

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サーティカン錠 0.25mg、同 0.5mg、同 0.75mg

[一 般 名] エベロリムス

[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 6 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 18 年 11 月 21 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

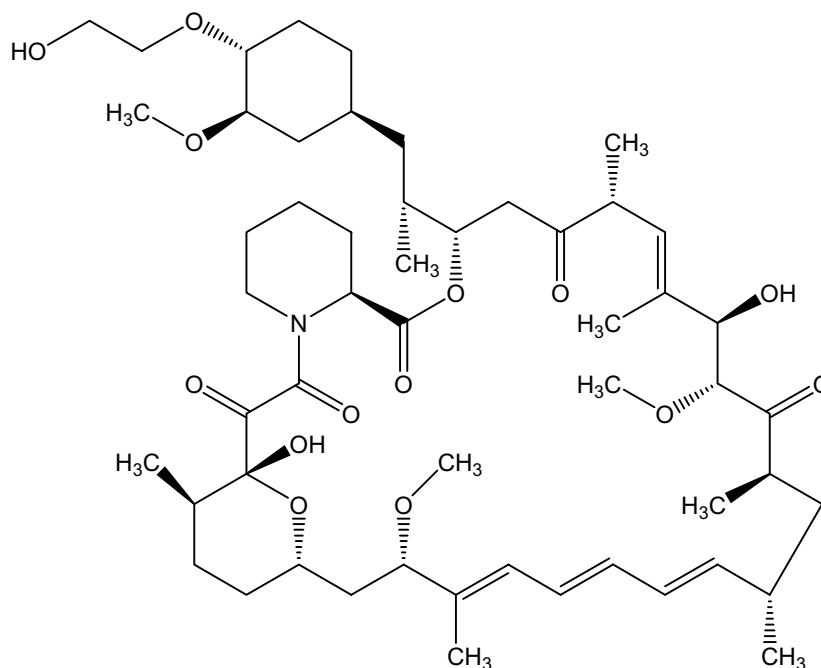
記

[販売名] ①サーティカン錠 0.25mg、②同 0.5mg、③同 0.75mg
[一般名] エベロリムス
[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 6 月 21 日
[剤型・含量] 1 錠中エベロリムス 0.25mg、0.5mg 又は 0.75mg を含む経口剤
[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]

分子式 $C_{53}H_{83}NO_{14}$

分子量 958.22

構造式



[特記事項] 優先審査品目
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 11 月 21 日

[販 売 名] ①サーティカン錠 0.25mg、②同 0.5mg、③同 0.75mg
[一 般 名] エベロリムス
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 6 月 21 日
[特 記 事 項] 優先審査品目

[審査結果]

提出された資料から、新規心移植患者に対するエベロリムス（以下、本薬）の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、投与 6 ヶ月時点の複合評価項目である「効果不十分」（死亡又は追跡調査不能、移植心廃絶、生検で確認された ISHLT（The International Society for Heart and Lung Transplantation）グレード 3A 以上の急性拒絶反応又は血行動態異常（以下、HDC : Hemodynamics Compromise）を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い）の発現率を主要評価項目とした海外心移植第Ⅲ相試験（B253）において、本薬のアザチオプリン（以下、AZA）に対する優越性が確認された。

安全性については、申請用量より高用量を投与した悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験において肺臓炎の発現が高頻度で認められており、心及び腎移植患者対象試験においても間質性肺炎の発現が認められていることから、厳重な注意が必要である。また、AZA 群に比べて貧血、腎障害、血小板数減少、高脂血症等の因果関係が否定できない有害事象の発現頻度の増加が認められ、併用するシクロスポリン A（以下、CsA）の腎障害を増強することも確認されているため、臨床検査値の推移に注意すると共に CsA の減量の必要性について注意喚起する必要がある。

本薬の非臨床試験の成績から期待された血管内膜肥厚抑制作用については、副次評価項目として設定された「ベースラインから移植 1 年後にかけての 0.5mm を超える最大内膜肥厚の変化」の発現割合については、評価が十分ではなく明確な結論は得られなかった。また、48 ヶ月時点の重大な心臓の有害事象の発現率及び生存率については、AZA 群と差は認められていない。

なお、本邦での治験が実施されておらず、患者数が極めて限られていることから、製造販売後には本薬を投与した全症例を対象に有効性及び安全性に関する調査を行い、情報を集積、解析した上で本薬の適正使用に係る措置を講ずる必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

心移植における拒絶反応の抑制

【用法・用量】

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。

<承認条件>

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。

I. 申請品目

[販 売 名]	①サーティカン錠 0.25mg、②同 0.5mg、③同 0.75mg
[一 般 名]	エベロリムス
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 6 月 21 日
[剤型・含量]	1 錠中エベロリムスをそれぞれ 0.25mg、0.5mg 又は 0.75mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	心移植における拒絶反応の抑制
[申請時用法・用量]	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、患者の状態により適宜増減する。
[特 記 事 項]	優先審査品目

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エベロリムス（以下、本薬）は、スイス ノバルティス ファーマ社により、19■年に Rapamycin（国際一般名：silorimus；以下、シロリムス）から誘導されたマクロライド系免疫抑制剤である。細胞内において FK-506 結合タンパク-12（以下、FKBP-12：FK binding protein-12）と複合体を形成し、この複合体が哺乳類におけるシロリムスの標的タンパク（以下、mTOR：mammalian Target of Rapamycin）に結合することにより、細胞周期の G1 期から S 期への誘導を阻害して T 細胞増殖を抑制し、免疫抑制作用を示すと考えられており、同様に FKBP-12 に結合するタクロリムス（以下、TAC：Tacrolimus）やシクロフィリンに結合するシクロスポリンといったカルシニューリン阻害剤とは異なる作用機序を有するとされている。

心移植においては、術後 5 日～12 週間の急性期に高頻度で発現する急性拒絶反応及び免疫抑制剤投与に起因する感染症が死亡の主要因とされているが、遠隔期における移植心冠動脈病変（以下、CAV：Cardiac Allograft Vasculopathy）に代表される慢性拒絶反応の発現も患者の長期的予後に大きな影響を与えることが知られている。CAV は、心移植後のアロ抗原依存的及び非依存的な血管内皮損傷によって引き起こされる血管平滑筋細胞の増殖により移植心の冠動脈内膜が肥厚するもので、遠隔期における死亡又は心移植片廃絶の原因となる。日本よりも心移植に早期に着手した欧米においては既に、CAV を防止するために mTOR 阻害剤が注目され、心移植に適用がないにもかかわらず、心移植の維持免疫抑制療法におけるシロリムス製剤の使用が徐々に増加する傾向を示しているとの報告がある（Am J Transplant 5: 874-886, 2005）。本薬においても、*in vitro* 及びラットを用いた大動脈移植試験（*in vivo*）において血管平滑筋細胞の増殖抑制効果が確認されており（Transplant Proc 30: 2200-2203, 1998）、本薬により心移植患者の移植後の冠血管内構造を正常に維持できるようになることが期待されている。

本薬については、スイス ノバルティス ファーマ社により欧米において 19■年から臨床試験が開始され、腎及び心移植の急性拒絶反応の抑制を対象に開発が進められた。外国においては現在、■及び■移植の拒絶反応の抑制、並びに固形がんを対象とした臨床試験も実施中である。本薬の心移植に対する臨床試験成績は公表されており（N Eng J Med 349: 847-858, 2003）、日本の移植専門家の間

でも CAV に対する本薬の作用に関心が高まっている。本薬はドイツ、フランスをはじめとする欧州連合 (EU) 諸国において既に承認、発売されていることから、今後本薬により移植後の免疫抑制治療が行われた渡航移植患者が帰国する可能性があり、また、国内移植例においても遠隔期の主たる死亡原因である CAV を緊急的に防ぐ手立てを取る必要があるとして、2004 年 3 月に日本心臓移植研究会等より厚生労働省へ mTOR 阻害薬の国内導入に関する要望書が提出された。申請者はこれらの状況から、本薬の早急な国内導入の必要性について検討し、国内における心移植の医療状況から臨床試験の実施は困難であること、CAV の重篤性から本薬を速やかに医療現場に供給することが重要であることを考慮して、国内で実施した臨床第 I 相試験 (健康成人単回投与試験) 成績と海外で実施された心移植及び腎移植の臨床試験成績を取り纏めて資料を構成し、心移植における拒絶反応の抑制を適応とする承認申請を行った。なお、本薬は厚生労働省 未承認薬使用問題検討会議 (平成 17 年 2 月 22 日及び平成 17 年 3 月 31 日) においても、検討対象薬剤の 1 つとして挙げられた。また、本品目は平成 17 年 8 月 9 日に優先審査品目に指定された。

なお、心移植及び腎移植の拒絶反応抑制に対して、2003 年 7 月にスウェーデンにおいて承認を取得した後、ドイツ、フランス、スイス連邦等、2006 年 9 月 15 日現在、59 カ国で承認されている。なお、2006 年 10 月現在で、米国、英国、カナダにおいて承認は得られていない。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 原薬

本薬はマクロライド系免疫抑制剤であり、
により生産されるシロリムスを、化学的に修飾 (ヒドロキシエチル化) することにより製造される。

本薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により確認されている。

本薬は 及び で製造される。製造工程は、工程 1: シロリムス製造工程、工程 2: 工程、工程 3: エベロリムス合成工程、工程 4 工 から構成される。工程管理として、反応の進行を確認するために工程 における 及び 並びに工程 における について管理値が設定されている。重要工程は特に規定されておらず、 として工程 及び工程 の について社内管理規格が設定されている。

開発ロットについて、工程 の、工程 の、並びに 及び 工程のプロセスバリデーションが実施され、またその後の実生産ロットでは が のために変更されたことから、追加でバリデーションが実施され、実生産においてもパラメータの変更を伴わず恒常的な製造が可能であると説明されている。

製造工程開発過程において、本薬の製造方法は工程 について 4 回変更され、4 回目の製法からは のために する方法が採用されている。毒性試験には最初の製法による本薬が使用され、2 回目以降の製法による本薬が、毒性試験及び臨床試験に使用され、

各ロットについての不純物プロファイルが明らかにされている。

物理的・化学的性質として、性状、溶解性、吸湿性、旋光度及び結晶多形について検討がなされている。本薬は白色～淡黄色の粉末で、メタノール、エタノール（99.5）、アセトニトリルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。本薬を 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% へ増加し、メタノールに対する比旋光度は -149.5°（1% 溶液、20±0.5°C、589nm）であり、XXXXXXXXXX を含まない本薬の現在までに確認されている結晶形は 1 種類のみである。なお、本薬は水及び緩衝液に対する溶解性が低いため、pH、分配係数の測定はできず、非晶形で管理されるため、明確な融点は認められない。

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR 法、粉末 X 線回折測定法）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質（高速液体クロマトグラフ法（HPLC 法））、残留溶媒（ガスクロマトグラフ法（GC 法））、水分、強熱残分及び定量法（XXXXXXXXXX（HPLC 法）、XXXXXXXXXX GC 法）が設定されている。

安定性については、下記の試験が実施された。

- ・ 長期保存試験①（-20°C/暗所/アルミニウム袋（窒素置換）/パイロットスケール（3 ロット）で 60 ヶ月、実生産スケール（1 ロット）で 48 ヶ月）
- ・ 長期保存試験②（5°C/暗所/アルミニウム袋（窒素置換）/パイロットスケール（3 ロット）で 60 ヶ月、実生産スケール（1 ロット）で 48 ヶ月）
- ・ 加速試験①（25°C/60%RH/暗所/アルミニウム袋（窒素置換）/12 ヶ月）
- ・ 加速試験②（30°C/70%RH/暗所/アルミニウム袋（窒素置換）/3 ヶ月）
- ・ 苛酷試験①（40°C/<30%RH/暗所/無包装/1 ヶ月）
- ・ 苛酷試験②（40°C/75%RH/暗所/無包装/1 ヶ月）
- ・ 苛酷試験③（キセノンランプ/無包装/120 万 lux/hr、約 6000W・h/m²）

苛酷試験①の結果、XXXXXXXXXX の含量が試験開始時に比べ約 XXXX% 減少した。苛酷試験②の結果、試験開始時に比べ、XXXXXXXXXX の増加（約 XXXX%）、XXXXXXXXXX の増加（合計で XXXX%）、XXXXXXXXXX 含量の減少（約 XXXX%）が認められた。苛酷試験③の結果、試験開始時に比べ、性状が白色の粉末から微黄色の粉末に変化した他、XXXXXXXXXX の増加（約 XXXX%）、類縁物質の増加（合計で XXXX%）、XXXXXXXXXX 含量の減少（約 XXXX%）、エベロリムス含量の低下（約 XXXX%）が認められた。

長期保存試験①及び②の結果、試験開始時に比べ、XXXXXXXXXX 含量の低下（XXXX約 XXXX%）、エベロリムス含量の低下（XXXX%）が認められたものの、その他、経時的な変化は認められなかった。

加速試験①及び②の結果、①の条件下では試験開始時に比べ XXXXXXXXXX 含量の低下（XXXX約 XXXX%）が認められたものの、その他、経時的な変化は認められなかった。

以上より、本薬を遮光し、空気を窒素置換して気密容器で包装し、-20°C で保存するとき、リテスト期間は 48 ヶ月とされた。

2) 製剤

本製剤の有効成分である本薬は水への溶解性が低く、化学的に不安定な化合物であることから、
[REDACTED]
[REDACTED]されている。添加物としては、クロスポビドン、[REDACTED]乳糖、ステアリン酸マグネシウムが選択されている。市販用製剤として0.25mg錠、0.5mg錠及び0.75mg錠の3製剤が開発されており、各製剤は[REDACTED]
[REDACTED]を使用して製造され、0.5mg及び0.75mg錠は同一の処方比率であるが、0.25mg錠は、添加剤の配合比率が他製剤と異なる。なお、海外の2301臨床試験において、1mg錠（0.5mg錠及び0.75mg錠と比例処方）と0.25mg錠を用いて市販予定錠の生物学的同等性が確認されている（「4. 臨床に関する資料 1）生物薬剤学試験成績の概要（1）生物学的同等性及びバイオアベイラビリティ」の項参照）。

製造工程は、工程1：[REDACTED]工程、工程2：[REDACTED]工程から構成される。包装形態は、両面アルミニウムのPTP包装となっている。工程1中 [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] 工程と工程2中の [REDACTED] 工程が重要工程、工程 [REDACTED] の [REDACTED] が [REDACTED] とされ、それぞれに管理項目及び管理規格が設定されている。実生産スケールで工程1 [REDACTED] 及び [REDACTED]、工程2の [REDACTED] 及び [REDACTED] のプロセスバリデーションが実施され、製造工程は堅牢であると評価されている。

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、純度試験（類縁物質（HPLC法））、[REDACTED]、含量均一性試験、溶出試験、[REDACTED]（GC法）及び含量（HPLC法）が設定されている。

安定性については、0.25mg、0.5mg及び1mg錠につき下記の試験が実施された。なお、市販予定製剤は0.25mg、0.5mg及び0.75mgではあるが、0.75mgについては0.5mg及び1mg錠と同一処方であることから、ブラケット法適用により実施されていない。

- ・ 長期保存試験①（25°C/60%RH/暗所/PTP包装（両面アルミニウムPTP）/48ヵ月）
- ・ 長期保存試験②（30°C/70%RH/暗所/PTP包装（両面アルミニウムPTP）/48ヵ月）
- ・ 加速試験①（40°C/75%RH/暗所/PTP包装（両面アルミニウムPTP）/12ヵ月）
- ・ 苛酷試験①（50°C/暗所/PTP包装（両面アルミニウムPTP）/1.5ヵ月）
- ・ 苛酷試験②（キセノンランプ/無包装/120万lux/hr、 $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ ）

苛酷試験①の結果、試験開始時に比べ [REDACTED] の含量が減少（0.25mg錠で [REDACTED] %、0.5mg錠で [REDACTED] %、1mg錠で [REDACTED] %）し、本薬含量の低下（0.25mg錠で [REDACTED] %、0.5mg錠で [REDACTED] %、1mg錠で [REDACTED] %）、[REDACTED]（合計）の増加（0.25mg錠で [REDACTED] %、0.5mg錠で [REDACTED] %、1mg錠で [REDACTED] %）が認められた。苛酷試験②の結果、試験開始時に比べ [REDACTED] 含量の低下（0.25mg錠で [REDACTED] %、0.5mg錠で [REDACTED] %、1mg錠で [REDACTED] %）、本薬含量の低下（0.25mg錠で [REDACTED] %、0.5mg錠で [REDACTED] %、1mg錠で [REDACTED] %）、類縁物質（合計）の増加（いずれも [REDACTED] %以上）が認められた。

長期保存試験①の結果、試験開始時に比べ [REDACTED] 含量の低下（0.25mg錠で [REDACTED] %、0.5mg錠で [REDACTED] %、1mg錠で [REDACTED] %）、[REDACTED]（合計）の増加（0.25mg錠で [REDACTED] %、0.5mg錠

で██████%、1mg錠で██████%)が認められた。長期保存試験②の結果、試験開始時に比べ██████含量の低下(0.25mg錠で██████%、0.5mg錠で██████%、1mg錠で██████%)、██████(合計)の増加(0.25mg錠で██████%、0.5mg錠で██████%、1mg錠で██████%)が認められた。

加速試験①の結果、試験開始時に比べ██████含量の低下(0.25mg錠で██████%、0.5mg錠で██████%、1mg錠で██████%)、本薬含量の低下(0.25mg錠で██████%、0.5mg錠で██████%、1mg錠で██████%)、██████(合計)の増加(0.25mg錠で██████%、0.5mg錠で██████%、1mg錠で██████%)が認められたものの、その他、経時的な変化は認められなかった。

以上より、製剤をPTP包装(両面アルミニウムPTP)で室温保存するとき、有効期間は3年とされた。

3) 標準品

標準品及び一次標準品の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(IR法、粉末X線回折測定法、¹H-NMR法)、旋光度、純度試験(重金属、類縁物質(HPLC法)、残留溶媒(GC法))、水分、強熱残分及び定量法(██████(HPLC法) ██████(GC法))が設定されている。

<機構における審査の概略>

機構は、本薬は菌株より得られるシロリムスを出発物質として製造されるが、申請書に記載されている製造方法がシロリムスを出発物質とする工程2以降であったことから、工程1、すなわちシロリムス製造菌株の管理を含むシロリムス製造工程についても申請書上で規定すべきではないか、申請者に尋ねた。

申請者は、以下の通り回答した。出発物質としてのシロリムスは、██████としての██████を設定して██████を厳格に管理していること、シロリムスの██████及び██████より、██████及び██████の本薬への混入の可能性はないことから、シロリムス産生菌株の管理について、申請書への記載は必要ないとする。

機構は、以下の通り考える。シロリムス産生菌株は、特定の菌株に██████を施すことにより得られた菌株がセルバンクとして確立されたものであり、微生物により生産されるという性質上、シロリムス中には産生菌株特有の類縁物質等が一定のパターンで含有されているものとする。シロリムスは複雑な構造を持つ化合物であり、類縁物質からの分離精製にも限界があることを考えると、菌株の変更により出発原料及び原薬中に含まれる類縁物質の種類や含量に差異が現れる可能性は否定できず、菌株及びその管理は製品の品質に影響を与える重要工程に該当すると考える。したがって、シロリムス生産に用いるセルバンクシステム及びその管理並びに精製方法については申請書上で規定すべきと判断する。

上記の旨、機構は申請者に伝えたところ、シロリムス製造菌株の管理を含むシロリムス製造工程についても申請書に記載されることとなった。

機構は、本薬が██████条件下で急速に分解することが明らかとなっていたにもかかわらず、腸溶性製剤にする等、主薬の分解を防ぐ製剤設計を行わなかった理由を申請者に尋ねた。

申請者は、以下の通り回答した。①本薬及び今回の申請製剤とは異なる速崩壊性のサーティカン錠

(dispersible tablet) の相対的バイオアベイラビリティを検討した臨床薬理試験 (2407 試験 /5.3.1.2-3) における本薬の t_{max} は 1.0 時間という短い時間であったことから、本薬の吸収部位は消化管上部であると推察されたこと、②有効性を検討した臨床第Ⅲ相試験 (B201、B251、A2306、B253 試験 /5.3.5.1-4、5.3.5.1-7、5.3.5.2-1、5.3.5.1-1) からは、本薬が投与後適切に吸収され、臨床的に免疫抑制効果を示す血中濃度をもたらすことが示されていること、③錠剤の ██████ 性及び本薬が ██████ に対して不安定であることを考慮すると、██████ は本薬には適さないと考えられることから、██████ の必要性は低いと判断し、腸溶性製剤の開発は行わなかった。

機構は上記の回答を了承した。

機構は、標準品と一次標準品を各々設定しなければならない理由を申請者に尋ねた。

申請者は、以下の通り回答した。本薬は菌産生物質由来の化合物であることから、一次標準品の ██████ ██████ することが困難である。このため、一次標準品の ██████ を避けるため、一次標準品に加えて標準品を設定している。一次標準品は標準品の出荷試験に使用するものであるため、原薬及び製剤の出荷試験に使用する標準品よりも厳格な規格を設定している。その違いは、██████ の規格値が標準品では ██████ %であるのに対し、一次標準品では ██████ %以下、また、██████ の規格値は標準品では ██████ ~ ██████ %であるのに対し、一次標準品では ██████ ~ ██████ %と厳しく設定している。

機構は上記の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の類似構造物質であるシロリムスは、インターロイキン-2 (以下、IL-2) 等によって刺激される活性化 T 細胞の増殖及びクローン拡大を阻害することによって免疫抑制活性を示すと考えられている (Annu Rev Immunol 14: 483-510, 1996; Ann N Y Acad Sci 696: 1-8, 1993)。また、シロリムスは過剰量の TAC の存在下では T 細胞に対する増殖抑制効果を示さないことから (J Immunol 144: 1418-1424, 1990)、シロリムスの増殖抑制活性には FKBP-12 との複合体形成が不可欠と推定されている。FKBP-12 とシロリムスの複合体が mTOR と結合することはわかっているもの (Curr Opin Immunol 10: 330-336, 1998)、FKBP-12、シロリムス及び mTOR の三重複合体の形成によって起こる作用は解明されていない。しかし、mTOR は翻訳調節にかかわる p70 S6 キナーゼ及び 4E-BP1 をリン酸化することが知られており (Curr Opin Genet Dev 9: 49-54, 1999; Proc Natl Acad Sci USA 95: 1432-1437, 1998)、シロリムスは、p70 S6 キナーゼ及び 4E-BP1 のリン酸化を阻害することにより、細胞分裂前に生じるタンパク合成を阻害し、増殖因子刺激による細胞周期を停止に導くと推定されている。

本薬はシロリムスの C40 位炭素の水酸基を化学修飾した誘導体であり、以下に示すように、シロリムスを対照に本薬の作用が検討され、申請者は、シロリムスと同様の薬理作用が期待されると考察している。また、分子レベルでの作用機序では一部 TAC とも比較検討され、薬力学的薬物相互作用試験ではシクロスポリン A (以下、CsA : Cyclosporin A) との併用における免疫抑制作用が検討

されている。

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vitro* 試験

i) 増殖因子刺激による細胞増殖の阻害 (4.2.1.1-1~3)

IL-2 (20 単位) で刺激した精製ヒト CD4 陽性 T 細胞の増殖を本薬及びシロリムスは用量依存的に阻害したが、いずれの阻害も約 80%阻害で飽和した。本薬とシロリムスによる細胞増殖の 50%阻害濃度 (IC₅₀: 平均±SD) は、それぞれ 1.1±1.0nM 及び 0.54±0.38nM であり、本薬の活性はシロリムスの約 1/2 倍であった。

また、同様に IL-15 (2ng/mL) で刺激した精製ヒト CD4 陽性 T 細胞の増殖を、本薬及びシロリムスは用量依存的に阻害した。細胞増殖の IC₅₀ (平均±SD) は、それぞれ 1.2±1.4nM 及び 0.47±0.25nM であり、本薬の活性はシロリムスの約 1/2 倍であった。これらの結果を踏まえ、申請者は、臨床の移植においては IL-2 受容体のα鎖を標的とする抗 CD25 抗体の使用によって IL-2/IL-2 受容体経路が遮断されると、IL-15 が IL-2 の代りに作用すると考えられていることから、IL-2 受容体遮断の状況下で生じる拒絶反応には同種反応性 T 細胞に対する IL-15 の刺激が関連しているものと考えられており (Transplantation 67: 870-876, 1999)、本薬は IL-15 刺激に対する T 細胞の増殖も抑制したことから、IL-2/IL-2 受容体経路のみを遮断する抗 CD25 抗体よりも優れた効果が期待できると考察している。

マウス B 細胞ハイブリドーマ B13-29 から得られた 2 種の IL-6 依存性サブクローンのうち、B13-29-15 については、本薬及びシロリムスのいずれも IL-6 によって誘発された増殖を抑制したが、B13-29-2 についてはいずれも増殖を抑制しなかった。B13-29-15 に対する本薬及びシロリムスの細胞増殖の IC₅₀ (平均±SD) は、それぞれ 0.68±0.48nM 及び 0.28±0.29nM であり、本薬の活性はシロリムスの 1/2~1/3 であった。

10%ウシ胎児血清によって誘発される、ウシ大動脈の中膜から調製した血管平滑筋細胞の増殖を本薬及びシロリムスは濃度依存的に抑制し、対照薬であるアドリアマイシン (IC₅₀ (平均±SD) : 50.3±9.7nM) に比べて強い細胞増殖阻害作用 (IC₅₀ (平均±SD) : それぞれ 2.0±1.4nM 及び 1.5±1.7nM) を示したが、アドリアマイシンと異なり、高濃度にしても完全に増殖を阻害することはできなかった。また、本薬の活性はシロリムスの約 1/2 倍であった。

これらの結果から、申請者は本薬及びシロリムスの細胞増殖に対する阻害作用は、増殖因子の種類に無関係であると考察している。

ii) 分子レベルにおける作用機序 (4.2.1.1-4~8)

TAC 及びシロリムスの細胞内結合タンパクである FKBP-12 への本薬の結合能を、TAC に対する競合的結合アッセイを用いて検討したところ、固定化 TAC への FKBP-12 の結合に対する本薬、TAC 及びシロリムスの IC₅₀ (平均±SD) は、それぞれ 2.0±0.5nM、1.0±0.2nM 及び 0.8±0.3nM であり、本薬の FKBP-12 に対する結合能は、シロリムスの約 1/2~1/3 であった。

上記 i) で用いたマウス B 細胞ハイブリドーマ B13-29 から得られた 2 種の IL-6 依存性サブクローンのうち、本薬及びシロリムス感受性の B13-29-15 において、本薬の細胞内 FKBP-12 への結合が過剰の TAC により置換されるかを細胞増殖アッセイにより検討したところ、TAC を添加すると濃度依存的に本薬及びシロリムスによる増殖抑制は減弱し、TAC のモル濃度が本薬の 100~200 倍以上過剰になると完全に消失した。

また、IL-6 に誘発される p70 S6 のリン酸化に対する本薬の阻害作用について上記 B-13-29-15

細胞を用いて検討したところ、本薬及びシロリムスは用量依存的に p70 S6 キナーゼの活性化を阻害し、いずれも 1nM で IL-6 に起因する p70 S6 活性を完全に阻害した。

さらに、本薬 5mg/kg をラットに経口投与した 2 時間後の末梢血単核球 (PBMC) の p70 S6 キナーゼ活性を検討したところ、本薬投与により活性は、溶媒を投与した時の 22~35% に低下した。

本薬と FKBP-12 の複合体 (本薬/FKBP-12 複合体) と mTOR との相互作用については、X 線構造解析から考察されている。本薬/FKBP-12 複合体との X 線構造解析結果を、シロリムスと FKBP-12 の複合体 (シロリムス/FKBP-12 複合体) の結合相互作用 (J Mol Biol 229: 105-124, 1993; Science 252: 839-842, 1991) と比較したとき、40 位炭素の置換基を除いて結合様式には類似性が示唆されるとされており、加えて、FKBP-12 に対する本薬の親和性がシロリムスの 1/2 ~ 1/3 である理由については、シロリムスの 40 位炭素にある水酸基は FKBP-12 の Gln53-CO と水素結合を形成しているが、本薬の 40 位炭素に結合した 2-ヒドロキシエチル側鎖はこのような水素結合を形成していないためであると考察されている。また、本薬/FKBP-12 複合体の標的タンパクである mTOR との結合については現時点で確認されていないが、シロリムス/FKBP-12 複合体と mTOR の 12kD 結合ドメイン (FRB) との複合体の X 線構造解析結果 (Science 273: 239-242, 1996) をもとに、本薬/FKBP-12/FRB 複合体の構造を推定したところ、40 位炭素の 2-ヒドロキシエチル基は FRB との結合を妨げないものと推測され、これらモデリングの結果から、本薬/FKBP-12/mTOR 複合体の形成には支障はないと考察されている。

上記 i) 及び ii) より、本薬は増殖因子に起因する細胞増殖を抑制すること、FKBP-12 と複合体を形成して細胞増殖を抑制すること、さらに mTOR を介する p70 S6 キナーゼのリン酸化を阻害することから、証明されてはいないものの、本薬は FKBP-12 及び mTOR との三重複合体を形成し、mTOR の機能を障害することが作用機序であろうと申請者は説明している。

iii) 免疫抑制活性 (4.2.1.1-1、9、10 及び 15~17)

マウス脾細胞又はヒト末梢血単核細胞 (以下、PBMC : peripheral blood mononuclear cells) を用いた混合リンパ球反応 (以下、MLR : mixed lymphocyte reaction) により、本薬のアロ抗原特異的 T 細胞活性化に対する影響を、細胞増殖を指標に検討したところ、本薬は濃度依存的にマウス及びヒト MLR による細胞増殖を抑制し、その IC₅₀ (平均±SD) は、0.53±0.71nM 及び 0.48±0.34nM であり、シロリムスの IC₅₀ のそれぞれ約 2 及び 4 倍であった。

本薬と CsA は異なる作用機序を有することから、マウス脾細胞を用いた MLR により両薬剤の相乗作用が検討された。本薬又は CsA を単独で使用した場合及び両薬剤を種々の比率で組み合わせた場合に細胞増殖を 70% 阻害するのに必要な各薬剤の濃度をプロットした結果、得られた等力線は凹状であったことから (Clin Exp Immunol 28: 1-18, 1977)、両薬剤は相乗的に作用すると考察されている。

同種移植片拒絶反応における抗ドナー抗体の重要性については明らかにされていないが、遅発性の移植臓器拒絶へと至る「慢性拒絶反応」の発症において重要な役割を担っていると考えられていることから (Nat Med 4: 1392-1396, 1998; Proc Natl Acad Sci USA 93: 4051-4056, 1996)、無胸腺 C57Bl/6 マウスの脾細胞培養系における 1 型 T 細胞非依存性抗原 (TI-1 抗原) の TNP-LPS (トリニトロフェニル共役細菌脂質多糖体) による B 細胞応答に及ぼす本薬の影響、有胸腺 C57Bl/6 マウスの脾細胞培養系における 2 型 T 細胞非依存性抗原 (TI-2 抗原) の DAGG-Ficoll

