | 1 (0.38) |
| 光線過敏性反応 | 1 (0.38) |
| そう痒症 | 2 (0.76) |
| 発疹 | 4 (1.52) |
| 皮膚剥脱 | 2 (0.76) |
| 腎および尿路障害 | 31 (11.79) |
| 蛋白尿 | 26 (9.89) |
| 腎障害 | 2 (0.76) |
| 腎機能障害 | 5 (1.90) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.38) |
| 陰部そう痒症 | 1 (0.38) |

| 副作用の種類 | 副作用の種類別発現割合 (%) |
|-------------------|-----------------|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 20 (7.60) |
| 随伴疾患悪化 | 3 (1.14) |
| 顔面浮腫 | 1 (0.38) |
| 倦怠感 | 2 (0.76) |
| 浮腫 | 1 (0.38) |
| 末梢性浮腫 | 10 (3.80) |
| 発熱 | 2 (0.76) |
| 随伴疾患進行 | 1 (0.38) |
| 臨床検査 | 19 (7.22) |
| 尿中アルブミン陽性 | 7 (2.66) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (1.14) |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.38) |
| 好中球数減少 | 1 (0.38) |
| 尿蛋白 | 3 (1.14) |
| 尿中蛋白陽性 | 5 (1.90) |
| シスタチンC増加 | 1 (0.38) |
| 傷害, 中毒および処置合併症 | 1 (0.38) |
| 移植腎の合併症 | 1 (0.38) |

器官別大分類 (SOC), 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象(PT)が複数回発現した場合は 1 件とした

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1