((2,4-ジニトロフェニル)- β -Ala-Gly-Gly-Ficoll)、及び T 細胞依存性抗原 (TD 抗原) のヒツジ赤血球 (以下、SRBC : Sheep Red Blood Cells) による B 細胞応答に及ぼす本薬の影響について、Jerne のプラーク形成細胞 (PFC : Plaque Forming Cells) アッセイの変法を用いて TNP、DNP (ジニトロフェニル) 及び SRBC 特異的抗体を有する B 細胞数により評価された。その結果、TI-1 抗原である TNP-LPS に対する *in vitro* の B 細胞応答を本薬及びシロリムスは阻害したが、CsA は阻害しなかった (IC_{50} (平均 \pm SD) は、それぞれ $1.49\pm 1.76nM$ 、 $0.37\pm 0.50nM$ 及び $>3,000nM$)。本薬、シロリムス及び CsA は、TI-2 抗原である DAGG-Ficoll に対する *in vitro* の B 細胞応答を阻害し (IC_{50} (平均 \pm SD) は、それぞれ $0.86\pm 0.18nM$ 、 $0.17\pm 0.08nM$ 及び $7.1\pm 3.5nM$)、また TD 抗原である SRBC に対する *in vitro* の B 細胞応答を阻害した (IC_{50} (平均 \pm SD) はそれぞれ、 $1.65\pm 0.84nM$ 、 $0.23\pm 0.12nM$ 及び $25.3\pm 5.6nM$)。本薬による B 細胞応答の IC_{50} はシロリムスの約 5~7 倍であった。

本薬及びシロリムスは TI-1 及び TI-2 抗原に対する *in vitro* B 細胞応答を阻害したが CsA による B 細胞応答への阻害が、TI-1 抗原には見られず TI-2 及び TD 抗原に認められたことから、CsA は、本薬及びシロリムスと異なり、T 細胞の関与する B 細胞応答のみを阻害するという概念に符合していると申請者は考察している。

iv) 代謝物の *in vitro* 活性 (4.2.1.1-15~17)

上記 iii) のマウス MLR アッセイを用いて、本薬の主要代謝物 5 種の免疫抑制活性を検討したところ、開環加水分解物 2 種 (PKF226-320 及び PKF229-255) の免疫抑制活性は本薬の約 1/60 及び 1/145 であり、水酸化代謝物 2 種 (24-/25-ヒドロキシ-エベロリムス及び 46-ヒドロキシ-エベロリムス) は本薬の約 1/90 及び 1/500 であった。本薬のホスホコリンエステル P57 (ATG181) は、本薬より FKBP-12 への結合親和性が 2~3 倍高かったが、免疫抑制活性は 1/100 以下であったことから、P57 (ATG181) の低い活性は、その高い極性により細胞透過性が低下したためと申請者は考察している。

以上より、本薬は増殖因子による細胞増殖阻害作用発現濃度と同程度の濃度で、T 及び B 細胞免疫応答を阻害し、本薬の主要代謝物 5 種は、*in vitro* 免疫抑制活性が低いと申請者は考察している。

② *in vivo* 試験

i) 免疫抑制活性 (4.2.1.1-10、11 及び 18)

ドナーラット (Wistar/F) の脾細胞を、主要組織適合性遺伝子複合体 (以下、MHC : Major Histocompatibility Complex) の異なる交雑第一代レシピエントラット (Wistar/F \times Fisher 344) に片側後肢足蹠へ注入した 4 日後の左右膝窩リンパ節の重量差を指標とする局所性移植片対宿主 (GvH : Graft versus Host) 反応を用いて、本薬の細胞免疫応答の阻害作用を検討したところ、本薬 (1、3 及び 9mg/kg) は、GvH 反応惹起から 4 日間の連日経口投与により、膝窩リンパ節の重量増加を有意に抑制し、3mg/kg で $77\pm 11\%$ (平均 \pm SD、以下同じ) の阻害を示した。シロリムスも同用量により同様な抑制作用 ($66\pm 12\%$) を示した。

体液性免疫応答は、マウスの SRBC に対する IgM 抗体産生細胞数及びカニクイザルの A/B 型肝炎抗原に対する抗体価を用いて検討された。マウスへの SRBC 投与による反応惹起から 4 日間の本薬連日経口投与により SRBC 特異的 IgM 抗体産生細胞数を 50%抑制するのに必要な用量は 2mg/kg であり、8mg/kg で完全な抑制が認められた。

市販の A 型及び B 型肝炎ワクチンを接種したカニクイザルへの本薬 1.5mg/kg の 1 日 1 回 2 週間の経口投与は、本薬投与期間中 A 型及び B 型肝炎抗原に対する抗体価の上昇を抑制した。また、本薬の投与中止により、両ウイルス抗原に対する抗体価の上昇が認められた。

ii) 同種移植モデルに対する作用 (4.2.1.1-12~14)

レシピエントラットの左腎を MHC の異なるドナーラット左腎に置換し、移植 1 週間後にレシピエントラット右腎を摘出したラット同所性腎同種移植モデルを対象に、移植当日から 14 日間プラセボ、本薬又はシロリムスが連日経口投与され、免疫抑制活性が検討された。なお、100 日以上の生存が「永久的な生着」と規定された。[Wistar/F×Fisher 344] F₁ ドナーの腎を Wistar/F レシピエントに移植した場合、溶媒投与では、右腎摘出時にほとんどの動物で重度の拒絶反応が認められた。本薬 0.5mg/kg により 5 例中 5 例で永久生着が認められ、組織学的にも拒絶の徴候が認められなかった。シロリムス 0.5mg/kg でも 5 例中 4 例の永久生着が認められた。MHC の相違度がより大きい、Brown Norway ラット (ドナー) と Lewis ラット (レシピエント) の組み合わせにおいて、本薬 1mg/kg は腎の生着期間を延長させたが、永久的な生着は認められなかった。本薬 2.5mg/kg では、5 例中 3 例に永久生着が認められ、1 例は移植後 80 日目に組織学的検査のために早期屠殺され、残る 1 例は 26 日目に死亡した。しかし、永久生着が認められた動物の一部に軽度～中程度の組織破壊及び移植片血管病変が観察された。

カニクイザルの腎同種移植モデルでは、両側腎を摘出したレシピエントに MHC 不適合ドナーを腎移植した後の全生存期間について、プラセボ、本薬又はシロリムスの 1 日 1 回経口投与により検討された。血清クレアチニン値 500µmol/L 以上又は尿素値 50mmol/L 以上を拒絶反応の指標とし、これらの閾値を越えた場合、動物を屠殺し組織病理検査により拒絶反応が確認された。試験は 2 段階で実施され、拒絶反応が生じるまで 2 週間毎に本薬用量を 50% ずつ段階的に減量した用量設定試験の結果から、本薬の本移植モデルにおける有効用量は、0.63~1.25mg/kg/日とされた。この結果から、2 段階目の試験では本薬及びシロリムス 0.75 及び 1.5mg/kg 連日投与の有効性が検討された。プラセボ投与群 (4 匹) では、4~8 日目に拒絶反応が認められた (生着期間の中央値 : 6 日)。本薬 0.75mg/kg の投与により血清クレアチニン値及び尿素値の上昇が認められたため、すべてのレシピエント (7 匹) が屠殺され、組織学的検査では、中等度～重度の拒絶反応が認められた。生着期間の中央値は 27 日 (範囲 : 8~91 日) であった。本薬 1.5mg/kg 投与群 (6 匹) の生着期間の中央値は 59 日 (範囲 : 28~85 日) であった。血清クレアチニン値及び尿素値の上昇が認められたため投与 28 日~69 日目に屠殺した 4 匹において組織学的検査では中等度～重度の拒絶反応が認められた。組織学的検査のために 76 日目に屠殺した 1 匹では、軽度～中等度の拒絶反応が認められた。拒絶反応及び感染症の徴候が認められ 85 日目に死亡した残り 1 匹は、組織学的検査において中等度の拒絶反応が認められた。シロリムス 0.75 及び 1.5mg/kg 投与群の生着期間の中央値は、それぞれ 43 日 (範囲 : 5~103 日) 及び 56 日 (範囲 : 8~103 日) であった。シロリムス 1.5mg/kg 投与群の 8 匹中 3 匹では、103 日目の実験終了時まで血清クレアチニン値及び尿素値の上昇が認められなかったが、組織学的検査では中等度の拒絶反応が認められた。本薬及びシロリムスの両用量とも、プラセボに比して有意に生着期間を延長させたが (Mann-Whitney U 検定 ; p<0.05)、両薬剤共に用量間の有意差及び両薬剤の同用量間の有意差は認められなかった。

本試験において、本薬及びシロリムスの血中濃度は測定されていないが、毒性試験等において両薬剤を同用量投与した場合の 24 時間後のトラフ濃度及び曝露量が同等であるとの結果が得ら

れていることから、申請者は、両薬剤の本モデルにおける有効性は同等であると結論付けられている。

iii) ラットの異所性心同種移植試験 (4.2.1.1-12)

DA ラット (ドナー) の心臓を Lewis ラット (レシピエント) の腹部に移植し、移植心の拍動停止が拒絶反応の発現時点とみなし、移植心が 100 日以上生着することが期待される場合 (レシピエントが生存し移植心が機能していたが組織学的検査のために 100 日以前に屠殺した場合も含む) を長期間生着として、*in vivo* での本薬と CsA の相乗効果について検討された。本薬、CsA 及び両薬剤は、レシピエントの全生存期間、連日経口投与された。本モデルでは、プラセボ投与により心移植後 6~8 日で拒絶反応が認められ、CsA 2.5mg/kg でも長期間生着は得られないが、CsA 5mg/kg により移植心の長期間生着が得られる。本薬 2.5mg/kg による生着期間の中央値は 20 日であり、組織学的検査では中等度~重度の拒絶反応が認められた。本薬 5mg/kg では、生着期間のさらなる延長は認められず、忍容性も低下し、CsA とは異なり本薬単独では移植心の長期間生着は得られなかった。それぞれ単独で投与しても無効な用量である本薬及び CsA それぞれ 1mg/kg の併用投与により、5 匹中 4 匹に移植心の長期間生着が認められたが、生着が認められた動物の一部では、組織学的検査において軽度~中等度の拒絶反応が認められた。CsA 2mg/kg を本薬 1 又は 2mg/kg と併用した場合、組織学的に拒絶反応の徴候を伴わない永久的な生着が得られた。本モデルにおける、本薬の単独投与による有効用量を明らかにすることはできなかったが、本薬の有効量を 5mg/kg 以上と仮定すると、本薬と CsA は相乗的に作用すると考えられた。ただし、本試験では本薬及び CsA の血中濃度が測定されていないため、この相乗効果が薬力学的相互作用のみであるのか、薬物動態学的相互作用の関与があるかについては明らかになっていない。

iv) ラット及びカニクイザルにおける片肺同種移植試験 (4.3-1、3 及び 4)

ラット及びカニクイザルにおける片肺同種移植に対する本薬の単独又は CsA との併用投与による効果を検討した結果が公表論文として報告されている。

Hausen 等 (Transplantation 67: 956-962, 1999) は、Brown-Norway ラット (ドナー) の左肺を肺切除 Lewis ラット (レシピエント) に同所性移植し、21 日間後にレシピエントを屠殺して、移植肺の組織学的検査を実施した。本薬、CsA 及び両薬剤は、試験全期間、連日経口投与された。プラセボ投与レシピエントでは、移植肺に強い拒絶反応が認められたため、移植後 14 日目に屠殺された。本薬 2.5mg/kg 群では、すべてのレシピエントの移植肺に重度の拒絶反応が認められ、CsA 7.5mg/kg 群では、8 匹中 5 匹に中程度、残りの 3 匹に軽微~軽度の拒絶反応が認められた。本薬 2.5mg/kg と CsA 7.5mg/kg の同時併用投与群では、7 例中 3 匹に軽微な拒絶反応が認められたが、残り 4 例に拒絶反応は認められなかった。しかし、両薬剤の同時併用投与では、著明な体重減少が認められ忍容性が不良であったことから、時間をずらして両剤を投与 (本薬投与 6 時間後に CsA を投与) したところ、移植肺における拒絶反応の抑制の程度は同時投与と大きな差は認められず、体重減少が有意に改善された。14 日目の投与 24 時間後の本薬の血中濃度は、時間差投与群 ($28 \pm 3 \text{ ng/ml}$) では本薬単独投与群 ($27 \pm 3 \text{ ng/ml}$) とほぼ同じであったが、同時投与群 ($49 \pm 5 \text{ ng/ml}$) に比して有意に低かった。一方、14 日目の投与 24 時間後の時間差投与群における CsA の血中濃度 ($318 \pm 25 \text{ ng/ml}$) は、CsA 単独投与群 ($815 \pm 67 \text{ ng/ml}$) 及び同時投与群 ($683 \pm 106 \text{ ng/ml}$) に比して有意に低かった。時間差投与群では、本薬及び CsA の血中濃度がそれぞれの単独投与より上昇していないことから、併用投与による拒絶抑制作用の増強は、

薬物動態学的相互作用より薬力学的相互作用によるものであるとされている。また、移植後 7 日目からの連日 CsA 7.5mg/kg 単独投与に加えて本薬 2.5mg/kg 投与を追加することにより、CsA 単独投与では防止できなかった拒絶反応の進行を防止しただけでなく、拒絶反応の程度の回復が認められた (Ann Thorac Surg 69: 904-909, 2000)。

Hausen 等 (Transplantation 69: 76-86, 2000) は、レシピエントのサルに MHC 不適合の左肺を移植して作成したカニクイザルの片肺同種移植モデルについて検討している。本薬、CsA 及び両薬剤は、試験全期間である移植後 28 日目まで連日経口投与された。本薬 (1.5mg/kg) 又は CsA (0~7 日目は 150mg/kg、それ以降 100mg/kg) の単独投与では効果は認められなかった。カニクイザルは CsA の吸収が不良であり、臨床的に有効なトラフ濃度 (約 300ng/ml) の達成には高用量 CsA (100~150mg/kg) 投与が必要であるが、本薬との併用投与では薬物動態学的相互作用による本薬の血中濃度の増加に伴う重度の体重減少及び下痢が生じたことから、両薬剤の併用量が検討された。忍容性及び有効性で最も優れた投与方法は、各薬剤の用量を調節することにより本薬及び CsA のトラフ濃度をそれぞれ 20~40ng/ml 及び 100~200ng/ml に維持する方法であった。この方法で投与すると、すべてのサルが試験終了時まで生存し、拒絶反応は主に軽微~軽度であった。本薬 1.5mg/kg と CsA 50mg/kg の固定用量を 6 時間の時間差で併用投与すると、トラフ濃度により用量調節した場合と同等の有効性が認められたが、すべてのサルに下痢が認められ、難治性の下痢のため屠殺した 2 匹では、回腸及び結腸粘膜に重度の炎症が認められた。また、上記と同様のトラフ濃度による用量調節を行い、さらに抗 IL-2 受容体モノクローナル抗体を追加することにより、有効性を減弱させることなく、本薬のトラフ濃度が 10~20ng/ml になるよう本薬の投与量を減量することが可能となり、忍容性が改善された (Transplantation 69: 488-496, 2000)。

v) 慢性拒絶反応の予防に対する本薬の作用 (4.2.1.1-14, 4.3-6 及び 7)

DA ラット (ドナー) の大動脈の一部を Lewis ラット (レシピエント) の大動脈に中間挿入移植し、内膜と中膜を足した膜厚に対する内膜厚の割合を指標として、移植による血管新生内膜形成に及ぼす本薬の影響が検討された。本薬、CsA 及び両薬剤は、移植後 8 週目までの全試験期間、連日経口投与された。プラセボ投与では、移植後 8 週目で新生内膜形成が認められ、内膜の割合は 44%であった。本薬 (0.31, 0.63 及び 1.25mg/kg) 又は CsA (2.5, 5.0 及び 7.5mg/kg) の単独投与により、内膜肥厚は用量依存的に抑制された。本薬に CsA 2.5mg/kg (単独でほとんど有効性を示さない用量) を併用すると有効性が改善され、本薬 0.63mg/kg に併用した場合ほぼ完全な抑制が得られ、0.31mg/kg に併用した場合には 91%の抑制が認められた。

また、Viklicky 等 (Transplantation 69: 497-502, 2000) は Fisher F334 ラット (ドナー) の腎を Lewis ラット (レシピエント) に移植したラット腎同種移植モデルにおいて、本薬の慢性拒絶反応に対する予防効果を検討した。移植腎の急性拒絶反応を予防するため、移植直後の 10 日間 CsA (1.5mg/kg/日) をレシピエントに投与した後 CsA の投与を中止し、本薬 (0.5mg/kg/日) 又はプラセボを 24 週間投与すると、本薬群では、タンパク尿、糸球体硬化症及び慢性拒絶反応に典型的なその他の徴候の発現率と重症度がプラセボ群よりも有意に低くなった (Transplantation 69: 497-502, 2000)。

Salminen 等 (JHeart Lung Transplant 19: 193-206, 2000) は、無作為交配した非近交系家畜ブタに 1cm³ 大のドナー肺同種移植片を皮下移植した、閉塞性細気管支炎のブタモデルにおける本薬の末梢気道の形態学的変化に及ぼす影響を検討した。レシピエントに CsA (10mg/kg) 及

びメチルプレドニゾロンの併用下で、本薬（1.5mg/kg）又はアザチオプリン（以下、AZA：Azathioprine）（2mg/kg）が3ヵ月間連日投与された。AZA群では、肺同種移植片の移植後37日以内に完全な上皮細胞破壊及び永久的な内腔閉塞が認められたが、本薬群では、初期に中等度の破壊が認められるものの、その後ほぼ完全に回復した。また本薬群の気道は、3ヵ月の投与期間を通して開存された状態が維持され、内腔閉塞は認められず、粘液腺も機能していた（J Heart Lung Transplant 19: 193-206, 2000）。

(2) 安全性薬理試験

① 肺機能に対する影響（4.2.1.3-2）

本薬 0.3、3 及び 30mg/kg の静脈内投与は麻酔モルモットの基礎気道抵抗及び動的肺コンプライアンスに影響を及ぼさなかった。また、ヒスタミンに対する気道反応性にも影響を及ぼさなかった。

② 神経系、消化管及び腎への影響（4.2.1.3-3 及び 4、並びに 4.2.3.1-1 及び 3）

Primary observation test において、最高用量 50mg/kg を単回経口投与されたラットでは瞳孔径の減少及び摂餌量の減少が認められたが、その他の行動、神経及び自律神経系に著明な影響は認められなかった。以上の結果から、申請者は、本薬の 20mg/kg の用量まで中枢神経に著明な影響を及ぼさないと結論付けている。また、50mg/kg では中枢神経系への影響を反映していると予想される変化が認められているが、軽微な影響であり、有効用量の 15 倍以上で生じたものであるとしている。なお、単回毒性試験においてマウス及びラットに 2,000mg/kg を単回経口投与しても行動に重要な変化は認められていない。

マウスに最高用量 50mg/kg を単回経口投与してもペントバルビタール誘発睡眠、ペントラゾール及び電撃誘発痙攣並びに腸管輸送に影響を及ぼさなかった。

ラットに最高用量 50mg/kg を単回経口投与しても腎機能に影響は認められなかった。

本薬は、5-HT 又は BaCl₂ によって誘発されるモルモット摘出回腸の収縮を 10⁻⁵M で阻害するが、10⁻⁷～10⁻⁶M では阻害が認められなかった。ヒスタミン及びアセチルコリンによる収縮反応には、影響を及ぼさなかった。

③ 心血管系への影響（4.2.1.3-1、6、7、4.2.3.2-14～17、24）

麻酔ブタに最高用量 10mg/kg を単回静脈内投与しても心電図、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。

ヒツジプルキンエ線維を用いた試験において本薬 0.1～10µg/ml は、QT 間隔の延長作用を示さなかった。本薬 100ng/ml は、hERG チャネルを阻害しなかった。

なお、毒性試験で実施した ECG モニタリングにより、本薬単独又は CsA との併用による QT 間隔の延長作用は認められていない。

④ 抗原性（4.2.1.3-8）

本薬は、モルモット及びラットの能動性全身性又は受動性皮膚アナフィラキシー反応を惹起しなかった。

(3) 副次的薬理試験

① *in vitro* 抗真菌活性（4.2.1.2-1）

代表的な真菌 5 種（*T. mentagrophytes*、*A. fumigatus*、*C. albicans*、*Cr. neoformans*、*S.*

cerevisiae) を用いた検討において、本薬は *C. albicans* 及び *Cr. neoformans* に抗真菌活性を示した。本薬の抗真菌活性は *C. albicans* で最も顕著であったため、カンジダ属の他の菌株 (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) を用いてさらに検討された結果、本薬は *C. krusei* を除く各カンジダ属の代表的な菌株に対して活性を示した。なお、対象抗菌薬であるアムホテリシン B は、用いたすべての菌種に対して活性を示した。

② 再狭窄 (4.2.1.2-7~10)

頸動脈損傷のラットモデル、経皮的冠動脈形成術のブタモデル及び腸骨動脈ステントのウサギモデルを用いた試験において、本薬の経口投与により新生内膜病変の形成が阻害された。これらの所見から、本薬をステント留置後の再狭窄予防薬として使用できる可能性が示唆されると申請者は説明している。

③ 抗腫瘍活性 (4.2.1.2-2~6)

本薬の抗腫瘍活性が報告されていることから (Transplantation 75: 1710-1717, 2003; Proc Natl Acad Sci USA 97: 4285-4290, 2000)、種々のヒト腫瘍及び動物モデルを用いて検討された。本薬は *in vitro* 及び異種移植腫瘍モデルにおける肺癌細胞株の増殖を阻害し、*in vitro* で継代されていない低継代数の多数の異種移植腫瘍に対して経口で抗腫瘍活性を示し、忍容性も認められた。本薬は、増殖因子によって誘発されるヒト内皮細胞の増殖を *in vitro* で阻害し、黒色腫のマウス同所性モデルにおける腫瘍の血管形成を *in vivo* で阻害するため、本薬の抗腫瘍効果には抗血管形成作用が関与していると考察されている。

<機構における審査の概略>

(1) mTOR 及び FKBP-12 の発現と本薬の作用発現について

機構は、mTOR 及び FKBP-12 の生体内での局在及び発現量と本薬の毒性発現との関連について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。Genomics Institute of the Novartis Research Foundation でのヒトの組織及び器官における mTOR 及び FKBP-12 の遺伝子発現の解析結果 (<http://symatlas.gnf.org/SymAtlas>) から、mTOR と FKBP-12 の mRNA は、共に生体内の組織及び器官に広く分布していることが示されている。mTOR の mRNA 発現量は比較的少なく、各組織や器官ではほぼ一定であることから、mTOR の発現量と臓器特異的な毒性発現とは相関していないと考えられた。一方、FKBP-12 の mRNA 発現量は、組織や器官によって違いがあるが、比較的発現量が多いことが示されており、反復毒性試験において心筋炎が認められている心臓(心筋細胞)、及び肺胞マクロファージ集簇が認められている肺(気管支上皮細胞)では FKBP-12 の mRNA の発現量が多いことから、本薬の毒性発現との関連が考えられた。しかし、本薬の影響を受けやすいと考えられるリンパ組織及び生殖器において FKBP-12 の発現が増加していないこと、胎盤及び平滑筋では FKBP-12 の発現量が多いことが認められているが、本薬による毒性発現が認められないことから、本薬の毒性発現と FKBP-12 の発現量は必ずしも相関しないと考えられる。

また、TAC が FKBP (ファミリー) の 3~5% と結合することにより IL-2 の産生が約 50% 抑制されることから、TAC が作用を示すためには、細胞内に豊富に存在する FKBP (ファミリー) の一部と結合するだけで十分であることが報告されている (J Pharmacol Exp Ther 268: 32-41, 1994)。本薬は、FKBP-12 に対し TAC と同じ結合部位で同様の親和性で結合し、薬理作用を示すことから、本薬の薬理作用の発現は FKBP-12 の発現量には影響を受けないと考えられる。

mTOR の発現量は各組織でほぼ一定であることから、mTOR の発現量と本薬による臓器特異的な毒性発現は相関せず、また TAC の結果から本薬においても細胞内の一部の FKBP (ファミリー) と結合することにより薬理作用を発現すると考えられること、FKBP-12 の発現量が多い組織において必ずしも高い毒性発現が認められていないことから、FKBP-12 についてもその発現量と本薬の毒性発現に相関性が認められないとする申請者の考察を、機構は了解できると考える。

(2) *in vivo* における本薬の作用発現について

機構は、本薬の *in vitro* での免疫抑制活性がシロリムスの約 1/7~1/2 であるにもかかわらず、*in vivo* での免疫応答抑制作用が同等である理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬及びシロリムスのヒト血液中における血球移行率はそれぞれ 83% (4.2.2.3-8) 及び 94.5% (Transplantation 56: 1202-1206, 1993) であり、タンパク結合率はそれぞれ約 75% (4.2.2.3-8) 及び 92% (Rapamune[®] (シロリムス) 添付文書より引用) であることから、本薬の血清中遊離濃度がシロリムスの約 3 倍となるため、両薬物は *in vivo* において同一投与量で同様の免疫抑制活性を示すと考える。(ヒトにおける本薬の血球移行率及び血漿タンパク結合率については「4. 臨床に関する資料 2) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験」の項参照)

機構は、以上の回答を了解した。

機構は、ラット GvH 反応を用いて本薬の細胞免疫応答の阻害作用を検討した試験において、本薬及びシロリムス 1、3 及び 9mg/kg を投与したとき、シロリムスではいずれの用量でもほぼ同様なリンパ節腫大の阻害率を示したにもかかわらず、本薬は 3mg/kg でリンパ節腫大の阻害が最大となり、9mg/kg では阻害率の低下が認められた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。9mg/kg 投与群では動物間のバラツキが大きく、対照群との比較では統計学的に有意差は認められなかった。一方、体重については最低投与量の 1mg/kg/日 から対照群に比して用量依存かつ有意に体重減少が認められており、本薬 9mg/kg/日 により免疫抑制作用が増強されなかった原因として、体重減少等の毒性発現による可能性が考えられるが、その作用機序は不明である。ラット 2週間反復投与毒性試験では、本薬 2.5mg/kg/日 以上で免疫系組織への影響として胸腺萎縮・リンパ節胚中心消失等が認められるが、この毒性が発現すればリンパ節腫大の抑制はむしろ増強されると考えられる。したがって、本薬の毒性である体重低下から判断される動物の一般状態の悪化などが原因となり、本薬の免疫抑制作用に影響を与えた可能性が考えられる。なお、ラット異所性心移植モデルにおいて、本薬 5mg/kg/日 までの用量で検討が行われたところ、5mg/kg/日 では 2.5mg/kg/日 と比較して有効性に大きな違いは認められなかったが、忍容性は悪化していた。したがって、9mg/kg/日 は、本薬の薬理作用を検討する用量としては過剰であったと考える。

機構は、シロリムスでは本薬同様に 9mg/kg/日 で体重減少が認められているにもかかわらずリンパ節腫大が抑制された理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬とシロリムスは *in vivo* 薬理試験及び毒性試験においていずれも同様な作用を示しており、免疫抑制作用の発現に重要と考えられる両薬物のリンパ節分布に

も違いは認められておらず、両薬物にリンパ節腫大に対する影響に相違が認められた原因は不明である。一方、*in vitro*における本薬の薬理活性はシロリムスの約1/2～1/7であることから、*in vitro*での薬理活性の差がリンパ節腫大に影響を及ぼした可能性は否定できないと考える。

機構は、本薬では高用量でリンパ節腫大の阻害率の低下が認められたことについて、試験に用いた1群の動物数が5匹と少ないことから、動物の状態は試験結果に少なからず影響を与えたものと考えられるものの、体重変化等の毒性反応によって本薬の免疫抑制作用が減弱したとする説明は、シロリムスにおいても同様に体重減少が認められていることから不十分であると考え。しかしながら、シロリムスと本薬が*in vitro*試験において同様の反応曲線を示し、両薬物の薬理作用発現に差が生じる可能性が低いこと、ラットGvH反応の抑制がシロリムスでは1mg/kg/日で飽和に達し、本薬でも1及び3mg/kg/日で同様な阻害率を示していることから、毒性試験及びその他の*in vivo*薬理試験の結果を考慮すると、本薬9mg/kg/日において認められた阻害率の低下は、当該用量が薬理作用の検討用量としては過剰であったためとする申請者判断は了承できると考える。

機構は、ラットGvH反応において、最低投与量の1mg/kg/日から体重減少が認められており、申請者は体重減少を毒性発現によるとしていることから、本薬の*in vivo*免疫抑制活性及び移植モデルに対する作用の検討における用量設定の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は有効用量と毒性用量が非常に近接しており、動物モデルに対する毒性と有効性を乖離できない場合があり、ラットGvH反応で毒性発現が顕著ではない1mg/kg/日から有効性の認められている3mg/kg/日を選択したことは適切であると考え。

機構は、*in vivo*免疫抑制活性及び移植モデルにおいて本薬単独の有効性を検討するために高用量まで用いて検討したことは不適切とは言えないと考えるものの、本薬は臨床現場ではCsAとの併用が考えられているため、本薬単独での無効用量についても詳細に検討すべきであったと考える。

(3) *in vitro* 及び移植モデルにおける本薬と CsA の免疫抑制作用における相互作用について

機構は、MLR による細胞増殖に対する本薬と CsA の相乗作用の有無を検討する際に、作用の指標として IC₇₀ を選択した妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。移植臓器拒絶反応等の免疫反応を抑制するためには、少なくとも 50% 以上の特異的 T 細胞応答の阻害を必要とすると考えられていることから、*in vitro* の相乗作用検討に際して MLR における T 細胞増殖を 50% 以上阻害する濃度で検討することが重要であり、本薬と CsA の相乗作用を IC₇₀ で検討したことは妥当である。IC₅₀ の検討では本薬と CsA の併用効果は相加的であるが、IC₇₀ 及び IC₉₀ での検討では両薬物の併用による相乗作用が認められている。

機構は、IC₅₀ の検討において本薬と CsA の併用により相乗効果が認められていないことから、両薬物の相乗効果発現機序についてはさらなる検討の余地があったと考えるものの、両薬物の臨床用量未満の濃度において相乗効果が認められていることから、*in vivo* においても特異的 T 細胞応答に対する両薬物の相乗効果が期待できると考える。

機構は、カニクイザルの片肺移植において、時間差併用投与群（本薬 1.5mg/kg/日と CsA 50mg/kg/日）と用量調節投与群間の平均トラフ濃度には大きな差が見られないにもかかわらず、時間差併用

投与群では粘膜炎症等が認められていることから、忍容性に差が生じた理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。時間差併用投与群では、用量調節投与群には認められない二峰性の本薬濃度-時間プロフィールを示し、2つ目のピークは、本薬投与後に遅れて投与した CsA の t_{max} とほぼ同時に出現し、本薬の1つ目のピークと同じ C_{max} まで到達した。本薬の濃度-時間プロフィールが二峰性となった原因としては、高用量の CsA を時間差投与することにより本薬と CsA の薬物相互作用が生じ、本薬の吸収が増加したと考えられた。一方、用量調節同時投与群には、このような二峰性は認められず、結果として総曝露量が時間差併用投与群に比べて低いため、忍容性が向上したと考えられた。

また、消化管粘膜炎症は、過度の免疫抑制による感染症等の二次的な影響である可能性が考えられる。

なお、ラットの肺移植試験においては、同時及び時間差投与の用量はともに同じ固定用量（本薬 2.5mg/kg 及び CsA 7.5mg/kg）が使用されていることから、時間差投与群の方で薬物相互作用が起りにくくなり、総曝露量が低下し、時間差投与群に忍容性の改善が認められたと考える。

機構は、申請者が本薬と CsA の薬物相互作用により本薬の吸収が増加した、と説明していることから、どのような薬物相互作用により本薬の吸収が増加するのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の代謝に関与する主要な酵素は CYP3A4 であり、また、本薬は P 糖タンパク（以下、P-gp）を介した排出系の基質でもあるため、CsA 等の CYP3A4 の阻害剤で P-gp の基質でもある各種薬剤によって本薬の血中濃度は上昇する。ラットに本薬 0.6 mg/kg と CsA 2.5 mg/kg を併用して経口投与した場合と単独で経口投与した場合の本薬の薬物動態パラメータにおいて、併用により AUC は約 5 倍に増加したが、消失半減期にはほとんど差が認められなかったことから、CsA が本薬の血中濃度を上昇させる薬物相互作用の機序は、初回通過効果の阻害、すなわち、CsA 投与による P-gp 及び CYP3A4 阻害により、本薬の吸収阻害が抑制されたためと考えられる。

機構は、ラットの肺移植試験において、CsA 単独投与時の CsA のトラフ値が、本薬と CsA の時間差投与時の CsA のトラフ値よりも高くなった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。当該公表論文では、CsA 単独投与時に比して、本薬と CsA の時間差投与時には CsA のトラフ値が有意に低下するこがと報告されているが（Transplantation 67: 956-962, 1999）、ラットを用いた他の試験において時間差投与時の薬物動態は検討されていない。当該論文では、本薬により代謝またはトランスポーターが誘導された結果、CsA 経口投与時の生物学的利用率が低下した可能性が指摘されているが、ラットによる他の試験において、本薬の反復投与による CYP3A4 や P-gp の誘導を示唆する結果は得られておらず原因は明らかではない。なお、腎移植患者を対象とした臨床試験における本薬の母集団薬物動態解析の結果から、本薬の単回投与時と反復投与時のクリアランスには変動がないことが確認されており、ヒトにおいては本薬と同様に CYP3A4 によって主に代謝を受ける CsA の薬物動態が本薬の反復投与によって変動する可能性は低いと考えられる。また実際に、CsA の治療薬物濃度モニタリング（以下、TDM: Therapeutic Drug Monitoring）において本薬の併用により問題が生じたとの報告もこれまでなされていない。

機構は、ヒトとカニクイザルではCsAの薬物動態が異なるため、臨床における本薬とCsAの併用時の用法・用量に関してカニクイザルの成績からは判断できないと考えるが、時間差投与時に薬物動態学的相互作用が生じ、本薬の濃度-時間プロフィールが二峰性となったことについては、高用量のCsA投与によるP-gp及びCYP3A4の阻害により、本薬の吸収が増大したためと推測されており、これらの機序により、本薬とCsA時間差投与とした場合には、ヒトでも本薬の濃度-時間プロフィールが二峰性を示し、カニクイザルと同様に総曝露量が増加し、忍容性が劣る可能性が考えられる。

また、CsAとの併用投与による有効性については、本薬を併用することによりCsAの量を減量してもCsA単独投与時以上の効果が認められていることから、臨床において本薬を併用することによりCsAの減量が可能となることが期待され、併用による有害事象発現のリスクを検討する必要があるものの、高用量のCsAによる有害事象を回避できる可能性もあると考えられ、併用による有用性が期待されると判断した。

(4) 本薬の血管内膜肥厚に対する作用について

慢性拒絶反応の予防に対する本薬の作用について検討したラット大動脈同種移植において、CsAは高用量ではあるが単独で完全に血管内膜肥厚を阻害していることから、機構は本モデルの妥当性について、本モデルと臨床における内膜肥厚発現機序を考慮して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットの大動脈同種移植モデルの内膜肥厚では、T細胞やマクロファージの浸潤等の移植片のアロ抗原に対する免疫応答が内皮障害の原因となることから、CsAにより高い有効性が認められる。一方、臨床において移植片に認められる内膜肥厚には、移植臓器虚血再還流障害、高脂質血症、高コレステロール血症、高血圧、ドナーの年齢や健康状態、脳死や生体反応の低下による移植片へのストレス障害など、様々なアロ抗原非依存性の要因が存在している。したがって、ラット大動脈同種移植モデルは臨床の内膜肥厚発現機序を一部反映しているものの、本モデルの結果のみで臨床の有効性を予測することはできないと考える。

機構は、副次的薬理試験で再狭窄に対する作用を検討するために用いたモデルにおける新生内膜病変の発症機序と、臨床における内膜肥厚発現機序の相違点について、申請者に説明を求めた。

申請者は、副次的薬理試験で検討したモデルは機械的に内皮を損傷しているため、血管損傷の発生機序が異なっており、アロ抗原依存的な免疫応答が関与せず、また臨床で認められる様々なアロ抗原非依存的な血管傷害誘発因子を含んでいないと述べた。

機構は、本薬の *in vitro* における血管平滑筋細胞の増殖抑制作用及び副次的薬理試験で検討したモデルにおける新生内膜形成阻害作用から、本薬単独及びCsAとの併用により移植片の血管内膜肥厚を抑制する可能性があると考ええる。しかし、いずれのモデルも臨床における慢性拒絶反応のメカニズムを部分的に反映したものであるため、これら非臨床の試験結果から、本薬及び本薬とCsAの併用による慢性拒絶反応の抑制効果及びその有効濃度を推定することは適切ではないと考える。

2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、サル及びウサギを用いて本薬の経口又は静脈内投与時の薬物動態が検討され、また、毒性試験成績の結果を引用して本薬投与時の薬物動態について説明されている。被験薬とし

て、本薬の非標識体、¹⁴C 標識体（以下、¹⁴C-エベロリムス）及び ³H 標識体（以下、³H-エベロリムス）が用いられた。血液、血漿、尿、胆汁、乳汁、糞、臓器及び組織中、並びにクロマトグラフィー画分の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター（LSC）、定量的全身オートラジオアルミノグラフィー（QWBAL）が用いられた。薬物動態試験では、ラジオクロマトグラムで得られた代謝物パターンから本薬及び代謝物の血液、組織及び排泄物中濃度が測定され、また、液体クロマトグラフィー-逆同位体希釈分析（LC-RID）により、血液、臓器及び組織中の本薬が定量された。毒性試験における血液及び組織試料中の本薬は、液体クロマトグラフィー-質量分析（LC-MS）又は酵素免疫測定（ELISA）により定量された。また、本薬を高用量投与した試験においては高速液体クロマトグラフィー-UV 検出（HPLC/UV）が用いられた。

(1) 吸収

① 血液中濃度（4.2.2.2-1～5 及び 7、4.2.3.2-1～3、7～9、11 及び 14～21、4.2.3.4.1-1 及び 2、並びに 4.2.3.5.1-1 及び 3）

マウス、ラット及びサルに ³H-エベロリムス又は ¹⁴C-エベロリムスを単回経口又は静脈内投与時の血液中放射能及び本薬の主な薬物動態パラメータは以下のとおりである。

＜本薬の薬物動態パラメータ＞

動物種	用量 (mg/kg)	投与 経路	N	T _{max} (h)	吸収率 (%)	BA (%)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	みかけの t _{1/2} (h)	
									総放射能	未変化体
マウス	0.9	i.v	3	—	—	—	0.79	0.42	—	9.8
	0.9	p.o.	3	1	12	5	—	—	—	—
ラット	1	i.v	5	—	—	—	21	52	76±21	60±23
	10	i.v	4	—	—	—	32	44	80±21	60±27
	1.5	p.o.	5	1.6±1.5	39	14	—	—	96±39	61±11
	15	p.o.	5	2.2±1.1	43	26	—	—	96±6	47±7
サル	1	i.v	3	—	—	—	3.1	4.3	54	27
	5	p.o.	3	1.2±0.8	18	6	—	—	46±26	18±1

* 単回投与試験、トキシコキネティクス評価等を踏まえ、整理した用量補正後の主要なパラメータ（平均値）、T_{max} 及びみかけの消失半減期のみ（平均値±標準偏差）

* BA：バイオアベイラビリティ、CL：クリアランス、V_{ss}：定常状態時分布容積

検討したすべての動物種において、非標識体又は標識体の血液中本薬濃度は、単回経口又は静脈内投与後、多相性に消失した。分布容積は動物種によって大きく異なった。

反復投与後の本薬の薬物動態は、³H-エベロリムス 0.5mg/kg のラットへの 21 日間経口投与及び毒性試験において検討され、毒性試験で用いられた用量範囲（マウス：経口投与 0.1～15mg/kg/日、ラット：経口投与 0.1～15mg/kg/日、静脈内投与 0.005～0.05mg/kg/日、サル：経口投与 0.1～45mg/kg/日、静脈内投与 0.05～30mg/kg/日）における本薬の曝露量は、マウスでは用量に比例して増加し、サルではマウスの投与用量と曝露量の関係よりも下回るが、用量に比例して増加し、ラットではマウスの投与用量と曝露量の関係よりも上回る、用量に比例した曝露量の増加を示した。

（ヒトにおける薬物動態は「4. 臨床に関する資料 2）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）

② 輸送メカニズム及び初回通過効果（4.2.2.2-8～10）

Caco-2 細胞透過性モデルを用いた検討において、本薬は側底部から頂端部方向への輸送（排出）に選択性を示した。本薬の排出は、P-gp 阻害薬のベラパミルにより大きく阻害され、経膜移行が 12 倍に増加した。多剤耐性タンパク阻害薬のプロベネシドはこの輸送過程に影響を及ぼさず、P-gp が本薬の腸管吸収に関与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。

ラット腸間膜静脈モデル及び腸単回通過透過性モデル（*in situ*）を用いた検討より、本薬は、

ラットで著明な初回通過代謝を受けることが示された。

(2) 分布

① 血球移行性及び血漿タンパク結合について (4.2.2.3-6~8)

マウス血液では、本薬の濃度 5~5,000ng/mL において、大部分 (約 98%) が血漿に存在していた。一方、ラット及びサルでは血液中濃度が 5ng/mL の場合、76~79%の血球移行率を示すが、血液中濃度が 1 μ g/mL の場合は血球移行率が 11~29%に低下したため、ラット及びサルでは血球への移行は飽和することが示唆された。

また、本薬の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット及びサルでそれぞれ平均 99.9%、92.4%及び 84%であった。

(ヒトにおける血球移行性及び血漿タンパク結合については、「4. 臨床に関する資料 2) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験」の項参照)

② 組織分布について (4.2.2.2-3~5 及び 7、並びに 4.2.2.3-1、2 及び 4~7)

ラットに³H-エベロリムス1mg/kgを静脈内投与後、本薬及びその代謝物は全身循環に至り、臓器及び組織に急速かつ広範囲に分布した。組織中に認められた放射能のほとんどは未変化体であり、未変化体のほとんどの組織中AUCは血液中AUCよりも明らかに高かった。ほとんどの臓器及び組織からの放射能の消失半減期は1.4~1.9日であったが、脳 (10日)、精巣 (13日) 及び精巣上体 (5日) からの消失は緩徐であった。

ラットに¹⁴C-エベロリムス1.5mg/kgを経口投与後、投与後2時間に血液中濃度に比べ、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺及び副腎で高濃度の放射能が検出された。なお、分布パターンは³H-エベロリムスを投与した試験と類似していた。

有色ラットの分布パターンは、白色ラットと同様であり、本薬及びその代謝物は、メラニン親和性を示さないと考えられた。

³H-エベロリムス0.5mg/kgを21日間反復経口投与後、最終投与後24時間の放射能の組織中トラップ濃度は初日投与後24時間と比較して最大3倍に増加した。最終投与後24時間の肝臓、腎臓及び胃等の組織における代謝物のパターンは、投与2時間後の血液とほぼ同様であり、また、放射能の組織中濃度は、同時点の血液中濃度よりも高かった。

組織への取り込みの飽和及び血球結合の飽和を考慮した生理学に基づく薬物動態モデルによる解析により、本薬のクリアランスは肝血流量に比べ低く、本薬の組織曝露量は用量が増加しても用量比から予測されるほどは増大しないが、非結合の本薬の組織曝露量は血中曝露量と同じく用量に比例すると考えられた。

ラットに³H-エベロリムス0.1~30mg/kgを静脈内投与時の脳内移行を検討したところ、本薬の脳/血液中濃度比 (以下、T/P比) は0.1~1mg/kgの用量範囲において、0.3と低い値であったが、30mg/kg投与時においてT/P比は3であり、本薬は血液-脳関門を非線形的に通過するが、排出は緩徐であることが示唆された。一方、本薬の代謝物はラットの血液-脳関門をほとんど通過せず、脳において代謝されることもなかった。

③ 胎盤通過について (4.2.2.3-3、4.2.3.5.1-2 及び 4.2.3.5.2-1~3)

妊娠 13 及び 17 日目のラットに ³H-エベロリムス 0.9mg/kg を単回経口投与後 0.5、2、6 及び 24 時間後の胎児の血中放射能濃度を測定したところ、妊娠 13 日目のラットにおける胎児中放射能濃度は投与後 0.5~24 時間を通じて母動物血液の 1/3~2/3 であり、妊娠 17 日目のラットでは投

与後 6 時間のみ胎児に放射能が検出された。

また、妊娠ラット及び妊娠ウサギへの非標識エベロリムスの反復経口投与時における本薬の胎盤通過を検討した結果、母動物及び胚への本薬の曝露が認められたが、ウサギにおける胎児への曝露はラットよりも低かった。

以上のことから、本薬及び本薬の代謝物により胚・胎児が曝露されることが示唆された。

(3) 代謝 (4.2.2.2-1、2、4、5 及び 7、並びに 4.2.2.4-1~10、14 及び 15)

マウス、ラット及び胆管カニューレ挿入ラット、授乳期のラット、サル及びヒトにおける本薬の代謝について、³H-エベロリムス及び¹⁴C-エベロリムスの経口又は静脈内投与において検討された。

本薬の未変化体は糞中、尿中並びに胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中にもほとんど認められなかった。本薬は、血中において主に未変化体として存在していたが、加えて 5 種類の主要代謝物 (P36、P40、P42、P50 及び P57) が検出され、このうち 2 種類の代謝物は本薬の開環加水分解物 (P36: PKF229-255) とセコ酸 (P40: PKF226-320) であった。なお、これら 5 種類の代謝物は、開環加水分解物の PKF229-255 (P36) と PKF226-320 (P40)、水酸化代謝物の 46-水酸化代謝物 (P42) 及び 24-/25-水酸化代謝物 (P50)、ホスファチジルコリン抱合体 (P57) と同定された。

また、ラットの乳汁、ラット及びサルの一部組織 (十二指腸、肝臓、リンパ節等)、血液及び糞中に複数の脂肪酸との抱合体から成る代謝物 P147 が検出された。一方、本薬の 40 位炭素のヒドロキシエチル側鎖の切断により生成されるシロリムスはほとんど検出されなかった。

マウス、ラット及びサルの肝ミクロソームと本薬をインキュベートしたところ、P57 及び P147 を除き、*in vivo* で認められたものとはほぼ同様の代謝物が認められた。

(主要代謝物の薬理作用については、「1) 薬理試験成績の概要 (1) 効力を裏付ける試験 ① *in vitro* 試験 iv) 代謝物の *in vitro* 活性」の項、ヒトにおける代謝物の生成については、「4. 臨床に関する資料 2) 臨床薬理試験成績の概要 (4) マスバランス試験」の項参照)

(4) 排泄

① 尿、糞及び胆汁中排泄 (4.2.2.2-1、4、5 及び 7)

マウスに³H-エベロリムス (0.9mg/kg) を経口又は静脈内投与後、投与放射能の95%以上が糞中に排泄され、投与放射能のほぼすべてが48時間以内に排泄された。

ラットに³H-エベロリムス1又は10mg/kgを静脈内投与後、投与放射能の69%又は82%が糞中に排泄され、0.5~15mg/kgを単回経口投与後、投与放射能の73~90%が糞中に排泄された。

胆管カニューレ挿入ラットに³H-エベロリムス1mg/kgを静脈内投与後、投与量の71%が胆汁中に排泄された。尿中及び胆汁中に未変化体はほとんど排泄されなかった (尿中排泄率: 投与量の0.5%以下、胆汁排泄率: 投与量の0.5%)。

ラットに³H-エベロリムス0.5mg/kgを21日間反復経口投与後、最終投与後7日以内に投与放射能のほぼすべてが排泄された。

サルに³H-エベロリムス (1又は5mg/kg) を単回静脈内又は単回経口投与後、それぞれ投与放射能の67%、76%が糞中に排泄された。糞中排泄は緩徐で持続的であり、投与後7日目でも排泄は完了しなかった。

以上、尿中及び胆汁中に本薬の未変化体は排泄されなかったことから、全身クリアランスのほとんどは代謝クリアランスによるものと考えられた。

② 乳汁中排泄 (4.2.2.4-1)

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) を単回経口投与後、投与後30分に乳汁中に放射能が検出され、乳汁中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。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.3.7.7-11 及び 16)

ラット又はサルにおける、本薬 (ラット : 0、0.1、0.5 及び 1.5mg/kg/日、サル : 0、0.25 及び 1.5mg/kg/日) と CsA (ラット : 5 及び 10mg/kg/日、サル : 0、50 及び 100mg/kg/日) を 4 週間併用反復経口投与時の AUC が評価された。CsA の併用により、本薬の AUC はラットで 1~5 倍、サルでは 3~7 倍に増大した。CsA/本薬の用量比は、ラットが 3.3~100、サルが 33~400 であった。一方、本薬は CsA の AUC を増大させなかった。(本薬と CsA の併用による毒性については、「3 毒性試験成績の概要 (8) 併用に関する毒性試験」の項参照)

<機構における審査の概略>

組織分布の検討より、脳における本薬の消失は緩徐であること、肝臓、腎臓、肺等の組織中濃度は血液中濃度と比較して高いことが示されており、機構は、反復投与時及びCsA併用時における本薬の組織分布について考察を行った上で、脳、肝臓、腎臓及び肺における安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。雄性ラットに³H-エベロリムス0.5mg/kgを21日間反復経口投与時、検討されたすべての組織における初回投与時に対する最終投与時の放射能濃度は、投与後2時間及び24時間において、それぞれ1~6倍及び1~3倍に増加し、肝臓、腎臓及び肺では、1.2~1.8倍の範囲内の増加であった (4.2.2.2-7)。本試験の初回経口投与後の血液中放射能濃度は測定信頼限界以下であったが、単回経口投与時の血液中放射能濃度 (4.2.2.2-4) に基づき見積もった累積率は6.3であることから、反復経口投与後の各臓器における本薬の濃度の累積率は、血液中濃度における累積率を上回るものではないと考えられた。

CsA併用時における毒性試験として、ラットに本薬を単独又はCsA (Neoral[®]) との併用にて1日1回2週間の反復経口投与試験が実施された。本薬を0.5又は5.0mg/kg単独投与群及び本薬 (0.5mg/kg) とCsA (5.0mg/kg) の併用投与群において、本薬の血液中濃度及び各臓器中濃度を最終投与後24時間に測定した結果、単独投与群の本薬の用量を0.5mg/kgから5.0mg/kgへ増量時、腎臓及び肺においては用量依存的に組織中濃度が増加したが、血液、肝臓及び脳においては用量の比率以上で上昇した。CsA併用投与群において、血液を含むいずれの組織においても単独投与群に比して3倍から9倍に本薬の濃度が増加した。本薬のK_p値 (組織/血中濃度比) は、CsAの併用によって脳では5.3から9.4、腎臓では33.9から29.3、肝臓では25.2から45.3、肺では61.6から60.2へと変化した。なお、血液中及び腎臓中CsA濃度については、本薬の併用による変化が認められなかった。

本薬単独投与群とCsA併用投与群において免疫系、雄生殖器系及び下垂体の臓器重量減少が認められたが、併用による増強は認められなかった。心筋変性は本薬の用量に依存し、また、併用による増悪がみられた。腎臓では尿細管の変化が併用投与群にのみ認められた。肺においては肺泡マクロファージ集簇がみられたが、併用による増悪は認められなかった。その他、薬効に関連するリンパ節の胚中心形成の減少/消失がすべての投与群で認められ、CsA併用による増強が認められた。

本薬とCsAを併用経口投与した時には、薬物相互作用のために血液中濃度、脳、肝臓、腎臓及び

肺における本薬の組織中濃度は増加するが、血液中濃度に対する組織中濃度の比率は併用によって最大でも1.8倍程度の増加であった。以上を踏まえ、本薬とCsAの併用経口投与による毒性の評価をトキシコキネティクスデータに基づいて行うことに問題はないものと考えられる。CsAとの併用経口投与時においては薬効に関連する免疫系への作用と心臓への毒性作用が増強され、併用によって起こる本薬の全身曝露量の増加に関連しているものと考えられた。血液中及び腎臓中のCsA濃度は本薬との併用による影響が認められなかったにもかかわらず、CsAの毒性として知られる腎臓の変化が本薬との併用投与時にのみ認められた。この機序は本薬の細胞増殖阻害作用がCsAに特徴的にみられる腎障害の再生・修復を妨げて腎毒性の増強を起こしたのではないかと推察している。

機構は、上記の非臨床における本薬とCsAの相互作用の結果は、臨床で認められている腎毒性増強を支持する成績であると考えられる。CsA併用時に特に留意すべき毒性としては、腎障害が特徴的であるが、非臨床試験において腎臓以外に本薬の濃度が高い心臓でも本薬の用量に依存した毒性学的変化（心筋変性、慢性心筋炎）及びCsA併用による毒性の増悪が認められていることから（「3）毒性試験成績の概要（8）併用に関する毒性試験」の項参照）、特に血液中濃度に比して本薬の濃度が高い又は消失が遅い臓器（心臓、肺、脳等）における安全性の評価及びCsA併用時の影響については十分留意する必要があると考える。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1～4）

単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用い、経口及び静脈内投与試験として行われた。マウス経口投与試験は2,000mg/kgの用量で実施され、体重減少、軽度の呼吸困難及び中等度の立毛がみられたが、死亡は認められず、本薬の致死量は2,000mg/kg以上と判断されている。ラット経口投与試験は2,000mg/kgの用量で実施され、体重減少が認められたが死亡は認められず、本薬の致死量は2,000mg/kg以上と判断されている。マウス静脈内投与試験は0(対照)、40、60及び96mg/kgの用量で実施され、対照群を含めたすべての群で溶媒に起因すると考えられる鎮静、呼吸困難、立毛、腹臥位及び円背位が認められたが、本薬投与群に死亡は認められず、本薬の致死量は96mg/kg以上と判断されている。ラット静脈内投与試験は2.5、10及び40mg/kgの用量で実施され、10及び40mg/kg群で鎮静、呼吸困難、腹臥位、側臥位及び痙攣が認められた後に全動物が死亡し、LD₅₀値は6.3mg/kg（95%信頼区間：[2.6mg/kg, 11.1mg/kg]）と推定されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、経口投与試験としてマウスにおける13週間試験、ラットにおける2、4及び26週間試験、カニクイザルにおける2、4、26及び39/52週間試験、ミニブタにおける4週間試験が、静脈内投与試験としてラットにおける2週間試験、カニクイザルにおける2、4週間試験、ミニブタにおける2週間試験が実施されている。なお、幼若カニクイザルを用いた4週間経口投与試験も実施されている。

① マウス13週間経口投与試験（4.2.3.2-1）

0(対照)、0.15、0.5、1.5、5及び15mg/kg/dayの用量で実施され、対照群の雄、0.15mg/kg/day群の雌、0.5mg/kg/day群の雄、5mg/kg/day群の雌の各1/10例が死亡・切迫殺されたが、いずれ

の例も本薬投与によるものではないと判断されている。0.5mg/kg/day 以上の群の雄で精巣・精巣上体重量減少、精巣の生殖細胞減少及び精上皮空胞化が、1.5mg/kg/day 以上の群の雄で精巣上体の精子減少、雌で肺の肺泡マクロファージ集簇、卵巣の卵胞発育低下及び子宮の腺萎縮が、5mg/kg/day 以上の群の雄で皮膚の擦過傷、肺の肺泡マクロファージ集簇及び腎臓の尿細管変性が、雌で子宮重量の減少が、15mg/kg/day 群の雄で血中クレアチニン増加、雌で皮膚の擦過傷及び腎臓の尿細管変性が認められた。無毒性量は雄で 0.15mg/kg/day、雌で 0.5mg/kg/day と判断されている。

② ラット 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-3)

マイクロエマルジョン製剤、固体分散製剤ともに、0 (対照)、1.5 及び 15mg/kg/day の用量で実施され、1.5mg/kg/day 以上の群で脳室拡張、副腎細胞空胞化、骨髄細胞密度低下及び心筋変性、雄で精巣の精細管変性・空胞化及び副生殖器系萎縮、雌で生殖器系萎縮が、15mg/kg/day 群で脳重量減少及び水晶体線維腫脹、雄で生殖器系重量減少及び乳腺萎縮が認められた。本試験では、マイクロエマルジョン製剤と固体分散製剤の毒性プロファイルに相違は認められていない。

③ ラット 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-4)

バッチの違いを比較するために、2 バッチ (No.X081 及び No.X096) とともに、0 (対照)、1.5 及び 15mg/kg/day の用量で実施され、1.5mg/kg/day 群で雌雄生殖器系萎縮、骨髄密度低下、副腎皮質空胞化及び乳腺萎縮が、15mg/kg/day 群で脳重量減少、脳室拡張及び水晶体線維腫脹、雄で前立腺重量減少が認められた。本試験では、バッチ間の毒性プロファイルに相違は認められていない。

④ ラット 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-5)

本薬及び本薬のプラセボを 25°C で 2 週間密閉ガラス容器に放置したストレスバッチの毒性を検討するために実施され、非ストレスバッチ、ストレスバッチともに 0 (対照)、0.25 及び 5mg/kg/day の用量で実施され、5mg/kg/day 群で雌雄生殖器系重量減少、肺重量増加、肺の肺泡マクロファージ集簇及び水晶体皮質線維の腫脹・破裂、雄で精囊分泌低下及び心臓の慢性心筋炎、雌で子宮萎縮が認められた。本試験では、バッチ間の毒性プロファイルに相違は認められていない。

⑤ ラット 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-6)

バッチの違いを比較するために、0 (対照)、1.5 (バッチ No.X033) 並びに 15/5 (バッチ No.X033 及び No.X153、初回投与日のみ 15mg/kg/day、翌日から 5mg/kg/day) mg/kg/day の用量で実施され、1.5mg/kg/day 群の雄で精囊分泌低下が、15/5mg/kg/day 群で口角部の痂皮、雌雄生殖器系重量減少、心筋変性、肺の泡沫細胞、水晶体線維腫脹、皮質骨減少、甲状腺の小型濾胞増加及び腎臓の血管病変、雄で精巣の精細管萎縮、精囊の分泌低下及び乳腺発育低下、雌で卵胞減少及び子宮萎縮が認められた。本試験では、バッチ間の毒性プロファイルに相違は認められていない。

⑥ ラット 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-7)

0 (対照)、0.5、1.5、5 及び 15mg/kg/day の用量で実施され、0.5mg/kg/day 以上の群の雄で心臓の慢性心筋炎が、1.5mg/kg/day 以上の群で肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、雄で精巣上体及び精囊重量減少、精巣の生殖細胞減少及び精囊の萎縮・分泌低下、雌で心臓の慢性心筋炎及び卵巣の間質細胞肥大が、5mg/kg/day 以上の群で水晶体前極縫合線混濁、水晶体皮質線維腫脹・断裂及び大腿骨皮質骨菲薄化、雄で前立腺重量減少、前立腺の萎縮・分泌低下及び精巣の生殖細胞空胞化、雌で卵巣重量減少、肺重量増加及び子宮の萎縮が、15mg/kg/day 群の雄で精巣重量減少及び精子数減少が認められた。2 週間の休薬で、大腿骨、肺、心臓、眼及び生殖器系への影響は回

復しなかった。無毒性量は 0.5mg/kg/day 未満と判断されている。

⑦ ラット 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-8)

0 (対照)、0.1、0.25、0.5 及び 1.5mg/kg/day の用量で実施され、1.5mg/kg/day 群で水晶体前極縫合線混濁、心臓の慢性心筋炎、肺の肺胞マクロファージ集簇及び副腎皮質細胞空胞化、雌で卵巣の間質細胞過形成及び子宮の萎縮が認められた。2 週間の休薬で、心臓への影響は回復しなかった。無毒性量は 0.5mg/kg/day と判断されている。

⑧ ラット 26 週間経口投与試験 (4.2.3.2-9)

当初、0 (対照)、0.15、0.5 及び 1.5mg/kg/day の用量で実施され、その後、0 (対照)、0.05 及び 0.1mg/kg/day の試験群が追加された。1.5mg/kg/day 群の雄の 2/25 例が本薬投与との関連性が疑われる皮膚病変の悪化、又は眼窩採血による創傷の悪化が認められたために切迫殺された。0.5mg/kg/day 以上の群で腎尿細管上皮色素沈着、肺の肺胞マクロファージ集簇、血管周囲リンパ球浸潤及び胃の粘膜細胞肥大・過形成、雄で水腎症増加及び甲状腺の濾胞上皮細胞肥大・空胞化が、1.5mg/kg/day 群の雄で肺重量増加、精巣上体、前立腺、精嚢重量減少、肺の間質性肺炎、精巣の生殖細胞減少、精細管空胞化及び多核巨細胞が認められた。4 週間の休薬で、雄生殖器の臓器重量、肺及び精巣の組織学的変化は回復しなかった。無毒性量は 0.15mg/kg/day と判断されている。

⑨ カニクイザル 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-14)

0 (対照)、5、15 及び 45mg/kg/day の用量で実施され、5mg/kg/day 以上の群で心臓の心内膜下・間質の出血、雄で体重減少、発疹が、15mg/kg/day 以上の群の雌で体重減少、鎮静が、45mg/kg 群で摂餌量の低下、雄で鎮静、雌で発疹、粗毛及び円背位が認められた。無毒性量は 5mg/kg/day 未満と判断されている。

⑩ カニクイザル 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-16)

0 (対照)、1.5、5 及び 15mg/kg/day の用量で実施され、5mg/kg/day 以上の群の雌で皮膚病変の増加が、15mg/kg/day 群の雄で皮膚病変の増加及び腹部の発疹が認められた。無毒性量は 1.5mg/kg/day と判断されている。

⑪ カニクイザル 26 週間経口投与試験 (4.2.3.2-17)

当初、0 (対照)、0.5、1.5 及び 5mg/kg/day の用量で実施されたが、5mg/kg/day 群で重度の皮膚病変及び急激な状態の悪化が認められたことから、9 週目に同群をすべて安楽死し、新たに 0 (対照)、0.1mg/kg/day 試験群を追加した。また、同様の状態悪化等が認められた 1.5mg/kg/day 群の雄の 2/4 例についても切迫殺を行った。1.5mg/kg/day 以上の群で円背位、体重増加抑制及び摂餌量減少、雌で卵巣の卵胞発育低下及び閉鎖卵胞増加が、5mg/kg/day 群で大腸の粘膜炎症、膵臓の膵島細胞変性及び副腎の髄質細胞空胞化、雄で心臓の心筋変性・壊死及び腎尿細管拡張が認められた。無毒性量は 0.5mg/kg/day と判断されている。

⑫ カニクイザル 52 週間経口投与試験 (4.2.3.2-18)

当初、0 (対照)、0.1、0.3 及び 0.9mg/kg/day の用量で実施されたが、0.9mg/kg/day 群の雄の 1/4 例、雌の 2/4 例で軟便、下痢及び大腸の炎症・潰瘍などの本薬による免疫抑制に伴うと考えられる状態の悪化がみられたことから切迫殺され、さらにこの用量群及び 0.3mg/kg/day 群で下痢の頻度が増加したため、39 週時に 0.9mg/kg/day 群が全て剖検された。0.3mg/kg/day 以上の群で消化管の炎症性変化、雄で下痢、軟便頻度増加、体重増加抑制、摂餌量減少、精巣・精巣上体重量減少及び精巣の精細管萎縮が、0.9mg/kg/day 群の雌で下痢及び軟便頻度増加が認められた。無毒

性量は 0.1mg/kg/day と判断されている。

⑬ 幼若カニクイザル 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-15)

投与開始時年齢が 1 歳のカニクイザルを用いて 0 (対照)、0.1、0.25 及び 0.5mg/kg/day の用量で実施され、本薬投与に起因すると考えられる毒性影響は認められないことから、無毒性量は 0.5mg/kg/day と判断されている。なお、投与開始時月齢が 19~28 ヶ月のカニクイザルにおける 4 週間反復経口投与での無毒性量は 1.5mg/kg/day とされている (4.2.3.2-16)。

⑭ ミニプタ 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-23)

0 (対照)、1.5、5 及び 15mg/kg/day の用量で実施されたが、15mg/kg/day の雄の 4/5 例、雌の 1/5 例が本薬投与による免疫抑制作用に伴った二次的な寄生虫感染 (コクシジウム症) に起因すると考えられる消化管障害による状態の悪化を示したために、死亡・切迫殺された。1.5mg/kg/day 以上の群で脳の結節性脳炎及び皮膚炎増加、雄で鎮静、下痢、精巣重量減少、精巣の精細管萎縮及び小腸または大腸の腸粘膜萎縮、雌で卵巣卵胞壊死が、5mg/kg/day 以上の群で膵臓の外分泌腺細胞空胞化、雄で副腎の髄質空胞化、雌で腸粘膜萎縮が、15mg/kg/day 群で振戦及び腸粘膜びらん、雌で鎮静、下痢、子宮及び膈の萎縮が認められた。4 週間の休薬で下痢、精巣の変化は回復しなかった。無毒性量は 1.5mg/kg/day 未満と判断されている。

⑮ ラット 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-11)

0 (対照)、0.005、0.01 及び 0.05mg/kg/day の用量で実施され、0.05mg/kg/day 群の雄で肺暗色化が認められた。無毒性量は 0.01mg/kg/day と判断されている。

⑯ カニクイザル 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-19)

0 (対照)、3、10 及び 30mg/kg/day の用量で実施され、3mg/kg/day 以上の群で振戦・鎮静・円背位；体重減少、雄で膵臓外分泌腺細胞変性・空胞化が、10mg/kg/day 以上の群の雌で心内膜出血が、30mg/kg/day 群の雌で膵臓外分泌腺細胞変性・空胞化がみとめられた。無毒性量は 3mg/kg/day 未満と判断されている。

⑰ カニクイザル 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-20)

0 (対照)、0.3、1 及び 3mg/kg/day の用量で実施され、0.3mg/kg/day 以上の群で鎮静、円背位、心筋変性及び消化管の粘膜固有層細胞空胞化、雌で軟便・水様便が、1mg/kg/day 以上の群の雄で心臓の心筋炎、雌で振戦並びに体重及び摂餌量減少が、3mg/kg/day 群で唾液腺の腺房萎縮、副腎の束状帯及び網状帯肥大、雄で振戦、軟便及び水様便、体重及び摂餌量減少、雌で膵臓の外分泌腺細胞空胞化が認められた。2 週間の休薬で、心臓及び消化管の変化は回復しなかった。無毒性量は 0.3mg/kg/day 未満と判断されている。

⑱ カニクイザル 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-21)

0 (対照)、0.05 及び 0.1mg/kg/day の用量で実施され、0.05mg/kg/day 以上の群の雌で円背位が、0.1mg/kg/day 群で鎮静、体重減少及び心臓の心筋炎が、雄で円背位が認められた。2 週間の休薬で心臓の変化は回復しなかった。無毒性量は 0.05mg/kg/day 未満と判断されている。

⑲ ミニプタ 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-24)

0 (対照)、0.05、0.1 及び 1.0mg/kg/day の用量で実施され、本薬投与に起因すると考えられる毒性所見は認められないことから、無毒性量は 1mg/kg/day と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.1-5、4.2.3.3.1-6、4.2.3.3.1-7、4.2.3.3.1-8、4.2.3.3.1-9 及び 4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウス骨髄小核試験が実施され、いずれの試験でも遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験はマウス、ラットを用いて、2年間の強制反復経口投与で実施された。

① マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

0 (対照 1 群)、0 (対照 2 群)、0.1、0.3 及び 0.9mg/kg/day の用量で実施され、がん原性を示唆する所見は認められなかった。非腫瘍性病変として、座骨神経の軸索変性、精巣の精細管の空胞化、精上皮細胞の変性、精巣上体の精子減少及び胸腺の退縮が認められた。

② ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

0 (対照 1 群)、0 (対照 2 群)、0.1、0.3 及び 0.9mg/kg/day の用量で実施され、がん原性を示唆する所見は認められなかった。非腫瘍性病変として、精巣の精細管の空胞化等、精巣上体の精子数減少、腎臓の皮質尿管色素沈着、肝臓の好酸性細胞巣等、肺の肺泡マクロファージ集簇等、腸管膜リンパ節のマクロファージ集簇等、胃の頸部粘液細胞の増殖等、胸腺の萎縮、卵巣の嚢胞、子宮の扁平上皮化生、ハーダー腺の慢性炎症、涙腺の炎症性細胞浸潤等、膵臓のリンパ球集簇、骨格筋の萎縮等、顎下腺のリンパ球浸潤及び眼の水晶体変性が認められた。また、検眼鏡眼底検査では、前極縫合線混濁、前極混濁及び後極包混濁がみられた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、経口投与によって、ラット授胎能に関する試験、ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット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及び新生/幼若ラットを用いた発育に関する試験が実施されている。

① ラット授胎能に関する試験 (4.2.3.5.1-3)

0 (対照)、0.1、0.5 及び 5mg/kg/day の用量で実施され、0.5mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制が、0.5mg/kg/day 群で精巣の精子細胞核異常が、5mg/kg/day 群で精子数、運動精子率減少、精巣の精子細胞変性・消失、精母細胞変性・消失、多核巨細胞、精巣上体の精子過少・無精子、妊孕性の消失、テストステロン減少及び FSH 増加が認められた。無毒性量は F₀ 雄の一般毒性、生殖毒性ともに 0.1mg/kg/day と判断されている。

② ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1)

0 (対照)、0.1、0.3 及び 0.9mg/kg/day の用量で実施され、0.1mg/kg/day 以上の群で着床前及び着床後死亡率の増加及び胎児の骨化遅延が、0.3mg/kg/day 以上の群で F₀ 雌体重増加抑制、胎児体重減少及び異常胎児発現頻度の増加が、0.9mg/kg/day 群で F₀ 雌摂餌量減少、14 肋骨胎児増加、胸骨裂胎児が認められた。無毒性量は F₀ 雌の一般毒性 0.3mg/kg/day、生殖毒性 0.1mg/kg/day 未満、F₁ 胎児 0.1mg/kg/day 未満と判断されている。

③ ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-3)

0 (対照)、0.05、0.2 及び 0.8mg/kg/day の用量で実施され、F₀ 雌の 0.2mg/kg/day 群の 1/16 例、0.8mg/kg/day 群の 1/19 例が死亡し、本薬との関連は否定できないと考えられた。また、0.05、0.2mg/kg/day 群で各 1 例の流産が認められた。F₀ 雌の 0.8mg/kg/day で妊娠期間の体重、摂餌量減少がみられ、0.2mg/kg/day 以上の群で F₀ 雌の体重増加抑制、F₁ 胎児の平均後期胚吸収率の増加が認められ、0.8mg/kg/day 群では F₁ 胎児の平均後期胚吸収率は背景値を超えていた。無毒性量

は F₀ 雌の一般毒性、生殖毒性 0.05mg/kg/day、F₁ 胎児 0.2mg/kg/day と判断されている。

④ ラット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 (4.2.3.5.3-1)

0 (対照)、0.03、0.1 及び 0.3mg/kg/day の用量で実施され、0.1mg/kg/day 以上の群で F₁ 出生児の 4 日以内の死亡の増加及び出生児体重の減少が認められた。無毒性量は F₀ 雌の一般毒性、生殖毒性 0.3mg/kg/day、F₁ 出生児の一般毒性 0.03mg/kg/day、生殖毒性 0.3mg/kg/day と判断されている。

⑤ 新生/幼若ラットを用いた発育に関する試験 (4.2.3.5.4-2)

出生後 7 日から 70 日まで 0 (対照)、0.15、0.5 及び 1.5mg/kg/day の用量で実施され、0.15mg/kg/day 以上の群で眼瞼開裂、精巣下降、膈開口、包皮分離の遅延、水晶体混濁及び腎尿細管鉍質沈着が、0.5mg/kg/day 以上の群の雄で精巣の生殖細胞変性・萎縮、精囊及び前立腺の未成熟及び精巣上体の精子減少・残渣が、1.5mg/kg/day 群の雌で卵巣・子宮の未成熟が認められた。13 週または 26 週間の休薬で、眼科学的所見、腎の変化は回復しなかった。休薬期間中に実施した水迷路学習能・記憶能検査で 0.5mg/kg/day 以上での群で影響がみられた。無毒性量は 0.15mg/kg/day 未満と判断されている。

(6) 局所刺激性及び感作性試験 (4.2.3.6-1~3)

局所刺激性試験はウサギ静脈内灌流及び皮膚塗布で実施され、局所刺激性は認められなかった。また、Maximization 試験において皮膚感作性は示されなかった。

(7) その他の毒性試験

① 眼に対する影響に関する探索的試験 (4.2.3.7.7-10)

眼毒性を検討するため、2 系統 (CD 及び Wistar) の成熟及び若齢ラットを用いて、0、0.5 及び 5mg/kg/day の用量で 4 週間経口投与試験が実施され、5mg/kg/day 群で水晶体前極の縫合線への影響、赤道部又は前極の皮質混濁が認められ、いずれの系統においても成熟ラットよりも若齢ラットで感受性が高く、無作用量は 0.5mg/kg/day と判断されている。

(8) 併用に関する毒性試験 (4.2.3.7.7-6~9、11、14 及び 16)

他の免疫抑制剤の併用による毒性の増強を検討するため、本薬と CsA などの併用試験をラット、サルで実施したところ、各化合物を単独投与した場合に比べ、毒性所見の増強が認められた。

ラット 2 週間経口投与で CsA と併用した場合、免疫抑制作用及び心臓の毒性の増強がみられたが、新たな毒性標的臓器は認められなかった。併用投与により本薬の曝露量の増加が認められた。併用により CsA の腎毒性の増強が認められたが、CsA の血中及び腎組織中濃度に影響は認められなかった。

ラット 4 週間経口投与で CsA と併用した場合、免疫抑制作用及び心臓、雌雄生殖器系等の毒性の増強が認められたが、新たな毒性標的臓器は認められなかった。併用投与による本薬の曝露量の増加が認められた。

ラット 4 週間経口投与で免疫抑制作用を有する ABC123*^{*}を併用した場合、免疫抑制作用及び ABC123*^{*}の血管毒性の増強が認められたが、新たな毒性標的臓器は認められなかった。併用投与に

* 現在治験段階の化合物であり、XXXXXXXXXX、免疫抑制作用を發揮すると考えられている。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

よりABC123*の曝露量の増加が認められた。

ラット 4 週間経口投与で TAC と併用した場合、免疫抑制作用及び心血管系、雌雄生殖器系の毒性の増強が認められたが、新たな毒性標的臓器は認められなかった。併用投与により本薬の曝露量の増加が認められた。

ラット 4 週間経口投与でメトトレキサートと併用した場合、併用による所見の悪化は明らかではなく、新たな毒性標的臓器も認められなかった。薬物動態相互作用は認められなかった。

サル 4 週間経口投与で CsA と併用した場合、免疫抑制作用及び心臓等の毒性の増強が認められ、複数臓器に出血及び動脈炎が新たに認められた。併用投与により本薬の曝露量の増加が認められた。

サル 4 週間経口投与でABC123*を併用した場合、免疫抑制作用及び毒性の増強がみられ、退行性心筋病変が認められた。併用投与により本薬の曝露量の増加が認められた。

他の免疫抑制剤を併用した場合には、本薬の曝露量が明らかに増加すること、免疫抑制に起因する変化の重症度の増強が考えられた。

(9) 不純物に関する検討

不純物に関する試験として、安全性未確認の不純物を含むバッチを用いて、ラット 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-4) 及びラット 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-6) を実施し、また、ストレスをうけ不純物を含んだマイクロエマルジョンを用いて、ラット 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-5) を実施したところ、不純物を含まない製剤と比較し、毒性プロファイルに差異は認められなかった。また、不純物を含んだバッチを用いて遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-2、5、7 及び 8) を行ったところ、いずれの試験でも遺伝毒性は認められなかった。この他に実施された反復投与毒性試験の無毒性量において、ヒトで想定される投与量を上回る不純物の投与が行われていることから、不純物に関する安全性の担保がなされていると判断されている。

<機構における審査の概略>

(1) 非げっ歯類における単回投与毒試験について

機構は、非げっ歯類において単回投与試験が実施されていないことについて、漸増経口投与試験などの他の試験成績を活用した上で説明するよう求めた。

申請者は、イヌ、サル及びミニブタの漸増又は反復経口投与試験では、各々、18、60 及び 15mg/kg までの用量で死亡や重篤な急性症状はみられず、2mg 経口投与後の健常成人の C_{max} に比して、サルでは約 15~20 倍、ミニブタでは約 20 倍程度の血中濃度が得られていることから、非げっ歯類においてもげっ歯類と同様に経口投与時の急性毒性作用は軽度と考えると説明した。

機構は回答を了承した。

(2) サル 26 週間経口投与試験での投与過誤について

機構はサル 26 週間経口投与試験での投与過誤について、当該試験成績に影響がないか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。投与過誤は、投与 11 週目に対照群の雄に誤って 0.5mg/kg/day を投与し、投与 20 週目に、0.1mg/kg 群の雌雄に誤ってプラセボ製剤が投与された。対照群に投薬されたことについて、1 回限りの誤投与であり、誤投与当日の一般状態や直前に測定された体重・

摂餌量に影響はなく、投与 24 時間後の血漿中濃度は 4~7ng/mL とほぼ消失しており、最終的な検査が行われたのが、誤投与の 15 週間後であること、誤投与された量が本試験の無毒性量であったことから、実質上の影響がなかったものと考えられた。また、投薬群にプラセボ製剤が誤投与されたことについて、26 週間の試験期間中に 1 日の休薬期間が入ったことで、被験物質の毒性学的な影響が消失又は評価不能なほど減弱することはないものと考えられ、また、実際にはその上の用量群 (0.5mg/kg/day) が無毒性量であったことから、実質上の影響はないものと考えられた。

機構は回答を了承した。

(3) 反復投与毒性試験で認められた所見について

① 心筋病変について

機構は、ラット及びサルで認められた心筋病変の発現機序について説明を求めた。

申請者は、本薬の安全性薬理試験で本薬自体の心毒性作用を示すような心循環機能への影響はみられなかったことから、心臓への直接的な影響ではないものと考えられる。ラットにおいては、シロリムスの投与によって生じる同様の心病変の増悪は背景的なパルボウイルスの関連が指摘されており、本薬の心病変に関してはパルボウイルスの関与を示唆する文献的・実験的データはないが、その可能性は高いものと推察している、また、サルにおいては心筋変性/壊死がみられた個体で心筋の抗コクサッキーウイルス (以下、CV : Cocksackie virus) B4 免疫組織化学は陽性を示したことから、免疫抑制が強まることにより本来背景的に有していた感染が悪化したことによるものと推察していると回答した。

② 膵島細胞の変性について

機構は、サル 26 週間試験でみられた膵島細胞の変性の発現機序について説明を求めた。

申請者は、当該試験では自己免疫による膵β細胞障害にも関与すると考えられている CVB4 に対する抗体価がすべての群でみられ、高用量群においては投与により増強する傾向が認められることから、健康状態の悪化に伴い潜在性のウイルス感染が顕在化した結果と考えられると回答した。

③ 消化管障害について

機構は、イヌ、サル及びミニブタでみられた消化管障害の発現機序について説明を求めた。

申請者は、これらの動物種でみられた消化管障害は、いずれも過度の免疫抑制による二次的な影響、すなわち消化管の免疫学的防御力が低下し、感染やエンドトキシン等の毒性物質により生じたものと考えられ、免疫抑制剤による消化管への影響はヒトでも報告され、感染の関与が指摘されていると回答した。

機構は、申請者の回答が、これらの所見を免疫抑制にともなう感染等によると結論づけていることについて、その根拠はかならずしも十分でなく、例えば、サルの心筋病変においては CVB4 抗体価又は免疫組織化学の染色強度は心筋病変の有無やその程度とは完全に一致したわけではなく、推測の域を出ないものとする。これらの所見が免疫抑制と結論づけることができたとしても、臨床投与にあたっては、十分な注意が必要と考える。

(4) 本薬と CsA との併用試験について

機構は、CsA との 4 週間併用投与試験では単独投与時とは異なる所見が認められているが、これ

らの新たな所見についてその発生機序について考察を求めるとともに、より長期の併用毒性試験の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、サルでの4週間併用毒性試験において、免疫抑制作用及び毒性変化が各薬剤の単独投与に比較して強くみられ、さらに併用による新たな毒性所見として出血を伴った動脈炎が種々の臓器に認められた。同様の血管病変は他の免疫抑制剤でも報告されており、併用投与毒性試験で認められた動脈炎は、併用による新たな機序を介したというよりは、併用による高度の免疫抑制状態がもたらした、感染等の二次的変化によるものと考えられる。4週間より長期の併用毒性試験を行う場合には、過度の免疫抑制状態が持続することにより、二次的作用はさらに強まるものと予想され、こうした二次的作用は薬物本来の毒性評価を困難にすると考えられる。このように長期併用毒性試験では薬物の毒性を適切に評価するのは困難であり、併用毒性評価のための投与期間としては4週間が適切と考えられたと回答した。

機構は、回答を了承するものの、併用による長期間投与で、免疫抑制による毒性が強まる可能性を示唆するものであることから、臨床投与にあたっては、十分な注意が必要と考える。

(5) 生殖毒性について

機構は、本薬で生殖毒性が認められていることについて申請者の見解を求めた。

申請者は、胎児に対する本薬の毒性作用は母動物に対する毒性量よりも低い用量で観察され、本薬は自然発生性の奇形の発現率にも影響したことから、本薬の胚・胎児毒性は明らかであり、添付文書では、「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」と記載している。また、雄の授胎能に対する影響も認められたことから、添付文書で、「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、5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子頭部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。これらの所見は可逆的であった。」と記載していると回答した。

機構は、回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人を対象とした臨床試験において用いられた製剤は、臨床試験錠（臨床試験で使用した製剤：0.25mg、0.5mg及び1mg）、市販予定錠（市販予定の製剤：0.25mg、0.5mg、0.75mg及び1mg力価）及びdispersible tablet（海外でのみ上市されている製剤：0.1mg及び0.25mg力価）であり、1mg市販予定錠を対照錠として生物学的同等性（BE）の検討が行われた。対照錠と1mg臨床試験錠は同一の製剤であり、0.25mg及び0.5mg臨床試験錠は対照錠と添加物の比率が異なる製剤、0.5mg及び0.75mg市販予定錠は対照錠と組成比が同一である製剤、0.25mg市販予定錠は対照錠と \blacksquare の含有量が異なる製剤である。なお、本邦申請製剤は、市販予定錠のうち0.25、0.5及び0.75mg錠である。

(1) 生物学的同等性及びバイオアベイラビリティ（試験番号 2301：5.3.1.2-1<20 \blacksquare 年 \blacksquare 月～20 \blacksquare 年 \blacksquare 月>）

18～45歳の外国人健康成人被験者（男性及び女性）19例を対象に、① 0.25mg臨床試験錠と1mg

市販予定錠との生物学的同等性を検討すること、② 0.25mg市販予定錠と1mg市販予定錠との生物学的同等性を検討することを目的として、非盲検ランダム化4剤4期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、空腹時に本薬1mg (1mg市販予定錠を1錠、0.25mg臨床試験錠を4錠、0.5mg臨床試験錠を2錠又は0.25mg市販予定錠を4錠)をそれぞれ単回経口投与することとされた。なお、各投与間の休薬期間は14日間とされた。

最高血液中濃度 ($C_{max,b}$) 及び総曝露量 (AUC_b) を評価したところ、0.25mg臨床試験錠 4錠、0.5mg臨床試験錠 2錠又は0.25mg市販予定錠 4錠すべての試験製剤は1mg市販予定錠 1錠に対する比の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の許容範囲である0.80~1.25内であり、生物学的に同等と判断された。

	Reference	Test	Ratio (90%CI)
Treatment B: 0.25-mg MF			
t_{max} (h)	1.0 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.5)	--
$C_{max,b}$ (ng/ml)	7.3 ± 2.9	6.7 ± 2.0	0.93 (0.83 - 1.05)
$AUC(0-t_{2,b})$ (ng h/ml)	43 ± 18	40 ± 14	0.98 (0.85 - 1.13)
AUC_b (ng h/ml)	55 ± 18	51 ± 15	0.94 (0.84 - 1.05)
Treatment C: 0.5-mg MF			
t_{max} (h)	1.0 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.5)	--
$C_{max,b}$ (ng/ml)	7.3 ± 2.9	7.0 ± 1.9	1.01 (0.89 - 1.14)
$AUC(0-t_{2,b})$ (ng h/ml)	43 ± 18	45 ± 19	1.10 (0.95 - 1.27)
AUC_b (ng h/ml)	55 ± 18	57 ± 19	1.06 (0.95 - 1.18)
Treatment D: 0.25-mg FMI			
t_{max} (h)	1.0 (0.5-1.0)	1.0 (0.5 - 1.0)	--
$C_{max,b}$ (ng/ml)	7.3 ± 2.9	6.9 ± 1.6	1.01 (0.90 - 1.14)
$AUC(0-t_{2,b})$ (ng h/ml)	43 ± 18	46 ± 15	1.15 (0.99 - 1.34)
AUC_b (ng h/ml)	55 ± 18	58 ± 15	1.10 (0.98 - 1.22)

Values are median (range) for t_{max} and mean ± SD for others.
Ratio is the test/reference geometric mean ratio with the 1-mg FMI tablet as reference (Treatment A).
MF = market formulation; FMI = final market image.

なお、外国人健康成人男性被験者を対象としたW301試験において、本薬1mg (臨床試験錠) と0.25mg (dispersible tablet) は生物学的に同等であると申請者は判断している。

絶対バイオアベイラビリティ (以下、BA) は、評価できなかったが、吸収率が推定され、維持期腎移植患者を対象に、 ^{14}C -エベロリムスを単回経口投与後の尿中より回収された放射能に基づく吸収率は5%以上と推定され、また、血液容積を5Lと仮定し、 t_{max} における血液中放射標識化合物の量に基づく吸収率血液容積を5Lと仮定) は11%以上であると推定されている。

(2) 食事の影響 (試験番号 2407 : 5.3.1.2-3 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康成人被験者 (男性及び女性) 27例を対象に、① dispersible tablet (海外でのみ上市されている製剤) を単回経口投与時の本薬の薬物動態に与える食事の影響を検討すること、② 市販予定錠と比較したdispersible tabletのBAを検討すること、を目的として、非盲検ランダム化3期のクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は本薬1.5mg (空腹時0.25mg dispersible tabletを6錠、高脂肪食の食後、0.25mg dispersible tabletを6錠、空腹時に0.75mg市販予定錠を2錠) を単回経口投与することとされた。なお、投与間の休薬期間は14日間とされた。

高脂肪食の摂食後には、 t_{max} は中央値として2.0時間遅延し、本薬の C_{max} は50%低下したが、

dispersible tablet絶食時投与時に対するdispersible tablet摂食時後投与時のAUC_bの比（90%信頼区間）は、0.99（0.83～1.17）であり、同等性の基準（90%信頼区間：0.80～1.25）を満たしたことから、エベロリムスの吸収には食事の影響はないとされた。薬物動態パラメータのdispersible tablet/市販予定錠比及びその90%信頼区間は、C_{max,b}が0.76（0.64～0.91）、AUC_bが0.90（0.76～1.07）であり、dispersible tabletを投与時の本薬のC_{max,b}及びAUC_bは市販予定錠よりもそれぞれ24%及び10%低かった。

(3) 食事の影響（試験番号 W302：5.3.3.4-1<20■年■月～20■年■月>）

外国人健康成人男性被験者24例を対象に、1mg臨床試験錠 2錠を単回経口投与時の本薬の薬物動態に与える食事の影響を検討する目的で、非盲検ランダム化2期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は本薬2mg（1mg臨床試験錠を2錠）を空腹時及び高脂肪食（脂肪量44.5g）の食後に単回経口投与することとされた。なお、投与間の休薬期間は14日間とされた。

C_{max}及びAUC_bの絶食時投与時に対する食後投与時の比（90%信頼区間）は、本薬で0.40（0.35～0.46）及び0.84（0.74～0.95）であり、食事の影響が認められた。また、絶食時投与に比べて高脂肪食摂取後投与では、t_{max}が中央値にして1.3時間遅延した。

<機構における審査の概略>

機構は、申請製剤である市販予定錠の含量間の生物学的同等性（以下、BE）について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成12年2月14日付け医薬審第64号及び平成13年5月31日付け医薬審発第786号）に基づき、1mg市販予定錠を標準製剤として0.25mg、0.5mg及び0.75mg市販予定錠のBEを評価した。0.5mg及び0.75mg錠は1mg錠と処方比率は同一であり、処方変更水準はAであることから、規格及び試験方法に規定する溶出試験により評価した。0.25mg錠の処方変更水準は■であり、海外で実施されたBE試験（2301試験）に加え、最も製剤間の識別性が高いと考えられた■%ラウリル硫酸ナトリウム溶液を試験液とする溶出試験により評価した。溶出試験より、各含量（0.25～1mg錠）の市販予定錠の溶出挙動は同等であると判断された。また、0.25mg錠と1mg錠のBEについては、2301試験の両製剤間のAUC_tの比率（90%信頼区間）は1.15（0.99～1.34）であり、本邦のBEガイドラインの判定基準を外れるものの、その他のパラメータは基準を満たし、さらに本薬はTDMを前提としている薬剤であることも考慮すると、臨床的に問題とならないと考える。

機構は、本邦申請製剤のBEの評価に際し、海外BE試験を利用する理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は主としてCYP3A4による代謝にて消失し、その他の非臨床試験の検討においても民族的な要因により薬物動態が大きく変動することを示唆する知見は得られていない。薬物動態に対する食事の影響について、AUCでは影響は見られない（2407試験）、又はわずかに減少する（約16%、W302試験）との結果であり、以上のような薬物動態特性から、本薬の薬物動態は人種間で大きく異ならないと考えられる。本薬は、■の試験液ではほぼ同様の溶出挙動を示し、■及び原薬の溶解度は、■で1mg/100mLを上回り、製剤の最大表示量の0.75mgに対して十分な溶解度を示している ■条件下では、本薬に分解が生じ、薬物動態の変動に寄与する可能性は否定できないが、胃内pHが

異なる空腹時及び食後の薬物動態に大きな差は認められなかったことから、胃内酸度の違い等の変動が本薬の溶出過程に大きく影響するものではないと考える。また、本薬使用にあたっては、TDMにより用量を調節するため、無胃酸の患者における臨床上的有効性・安全性に影響が現れる可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験で使用した製剤と本邦申請製剤のBEの評価を行った試験は外国人を対象とした検討試験であり、0.25mg錠の試験成績は本邦のBEガイドラインの基準を満たしていないが、本薬の薬物動態特性及び本薬の用法・用量は血液中濃度のモニタリングに基づき調節を行うよう設定されていることを踏まえ、申請者の説明については了承できるものと判断した。また、食事の影響も認められたが、本薬はTDM管理をすることから、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与するよう注意することで血中濃度管理は対応可能であると判断した。なお、添付文書（案）〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び【薬物動態】の項において、食事によりAUC及びC_{max}が低下すること、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与する旨が記載されている。

2) 臨床薬理試験成績の概要

〈提出された資料の概略〉

ヒトを対象とした試験成績として、ヒト試料を用いた *in vitro* 試験、健康被験者を対象とした臨床薬理試験及び移植患者を対象とした臨床試験における薬物動態の成績が提出された。国内試験 1 試験が評価資料として、海外試験 25 試験が参考資料として提出された。

なお、参考資料については、臨床薬理試験の種類・目的別に整理し、基本的な薬物動態を検討した試験、マスバランス試験、母集団薬物動態及び曝露量-反応関係、相互作用試験及び特別な集団を対象とした薬物動態試験について以下に記述する。

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3-8、9、4.2.2.4-10、4.2.2.6-1 及び 4.2.2.2-8)

本薬のヒトの血漿-血球間の分布は濃度に依存し、5ng/mL ではその 83%が血球に速やかに移行したが、100ng/mL 以上の血液中濃度では血球への移行は飽和に達した。血漿タンパク結合率は、健康被験者で 74±2%であり、中等度の肝機能低下者でも同様であった。

(非臨床試験における血球移行性及び血漿タンパク結合については、「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 (2) 分布 ① 血球移行性及び血漿タンパク結合について」の項参照)

ヒト肝ミクロソーム及び各チトクローム P450 (CYP) 分子種のヒト発現系を用いた検討より、CsA (IC₅₀=2.2µmol/L)、シロリムス (IC₅₀=0.8µmol/L)、ケトコナゾール (IC₅₀=0.35µmol/L) 及びイトラコナゾール (IC₅₀=0.18µmol/L) は本薬の代謝を阻害したことから、本薬の代謝に関与する主要な酵素は CYP3A4 であると考えられた。

(2) 国内第 I 相試験 (試験番号 1101 : 5.3.3.3-1 <19■年■月~20■年■月>)

日本人に対する本薬の安全性及び薬物動態を検討する目的で、20歳~35歳の日本人健康成人男性被験者36例を対象として、本薬（臨床試験錠）0.5、1、2及び4mg（各群6例、計24例）又はプラセボ（12例）を単回経口投与する試験が実施された。主な薬物動態パラメータを以下に示した。

〈日本人健康成人被験者における薬物動態〉

パラメータ	0.5mg	1mg	2mg	4mg
-------	-------	-----	-----	-----

t_{max} (h)	0.8 (0.5-1.0)	1.0 (0.5-1.0)	1.0 (0.5-1.0)	0.8 (0.5-1.5)
$C_{max,b}$ (ng/mL)	5.2±1.6	9.3±2.0	18.3±4.8	33.2±6.9
AUC _(0-t_b) (ng·h/mL)	20±14	47±17	117±49	186±33
$t_{1/2}$ (h)	- †	- †	38.5±5.8	34.9±2.7

* t_{max} は中央値（範囲）、その他のパラメータは平均値±SD、n=6

† 0.5mg、1mgの $t_{1/2}$ は、消失相の血中濃度が定量下限未満であり、算出できなかった

血液中の本薬は投与後約1時間で $C_{max,b}$ に達し、その後35～39時間（投与量2及び4mg）の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）で緩やかに消失した。 $C_{max,b}$ 及びAUC_bは用量に比例して増加し、分布容積（Vd）は938L、クリアランスは18.1L/hと、検討した用量範囲で一定であった。

臨床検査値の変動が2例にみられ、うち1例は本薬と因果関係が否定されておらず、本薬4mgを投与後にフィブリノゲン増加が認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

(3) 基本的な薬物動態を検討した試験（試験番号 W105：5.3.3.1-2<19■■年■■月～19■■年■■月>、W101：5.3.3.2-1<19■■年■■月～19■■年■■月>、B154：5.3.3.2-3<19■■年■■月～19■■年■■月>、B157：5.3.3.2-5<19■■年■■月～19■■年■■月>、A2306：5.3.5.2-1<20■■年■■月～20■■年■■月>、A2307：5.3.5.2-2<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康成人被験者24例を対象に本薬0.5、1、2及び4mgを単回経口投与時に、 $C_{max,b}$ 及びAUC_bは0.5～4mgの範囲で投与量に比例して増加した（W105試験）。一方、CsAを基本とした免疫抑制療法を受けている維持期腎移植患者54例を対象に本薬を0.25～25mgの範囲で単回経口投与時、及び新規腎移植患者100例を対象に本薬0.5、1又は2mgを1日2回反復経口投与時に、維持期腎移植患者の $C_{max,b}$ は0.25～15mgの範囲で用量に比例し、15～25mgではプラトーに達したが、維持期腎移植患者のAUC_b、並びに新規腎移植患者の $C_{max,b}$ 及びAUC_bは評価を行った0.25～25mgの範囲で用量に比例した（W101試験及びB157試験）。また、維持期腎移植患者24例を対象に本薬0.75～7.5mgを1日1回28日間反復経口投与時に、本薬の血液中濃度は投与開始後4～8日で定常状態に達した（B154試験）。

新規腎移植患者を対象としてCsA及びステロイドの併用下で（A2307試験はバシリキシマブも併用）本薬（1.5及び3mg/日）を1年間1日2回経口投与時に、CsAを早期に減量した患者では、本薬のトラフ値としてそれぞれ3～8ng/mL及び3～9ng/mLが有効かつ安全な濃度範囲であった（A2306及びA2307試験）。（A2306及びA2307試験については「3）有効性及び安全性試験成績の概要（6）及び（7）海外腎移植第Ⅲ相試験」の項参照）

(4) マスバランス試験（試験番号 W107：5.3.3.2-4<19■■年■■月～19■■年■■月>）

CsAを含む免疫抑制療法を受けている維持期腎移植患者4例を対象に、¹⁴C-エベロリムスを単回経口投与後、投与放射能は主に糞中（約80%）、また少量が尿中（約5%）へ緩徐に排泄された。排泄物中に未変化体は検出されなかったことから、本薬は代謝により主に分解することが示唆された。血液中には5つの主要な代謝物のピーク（P36、P40、P42、P50及びP57）が検出されたが、ヒドロキシエチル側鎖の切断によるシロリムスの生成はごくわずかであった。（非臨床における代謝物の生成については「3. 非臨床に関する資料 2）薬物動態試験成績の概要（3）代謝」の項参照。）

(5) 母集団薬物動態及び曝露量-反応関係（試験番号 B201：5.3.5.1-4<19■■年■■月～20■■年■■月>、

B251 : 5.3.5.1-7<19■■年■■月～20■■年■■月>、B253 : 5.3.5.1-1<19■■年■■月～20■■年■■月>)
第Ⅲ相腎移植試験及び心移植試験の計3試験で得られたデータを基に、定常状態での薬物動態及び曝露量-反応関係を検討した。

① 定常状態での薬物動態

第Ⅲ相試験 (B201、B251及びB253) において、本薬1.5mg/日又は3mg/日を経口投与された患者のサブグループについて、移植後2、3及び6ヵ月目に朝の服用後の定常状態における薬物動態を評価した。心及び腎移植患者において、評価期間中、本薬の薬物動態パラメータはほぼ一定であった。心移植患者において本薬の t_{max} はいずれの用量でも2時間(中央値)で、 $C_{max,b}$ は1.5mg/日群で約10ng/mL、3mg/日群で約20ng/mLであった。平均 $AUC_{t,b^{ss}}$ は1.5mg/日群で約80ng・h/mL、3mg/日群で約160ng・h/mLであり、また $AUC_{t,b^{ss}}$ の被験者内及び被験者間変動係数は30%及び37%であった。これら心移植患者におけるパラメータの値は、腎移植患者で得られた値とほぼ同様であった。定常状態における本薬のトラフ濃度は、1年に及ぶ観察期間を通じて比較的安定(1.5mg/日群 : $4.8 \pm 3.3 \sim 5.4 \pm 4.4$ ng/mL、3mg/日群 : $8.5 \pm 5.6 \sim 10.2 \pm 6.8$ ng/mL) していた。

② 曝露量-有効性関係

腎移植患者及び心移植患者双方ともに急性拒絶反応の予防率は本薬のトラフ濃度と相関していた(腎移植患者 : $r=0.91$ 、心移植患者 : $r=0.93$)。トラフ濃度が3ng/mL未満の患者では、3～8ng/mLの患者に比べて急性拒絶反応発現の危険率が2.5倍高いことが示された ($p<0.0001$)。

③ 曝露量-安全性関係

腎移植患者において、本薬のトラフ濃度の増加に伴い高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症の発現率が増加したが、心移植患者ではこの所見は認められず、患者の多くが抗高脂血症薬を使用していたためと考えられた。また、腎移植患者及び心移植患者において、本薬のトラフ濃度が6ng/mLを超えると血小板減少症の発現が増加するが、その発現率は12%未満であった。血清クレアチニン値の上昇と本薬のトラフ濃度との間に相関は認められなかった。

(6) 相互作用試験 (試験番号 W303 : 5.3.3.4-2<20■■年■■月～20■■年■■月>、2302 : 5.3.3.4-3<20■■年■■月～20■■年■■月>、2304 : 5.3.3.4-4<20■■年■■月～20■■年■■月>、2408 : 5.3.3.4-5<20■■年■■月～20■■年■■月>、2409 : 5.3.3.4-6<20■■年■■月～20■■年■■月>、2410 : 5.3.3.4-7<20■■年■■月～20■■年■■月>、B154 : 5.3.3.2-3<19■■年■■月～19■■年■■月>)

健康成人被験者を対象として薬物間相互作用試験が6試験実施され、また、移植患者を対象とした臨床試験での母集団薬物動態解析において、本薬に対する併用薬の影響が検討された。

健康成人被験者を対象とした単回投与試験において、2種のCsA製剤(サンディミュン®及びネオオーラル®)と併用したときの薬物動態を評価したところ、サンディミュン®300mgと本薬2mgの併用投与時に、本薬の $C_{max,b}$ に影響は認められなかったが、 AUC_b は1.7倍に増加した。ネオオーラル®175mgと本薬2mgの併用投与時に、本薬の $C_{max,b}$ 及び AUC_b は、それぞれ1.8及び2.7倍に増加した。逆に本薬がCsAの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった。

ケトコナゾール200mgを8日間にわたって1日2回反復経口投与し、ケトコナゾール反復経口投与後4日目に本薬1mgを単回経口投与時に、本薬の $C_{max,b}$ 及び AUC_b はそれぞれ3.9倍及び15.0倍に増加した。ベラパミル80mgを6日間にわたって1日3回反復経口投与し、ベラパミル反復経口投与後2日目に本薬2mgを単回経口投与時に、本薬の $C_{max,b}$ 及び AUC_b は2.3倍及び3.5倍に増加した。エリスロマイシン500mgを9日間にわたって1日3回反復経口投与し、エリスロマイシン反復経口投

与後5日目に本薬2mgを単回経口投与時に、本薬の $C_{max,b}$ 及び AUC_b は2.0倍及び4.4倍に増加した。リファンピシン600mgの1日1回8日間反復経口投与後、本薬4mgを単回経口投与時に、本薬の $C_{max,b}$ 及び AUC_b は共に投与前の0.4倍に減少した。また、アトルバスタチン20mg及びプラバスタチン20mgをそれぞれ本薬2mgと併用して単回経口経口投与時に、血漿中の本薬、アトルバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチン及びプラバスタチンの代謝物の薬物動態に大きな変化は認められなかった。

(7) 特別な集団を対象とした薬物動態試験 (試験番号 2303 : 5.3.3.3-1<20■■年■■月~20■■年■■月>、B151 : 5.3.5.4-1<19■■年■■月~19■■年■■月>、B258 : 5.3.5.4-7<20■■年■■月~20■■年■■月>)

肝機能が低下 (Child-Pugh分類クラスB、スコア7~9) した患者と健康成人16例を対象に、本薬2mgを単回経口投与時に、 $C_{max,b}$ 及び t_{max} は両群で類似したが、肝機能低下患者において、本薬の CL_b/F は53%低下し、 AUC_b は115%増加、 $t_{1/2}$ は84%延長し、軽度及び中等度の肝機能低下患者については本薬を減量する必要があることが示唆された (2303試験)。

心臓/肺及び肺移植患者20例を対象に本薬0.035及び0.1mg/kgをコルチコステロイド及びCsAと併用下で単回経口投与時に、本薬の $C_{max,b}$ は用量に比例して増加したが、 AUC_b は用量と C_{max} との関係よりもわずかに下回るが、用量に比例した増加を示した (B151試験)。

小児の肝移植患者24例 (8.5±4.1歳、30.7±12.8kg) を対象に本薬1.2mg/m²をCsAとの併用下で経口投与時に、 CL/F は年齢、体重及び体表面積の増大に伴って増加したが、半減期は29.5±6.5hで成人とほぼ同様であった (B258試験)。

<機構における審査の概略>

(1) 目標トラフ濃度について

機構は、曝露-有効性 (急性拒絶反応の抑制) 関係から、目標トラフ濃度として3~8ng/mLが適当であるとする理由と本薬の目標トラフ濃度で維持した場合、AZA又はミコフェノール酸モフェチル (以下、MMF : Mycophenolate Mofetil) による治療より優れているとする根拠、また、血管病変抑制のための閾値が6ng/mL以上とされていることについても説明するよう申請者に求めた。

申請者は、心移植患者を対象としたB253試験における本薬のトラフ濃度を細かい階層に分類して、これらのトラフ濃度とグレード3A以上の生検により確認された急性拒絶反応 (以下、BPAR : Biopsy Proven \geq Grade3A Acute Rejection episode) 及びCAVとの関係を検討した結果について説明し、トラフ濃度の目標範囲3~8ng/mLは、BPAR及びCAVからみた有効性及びAZAと同様の安全性プロファイルが得られることから、有効性/安全性のバランスが良好な目標濃度であると考えた旨を説明した (申請者の回答内容については、「3) 臨床試験成績の概要 <機構における審査の概略> (3) 用法・用量について ② 目標トラフ濃度の妥当性について」の項参照)。

機構は、本薬の薬物動態特性を踏まえた上で国内外健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験 (1101及びW105) 及び1101試験と併用薬非存在下に空腹時投与したすべての外国臨床薬理試験における0.5~4mgの用量範囲での薬物動態情報等に基づき、機構は臨床的に問題となる国内外の薬物動態の違いは認められないと判断している。心移植第Ⅲ相試験 (B253) において、本薬の

対象患者である心移植患者420例における検討により設定された目標トラフ濃度3~8ng/mLは、本試験の薬物動態データ及び曝露量-反応関係と腎移植第Ⅲ相試験（B201及びB251）の薬物動態と曝露量-反応関係を踏まえ、市販後にTDMを実施し、日本人患者での目標トラフ濃度を再確認する必要はあるが、現時点で、急性拒絶反応の抑制における本薬の目標トラフ濃度を外国人患者と同様の3~8ng/mLと設定することには一定の合理性があると判断する。

しかし、用法・用量及び目標トラフ濃度に関しては、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したいと考える。（本薬とAZA及びMMFとの関係については「3）臨床試験成績の概要 <機構における審査の概略>（1）本薬の位置付けについて ① 心移植における免疫抑制剤の組み合わせについて」の項、本薬の用法・用量については「3）臨床試験成績の概要 <機構における審査の概略>（3）用法・用量について ② 目標トラフ濃度の妥当性について」の項参照）

(2) 薬物相互作用について

① CsAについて

機構は、CsAの減量により本薬の曝露量の変動する可能性、並びにCsAの減量及び本薬の曝露量の変動がBPARの発現に与える影響について、また、本邦における本薬とCsA併用時のCsAの目標血中濃度の設定について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。腎移植患者を対象とした臨床試験から、B201及びB251試験における標準的なCsAの用量漸減法及びA2306試験における、より積極的なCsAの用量漸減法について、移植後1年間にわたるCsA及び本薬のトラフ濃度推移を比較したところ、CsAの曝露量には経時的に明らかな差が認められたが、本薬の曝露量に影響はみられなかった。一方、BPARについては、標準的な漸減法によるCsAの投与を受けた患者（B201及びB251試験）、並びに本薬のトラフ値が3ng/mL以上に調節され、より積極的なCsAの用量漸減を受けた患者（A2306試験）のいずれにおいても同様な成績を示している。

CsAの初期用量は標準的な用量から開始するが、移植後の免疫抑制療法においては、通常、時間が経過するにつれ、過剰な免疫抑制や有害事象を回避する目的でCsAの用量を漸減する。維持期の心移植患者においても、腎機能を改善するために、忍容性をみながらCsAの血中濃度を下げることが推奨される。腎機能自体は本薬又はCsAの薬物動態に影響しないことから、心移植患者においても、腎移植試験のデータに基づき、本薬の添付文書に記載する範囲でのCsAの用量漸減によって本薬の血中濃度が影響を受けることはないと考えられる。

しかし、本薬とCsAを併用した場合、CsAによる腎障害が増強される所見が得られていることから、この影響を回避するために、CsAの目標トラフ濃度は本薬を併用しない場合に用いられているCsAのトラフレベルよりも低いレベルに設定することが強く望まれる。

また、本薬とCsAを併用した場合、CsAのトラフ濃度25~400ng/mLの範囲では、本薬の曝露量に臨床的に問題となる変化は認められなかったが、本薬及びCsAともにCYP3A4により代謝を受け、他剤との薬物相互作用を生じ得ること、B253試験の曝露量-安全性解析、曝露量-有効性解析から、本薬のトラフ値が3ng/mL以上の患者においてCsAの減量により急性拒絶反応を増加させることなく腎機能を改善できることが示唆されていることから、臨床使用時には、CsAを減量する場合、本薬のトラフ値が3ng/mL以上であることを確認し、その上でCsAの減量を行うようにすべきである。また、CsAのトラフ濃度として、移植後最初の3カ月は175ng/mL、6カ月で135ng/mL、6カ月以降は100ng/mLを下回らないことが推奨される。

② TACについて

機構は、本邦では移植時免疫抑制剤としてCsAのみならずTACも頻用されていることから、申請者にTACとの併用について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤とTACの併用療法については現在のところ検討されておらず、本薬は原則としてCsAと併用されるべきであり、現時点では本薬とTACの併用は推奨されないと考え、添付文書（案）には本薬をCsAと併用することが望ましいと記載していると述べた。本剤とTACの相互作用に関する情報は限られているが、米国における維持期の腎移植患者8例を対象とした多施設共同非盲検試験で、本薬3mg/日と標準量TAC（投与初日～10日目）又は本薬3mg/日と減量TAC（投与11日目～3ヵ月まで半量投与）が併用投与された維持期の腎移植患者8例から収集された情報があり、本薬はTACの薬物動態に影響しないことが示され、また、TACの曝露量を半減しても、本薬の薬物動態に影響はみられていないと述べた（試験番号 US01:5.3.3.2-6、下表）。

＜TAC併用下における本薬の薬物動態＞

Parameter	本薬と標準量TAC	本薬と減量TAC
$C_{min,b^{ss}}$ (ng/ml)	3.3 ± 1.2	3.0 ± 1.1
T_{max} (h)	1 (1 - 2)	1 (1 - 5)
$C_{max,b^{ss}}$ (ng/ml)	10.4 ± 5.1	8.2 ± 1.3
$AUC_{t,b^{ss}}$ (ng·h/ml)	58 ± 20	49 ± 10
$C_{avg,b^{ss}}$ (ng/ml)	4.8 ± 1.7	4.1 ± 0.8
PTF (%)	139 ± 38	133 ± 44

データは平均値SDを示す (t_{max} は中央値（範囲）で示す)、n=24

本薬とTACを併用した際の本薬のトラフ値 (3.3±1.2ng/mL) 及びAUC (58±20ng/h/mL) は、本薬とCsAを併用した腎移植B251試験並びに心移植B253試験で得られた本薬のトラフ値と比較し、CsAとの併用では 2～3倍高値であった。したがって、直接比較はされていないものの、TACまたはCsAを臨床上の推奨用量の範囲で本薬と併用した場合、本薬の薬物動態に与える影響は、CsAに比べTACでは少ないと考えられる。

③ スタチン系薬剤について

機構は、本薬群に高コレステロール及び高脂血症の発現率が高く、B253試験においても約90%の症例で数種類のスタチン系薬剤が併用投与されていたことから、実際の臨床使用においても併用投与される可能性の高いスタチン系薬剤との相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。外国で実施された薬物相互作用試験 (W303) の結果、本薬を単独又はアトルバスタチン若しくはプラバスタチンとの併用で単回投与したとき、また、プラバスタチン若しくはアトルバスタチンを単独又は本薬との併用で単回投与したときの本薬及び各スタチン系薬物動態パラメータは下表のとおりであった。試験の全期間中の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、心電図及び身体検査などに臨床的に重要な変化はみられなかった。以上より、これら2種のスタチン系薬剤と本薬との併用投与による薬物相互作用はないと考えられる。

＜スタチン系薬剤併用時の本薬の薬物動態パラメータ (n=12/群) (W303試験 : 5.3.3.4-2) ＞

	Everolimus alone	everolimus + statin	p-value	ratio (90 % CI)
Everolimus with atorvastatin:				
t _{max} (h)	0.5 (0.5-1.5)	0.5 (0.5-1.0)	-	-
C _{max, b} (ng/mL)	17.1±4.0	16.4±6.6	0.39	0.91 (0.75, 1.10)
AUC _b (ng·h/mL)	120±37	118±46	0.69	0.95 (0.77, 1.18)
t _{1/2} (h)	34±13	34±11	-	-
Everolimus with pravastatin:				
t _{max} (h)	0.5 (0.5-1.5)	0.5 (0.5-1.0)	-	-
C _{max, b} (ng/mL)	16.7±4.4	15.3±4.4	0.28	0.90 (0.76, 1.06)
AUC _b (ng·h/mL)	109±43	98±28	0.52	0.94 (0.79, 1.12)
t _{1/2} (h)	34±11	36±17	-	-

Value are median (range) for t_{max} and mean ± SD for others.

Ratio (90 % CI) is geometric mean ratio and 90 % confidence interval with everolimus alone as reference.

Lack of an interaction was concluded if 90 % CI was in the range 0.80-1.25.

また、腎移植患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（B201及びB251）において母集団薬物動態解析を実施し、治験中に投与されたスタチン系薬剤の本薬の血中濃度への影響を検討した。本薬投与患者673例から得られた計5,260時点の血中濃度を解析データとした。スタチン系薬剤は136名の患者に移植後6ヵ月間併用投与され、アトルバスタチン74例、プラバスタチン41例、シンバスタチン18例及びロバスタチン（本邦未承認）3例であった。これらの薬剤（及び薬剤クラス）との併用は本薬の見かけのクリアランスに対し有意な共変量として見出されず、スタチン系薬剤との併用投与は本薬のみかけのクリアランスに対し臨床的に意味のある影響は示さないことが示唆された（なお、ロバスタチンについては3例のデータであり十分な検討はできなかった）。さらに、臨床的安全性の観点から、外国で実施されたスタチン系薬剤併用を許容した臨床試験（B201、B251、B253及びB253E1）を対象に、スタチン系薬剤の併用投与が原因と考えられる重篤な有害事象（「横紋筋融解」）の発現について検討したところ、本薬又はAZAとCsAの併用に加え、スタチン系薬剤を併用したとき、本薬併用の有無にかかわらず「横紋筋融解」の発現が報告されていることから、CsA及びスタチン系薬剤を併用投与することで薬物間相互作用が生じる可能性が考えられた。

本薬の代謝に関与するCYP3A4については、肝臓中の発現量及び活性に大きな人種差は報告されておらず、プラバスタチン及びアトルバスタチン併用時の本薬及びスタチンの薬物動態パラメータへの影響（W303試験）、本薬の薬物動態についても臨床用量範囲で日本人と外国人に大きな差は認められていないことから、日本人心移植患者においても、外国臨床成績と同様に、アトルバスタチン、プラバスタチン及びシンバスタチンとの併用投与により、代謝又はP-gp及びOATP2等のトランスポーターを介する薬物間相互作用の可能性は低いと考えている。また、ロスバスタチン及び本邦のみ承認されているピタバスタチンについては外国臨床試験では検討されていないが、添付文書にCsAとの併用は禁忌であると記載されており、本薬とCsAでの免疫抑制治療において、併用投与される可能性は極めて低いと考えられる。しかしながら、国内において、日本人心移植患者に本薬を免疫抑制治療に使用した実績がないこと、また、CsAとスタチン系薬剤との間に薬物間相互作用が生じる可能性があることから、本薬とCsA併用投与による免疫抑制治療にこれらスタチン系薬剤を併用投与する場合には注意を喚起する必要があると考えている。

機構は、相互作用に関する以上の申請者の回答について、以下のように考える。本薬は、基本的にCsAと併用して使用され、さらにスタチン系薬剤等、CYP3A4及びトランスポーターを介した相互作用を生じる可能性がある薬剤と併用される場合もあり、このような場合には本薬及びCsA双方の血中濃度が変動する可能性があるため、併用薬を変更又は用量を変更する際には必ず本薬

及びCsAについてTDMを実施し、注意深く観察し、適正なトラフレベルが維持されるよう、適宜用量調整をする必要があると考える。「4. 臨床に関する資料 3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (3) 用法・用量について ③ TDMによるトラフ濃度調整について」の項参照。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新規心移植患者を対象として海外で実施された第Ⅲ相試験 (B253) 及びその長期試験 (B253E1) 成績が評価資料として提出された。国内では患者を対象とした試験は実施されていないものの、国内外健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験 (1101 及び W105) における 0.5~4mg の用量範囲での薬物動態情報等に基づき、機構は臨床的に問題となる国内外の薬物動態の違いは認められないと判断していること、国内心移植患者を対象とした臨床試験の実施可能性は低いと考えられること、免疫抑制療法の組み合わせも、一般に本邦と海外における免疫抑制療法に大きな相違はないと考えられることから、機構は海外心移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を基に評価し、本邦の患者への適用可能性を考察することは可能であると判断した。

(1) 国内第Ⅰ相試験 (試験番号 1101 : 5.3.3.1-1<19■■年■■月~20■■年■■月>)

「2) 臨床薬理試験成績の概要 (2) 国内第Ⅰ相試験」の項参照

(2) 海外心移植第Ⅲ相試験 (試験番号 B253 : 5.3.5.1-1 及び 2<19■■年■■月~20■■年■■月>公表論文 : N Eng J Med 349: 847-858, 2003)

16歳~65歳の新規心移植患者 (目標症例1群 210例、計 630例) を対象に、CsA 及びステロイドの併用下で AZA 及び本薬 (1.5mg/日又は 3mg/日) の有効性及び安全性を比較検討する目的で、ランダム化二重盲検比較試験が海外 14 カ国 52 施設で実施された。なお、1年目は二重盲検下で、2年目は非盲検下で臨床試験が実施された。

用法・用量は、本薬 1.5mg/日 (1日2回、1.5mg/日群)、本薬 3mg/日 (1日2回、3mg/日群) 及び AZA 1~3mg/kg/日 (1日1回、AZA 群) を経口投与することとされ、CsA は適切なトラフ濃度 (1~4週 : 250~400ng/mL、1~6ヵ月 : 200~350ng/mL 及び 7~24ヵ月 : 100~300ng/mL) を維持するように1日2回経口投与することとされた。ステロイドはプレドニゾン又はメチルプレドニゾンとして初回投与量を 0.5~1mg/kg/日とし、0.1mg/kg/日以下にならないよう必要に応じて減量しつつ6ヵ月経口投与された。なお、投与期間は2年間と設定された。

総投与例数は 634 例 (1.5mg/日群 : 209 例、3mg/日群 : 211 例及び AZA 群 : 214 例) であり、全例が ITT (intent-to-treat) 集団とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。

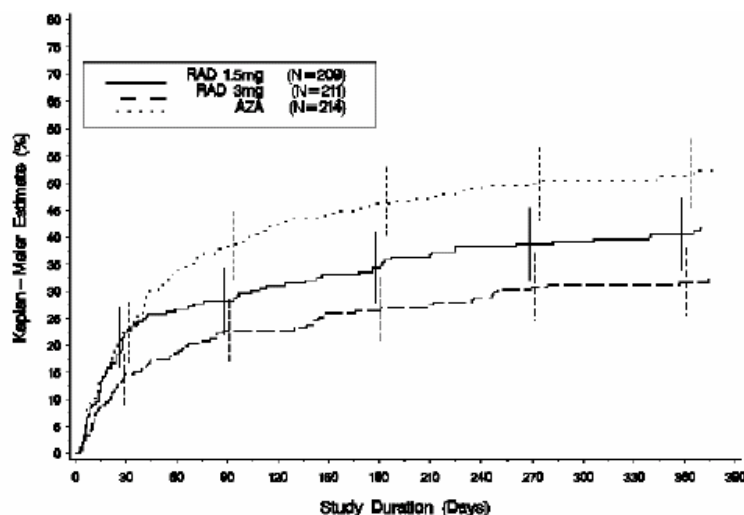
有効性について、主要評価項目である移植後 6ヵ月間の複合評価項目である「効果不十分」(死亡又は追跡調査不能、移植心廃絶、生検で確認された ISHLT (The International Society for Heart and Lung Transplantation) グレード 3A 以上の急性拒絶反応又は血行動態異常 (以下、HDC : Hemodynamics Compromise) を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い) の発現率は、1.5mg/日群、3mg/日群及び AZA 群で、それぞれ 36.4% (76/209 例)、27.0% (57/211 例) 及び 46.7% (100/214 例) であり、AZA 群と比較して 1.5mg/日群及び 3mg/日群で群間差が認められた (それぞれ $p=0.031$ 及び $p<0.001$ 、Z 検定、修正 Bonferroni (Hochberg) 法)。

<グレード3A以上又はHDCを伴い抗体治療を要した急性拒絶反応（申請者作成資料改変）>

	1.5mg/日群 (N=209)	3mg/日群 (N=211)	AZA 群 (N=214)	p 値
有効性の主要複合評価項目（6ヵ月後）				
グレード3A以上の急性拒絶反応, HDCを伴う急性拒絶反応, 移植心廃絶, 死亡又は追跡調査不能	76 (36.4%)	57 (27.0%)	100 (46.7%)	0.031 ^a <0.001 ^b 0.037 ^c
グレード3A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
HDCを伴う急性拒絶反応	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.
グレード3A以上又はHDCを伴い抗体治療を要した急性拒絶反応	12 (5.7%)	6 (2.8%)	14 (6.5)	n.s.
有効性の主要複合評価項目（12ヵ月後）				
グレード3A以上の急性拒絶反応, HDCを伴う急性拒絶反応, 移植心廃絶, 死亡又は追跡調査不能	87 (41.6%)	68 (32.2%)	113 (52.8%)	0.020 ^a <0.001 ^b 0.045 ^c
グレード3A以上の急性拒絶反応	64 (30.6%)	45 (21.3%)	98 (45.8%)	0.001 ^a <0.001 ^b 0.029 ^c
HDCを伴う急性拒絶反応	17 (8.1%)	14 (6.6%)	23 (10.7%)	n.s.
移植心廃絶	7 (3.3%)	11 (5.2%)	10 (4.7%)	n.s.
死亡	18 (8.6%)	24 (11.4%)	17 (7.9%)	n.s.
追跡調査不能	0	0	2 (0.9%)	n.s.
グレード3A以上又はHDCを伴い抗体治療を要した急性拒絶反応	15 (7.2%)	7 (3.3%)	15 (7.0%)	n.s.

患者は該当するすべての項目でカウントした。同じ患者が効果不十分の複数の項目にカウントされている場合がある。追跡調査不能以外の事象のカットオフ日は、194日目（6ヵ月後の解析）及び381日目（12ヵ月後の解析）とした。

^a 1.5mg群 vs. AZA群; ^b 3mg群 vs. AZA群; ^c 1.5mg vs. 3mg (p<0.05, Z検定による対比較)。



No. at risk	90days	180days	270days	360days
1.5mg 群	150	137	128	124
3mg 群	163	155	146	143
AZA 群	132	115	107	104

<生検で確認された複合評価項目の発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線、ITT 集団）>

安全性について、24ヵ月後の安全性解析では、2例（1.5mg/日：1例、AZA群：1例）を除くすべての患者に有害事象が1件以上発現した。最も高頻度に発現した有害事象は、高血圧 NOS (1.5mg/

日群：63.2%〈132/209 例〉、3mg/日群：56.4%〈119/211 例〉及び AZA 群：58.9%〈126/214 例〉）であり、AZA 群よりも本薬群の方が 5%以上多く認められた有害事象は、貧血 NOS（1.5mg/日群：33.5%〈70/209 例〉、3mg 群/日群：44.1%〈93/211 例〉及び AZA 群：27.1%〈58/214 例〉）、心内膜液浸出（1.5mg/日群：23.0%〈48/209 例〉、3mg 群/日群：23.2%〈49/211 例〉及び AZA 群：16.8%〈36/214 例〉）、下痢 NOS（1.5mg/日群：20.6%〈43/209 例〉、3mg 群/日群：23.2%〈49/211 例〉及び AZA 群：14.5%〈31/214 例〉）及び腎障害 NOS（1.5mg/日群：29.2%〈61/209 例〉、3mg 群/日群：30.8%〈65/211 例〉及び AZA 群：18.7%〈40/214 例〉）であった。重篤な有害事象の発現率は、1.5mg/日群 71.8%（150/209 例）、3mg/日群 76.8%（162/211 例）及び AZA 群 65.4%（140/214 例）であった。因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、1.5mg/日群、3mg/日群及び AZA 群でそれぞれ 69.9%（146/209 例）、73.0%（154/211 例）及び 63.1%（135/214 例）に認められた。なお、いずれかの群で 3%以上の頻度で認められた副作用（臨床検査値異常を含む）は以下のとおりであった。

＜3%以上の被験者で認められた副作用（臨床検査値異常を含む）（B253 試験（0-24 ヶ月））＞

	1.5mg/日群	3mg/日群	AZA 群
安全性解析対象症例数	209	211	214
白血球減少症 NOS	42 (20.1%)	41 (19.4%)	56 (26.2%)
高脂血症 NOS	18 (8.6%)	24 (11.4%)	6 (2.8%)
血小板減少症	16 (7.7%)	29 (13.7%)	10 (4.7%)
腎機能障害 NOS	16 (7.7%)	14 (6.6%)	7 (3.3%)
貧血 NOS	15 (7.2%)	21 (10.0%)	6 (2.8%)
高コレステロール血症	15 (7.2%)	16 (7.6%)	10 (4.7%)
高トリグリセリド血症	7 (3.3%)	14 (6.6%)	6 (2.8%)
血中クレアチニン増加	9 (4.3%)	6 (2.8%)	5 (2.3%)
サイトメガロウイルス感染	6 (2.9%)	5 (2.4%)	16 (7.5%)
悪心	3 (1.4%)	8 (3.8%)	5 (2.3%)
白血球数減少	2 (1.0%)	10 (4.7%)	15 (7.0%)
発熱	1 (0.5%)	7 (3.3%)	2 (0.9%)
好中球減少症	-	4 (1.9%)	9 (4.2%)

安全性評価のカットオフ日（810 日目）までに 74 例の死亡が認められた（1.5mg/日群：10.4%〈21/209 例〉、3mg/日群：13.7%〈29/211 例〉及び AZA 群：11.2%〈24/214 例〉）。いずれかの群に 3 例以上認められた主な死因は敗血症 NOS（1.5mg/日群：3 例及び AZA 群：4 例）及び多臓器不全（3mg/日群：3 例）であった。重篤な有害事象は 1.5mg/日群 71.8%（150/209 例）、3mg/日群 76.8%（162/211 例）及び AZA 群 65.4%（140/214 例）であり、3mg 群で有意に発現率の上昇を認めた。

以上より申請者は、本薬を新規心移植患者に対する 3 剤併用療法の 1 つと位置づけた場合、AZA と比較し有用性に優れていることが確認され、安全性に関して 3mg/日群で重篤な有害事象、投与中止率が高かったものの、概ね良好であることが確認されたと考えたと説明した。

(3) 海外心移植第Ⅲ相試験（試験番号 B253E1：5.3.5.1-3<19■年■月～20■年■月>）

B253 試験に登録された治験薬投与後 24 ヶ月の来院を完了した患者を対象に、CsA 及びステロイドの併用下で、本薬（1.5mg/日又は 3mg/日）又は AZA の安全性及び有効性を評価する目的で、2 年間の継続投与試験が実施された。

用法・用量は、B253 試験と同様であり、必要に応じて調整できることとされた。

総投与例数は、B253 試験に登録された 634 例のうち 547 例 (86.3%) (1.5mg/日群: 89.0% <186/209 例>)、3mg/日群: 84.4% <178/211 例> 及び AZA 群: 85.5% <183/214 例>) であり、全例が ITT 集団とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

B253 試験から通算した移植後 48 ヶ月間の複合評価項目である「効果不十分」の発現率は、1.5mg/日群、3mg/日群及び AZA 群でそれぞれ、50.7% (106/209 例)、39.3% (83/211 例) 及び 60.7% (130/214 例) であり、AZA 群よりも本薬群において有意に低かった (Z 検定: 1.5mg/日群 vs. AZA 群: $p=0.037$ 、3mg/日群 vs. AZA 群 $p<0.001$ 、1.5mg/日群 vs. 3mg/日群: $p=0.018$)。

B253 試験開始時から通算した移植後 48 ヶ月間の安全性について、副作用は、1.5mg/日群、3mg/日群及び AZA 群でそれぞれ 74.6% (156/209 例)、75.8% (160/211 例) 及び 69.6% (149/214 例) に認められた。なお、いずれかの群で 3%以上の頻度で認められた副作用 (臨床検査値異常を含む) は以下のとおりであった。

<3%以上の被験者で認められた副作用一覧 (臨床検査値異常を含む) (B253E1 (0-48 ヶ月)) >

	1.5mg/日群	3mg/日群	AZA 群
安全性解析対象症例数	209	211	214
白血球減少症 NOS	43 (20.6%)	44 (20.9%)	58 (27.1%)
高コレステロール血症	21 (10.0%)	19 (9.0%)	10 (4.7%)
高脂血症 NOS	19 (9.1%)	27 (12.8%)	7 (3.3%)
腎機能障害 NOS	17 (8.1%)	14 (6.6%)	7 (3.3%)
貧血 NOS	16 (7.7%)	22 (10.4%)	11 (5.1%)
血小板減少症	16 (7.7%)	29 (13.7%)	12 (5.6%)
血中クレアチニン増加	15 (7.2%)	11 (5.2%)	6 (2.8%)
高トリグリセリド血症	13 (6.2%)	19 (9.0%)	6 (2.8%)
肺炎 NOS	8 (3.8%)	6 (2.8%)	2 (0.9%)
気管支炎 NOS	8 (3.8%)	2 (0.9%)	16 (7.5%)
高脂血症	7 (3.3%)	13 (6.2%)	5 (2.3%)
腎機能不全	7 (3.3%)	9 (4.3%)	3 (1.4%)
サイトメガロウイルス感染	6 (2.9%)	5 (2.4%)	16 (7.5%)
腎不全 NOS	5 (2.4%)	7 (3.3%)	2 (0.9%)
尿路感染症 NOS	4 (1.9%)	8 (3.8%)	2 (0.9%)
悪心	3 (1.4%)	9 (4.3%)	6 (2.8%)
発熱	3 (1.4%)	8 (3.8%)	3 (1.4%)
白血球数減少	2 (1.0%)	10 (4.7%)	17 (7.9%)
好中球減少症	-	4 (1.9%)	12 (5.6%)

B253 試験開始時から通算して移植後 1,530 日目までに 96 例の死亡が認められた (1.5mg/日群: 15.3% <32/209 例>)、3mg/日群: 16.1% <34/211 例> 及び AZA 群: 14.0% <30/214 例>)。いずれかの群に 3 例以上認められた主な死因は敗血症 NOS (1.5mg/日群: 3 例、3mg/日群: 1 例及び AZA 群: 4 例)、多臓器不全 (1.5mg/日群: 2 例、3mg/日群: 3 例及び AZA 群: 1 例)、予期せぬ突然死 (1.5mg/日群: 3 例及び 3mg/日群: 2 例) 及び移植心廃絶 (1.5mg/日群: 3 例及び AZA 群: 2 例) であった。重篤な有害事象は 1.5mg/日群 76.6% (160/209 例)、3mg/日群 80.1% (169/211 例) 及び AZA 群 72.0% (154/214 例) に認められた。

<参考資料: 腎移植患者を対象とした海外臨床試験>

参考資料として、腎移植患者を対象とした B201、B251、A2306 及び A2307 試験の成績が提出さ

れた。機構は、当該参考資料は安全性を評価するための資料として、評価を行った。以下に、提出された試験成績の安全性に関する概略を記載する。

(4) 海外腎移植第Ⅲ相試験（試験番号 B201：5.3.5.1-4～6<19■■年■■月～20■■年■■月>）

18歳～68歳の外国人新規腎移植患者（目標症例数1群188例、計564例）を対象に、CsA及びステロイド併用下でMMFと本薬の有効性及び安全性を比較検討する目的で、1年間の二重盲検とそれに引き続く2年間のランダム化非盲検比較試験、多施設共同、並行群比較試験が、海外14カ国計54施設で実施された。

用法・用量は、本薬1.5mg/日（1日2回、1.5mg/日群）、本薬3mg/日（1日2回、3mg/日群）又はMMF2g/日（1日2回、MMF群）を経口投与することとされ、また、CsAは適切なトラフ濃度（1～4週：150～400ng/mL及び2～36ヵ月：100～300ng/mL）を維持するように1日2回経口投与、ステロイドはプレドニゾンとして初回投与量を少なくとも20mg/日とし、5mg/日以下にならないよう必要に応じて減量しつつ少なくとも6ヵ月経口投与された。

総投与例数は588例（1.5mg/日群：194例、3mg/日群：198例及びMMF群：196例）であり、全例がITT集団とされ、安全性解析対象とされた。

安全性について、副作用（評価期間：投与後36ヵ月間）は、1.5mg/日群79.4%（154/194例）、3mg/日群76.3%（151/198例）及びMMF群70.4%（138/196例）に認められた。なお、いずれかの群で3%以上の頻度で認められた副作用（臨床検査値異常を含む）は以下のとおりであった。

<3%以上の被験者で認められた副作用一覧（臨床検査値異常を含む）（B201（0-36ヵ月））>

	1.5mg/日群		3mg/日群		MMF群	
安全性解析対象症例数	194		198		196	
高脂血症NOS	48	(24.7%)	42	(21.2%)	25	(12.8%)
高コレステロール血症	41	(21.1%)	52	(26.3%)	32	(16.3%)
高トリグリセリド血症	21	(10.8%)	24	(12.1%)	12	(6.1%)
白血球減少症NOS	19	(9.8%)	21	(10.6%)	28	(14.3%)
下痢NOS	18	(9.3%)	16	(8.1%)	11	(5.6%)
尿路感染NOS	18	(9.3%)	14	(7.1%)	11	(5.6%)
血小板減少症	16	(8.2%)	22	(11.1%)	7	(3.6%)
血中クレアチニン増加	8	(4.1%)	11	(5.6%)	7	(3.6%)
腸球菌性尿路感染	8	(4.1%)	5	(2.5%)	2	(1.0%)
脂質代謝障害NOS	8	(4.1%)	2	(1.0%)	3	(1.5%)
肺炎NOS	7	(3.6%)	7	(3.5%)	5	(2.6%)
発熱	7	(3.6%)	6	(3.0%)	6	(3.1%)
大腸菌性尿路感染	7	(3.6%)	5	(2.5%)	9	(4.6%)
貧血NOS	6	(3.1%)	13	(6.6%)	8	(4.1%)
口腔カンジダ症	6	(3.1%)	7	(3.5%)	6	(3.1%)
単純ヘルペス	6	(3.1%)	7	(3.5%)	5	(2.6%)
腎機能障害NOS	6	(3.1%)	5	(2.5%)	1	(0.5%)
低カリウム血症	3	(1.5%)	6	(3.0%)	2	(1.0%)
サイトメガロウイルス感染	3	(1.5%)	5	(2.5%)	24	(12.2%)
悪心	3	(1.5%)	6	(3.0%)	5	(2.6%)
気管支炎NOS	2	(1.0%)	4	(2.0%)	6	(3.1%)
上腹部痛	2	(1.0%)	1	(0.5%)	7	(3.6%)

重篤な有害事象は1.5mg/日群70.6%（137/194例）、3mg/日群74.7%（148/198例）及びMMF群61.7%（121/196例）に認められた。移植後1,170日目までに49例が死亡した（1.5mg/日群：7.7%〈15/194例〉、3mg/日群：9.1%〈18/198例〉及びMMF群：8.2%〈16/196例〉）。いずれか

の群に2例以上認められた主な死因は心筋梗塞（1.5mg/日群：3例）、敗血症 NOS（1.5mg/日群：2例、3mg/日群：2例及びMMF群：2例）及び肺炎 NOS（3mg/日群：2例）であった。

(5) 海外腎移植第Ⅲ相試験（試験番号 B251：5.3.5.1-7～9<19■■年■■月～20■■年■■月>）

16歳～68歳の外国人新規腎移植患者（目標症例数1群188例、計564例）を対象に、CsA及びステロイド併用下で、MMFと本薬の有効性及び安全性を比較検討する目的で、1年間の二重盲検とそれに引き続く2年間のランダム化非盲検比較試験が、4ヵ国計44施設で実施された。

用法・用量は、本薬1.5mg/日（1日2回、1.5mg/日群）、本薬3mg/日（1日2回、3mg/日群）又はMMF2g/日（1日2回、MMF群）を経口投与することとされ、また、CsAは適切なトラフ濃度（1～4週：200～350ng/mL及び2～36ヵ月：100～300ng/mL）を維持するように1日2回経口投与、ステロイドはプレドニゾンとして初回投与量を0.35～2mg/kg/日とし、5mg/日以下にならないよう必要に応じて減量しつつ少なくとも6ヵ月間経口投与することとされた。

総投与例数は583例（1.5mg/日群：193例、3mg/日群：194例及びMMF群：196例）であり、全例が、ITT集団とされ、安全性解析対象とされた。

安全性について、副作用（評価期間：投与後36ヵ月間）は、1.5mg/日群75.6%（146/193例）、3mg/日群78.4%（152/194例）及びMMF群73.5%（144/196例）に認められた。なお、いずれかの群で3%以上の頻度で認められた副作用（臨床検査値異常を含む）は以下のとおりであった。

<3%以上の被験者で認められた副作用一覧（臨床検査値異常を含む）（B251（0-36ヵ月））>

	1.5mg/日群		3mg/日群		MMF群	
安全性解析対象症例数	193		194		196	
高脂血症NOS	46	(23.8%)	52	(26.8%)	35	(17.9%)
高コレステロール血症	35	(18.1%)	30	(15.5%)	2	(10.7%)
下痢NOS	19	(9.8%)	25	(12.9%)	21	(10.7%)
血中コレステロール増加	15	(7.8%)	16	(8.2%)	5	(2.6%)
血中クレアチニン増加	14	(7.3%)	19	(9.8%)	8	(4.1%)
上気道感染NOS	12	(6.2%)	8	(4.1%)	13	(6.6%)
口腔カンジダ症	11	(5.7%)	4	(2.1%)	3	(1.5%)
尿路感染NOS	9	(4.7%)	14	(7.2%)	8	(4.1%)
血中トリグリセリド増加	9	(4.7%)	7	(3.6%)	5	(2.6%)
白血球減少症NOS	8	(4.1%)	17	(8.8%)	17	(8.7%)
関節痛	8	(4.1%)	3	(1.5%)	3	(1.5%)
高トリグリセリド血症	7	(3.6%)	11	(5.7%)	9	(4.6%)
末梢性浮腫	7	(3.6%)	4	(2.1%)	5	(2.6%)
高血圧NOS	7	(3.6%)	4	(2.1%)	3	(1.5%)
肺炎NOS	6	(3.1%)	5	(2.6%)	1	(0.5%)
貧血NOS	5	(2.6%)	16	(8.2%)	4	(2.0%)
血小板減少症	5	(2.6%)	13	(6.7%)	11	(5.6%)
発熱	5	(2.6%)	10	(5.2%)	6	(3.1%)
悪心	5	(2.6%)	9	(4.6%)	10	(5.1%)
嘔吐NOS	5	(2.6%)	8	(4.1%)	8	(4.1%)
ざ瘡NOS	5	(2.6%)	8	(4.1%)	3	(1.5%)
血小板数減少	5	(2.6%)	8	(4.1%)	1	(0.5%)
消化不良	4	(2.1%)	6	(3.1%)	11	(5.6%)
便秘	4	(2.1%)	4	(2.1%)	7	(3.6%)
咽頭炎	3	(1.6%)	6	(3.1%)	2	(1.0%)
腹痛NOS	3	(1.6%)	4	(2.1%)	10	(5.1%)
白血球数減少	2	(1.0%)	4	(2.1%)	7	(3.6%)
疲労	2	(1.0%)	3	(1.5%)	6	(3.1%)

単純ヘルペス	1	(0.5%)	9	(4.6%)	3	(1.5%)
低マグネシウム血症	1	(0.5%)	2	(1.0%)	6	(3.1%)

重篤な有害事象は 1.5mg/日群 71.5% (138/193 例)、3mg/日群 74.7% (145/194 例) 及び MMF 群 58.2% (114/196 例) に認められた。移植後 1,170 日目までに 49 例が死亡した (1.5mg/日群 : 6.2% (12/193 例)、3mg/日群 : 6.7% (13/194 例) 及び MMF 群 : 5.1% (10/196 例))。いずれかの群に 2 例以上報告された主な死因は心停止 (MMF 群 : 2 例) 及び敗血症 NOS (3mg/日群 : 2 例 及び MMF 群 : 2 例) であった。

(6) 海外腎移植第Ⅲ相試験 (試験番号 A2306 : 5.3.5.2-1 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

18 歳~68 歳の外国人新規腎移植患者 (目標症例 1 群 130 例、計 230 例) を対象に、CsA 及びステロイドに本薬 (1.5mg/日又は 3mg/日) を加えた 3 剤併用免疫抑制療法の有効性及び安全性を検討する目的で、1 年間のランダム化非盲検比較試験が 8 カ国計 29 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.5mg/日 (1 日 2 回、1.5mg/日群) 及び本薬 3mg/日 (1 日 2 回、3mg/日群) が初期用量として経口投与され、本薬のトラフ濃度が 3ng/mL 以上になるように調節することとされた。CsA は至適化目標 C₂ 濃度 (0~4 週 : 1,000~1,400ng/mL、5~8 週 : 700~900ng/mL、9~12 週 : 550~650ng/mL、4~12 ヶ月 : 350~450ng/mL) を維持するように 1 日 2 回投与し、ステロイドはプレドニゾンとして初回投与量を少なくとも 20mg/日とし、5mg/日以下にならないよう必要に応じて減量しつつ 12 ヶ月間経口投与することとされた。

総投与例数は 237 例 (1.5mg/日群 : 112 例及び 3mg/日群 : 125 例) であり、全例が ITT 集団及び安全性解析対象とされた。

安全性について、副作用 (評価期間 : 投与後 12 ヶ月間) は、1.5mg/日群 71.4% (80/112 例) 及び 3mg/日群 70.4% (88/125 例) に認められた。なお、いずれかの群で 3%以上の頻度で認められた副作用 (臨床検査値異常を含む) は以下のとおりであった。

<3%以上の被験者で認められた副作用一覧 (臨床検査値異常を含む) (A2306 (0-12 ヶ月)) >

安全性解析対象症例数	1.5mg/日群		3mg/日群	
	112		125	
高脂血症 NOS	25	(22.3%)	29	(23.2%)
異脂肪血症	13	(11.6%)	8	(6.4%)
高コレステロール血症	10	(8.9%)	24	(19.2%)
リンパ嚢腫	8	(7.1%)	7	(5.6%)
尿路感染 NOS	6	(5.4%)	6	(4.8%)
血小板減少症	4	(3.6%)	8	(6.4%)
白血球減少症 NOS	4	(3.6%)	4	(3.2%)
血中クレアチニン増加	3	(2.7%)	4	(3.2%)
高トリグリセリド血症	2	(1.8%)	7	(5.6%)
血小板異常 NOS	1	(0.9%)	4	(3.2%)
肝機能検査値異常	—	—	4	(3.2%)

重篤な有害事象は 1.5mg/日群 53.6% (60/112 例) 及び 3mg/日群 47.2% (59/125 例) に認められた。移植後 12 ヶ月までに 7 例の死亡例が認められた (1.5mg/日群 : 0.9% (1/112 例) 及び 3mg/日群 : 4.8% (6/125 例))。

(7) 海外腎移植第Ⅲ相試験（試験番号 A2307：5.3.5.2-2<20■■年■■月～20■■年■■月>）

18歳～68歳の外国人新規腎移植患者（目標症例数1群130例、計230例）を対象に、CsA、ステロイド及びバシリキシマブに本薬（1.5mg/日又は3mg/日）を加えた多剤併用免疫抑制療法の安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で、1年間のランダム化非盲検比較試験が10ヵ国37施設で実施された。

用法・用量は、本薬1.5mg/日（1日2回、1.5mg/日群）及び本薬3mg/日（1日2回、3mg/日群）を初期用量として経口投与し、本薬の血中濃度が3ng/mL以上になるように調節することとされた。CsAは至適化目標C₂濃度（0～8週：500～700ng/mL、3～12ヵ月：350～450ng/mL）を維持するように1日2回経口投与することとされ、ステロイドはプレドニゾンとして初回投与量を少なくとも20mg/日とし、5mg/日以下にならないよう必要に応じて減量しつつ12ヵ月間経口投与することとされた。また、バシリキシマブは移植2時間前及び4日目に20mg静脈内投与された。

総投与例数は256例（1.5mg/日群：117例及び3mg/日群：139例）であり、全例がITT集団及び安全性解析対象とされた。

安全性について、副作用（評価期間：投与後12ヵ月間）は、1.5mg/日群68.4%（80/117例）及び3mg/日群73.4%（102/139例）に認められた。なお、いずれかの群で3%以上の頻度で認められた副作用（臨床検査値異常を含む）は以下のとおりであった。

<3%以上の被験者で認められた副作用一覧（臨床検査値異常を含む）（A2307（0-12ヵ月））>

	1.5mg/日群	3mg/日群
安全性解析対象症例数	117	139
高脂血症NOS	32 (27.4%)	35 (25.2%)
高コレステロール血症	23 (19.7%)	24 (17.3%)
高血圧NOS	10 (8.5%)	9 (6.5%)
関節痛	9 (7.7%)	13 (9.4%)
上気道感染NOS	9 (7.7%)	6 (4.3%)
尿路感染NOS	8 (6.8%)	9 (6.5%)
末梢性浮腫	7 (6.0%)	6 (4.3%)
血中クレアチニン増加	7 (6.0%)	4 (2.9%)
低リン酸血症	6 (5.1%)	6 (4.3%)
創し開	6 (5.1%)	5 (3.6%)
悪心	5 (4.3%)	2 (1.4%)
頭痛	5 (4.3%)	2 (1.4%)
貧血NOS	4 (3.4%)	15 (10.8%)
高トリグリセリド血症	4 (3.4%)	12 (8.6%)
血小板減少症	4 (3.4%)	9 (6.5%)
下痢NOS	4 (3.4%)	4 (2.9%)
浮腫NOS	4 (3.4%)	3 (2.2%)
ざ瘡NOS	4 (3.4%)	2 (1.4%)
異脂肪血症	3 (2.6%)	7 (5.0%)
単純ヘルペス	3 (2.6%)	5 (3.6%)
白血球減少症NOS	2 (1.7%)	14 (10.1%)
便秘	2 (1.7%)	5 (3.6%)
発熱	—	6 (4.3%)

重篤な有害事象は1.5mg/日群47.9%（56/117例）及び3mg/日群56.1%（78/139例）に認められた。移植後12ヵ月までに2例が死亡し（3mg/日群：1.4%（2/139例））、それぞれ、敗血症性ショック及び多臓器不全が死因とされた。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬の位置付けについて

① 心移植における免疫抑制剤の組み合わせについて

機構は、現在実施されている心移植時の免疫抑制療法について、国内外における標準的な内容を示した上で、当該領域における本薬の臨床的位置づけについて説明するよう申請者に求めた。また、心移植患者を対象とした B253 試験は AZA を対照薬とした臨床試験であり、MMF を対照薬とした臨床試験成績は報告されていないことを踏まえ、提出資料により本邦において本薬が MMF 又は AZA に置き換わる薬剤となり得ると考えた根拠についても説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦において心臓移植に用いられる免疫抑制療法は、カルシニューリン阻害剤 (CsA、TAC)、ステロイド及び核酸代謝阻害剤 (AZA、MMF) から構成される 3 剤併用療法である。海外における免疫抑制療法の組み合わせも CsA 又は TAC に加えステロイド及び MMF を追加した併用療法が主流であり、一般に本邦と海外における免疫抑制療法に大きな相違はないと考えられるが、近年、海外では TAC 投与患者数が増加し、2004 年 1～6 月の集計では 50%が TAC、47%が CsA の投与を受けている (J Heart Lung Transplant 24: 945-955, 2005)。一方、核酸代謝阻害剤は、MMF が 75%以上と最も汎用されており、AZA の投与を受けている患者はわずか 10%にすぎない。しかしながら、海外の臨床試験において、CsA とステロイドを併用した場合の MMF の AZA に対する有効性における優越性は検証されておらず (J Heart Lung Transplant 23: 61-66, 2004)、また、移植 1 年後の CAV についても、CsA 及びステロイドに MMF を加えた 3 剤併用療法と AZA を加えた 3 剤併用療法間で差は認められていない (Transplantation 66: 507-515, 1998)。

B253 試験では、本薬と AZA の比較を行なっているが、本試験の開始時には MMF は米国において心移植の適応承認を取得しておらず、AZA が標準的治療薬とされていたため、B253 試験は AZA に対する優越性を検証する試験とされた。上記のように、欧米で MMF は AZA に対して非劣性である薬剤として認められており、B253 試験成績から、急性拒絶反応及び CAV に関して、CsA とステロイドに本薬を併用した場合は AZA を併用した場合に比べて統計学的にも優越性が示されたことから、本薬は MMF に代わり標準的な免疫抑制療法に組み入れられる薬剤となり得ると考えている。

一方、B253 試験及び本薬と MMF の比較が行われた腎移植試験 (B201) では、本薬投与群において、有意にサイトメガロウイルス (以下、CMV) 感染症の発現率が低かった (B253 試験〈評価期間：投与後 12 ヶ月間〉において 1.5mg/日群：7.7%、3mg/日群：7.6%及び AZA 群：21.5%；B201 試験〈評価期間：投与後 36 ヶ月間〉において 1.5mg/日群：5.7%、3mg/日群：8.1%及び MMF 群：20.4%)。今般 CMV 感染症と慢性拒絶反応の相関について検討されており (Transplantation 68: 1979-1883, 1999; JAMA 261: 3561-3566, 1989)、CMV 感染症は長期生存率の観点から重要な危険因子とされている。したがって、本薬は MMF に代わり、標準的な免疫抑制療法に組み入れられ得る薬剤であると考えている。

機構は、心移植患者を対象に MMF を対照薬とした比較試験は実施されておらず、本薬と MMF の臨床的位置付けについては不明確と考える。しかしながら、B253 試験開始時には心移植領域に

において AZA が標準的治療薬であり、MMF の適応承認は取得されていなかったこと、有効性について AZA に対する優越性が検証されたこと、海外試験において CsA 及びステロイドと併用下において AZA と MMF は非劣性であることから、心移植で CsA 及びステロイドと併用した場合、本薬が MMF と少なくとも同程度の有効性を示す可能性が期待できると考える。

一方、本薬の特徴と申請者が主張する CMV 感染症の発現率が AZA 群や MMF 群に比べて低いことについては、機構は以下のように考える。

CMV 感染症に関して、CMV は再活性化が問題になる、すなわち、ドナー及びレシピエントの既感染歴に依存するが、B253 試験及び B201 試験でのベースライン時の CMV 血清学的特性（ドナー陽性/レシピエント陰性を含む）に関しては、各群間に大きな差は認められていないことを機構は確認した。また、臓器移植後の CMV 感染症は長期生存率の観点から重要な危険因子とされていることは理解するものの、本薬の投与用量間で差がみられないこと、CMV 感染の予防が適切に行われた腎移植試験（B251、36 ヶ月）においてはその発現率に本薬群及び MMF 群で差が認められない（1.5mg/日群：5.2%、3mg/日群：4.1%及び AZA 群：6.1%）ことから、本薬群において CMV 感染症の発現率が恒常的に低率であるとは言えないと考える。また、予め治験実施計画書で CMV 感染症を診断する判定基準は定められておらず、CMV 血症と CMV 感染症との区別も的確に行われていないこと、診断方法についても規定がなかったこと、アンチゲネミア又は PCR 法が用いられているものの測定結果が収集されていないことから、診断に関する信頼性の保証が困難である。

以上の観点から、CMV 感染症発現率が低いとする申請者の主張に関しては、提出された資料からは判断できないものと考え、本薬においても他の免疫抑制剤と同様に CMV 感染症に対する注意が必要であると機構は判断した。

なお、CAV の抑制作用については「(2) 有効性について ② 冠動脈内膜肥厚に対する有効性について」の項参照。

② TAC との併用について

機構は、提出された本薬の臨床試験成績はすべて CsA 及びステロイドと併用しているが、本邦では移植時免疫抑制剤として CsA 以外に TAC も頻用されていることから、申請者に TAC との併用の可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の臓器移植における有効性及び安全性データは、いずれも CsA との併用療法として検討した試験成績に基づいており、本薬と TAC の併用療法については薬物相互作用を検討した試験はあるものの、有効性を検討した試験は現在のところ行われていない。したがって、本薬は原則として CsA と併用されるべきであり、現時点では本薬と TAC の併用は推奨されないと考える。このため、添付文書（案）には本薬を CsA と併用することが望ましいと記載している。

本薬と TAC の薬物相互作用については、米国における維持期の腎移植患者 8 例を対象とした多施設共同非盲検試験により、本薬は TAC の薬物動態に影響しないことが示されており、直接比較はされていないものの、TAC または CsA を臨床上的推奨用量の範囲で本薬と併用した場合、本薬の薬物動態に与える影響は、CsA に比べ TAC では少ないと考えられる（「(2) 臨床薬理試験成績の概要 <機構における審査の概略> (2) 薬物相互作用について ② TAC について」の項参照）。

機構は、本薬の作用メカニズムとして、FKBP-12 に結合することにより薬効を発揮すると推定されており（「3. 非臨床に関する資料 1）薬理試験成績の概要（1）効力を裏付ける試験 ① *in vitro* 試験 ii）分子レベルにおける作用機序」の項参照）、同様に FKBP-12 と結合する TAC と併用することにより、本薬の作用が影響を受ける可能性が想定されること、また、本薬と TAC を併用した時の有効性を検討した臨床試験成績は示されていないことから、TAC と併用した際に想定される有効性及び安全性への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬と TAC を併用し有効性を検討した臨床試験成績はまだ得られていないが、本薬と同様な作用メカニズムで、同様な濃度で免疫抑制作用を示す mTOR 阻害剤であるシロリムスと TAC の併用投与は、種々の *in vitro* 試験系において、各々の生物学的活性に拮抗的に作用することが示されている（*J Immunol* 144: 1418-1424, 1990）。*in vivo* 試験では、このような拮抗作用ではなく協力作用が認められている（*Transplantation* 4: 1853-1856, 1997）。また、両剤の併用投与により、新生内膜肥厚に対する抑制作用も認められている（*Transplant Proc* 34: 1481-1483, 2002）。

このようにシロリムスと TAC は *in vitro* で拮抗的に、一方、*in vivo* では協力的に作用するが、この理由として、生体内でシロリムスと FKBP-12 が結合しても、TAC と結合できるだけの十分量の FKBP-12 が豊富に存在しているためであると考えられる。本薬とシロリムスは同様な作用機序を有するため、本薬と TAC を併用した場合にも同様に薬理作用が示される可能性が考えられ、本薬と TAC は理論上併用可能と考えられる。心移植患者に対する本薬と TAC の併用による臨床試験は実施されていないものの、シロリムスと TAC を併用した海外腎移植患者における臨床試験成績から（*Transplantation* 75: 1213-1220, 2003）、本薬と CsA を併用した場合と同様に腎機能障害が発現すると考えられる。したがって、臨床現場における適正使用には、腎機能を良好にコントロールする用量調整方法を決定するための臨床使用経験の蓄積が今後必要と考えられる。

機構は以下のように考える。申請者の説明は、本薬又はシロリムスと TAC の併用に関する非臨床成績に基づくものであり、臨床試験成績は類薬のシロリムスにおける成績であること、また、TAC と併用した場合の本薬の用量については十分に検討されておらず、実際に TAC と本薬を併用することにより既存療法（TAC、ステロイド及び MMF 併用療法）と同等以上の有効性及び安全性を確認した試験成績は国内外に存在しないことから、機構は、現時点では TAC と本薬の併用を認める科学的根拠は十分ではないと考える。機構は、国内外での、TAC と本薬の併用による有効性及び安全性を検討するための心移植患者を対象とした海外臨床試験の実施計画について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外では腎移植患者及び肝移植患者を対象として、類薬であるシロリムス及び TAC の併用療法に関する報告があること（*Clin Transplant* 18: 53-61, 2004; *Transplantation* 75: 1213-1220, 2003; *Liver Transplant* 7: 701-708, 2001）、現在腎移植患者を対象とした本薬と TAC の併用試験（US09）を実施中であることから、本薬と TAC 併用時の有効性及び安全性の確認を目的とする心移植患者を対象とした海外臨床試験は、科学的側面からは実施可能であると考えられる。しかし、心移植患者数は肝及び腎移植患者数と比較し少数であること、欧米における TAC の心移植への承認は最近のことであり、市販後データが十分蓄積されていないことを踏まえると、現実的には実施困難であるため、国内外ともに現時点では実施する予定はない。

機構は、TAC と本薬を併用することの有効性及び安全性については、現時点では推測の域を出ない状態であるため、原則として TAC と本薬の併用は推奨できず、国内外における臨床試験の実施を可能な限り検討すべきであると考え。特に、移植医療において TAC との併用も予想される現状からは、今後、TAC と本薬を併用した際の適正な血中濃度の探索、有効性及び安全性を積極的に評価することが望ましいと考える。

③ 本薬の使用法に関する指針等について

機構は、心移植領域における薬物療法について、本薬の使用法についての指針やガイドラインを示すことを申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の使用法に関しては、これまでに海外において 2 件の報告がある。オーストリア及びドイツの心移植、心肺移植又は腎移植専門家により開催された会議では (J Heart Lung Transplant 24: 196-200 2005)、急性拒絶反応のリスクを抑えるための本薬の目標トラフ濃度範囲を 3~8ng/mL とすることを推奨し、また、本薬のトラフ濃度の測定頻度は、移植 1 ヶ月までは週 1 回、2~6 ヶ月は 2 週に 1 回、6~12 ヶ月は月 1 回、12 ヶ月以上では 2 ヶ月に 1 回としている。併用される CsA の目標トラフ濃度は、最初の 3 ヶ月が 150~175ng/mL、3~6 ヶ月目が約 135ng/mL、6 ヶ月目以降は 100ng/mL 未満とすることとしている。さらに、腎機能不全を有する患者においては、移植心の機能が安定している場合、急性拒絶反応のリスクを増大させることなく、移植後 6 ヶ月以内に CsA のトラフ濃度を 80~100ng/mL まで減量することが可能であるとしている。

一方、カナダ、ドイツ及び米国の心移植専門家からなる専門家委員会では (Transplantation Proc 37: 4145-4149, 2005)、急性拒絶反応の発現率を低下させるために本薬のトラフ濃度を 3~8ng/mL とし、さらに推奨トラフ濃度に達してから CsA の減量を行うよう推奨している。ドイツにおける臨床使用経験から、移植後 3 ヶ月間の CsA トラフ濃度を 175~200ng/mL とし、それ以降は 100ng/mL を目標とするよう設定しており、有効性低下のリスクを増大させることなく腎機能を維持することができるとしている。

申請者が提示した海外の医学専門家会議を踏まえた使用方法において、本薬のトラフ濃度は、B253、A2306 及び A2307 試験成績をもとに推奨用量が設定されている。機構は、CsA の用量調節については、腎毒性の関係から減量が推奨されているものの、申請者が実施した臨床試験成績のほかには情報が少なく、いずれの論文でも至適なトラフ濃度としての言及ではなく暫定的な提案という形での記載となっていることから、今後の情報の蓄積により、推奨される調節方法が変更される可能性があると考え。したがって、製造販売後には国内外の情報を積極的に収集することにより本薬及び CsA の用量調節について常に情報を更新し、医療現場に速やかに情報提供を行う必要があると考える。

(2) 有効性について

① 心移植における拒絶反応の抑制に対する有効性について

本申請の主要な試験である B253 試験の主要評価項目は移植後 6 ヶ月目の「効果不十分」(死亡または追跡調査不能、移植心廃絶、生検で確認された ISHLT (The International Society for Heart and Lung Transplantation) グレード 3A 以上の急性拒絶反応または血行動態異常を伴う

急性拒絶反応の臨床的疑い) の発現率と設定された。臓器移植においては、移植されたドナー臓器が生着し、機能を保持することが重要であり、急性拒絶反応を発症して、移植片の廃絶に至った場合には、心移植では心機能の停止を意味し、再移植は国内においてはほとんど望めない状態であることから患者の生命に直結する重大な事象である。したがって、生検による急性拒絶反応及び血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑いを含め、「効果不十分」の発現率を主要評価項目とし有効性評価を行ったことは妥当であると考えられる。

評価期間に関しては、急性拒絶反応の多くは移植後 3 ヶ月以内に出現することから、6 ヶ月時点における「効果不十分」を評価することは、急性拒絶反応に対する有効性を評価する上で適切であると機構は判断した。

6 ヶ月時点における「効果不十分」の発現率は、本薬群はいずれの用量においても AZA 群との有意差が認められ、本薬の急性拒絶反応に対する抑制効果は示されたものと機構は判断した。

なお、追跡調査不能の症例は、6 ヶ月目で AZA 群に 1 例、24 ヶ月後で AZA 群に 2 例認められるのみであり、結果に大きく影響は及ぼさなかった。

なお、現在、国内及び欧米において心移植には核酸代謝拮抗剤として MMF が汎用されているが (J Heart Lung Transplant 24: 945-982, 2005)、B253 試験試験開始時点では MMF は心移植に対する効能を有しておらず、心移植において MMF と AZA を比較した公表論文においても MMF が有意に優れるとの成績はないことから、機構は心移植における拒絶反応の抑制作用に対する本薬の有効性は認められると考え、効能・効果を「心移植における拒絶反応の抑制」とすることは妥当と判断した。

＜各評価項目要約 (B253 試験及び B253E1 試験) (ITT) (申請者資料より改変) ＞

	1.5mg/日群 (N=209)	3mg/日群 (N=211)	AZA 群 (N=214)	p 値(pairwise Z-test)		
				1.5mg/日群 vs. AZA 群	3mg/日群 vs. AZA 群	1.5mg/日群 vs. 3mg/日群
効果不十分(6 ヶ月)	76 (36.4%)	57(27.0%)	100(46.7%)	0.003	<0.001	0.037
生検で確認された ISHLT グレード 3A 以上の急性拒絶反応	58(27.8%)	40(19.0%)	89(41.6%)	0.003	<0.001	0.032
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.	n.s.	n.s.
移植心廃絶	4(1.9%)	8(3.8%)	6(2.8%)	n.s.	n.s.	n.s.
死亡	13(6.2%)	14(6.6%)	12(5.6%)	n.s.	n.s.	n.s.
追跡調査不能	0	0	1(0.5%)	n.s.	n.s.	n.s.
効果不十分(48 ヶ月)	106(50.7%)	83(39.3%)	130(60.7%)	0.037	<0.001	0.018
生検で確認された ISHLT グレード 3A 以上の急性拒絶反応	75(35.9%)	51(24.2%)	105(49.1%)	0.006	<0.001	0.008
血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い	24(11.5%)	20(9.5%)	30(14.0%)	n.s.	n.s.	n.s.
移植心廃絶	15(7.2%)	18(8.5%)	16(7.5%)	n.s.	n.s.	n.s.
死亡	32(15.3%)	34(16.1%)	30(14.0%)	n.s.	n.s.	n.s.
追跡調査不能	0	0	2(0.9%)	n.s.	n.s.	n.s.

n.s.: not significant

② 冠動脈内膜肥厚に対する有効性について

①で述べたように、B253 試験は移植後 6 ヶ月目の「効果不十分」の発現を AZA と比較して評価した試験であるが、申請者は本薬について、類薬の情報及び本薬の薬理作用から、心移植後の

慢性拒絶反応の一因とされる移植心の冠動脈内膜肥厚病変（CAV）を抑制する可能性があるとして、副次評価項目として「ベースラインから移植 12 ヶ月後の平均最大内膜厚の変化幅」及び「ベースラインから移植 1 年後にかけての 0.5mm を超える最大内膜肥厚の変化」が設定されている。機構は、CAV に対する本薬の有効性及び長期予後への影響について、以下のとおり検討を行った。

i) CAV の指標としての最大内膜肥厚変化量について

機構は、CAV の指標として「ベースラインから移植 1 年後にかけての 0.5mm を超える最大内膜肥厚の変化」を基準に設定したことの妥当性について、最大内膜肥厚とリスクとの関係から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。複数の早期試験において、移植後の内膜肥厚と血管造影上での移植心の冠動脈疾患及び死亡の発現との関連性が確認されている（*Hear Lung Transplant* 14: S207-S211, 1995; *Circulation* 92: 3445-3452, 1995; *Curr Opin Cardiol* 14: 140-150, 1999）。また、移植 1 年後の最大内膜肥厚が 0.5mm 以上の患者と、0.5mm 以下の患者を比較したとき、5 年後の死亡又は移植片廃絶と関連することが示され（0.5mm 以上増加した患者 vs. 0.5mm 以下の患者：21% vs. 6%、 $p=0.007$ 、log-rank 検定）、致死的ではない心臓に関連する主要な有害事象（心筋梗塞、うっ血性心不全、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術、植込み型除細動器植込み、脳血管障害、末梢血管障害と定義）、移植片廃絶又は死亡の複合評価項目の発現率は、最大内膜肥厚が 0.5mm 以上の患者で 46%であったが、0.5mm 以下の患者では 17%であった（ $p=0.004$ 、log-rank 検定）（*J Am Coll Cardiol* 45: 1532-1537, 2005）。

以上のことから、心移植領域では死亡や重大な心臓の有害事象（以下、MACE: Major Adverse Cardiac Events）の発現は、移植 12 ヶ月後までの最大内膜肥厚の変化量と関連があり、移植 12 ヶ月後までの最大内膜肥厚の変化量 0.5mm が、長期における心臓機能及び生存への予測因子になると考えられる。

機構は、CAV が MACE に関連があるとする回答については了承するが、最近 5 年間の成人における移植 1~3 年後の死因は CAV が最も多いものの、移植 3 年以後は悪性腫瘍が死因の最も多くを占める（*J Heart Lung Transplant* 24: 945-955, 2005）ことを考慮すると、CAV のみが移植後長期生存に及ぼす因子とはできないものとする。以上を踏まえると、CAV について評価する意義はあるものとする。CAV の抑制効果が長期生存にどの程度寄与するのかは今後明確にすべきであり、現時点では、本薬の有効性はあくまでも移植片が生着するための免疫抑制が第一義であると、機構は考える。

ii) B253 試験における CAV の発現抑制と長期生存率について

B253 試験において、本薬投与群の 12 ヶ月後の CAV（最大内膜厚の増加幅が 0.5mm 以上）の発現頻度は AZA 投与群に比して低いにもかかわらず、生存率については、1、2 及び 4 年でそれぞれ本薬 1.5mg/日群では 91.4%、90.0%及び 84.7%、本薬 3mg/日群では 88.6%、86.3%及び 83.9%、並びに AZA 投与群では 92.1%、88.8%及び 86.0%となっており、いずれもほぼ同様の数値を示している。このように、提出された試験成績からは、AZA 群に比べて本薬群において生存率の改善は確認できないことから、機構は、本薬の CAV 抑制作用により、実際に患者の生存率がどの程度改善すると見込まれるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。文献報告されている CAV と長期生存率との相関性は CAV と移植 5 年後の生存率に関するものであるのに対し、B253 試験は 24 ヶ月間の追跡調査を行う試験として実施された。長期生存率に対する 12 ヶ月後の CAV 発現率の低下の影響を証明するには、本試験の評価期間はあまりに短すぎると考えられる。また、移植後 1 年における血管病変の有無で解析した場合、移植片廃絶及び死亡の発現率は移植後 3~4 年目から有意差が見られると考える (J Am Coll Cardiol 45:1532-1537, 2005)。以上のことから、B253 試験における追跡調査は、CAV の発現抑制による長期予後に対する有益性を明確にするには短期間であると考えられる。

機構は、B253 試験及び B253E1 試験を通じて現在までに投与後 48 ヶ月間の成績が得られており、評価期間が短すぎるとの説明は理解し難く、投与後 48 ヶ月間の生存率に AZA 群と本薬群は差が認められていない (1.5mg/日群 : 84.7%、3mg/日群 : 83.9%及び AZA 群 : 86.0%) ことから、現時点では CAV を抑制することの長期生存率に対する寄与は本試験結果から明確ではないと考える。また、B253 試験において血管内超音波法 (以下、IVUS : Intra Vascular Ultrasound Sonography) による平均最大内膜厚の評価が行われたのは総投与例数 634 例中 211 例に留まり (投与前のベースライン値は治験実施施設においてプロトコルに準じた IVUS の実施が可能であった 450 例について測定され、このうち、投与 12 ヶ月後の評価が行われ、かつベースラインと投与 12 ヶ月との画像が共に評価可能であった症例のみが評価対象とされた)、投与症例の約 1/3 が評価対象とされたのみである。したがって、血管内膜肥厚を評価した成績については、対象集団の結果が反映されたものではない可能性があることに注意すべきであり、B253 試験において本薬による血管内膜肥厚の抑制効果が認められたと強く主張するだけの根拠としては脆弱であると言わざるを得ない。

<「効果不十分」発現状況 (B253 試験(12 ヶ月、24 ヶ月)及び B253E1 試験 (ITT) >

	1.5mg/日群 (N=209)	3mg/日群 (N=211)	AZA 群 (N=214)	p 値(pairwise Z-test)		
				1.5mg/日群 vs. AZA 群	3mg/日群 vs. AZA 群	1.5mg/日群 vs. 3mg/日群
効果不十分(12 ヶ月時点)	87(41.6%)	68(32.2%)	113(52.8%)	0.02	<0.001	0.045
生検で確認された ISHLT グレード 3A 以上の急性拒 絶反応	64(30.6%)	45(21.3%)	98(45.8%)	0.001	<0.001	0.029
血行動態異常を伴う急性拒 絶反応の臨床的疑い	17(8.1%)	14(6.6%)	23(10.7%)	n.s.	n.s.	n.s.
移植片廃絶	7(3.3%)	11(5.2%)	10(4.7%)	n.s.	n.s.	n.s.
死亡	18(8.6%)	24(11.4%)	17(7.9%)	n.s.	n.s.	n.s.
追跡調査不能	0	0	2(0.9%)	n.s.	n.s.	n.s.
効果不十分(day351-810)	11(5.8%)	10(5.3%)	12(6.2%)	N/A	N/A	N/A
生検で確認された ISHLT グレード 3A 以上の急性拒 絶反応	10(5.2%)	3(1.6%)	7(3.6%)	N/A	N/A	N/A
血行動態異常を伴う急性拒 絶反応の臨床的疑い	1(0.5%)	3(1.6%)	4(2.1%)	N/A	N/A	N/A
移植片廃絶	1(0.5%)	3(1.6%)	2(1.0%)	N/A	N/A	N/A
死亡	1(0.5%)	6(3.2%)	4(2.1%)	N/A	N/A	N/A
効果不十分(day811-1530)	(N=148)	(N=136)	(N=139)	N/A	N/A	N/A
	8(5.4%)	5(3.7%)	7(5.0%)			
生検で確認された ISHLT グレード 3A 以上の急性拒	1(0.7%)	2(1.5%)	2(1.4%)	N/A	N/A	N/A

絶反応						
血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い	2(1.4%)	2(1.5%)	1(0.7%)	N/A	N/A	N/A
移植心廃絶	3(2.0%)	2(1.5%)	2(1.4%)	N/A	N/A	N/A
死亡	5(3.4%)	2(1.5%)	4(2.9%)	N/A	N/A	N/A

n.s.: not significant、N/A : not applicable

また、MACE に関する B253E1 試験での 48 ヶ月後の補足的解析では、1.5mg/日群、3mg/日群及び AZA 群について、全 MACE の発現率はそれぞれ 23.4%、22.7%及び 26.2%、移植心関連 MACE の発現率はそれぞれ 14.8%、18.0%及び 20.6%と差は認められていない。

<MACE 発現状況 (B253E1 試験、安全性解析対象) (申請者資料より) >

	1.5mg/日群 (N=209)	3mg/日群 (N=211)	AZA 群 (N=214)
Total MACE	49(23.4%)	48(22.7%)	56(26.2%)
Graft related	31(14.8%)	38(18.0%)	44(20.6%)
Non-graft related	22(10.5%)	12(5.7%)	16(7.5%)
Non-fatal MACE	44(21.1%)	41(19.4%)	52(24.3%)
Graft related	27(12.9%)	33(15.6%)	40(18.7%)
Non-graft related	20(9.6%)	10(4.7%)	16(7.5%)
Fatal MACE	7(3.3%)	9(4.3%)	10(4.7%)
Graft related	5(2.4%)	6(2.8%)	9(4.2%)
Non-graft related	2(1.0%)	3(1.4%)	1(0.5%)

さらに、移植 3 ヶ月時点における冠血管内膜肥厚 (>0.5mm) の有無別に、その後の MACE 発現状況を確認したところ、本薬群では AZA 群に対していずれの cohort でも発現率は低くなっているが、CAV 評価対象症例のみを対象とした評価であり投与対象患者全体の結果が反映されたものではないことから、やはり長期の MACE 発現に関しても明確な有効性が示されているとは言い難い。

<48 ヶ月時点における 3 ヶ月以後の MACE 発現状況 (B253E1 試験、安全性解析対象) (申請者資料より改変) >

	MACE in CAV cohort	MACE in CAV-free cohort	MACE in total population	Total MACE events
AZA	5/38(13.2%)	4/34(11.8%)	9/72(12.5%)	14
本薬合計	3/46(6.5%)	7/93(7.5%)	10/139(7.2%)	11
1.5mg/日	1/25(4.0%)	4/45(8.9%)	5/70(7.1%)	5
3mg/日	2/21(9.5%)	3/48(6.3%)	5/69(7.3%)	6

また、「(1) 本薬の位置付けについて ① 心移植における免疫抑制剤の組み合わせについて」の項で述べたように、慢性拒絶反応との関連が示唆されている CMV 感染症の発現率抑制効果について、機構は提出された資料からは本薬群での抑制効果について判断できないと考えている。

以上の結果を勘案すると、提出された資料からは、本薬投与により移植後 1 年における CAV の抑制作用はみられるものの、長期的な生存に対する本薬の有効性は明確に示されていないものとする。しかしながら、CAV と長期生存の関連を示唆する公表論文も散見されることから

(Curr Atheroscler Rep 8: 119-130, 2006)、製造販売後には長期投与における臨床的有効性について調査し、生存及び長期の MACE 発現に対する本薬の有効性を検討することが望ましいと考える。

iii) 本邦における CAV 発現抑制による生存率の改善の可能性について

申請者は、1997～2000 年までの 3 年間に心移植を受けた世界中の患者の平均生存率は移植 1 年後 79.4%、3 年後 71.9%、5 年後 65.2%、10 年後 45.8%であり (Transplant communication website (<http://www.medi-net.or.jp/tcnet/DATA/data.html>) 2005 年 4 月 20 日調査)、5 年後から生存率が急激に低くなる傾向があるとしている。これに対し、1984～2000 年までに海外で心移植を受けた日本人患者の生存率については 80% (44/55) (2000 年 10 月 16 日時点の調査) と説明しており、日本人の心移植後平均生存率は世界全体と比較して良好な成績を示していると考えられることから、機構は、申請者の主張するように本薬の CAV 抑制効果が長期生存に寄与するとした場合に、本邦ではどの程度の長期生存への寄与が考えられるのか、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本における心移植成績は、海外移植、国内移植のいずれにおいても外国で収集された一般的な成績よりも優れている。このような成績の相違を詳細に分析した報告はないものの、本邦の医療機関における良質なサポータティブケアが影響している可能性があると考えられる。しかしながら、2005 年 10 月までに海外移植及び国内移植をあわせ 130 例の日本人患者が心移植を受けている中で、21 例の患者が死亡し、そのうち 7 例は移植心冠動脈疾患が死因となっている。また、移植心冠動脈疾患を合併する心移植患者を対象とした標準免疫抑制療法とシロリムス、カルシニューリン阻害剤及びステロイドの免疫抑制療法比較検討する目的のランダム化比較試験において、観察期間中、シロリムス投与群で無効例 (死亡例、急性心不全発症例、血管形成術若しくは冠動脈バイパス術施行例又はカテーテル法のスコアが 25%増加した例) の発現が有意に少ないと報告されている (Circulation 108: 48-53, 2003)。非臨床試験では本薬の血管平滑筋細胞の増殖阻害効果が示されており、B253 試験では本薬が CAV の発現及び進行を阻害することが証明されている。したがって、シロリムスと同様、本薬も CAV 発現患者に対しその進展を抑制し、長期生存率の改善に寄与するものと考えられる。

機構は、B253 及び B253E1 試験の 48 ヶ月後の生存率に本薬群と AZA 群で差が認められないこと、本邦では現在でも世界の心移植後の平均生存率と比較して高い長期生存率が得られていると考えられることから、本邦における本薬の長期生存率改善への寄与については不明であると考えられる。本邦での現在までの死因の約 30%は移植心冠動脈疾患関連であり、本薬の併用による免疫抑制療法では血管内膜肥厚の抑制が期待されると仮定した場合、長期生存率に寄与する可能性はあると考えられるものの、提出された資料からは判断できず、今後引き続き情報収集する必要があるものと考えられる。

iv) 冠血管障害と CAV の発現リスクについて

日本人ドナーによる移植を想定した場合、日本人では冠血管障害の罹患率が相対的に低いことを考慮すると、長期予後に対する CAV 抑制の寄与率は、本邦においても欧米と同程度と考えられるかについて、機構は、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CAV と心移植患者以外で見られる冠血管障害では、その病態生理が異なる。一般に CAV の発症には同種反応性 T 細胞と液性免疫の関与、ドナー年齢、阻血と再還流による傷害、高脂質血症及び移植に特徴的な CMV 感染症等がそのリスクとして考えられており、これらの複合要因が内膜の肥厚と平滑筋の増殖を引き起こし、移植心冠動脈の内膜がびまん性に肥厚し内腔狭窄をきたす。一方、急性冠症候群ではコレステロールの蓄積と血管壁における細胞成分の病的反応がプラーク（粥状腫）形成に関与し、プラーク及び血栓形成に特徴付けられる巣状（Focal）の内腔狭窄を特徴としている。このように CAV と急性冠症候群では、それぞれの成因、形態学的特徴が異なることから、日本人における急性冠症候群の発生頻度が欧米人に比べ低いとしても、日本人ドナー心における CAV の発症が日本人の急性冠症候群と同様に低いと推定することは困難である。海外では心移植患者の最大 50%が術後 5 年以内に CAV を発症するとされており、日本人ドナーからの日本人心移植における CAV 発症のリスクについては、患者数が少数であり不明であるものの、現時点では日本人ドナー心を移植された日本人心移植患者において、欧米人心移植患者と同様に CAV を発症する可能性を否定することはできない。

機構は、回答を了承した。

(3) 用法・用量について

① 開始用量の妥当性について

機構は、B253 試験では、1.5 mg/日群と比べ 3mg/日群において、拒絶反応抑制作用及び本薬の特徴とされる血管内膜肥厚抑制効果に関する良好な成績が示されていることを踏まえ、開始用量として 1.5 mg/日が妥当であると判断した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。B253 試験において、本薬のいずれの投与群も AZA 群に比し、「効果不十分」（生検で確認された ISHLT 分類グレード 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、追跡不能の発現率）、ISHLT 分類グレード 3 以上の生検で確認された急性拒絶反応、ベースラインから 12 ヶ月までの平均最大内膜厚の変化、同種移植片血管病変（ベースラインと比し 0.5mm 以上の最大内膜厚の肥厚）の発現率において有意に優れた成績が得られている。本薬 3mg/日群は、1.5mg/日群に比し、「効果不十分」及び生検で確認された ISHLT 分類グレード 3A 以上の急性拒絶反応において有意に優り、平均最大内膜厚の変化、同種移植片血管病変の発現率についても、有意ではないものの 3mg/日群が優っていた。一方、安全性の観点からは本薬 3mg/日群よりも 1.5mg/日群が優り、有害事象による本薬の投与中止例も 1.5mg/日群において少ない成績が得られており、リスク・ベネフィットバランスを考慮した場合、開始用量として 1.5 mg/日が妥当であると考えた。

機構は、既存治療薬である AZA を基準として考えた場合、B253 試験では 24 ヶ月後の本薬 3mg/日群において副作用の発現率が AZA 群よりも有意に高い（3mg/日群 73.0% 〈154/211 例〉、AZA 群 63.1% 〈135/214 例〉）こと、重篤な有害事象は本薬 3mg/日群で最も高い（1.5mg/日群 71.8% 〈150/209 例〉、3mg/日群 76.8% 〈162/211 例〉及び AZA 群 65.4% 〈140/214 例〉）こと等から、本薬 3mg/日の投与は安全性において AZA に劣ると考える。一方、1.5mg/日群は 3mg/日群と比較し「効果不十分」の発現率が有意に高いものの、AZA 群と比較した場合、「効果不十分」の発現率は有意に低い（1.5mg/日群 45.9% 〈96/209 例〉、3mg/日群 36.0% 〈76/211 例〉及び AZA 群 57.5%

〈123/214 例〉) ことより有効性において AZA より優っている。また、投与 24 ヶ月後において、治験薬継続症例数は 1.5mg/日群と AZA 群で同程度であり (1.5mg/日群 60.8%〈127/209 例〉、3mg/日群 50.7%〈107/211 例〉) 及び AZA 群 61.2%〈131/214 例〉)、有害事象による中止は 3mg/日群で最も多く認められていた (1.5mg/日群 : 20.6%〈43/209 例〉、3mg/日群 : 27.5%〈58/211 例〉) 及び AZA 群 : 18.7%〈40/131 例〉) ことから、忍容性の面においても 1.5mg/日が AZA よりも優れていると考える。したがって、既存治療薬である AZA と比較して有効性、安全性及び忍容性が優れている用量は 1.5mg/日のみであり、固定用量においては 1.5mg/日が適していると考えられる。しかし、本薬の投与量は、B253 試験成績より、トラフ濃度によって調整することとされていることから、必ずしも固定用量での各群の有害事象発現率や治験継続率から開始用量を決定することが適切ではないと考えられ、本薬開始用量については、トラフ濃度調整との関連も考慮し、専門協議の結果を踏まえて結論したいと考える。

② 目標トラフ濃度の妥当性について

機構は、曝露-有効性 (急性拒絶反応の抑制) 関係から目標トラフ濃度として 3~8ng/mL の設定が適当であるとする理由と本薬の目標トラフ濃度で維持した場合、AZA 又は MMF による治療より優れているとする根拠、また、血管病変抑制のための閾値が 6ng/mL 以上とされていることについても説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。心移植患者を対象とした B253 試験成績において、本薬のトラフ濃度とグレード 3A 以上の生検により確認された急性拒絶反応 (以下、BPAR) 及び CAV との関係を検討した。

＜本薬の平均トラフ濃度とグレード 3 以上の BPAR 発現率及び CAV 発現率の関係＞

本薬の平均 トラフ濃度*	BPAR grade ≥ 3A (ISHLT)		移植心血管病変 (CAV) ¹	
	例数	%	例数	%
< 3ng/mL	30/68	44.1%	6/20	30.0%
≥ 3ng/mL	72/336	21.4%	40/118	33.9%
≥ 4ng/mL	56/287	19.5%	33/103	32.0%
≥ 5ng/mL	48/244	19.7%	25/87	28.7%
≥ 6ng/mL	37/194	19.1%	16/67	23.9%
≥ 7ng/mL	30/157	19.1%	11/57	19.3%
≥ 8ng/mL	20/115	17.4%	7/46	15.2%
≥ 9ng/mL	14/87	16.1%	6/39	15.4%
≥ 10ng/mL	11/67	16.4%	4/30	13.3%
本薬	111/420	26.4%	46/139	33.1%
AZA	99/214	46.3%	38/72	52.8%

* 7 日目以前から事象発現時又は 450 日目の打ち切り時までのトラフ濃度を含む平均トラフ濃度

¹ ベースラインからの 0.5mm 以上の最大内膜肥厚。

BPAR: 生検により確認された急性拒絶反応

3ng/mL を下回る本薬のトラフ濃度で認められた BPAR 発現率は、AZA 群の BPAR 発現率とほぼ同様であったが (本薬群 : 44%、AZA 群 : 46%)、本薬のトラフ濃度が 3ng/mL 以上の場合の BPAR 発現率 (21%) は AZA 群よりも有意に低く、BPAR とトラフ濃度との関係について解析した結果、最小有効トラフ濃度は 3ng/mL であることが示された。また、本薬のトラフ濃度が 8ng/mL を超え

るとBPAR発現率にそれ以上の明らかな低下は認められなかった。したがって、急性拒絶反応に対する効果からみれば、3~8ng/mLのトラフ濃度は適当と考える。CAVについてはいずれのトラフ濃度でも、本薬はAZAよりも数値的に優れており（本薬群：33%、AZA群53%）、本薬のトラフ濃度が6ng/mL以上でCAV発現率が減少し、8ng/mL以上でCAVに対する抑制作用をより示すことが示唆された。

安全性の観点では、1.5mg/日群の安全性プロファイルはAZA群の安全性プロファイルとほぼ同様であり、有害事象又は臨床検査値異常が原因で治験薬の投与を中止した患者数は3mg/日群よりも1.5mg/日群の方が少なく、安全性プロファイルは1.5mg/日群において3mg/日群より良好であった。1.5mg/日群ではほとんどの患者のトラフ濃度が8ng/mL未満であったのに対し（約85%）、3mg/日群では50%以上の患者でトラフ濃度が8ng/mL以上であったことから、トラフ値の上限を8ng/mLとした。

免疫抑制剤は一義的には急性拒絶反応を予防する必要があるとあり、CsA併用下における急性拒絶反応の予防に対する本薬の最小有効トラフ濃度は、B253試験の結果から3ng/mLであると考えられる。一方、本薬はトラフ濃度6ng/mL以上で血管病変の予防効果が現れると考えられるが、3ng/mLのトラフ濃度でもAZAに比べ血管病変を予防する作用を有することが示されている。さらに、臨床医が管理する目標トラフ濃度として6~8ng/mLは狭すぎると考えること、8ng/mLを上限として個々の患者のトラフ濃度を上昇させCAVの発現率の観点からみた本薬のベネフィットをさらに増大させるという選択肢もあることを踏まえると、トラフ濃度の目標範囲3~8ng/mLは、両評価項目（BPAR及びCAV）からみた有効性及びAZAと同様の安全性プロファイルが得られることから、有効性/安全性のバランスが良好な目標濃度であると考えられる。また、プロスペクティブにTDMを実施した時のシミュレーション結果から、患者毎に投与量を調整することにより有効性が改善することが示唆されており（5.3.5.3-1）、AZA又はMMFを用いた治療に比べ、同等以上の成績が得られる可能性があると考えられる。

機構は、血管内膜肥厚の抑制を最大限に生かすためには、本薬トラフ濃度を6ng/mL以上とすることが適切であると考えられるものの、臨床上、トラフ濃度範囲を6~8ng/mLと設定し調節することは非常に困難であることが予想され、少なくとも急性拒絶反応の抑制に対する有効性が期待できる3~8ng/mLとすべきとする申請者の主張には一定の合理性があると考えられる。しかし、1ng/mL幅でBPAR発現率について、3ng/mL未満、3~4ng/mL、4~5ng/mL、5~6ng/mLにおいて、それぞれ、44%、33%、19%及び22%となっており、下限を4ng/mLに設定することも一案と考えられる。一方、上限については、有害事象発現リスクとの関連も考慮する必要があるため詳細を申請者に照会中であり、回答をもとに専門協議の結果を踏まえて結論したいと考える。

③ TDMによるトラフ濃度調整について

機構は、臨床現場で実際にTDMを行う際に用いる測定法及び測定機器について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。医療現場におけるTDM測定の簡便さを考慮すると、より利便性の高い測定法として、蛍光偏光免疫測定法を原理とする本薬の測定用キットInnofluor[®] Certican[®] Assay systemを用いるTDM測定及び測定機器としてTDx（アボットジャパン株式会社）が考えられ、海外では既に販売されている。

機構は、酵素免疫測定法等を用いる場合は類似した構造を持つ薬剤との交差反応性が問題となる可能性があることから、本薬と併用可能性のある薬剤が共存する条件下における本薬の血液中濃度の測定について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の測定法は、非標識抗原（薬剤）と蛍光標識をした抗原が抗体に対して競合的に結合することを利用した蛍光偏光免疫測定法を用いており、本薬と類似構造を持つ薬剤を併用した場合には、交差反応性に注意して使用する必要があると考えられる。

腎移植患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（B201及びB251）において、110人の患者から得られた血液試料をInnofluor[®] Certican[®] Assay system及びLC/MS法の2つの方法を用いて測定したところ、2つの測定法に良好な相関（傾き1.00、切片-0.53、相関係数0.95）が得られた。また、心移植患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（B253）において、62人の患者から得られた血液試料についても同様な結果であった（傾き1.03、切片-0.58、相関係数0.96）。なお、B201、B251及びB253試験で本薬と併用された薬剤は、高脂血症用剤、血圧降下剤等であった。

一方、シロリムス（本邦では市販されていない）は本薬と同様のマクロライド骨格を有することから、本薬との交差反応性が懸念され、血液にシロリムス（10ng/mL）を添加して本測定キットを用いて検討した結果、74%の交差反応性を示した。したがって、シロリムス服用中の患者が本薬へ切り替え、さらに本測定キットを使用してTDMを実施した場合は、シロリムスの最終服薬後の期間と $t_{1/2}$ （62時間）及び交差反応性を考慮すべきである。

以上のことから、Innofluor[®] Certican[®] Assay systemによるTDMは、シロリムスを除き、交差反応の影響を受けずに信頼性の高い薬物濃度値を示すと考えられる。

機構は、目標トラフ濃度を3～8ng/mLとした場合の国内臨床現場における血中濃度測定時点及び用量の変更方法等の血中濃度管理について、具体的な説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の血中濃度は、消失半減期からみて投与開始4～5日後に定常状態へ達すると考えられる。したがって、移植直後から本薬を使用する場合や他剤から本薬へ切り替えた場合、トラフ濃度のモニタリング及び投与量の調節は投与開始後4～5日に開始することが望ましい。

海外腎移植第Ⅲ相試験（A2306及びA2307）においてTDMによる用量調整が行われた患者の比率の推移を集計した結果、ほとんどの患者は、移植後1ヵ月間に用量調節が行われていた。したがって、移植後1ヵ月間は各患者の状況に応じて数回のTDMを行い、血中濃度を治療濃度域に収束させることが必要であると考えられる。また、移植後1ヵ月目以降は、両臨床試験で行われたような月1回の頻度のTDMによって患者の至適用量が維持できると考える。なお、本薬の薬物動態は腎移植患者及び心移植患者間で類似していることから、腎移植患者を対象とした臨床試験において詳細に確認されたTDMに伴うトラフ濃度推移は、市販後の心移植患者に対する臨床適用時においても同様となると考えている。

用量の変更に関して、本薬の用量調整は以下の簡単な比例計算に従って行うことができると考える：

$$(\text{新用量 mg}) = (\text{現在の用量 mg}) \times (\text{目標濃度 ng/mL}) / (\text{現在の濃度 ng/mL})$$

機構は、本薬投与時には有効性及び安全性の観点から TDM は必須であり、本邦においてもまた、本薬の国内上市時点において、TDM 測定が可能となる環境を早急に整備し、製造販売後には適正なトラフ濃度を確保するための情報収集が必要であると考えます。

以上の機構の判断に関しては、専門協議を経て最終的に判断したい。

④ CsA の目標血中濃度について

心移植患者を対象とした B253 試験では、AZA 群に比べて本薬群ではクレアチニン値の上昇及びクレアチンクリアランスの低下が認められたことから（クレアチニン値の平均値のベースラインから 12 ヶ月後の変化 [1.5mg/日群：136→181 μ mol/L、3mg/日群：131→188 μ mol/L 及び AZA 群：133→147 μ mol/L]、クレアチンクリアランスの平均値のベースラインから 12 ヶ月後の変化 [1.5mg/日群：67.0→52.1mL/min、3mg/日群：70.5→51.9mL/min 及び AZA 群：67.9→65.3mL/min]）、申請者は試験実施中に薬物曝露量と腎機能との関係について補足的解析を実施している。

200 μ mol/L (2.3mg/dL) 以上のクレアチニン値の初回発生（周術後合併症の影響を除くため、30 日以内のデータは除く）を腎イベントと定義し、腎イベント発生時又は 225 日目の打ち切り時点までの本薬と CsA の幾何平均トラフ濃度を組み入れ、30 日目のクレアチニン値を共変量とする Cox 回帰による腎イベントをモデル化した解析が行われた。その結果、CsA の曝露量が腎イベントに強い影響を及ぼすことが認められたが ($p=0.0004$)、本薬の曝露量による影響は認められなかった ($p=0.275$)。30 日目のクレアチニン値は、統計学的に有意な共変量であった ($p=0.0001$)。

この解析結果より、本薬群の患者の一部に見られた腎機能障害は CsA の腎毒性増大によるものであるとの仮説が立てられ、その後本薬濃度を 3ng/mL 超に維持しながら CsA の曝露量を低下させるよう治験実施計画書が改訂され、CsA の減量により有効性を損なうことなく腎機能を回復できるかが検討された。移植の約 18 ヶ月後に計 170 例 (1.5mg/日群：58 例、3mg/日群：51 例、AZA 群：61 例) の症例が改訂試験に組み込まれた。

改訂試験のベースラインと 6 ヶ月後の両時点の測定値が得られた 1.5mg/日群 38 例、3mg/日群 27 例及び AZA 群 24 例について解析が実施され、CsA のトラフ濃度の中央値は 6 ヶ月後には 1.5mg 群/日 151→119ng/mL、3mg/日群 118→112ng/mL 及び AZA 群 180→162ng/mL に低下しており、クレアチニン値の中央値は、1.5mg/日群 167→158ng/mL、3mg/日群 186→160ng/mL 及び AZA 群 123→127ng/mL と、本薬投与患者のクレアチニン値の中央値に低下が観察された。

また、CsA のトラフ濃度の低下率と腎機能の改善について混合効果モデルを用いて検討され、CsA を 15～55%減量した患者コホートにおける急性拒絶反応の発現率は、減量を行わなかった患者に比して高くないという結果であった。

なお、同様な解析が腎移植患者を対象とした B201 及び B251 試験についても実施され、本薬が CsA の腎毒性を増強し、CsA の減量により腎機能が改善することが示されている。

機構は、B253 試験の実施計画書には CsA のトラフ濃度の範囲は 1～4 週目：250～400ng/mL、6 ヶ月目まで 200～350ng/mL、7 ヶ月目以降 100～300ng/mL と設定されていたことから、申請者に対し、本邦において本薬と併用する場合の CsA のトラフ濃度の目標値をどのように設定すべきか、見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。急性拒絶反応のリスクは移植後の経過期間が長くなるほど低下するため、腎、心、肝及び肺移植では、移植後の数ヵ月間に CsA の用量を減量するのが標準的である。本邦でも、本薬をベースとしない心移植の治療では B253 試験とほぼ同様の CsA の投与方法となっている。

B253 試験及び補足的な腎移植試験 2 試験 (B201 及び B251) において、本薬の併用により CsA の腎毒性増強が観察されたため、本薬併用時には、腎機能及び移植臓器拒絶反応の徴候をモニタリングしながら、CsA の目標範囲を、本薬をベースとしない治療で通常使用される目標範囲よりも低くすることが推奨される。

本薬の添付文書には B253 試験の各期間中に観察された CsA のトラフ濃度の 25 パーセント値付近を目標として記載しているが、これらの CsA のトラフ濃度は有効かつ安全であることが示されている。心移植において本薬を CsA と併用する場合、CsA の推奨されるトラフ濃度は本薬のトラフ値を 3ng/mL 以上に維持した上で、移植後最初の 3 ヶ月は 175ng/mL、6 ヶ月で 135ng/mL、6 ヶ月以降は 100ng/mL を下回らないこととするを推奨する。

機構は、現時点での情報は限られているため、B253 試験の解析結果を参考に、腎毒性と急性拒絶反応の徴候に注意しながら慎重に両薬剤の用量調整を行う必要があり、その旨を添付文書等で十分に注意喚起する必要があると考える。また、CsA の用量調整に関して、申請時添付文書 (案) の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に「維持期の心移植患者では、腎機能に障害がある場合やクレアチンクリアランスが 60mL/分を下回る場合には、腎機能を改善させるためにシクロスポリンの用量を減量する必要がある」と記載されていることについては、腎機能障害がある場合に限らず、すべての患者において現行の CsA の標準的なトラフ濃度より低レベルで維持する必要があると考えているのであれば、この記載は不適當であり、「本薬は併用する CsA の腎毒性を増強するため、CsA のトラフ濃度は本薬を用いない治療時よりも低濃度で維持する必要がある」旨を明記して注意喚起を行うべきと考える。

⑤ 併用する CsA の製剤について

機構は、ドイツ及びフランスの添付文書には、「シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤及びコルチコステロイドと併用する必要がある」と記載されているが、本邦での添付文書 (案) には「シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤と併用することが望ましい」とされていることから、サンディミュン[®]の併用の可否について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ネオール[®]もサンディミュン[®]も CsA 製剤であり、投与時にはクレアチニン、血圧等の臨床所見及びトラフ濃度を基に患者毎に用量を調整して用いることから、サンディミュン[®]を本薬に併用できない理由はない。しかしながら、新たに CsA を投与する場合には、より適切な製剤を用いるべきであると考えられ、① 本薬の海外における臨床試験は、すべてネオール[®]を併用していること、② ネオール[®]は旧製剤サンディミュン[®]に比べ CsA の消化管からの吸収のばらつきを抑制し、TDM の精度を向上させたもので、製剤学的な改善がなされていること、③ 国内の CsA 製剤の使用実績から、ネオール[®]の使用が一般的であり、新たに CsA を用いる場合には、ネオール[®]を用いることになること等を考慮し「シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤と併用する」旨を記載することとした。また、サンディミュン[®]使用患者に本薬を投与する場合は、現在のネオール[®]の添付文書にしたがって、サンディミュン[®]から同一

用量のネオオーラル®への切換えを行い、その上で本薬と併用することを考慮すべきと考える。サンディミュン®からネオオーラル®への切換え手順に関しては、切換え時の使用ガイドラインが作成され、その方法は既に確立している。

機構は、回答を了承した。

⑥ 小児用量について

今般、心臓移植患者を対象とした臨床試験（B253）は16～65歳を対象に実施されており、小児を対象にして試験は実施されておらず、小児については、海外の小児腎移植（1～16歳）19例を対象としたB351試験（20■■ 月～20■■年 月）において、体表面積1 m²当たり0.4mgを1日2回（12時間間隔）、また体表面積にかかわらず、1回の投与量が1.5 mgを超えないように6ヵ月投与された報告があるものの、心移植において小児に対する用法・用量の検討は実施されていない。日本人小児心臓移植患者の使用経験に関しては、2005年12月8日時点に申請者から報告された3例の渡航小児心臓移植患者について、機構は確認した。申請者は心臓移植、腎移植ともに小児に対する用法・用量、有効性及び安全性は確立されていないため、小児の安全面を最優先に考え、投与を推奨することはできないとしており、機構はこれを妥当と判断した。しかしながら、心臓移植は小児においても実施されており、本薬についてはCAVなど長期生存にかかわる利点が期待される以上、小児においても使用される可能性があり、製造販売後に小児の使用例を確認した場合には用法・用量を含むデータを集積し、速やかに臨床現場に情報提供することが必要であると機構は考える。

(4) 安全性について

① 高コレステロール血症について

機構は、臨床試験において本薬投与群では高コレステロール血症及び高脂血症の発現頻度がAZA群及びMMF群よりも高く、本薬に高コレステロール血症及び高脂血症を誘発する作用があることが懸念され、治療のためにスタチン系薬剤が併用される可能性があることから、スタチン系薬剤との相互作用について申請者に説明を求め、代謝酵素等の関係から薬物相互作用が生じる可能性は低いと、日本人における投与実績がないことから注意喚起を行うとの回答を得た（「2）臨床薬理試験成績の概要 <機構における審査の概略>（2）薬物相互作用について ③ スタチン系薬剤について」の項参照）。

機構は、本薬の投与により血管内膜肥厚が抑制されると仮定すれば、冠動脈疾患の発現頻度の低下が期待されるものの、本薬の有害事象である高コレステロール血症は心臓移植後の冠血管病変の危険因子であることから（Am J Cardiol 74: 1042-1046, 1994）、本薬を長期投与することにより、逆に心血管イベントの増加をきたすことが懸念され、スタチン系薬剤の併用は高頻度で行われると考えられる。また、スタチン系薬剤及びCsAの併用が原因と考えられる横紋筋融解症の症例も認められていることから、定期的な血清CK値の測定等について十分な注意喚起が必要であると考える。

② 本薬投与による肺臓炎について

機構は、海外の悪性腫瘍患者を対象にして実施された本薬の臨床試験において高頻度で肺臓炎の発現が認められたことが、治験薬に関する安全性情報として報告されたことから、その詳細と、現時点での対策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国のノバルティス ファーマ社より、2006年6月に、実施中の悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験2試験でCTCグレード2の肺臓炎が既存のデータと比べ高い頻度で報告されたことに関する Investigator's letter が発出された。海外では腫瘍領域における本薬に関する臨床試験が多数実施されており、2006年5月までに本薬を投与された悪性腫瘍患者は約1000例である。ラパマイシン類（シロリムス及び本薬）において、肺臓炎や肺炎は既知の副作用であり、海外添付文書には「副作用」の項に記載され、シロリムスでは投与患者の最大10%、本薬では投与患者の最大1%に肺臓炎が生じる可能性があることが示され注意喚起がされている。本邦での添付文書（案）にも「副作用」の項に肺炎、呼吸困難、肺臓炎を記載している。

しかしながら、海外において悪性腫瘍患者を対象とした2試験（CRAD001C2437及びCRAD001C2402）において、CTCグレード2の肺臓炎が既存のデータと比べ高頻度に認められている。肺障害がみられた症例の多くは、症状がほとんどみられず、また肺の画像所見も多様であり、本薬の投与継続中に症状の改善がみられた症例も認められた。しかしながら、CTCグレード2の時点で投与を中止した後に短期間（11日間）でCTCグレード3に進行した症例が1例あったことも事実であり、今後も慎重にデータの解析を行っていく必要があると考える。なお、重度（CTCグレード3）の肺臓炎は、移植領域において得られている発現率1%を超える頻度では発現していない。2006年2月27日付けでFDAに提出した報告書には、これらの症例の詳細が不明であること、CTCグレード2であること、及び本薬を投与した患者に肺臓炎が生じる可能性があることは既に治験薬概要書に記載していることから、今後新たな追加情報を入手するまで本薬の投与を継続する旨を記載している。

悪性腫瘍患者を対象とした2試験においてCTCグレード2の肺臓炎の発現率が増加した理由は現時点において明らかではないが、両試験とも肺転移を調べるために肺のCTスキャンが継続的に施行され、長期にわたり詳細な評価が可能であったこと、及びこれらの試験における本薬の曝露は概ね長期間であったことが背景的な相違点として挙げることができる。また、悪性腫瘍患者の治療における本薬の投与量は、臓器移植時に通常使用される用量よりも約6倍高いという点は、今後原因を追究していく上で重要であると推測される。

なお、移植に関する市販後の肺臓炎の自発報告件数は、84.4件/100,000患者/年であり極めて低い（Investigator's letter “Letter to Oncology study investigators and health authorities, 2June2006”）。

2006年6月に発出された Investigator's letter は、海外における臨床試験2試験でCTCグレード2の肺臓炎が既存のデータと比べ高い頻度で報告されたことを治験責任医師に知らせることを目的としているが、併せてこのような有害事象が生じた場合の処置・対応方法も記載している。さらに、肺臓炎の発生頻度及びその特性等について調査するため、腫瘍領域で実施中の臨床試験については胸部画像検査を定期的に行う方針とし、肺臓炎を発現した患者については適切な治療を行うなどの管理体制を取る予定である。

なお、国内では移植領域の国内第I相試験では本事象は報告されていないものの、腫瘍領域の進行固形癌患者を対象にした第I相試験（CRAD001C1101）で、8例中1例（本薬5mg/日投与）に間質性肺炎が認められている。

機構は、肺臓炎を呈した症例について、主な患者背景（性別、前治療、呼吸器疾患既往歴、累積投与量など）を解析し、肺障害を来す危険因子について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在までに本薬の悪性腫瘍領域での試験でみられた 10 例の重度の肺臓炎症例の情報を入力している。この 10 例の患者は、進行性乳癌 4 例、血液悪性腫瘍 2 例、黒色腫 1 例、結腸癌 2 例、及び神経膠芽細胞腫 1 例と、種々の腫瘍を有していた。男女の内訳は男性 2 例、女性 7 例（不明 1 名）であり、年齢の範囲は 50～77 歳（不明 1 名）であった。試験開始前の治療は様々で、原疾患に特徴的なものであり、併用薬についても症例によって様々であった。また、肺障害の既往歴に関する情報はほとんど得られなかった。肺臓炎が発症するまでの治療期間は 32～約 150 日間と幅があった。本薬用量は 5mg/日（2 例）、10mg/日（5 例）、30mg/週（1 例）及び 70mg/週（1 例）であり、累積投与量の推定値は 250～2100mg であった。転帰に関する情報が得られている 9 例では、本薬の投与中断後に回復または回復途中と報告されている。

機構は、肺臓炎を発症する患者背景の解析が、投与量、投与期間、既存の肺疾患の有無等の因子を含め不十分であること、投与中止に加えてステロイド剤の投与を必要としている例も存在すること、日本人では投与経験が少なく、海外と同様の安全性プロファイルであるのか不明であること、ラパマイシン類の class effect である可能性もあることなどから、本薬で認められる肺臓炎は比較的軽度で投与中止により回復が得られやすく発症率も低いとする申請者の説明は不適切であると考え。既知の副作用として報告されているものの、B253 試験においても間質性肺疾患に関連する有害事象が本薬 3mg 群に 4 例（肺線維症 2 例、肺肉芽腫 NOS 2 例）報告されていることから、臨床現場に十分注意喚起する必要があると考える。また、早急に背景因子を解析し、共通の危険因子が見い出されないか確認することが重要であると考え。

③ 移植後リンパ球増殖性疾患及び二次性発癌について

機構は、本薬使用時の移植後リンパ球増殖性疾患（以下、PTLD：Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder）の予防可能性について、公表論文、学会報告を含め説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は活性化 T 細胞や悪性腫瘍細胞の増殖の制御に関与している細胞内プロテイン・キナーゼ mTOR を、細胞レベル及び分子レベルにおいて選択的に阻害することにより細胞の増殖抑制作用を示すことから、臓器移植や自己免疫性疾患における免疫抑制剤のみならず、抗癌剤としての治療応用が期待されている。

本薬の抗癌剤としての開発に関しては、*in vitro* の系で様々な原発悪性腫瘍（肺癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、悪性黒色腫等）を起源とする各種ヒト腫瘍細胞株に対する増殖抑制が示されており、*in vivo* の系でも、様々な異種移植マウスモデル（膵臓癌、結腸癌、類上皮細胞腫、肺癌、悪性黒色腫等）及び 2 種類の同種同系腫瘍移植モデル（ラット膵臓癌、マウス悪性黒色腫同所移植モデル）において、腫瘍増殖を抑制することが示されている。

本薬の PTLD の予防に関する研究として、ヒト Epstein-barr virus（以下、EBV）に感染した B リンパ細胞の増殖抑制効果が示されている（Proc Natl Acad Sci 97: 4285-4290, 2000）。EBV に感染した 6 種類の PTLD 様のリンパ芽球様 B 細胞を用いた *in vitro* の試験系では、本薬 1nM

は PTLD 様 B 細胞における細胞周期の進展を初期相 (G₀/G₁) において阻害し、細胞増殖を 60～95%の範囲で抑制した。また、*in vivo* の試験系では、ヒト EBV に感染した PTLD 様の B 細胞 10⁷ 個を SCID マウスに皮下投与で異種移植し、腫瘍の直径が 5mm に達した時点で、ラット腎移植及び心移植モデルにおいて本薬単独投与における免疫抑制作用を示す最小有効量であり、かつ耐用量である本薬 5mg/kg/日を投与した結果、腫瘍増殖の抑制がみられた。また、*in vivo* の系において腫瘍増殖の予防効果を検討する目的で、腫瘍細胞の移植 3 日前より本薬 5mg/kg/日の投与を開始した結果、すべての系で腫瘍増殖の予防効果が認められた。

免疫抑制療法における EBV 再活性化と PTLD 発症は、移植医療における 1 つの障壁となっており、PTLD を発症した場合には、免疫抑制剤の減量あるいは中止が第一選択である。本薬が単独で拒絶反応を抑制する用量で PTLD の治療及び予防に効果を有することが上記非臨床試験結果より示されたことから、移植後 PTLD の発症に対する新たな展開が期待できる。以上より、本薬は細胞増殖抑制作用により、臓器移植後拒絶反応の抑制作用及び腫瘍細胞の増殖抑制作用を示すと考えられ、PTLD の発症に対し抑制的に働く可能性が考えられる。

機構は、PTLD のみならず、免疫抑制剤の長期使用による悪性腫瘍の発生が懸念されているため、本薬に腫瘍増殖抑制効果が認められれば非常に有益な薬剤となる可能性があると考え。しかしながら、臨床における証明は未だなされていないことから、今後長期投与時の成績から、本薬の PTLD 抑制効果について検討する必要があると考える。

一方で、本薬による悪性腫瘍の増悪の可能性は否定されておらず、心移植後 48 ヶ月時点 (B253E1 試験) での悪性腫瘍発現割合は各群で同様 (本薬群 : 11% 及び AZA 群 : 12%) であったことから、機構は、本薬を併用した免疫抑制療法時の悪性腫瘍の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。免疫抑制療法を受けている患者では悪性腫瘍の発現率が上昇することが一般に知られている。本薬の心移植及び腎移植を対象とした B253、B201 及び B251 試験では悪性腫瘍の発現に関して対照群との間に明確な差は認められていない。また、海外の最新の PSUR でも悪性腫瘍の発現率上昇は示唆されていない。さらに Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) /United Network Organ Sharing (UNOS) に登録された 33,249 例の腎移植患者を、シロリムス/本薬単独 (第 I 群)、シロリムス/本薬+CsA/TAC (第 II 群)、CsA/TAC 単独 (第 III 群) に分け、移植後悪性腫瘍を解析した公表論文では、悪性腫瘍の発現率は第 I 群、第 II 群及び第 III 群でそれぞれ、0.60%、0.60% 及び 1.81% (I 群 vs. III 群 : p=0.041、II 群 vs. III 群 : p<0.0001) であり、初発の皮膚癌以外の固形癌 (ただし悪性黒色腫、カポジ肉腫は含める) の発現率は、それぞれ 0%、0.47% 及び 1.00% (I 群 vs. III 群 : p=0.011、II 群 vs. III 群 : p=0.0125) であった (Transplantation 80: 883-889, 2005)。

機構は、本薬の悪性腫瘍抑制効果は上記公表論文の他、症例報告等が散見されるものの、本試験では AZA 及び MMF と同様の腫瘍発現率を示しており、明確ではないと考える。したがって、過度の期待を抱かせることのないよう留意する必要があるとあり、適正な情報提供を行うべきと考える。また、本薬による腫瘍発現率の上昇は認められないものの、最も多く認められた癌腫は皮膚癌であったことから、AZA 及び MMF と発現割合に大きな相違はないが、他の免疫抑制剤と同様に注意深く観察することが必要と考える。

＜悪性腫瘍発現割合（安全性解析対象）＞

B253E1 試験 (48 ヶ月)	1.5mg/日群 (N=209)	3mg/日群 (N=211)	AZA 群 (N=214)	p 値(Fisher's exact test)		
				1.5mg/日群 vs. AZA 群	3mg/日群 vs. AZA 群	1.5mg/日群 vs. 3mg/日群
二次性悪性腫瘍	22 (10.5%)	23(10.9%)	26(12.1%)	0.647	0.762	1.000
PTLD	3(1.4%)	4(1.9%)	3(1.4%)	—	—	—
皮膚癌	13(6.2%)	13(6.2%)	12(5.6%)	—	—	—
その他	9(4.3%)	8(3.7%)	12(6.6%)	—	—	—
B201 試験 (36 ヶ月)	1.5mg/日群 (N=194)	3mg/日群 (N=198)	MMF 群 (N=196)	p 値(Fisher's exact test)		
				1.5mg/日群 vs. MMF 群	3mg/日群 vs. MMF 群	1.5mg/日群 vs. 3mg/日群
二次性悪性腫瘍	10 (5.2%)	9(4.5%)	9(4.6%)	0.124	1.000	0.121
PTLD	4(2.1%)	0	0	—	—	—
皮膚癌	2(1.0%)	4(2.0%)	3(1.5%)	—	—	—
その他	4(2.1%)	5(2.5%)	6(3.1%)	—	—	—
B251 試験 (36 ヶ月)	1.5mg/日群 (N=193)	3mg/日群 (N=211)	MMF 群 (N=214)	p 値(Fisher's exact test)		
				1.5mg/日群 vs. MMF 群	3mg/日群 vs. MMF 群	1.5mg/日群 vs. 3mg/日群
二次性悪性腫瘍	9 (4.7%)	10(5.2%)	12(6.1%)	0.118	0.255	1.000
PTLD	2(1.0%)	2(1.0%)	0	—	—	—
皮膚癌	5(2.6%)	4(2.1%)	5(2.5%)	—	—	—
その他	2(1.0%)	3(1.5%)	7(3.6%)	—	—	—

④ 日和見感染について

本薬は免疫抑制剤であり、B253 試験において感染症が以下のように報告されている。

24 ヶ月後の解析における敗血症の発現率は、AZA 群 (2%) よりも 1.5mg/日群 (9%) 及び 3mg/日群 (8%) の方が有意に高かったが、致命的な敗血症に関連する事象の発現例数はいずれの投与群も差は見られなかった (治療中又は治験薬の投与中止後 7 日以内では、1.5mg/日群及び 3mg/日群各 4 例及び AZA 群 2 例、治験薬の投与中止後 8 日目以降では、1.5mg/日群 4 例、3mg/日群 2 例、AZA 群 4 例)。日和見感染 (ニューモシスティス肺炎 (以下、PCP : Pneumocystis Carinii Pneumonia) 及び CMV 感染症並びに敗血症を除く) の発現率は、1.5mg/日群 (14%) 及び 3mg/日群 (16%) よりも AZA 群 (20%) の方が高かったが、これらの差は有意ではなく、致命的な日和見感染の発現例数は、いずれの投与群も同様であった (治療中又は治験薬の投与中止後 7 日以内では、3mg/日群 4 例及び AZA 群 1 例。治験薬の投与中止後 8 日目以降では、1.5mg/日群 1 例、3mg/日群 5 例及び AZA 群 3 例)。また、申請者は、本薬の曝露量と細菌感染及び敗血症の発症との関係について解析した結果から、心移植患者では本薬の曝露量が高くなっても、細菌感染及び敗血症は増加しないことが示されたと説明している。

また、腎移植患者を対象とした B201 及び B251 試験 (36 ヶ月後の解析) では、治療中又は治験薬の投与中止後 7 日以内に報告された致命的及び致命的ではない敗血症の発現率に有意な群間差は認められなかったが、両試験とも敗血症の症例数は MMF 群よりも本薬群の方がわずかに多かった (1.5mg/日群、3mg/日群及び MMF 群における敗血症の発現率 (治療中又は治験薬の投与中止後 7 日以内) は、B251 試験がそれぞれ 8%、7%及び 6%、B201 試験が 7%、8%及び 5%)。致命的な敗血症はまれであり、発現例数はいずれの投与群も同様であった。

機構は、B253 試験では、PCP 及び CMV について感染に対する予防投与が行われていたこと、類薬であるシロリムスの米国における添付文書には、PCP 及び CMV 感染に対する予防投与が推奨されていることから、本邦における予防投与の必要性について申請者に説明を求めたところ、本剤を含めた免疫抑制療法を受けている患者に対してもこれら感染症の予防について考慮すべきである、と回答した。腎移植の試験成績も含め、提出された試験成績からは本薬により対照薬と比較して特に感染症のリスクが高まるような傾向は認められていないが、本薬は T 細胞の活性を抑制することから感染症に対する注意は必要であり、予防投与の必要性、開始のタイミング及び添付文書への記載も含め、専門協議を踏まえて市販後の対策について検討したいと考える。

⑤ 肝臓に対する安全性について

類薬であるシロリムスで致命的な肝毒性が認められていることから、申請者は、本薬の肝毒性について検討しており、B253 試験（24 ヶ月後のデータ）並びに腎移植試験である B201 試験及び B251（投与 36 ヶ月後のデータ）における血清 ALT、AST、ALP 及びビリルビンの著明な高値（正常上限値の 3 倍以上と定義。総ビリルビン高値について 34.2 μ mol/L 以上と定義）の発現率は、全体的には対照群と同様であったが、B253 試験についてみると、エベロリムス 3mg 群で肝酵素増加の発現率が一般に高く、ALT については AZA 群との差は統計学的に有意であった。

機構は、B253 試験において 3mg/日群で有意に ALT 異常高値の発現率が高いことから、シロリムスと同様に本薬も肝毒性を示すことが懸念されるため、定期的に臨床検査を実施し、肝機能の推移には注意すべきと考える。

⑥ 腎機能障害者に対する安全性について

本薬は CsA との併用により、CsA の血中濃度を上昇させることでその腎毒性を増強するとされている。B253 試験及び補足的な腎移植試験 2 試験（B201 及び B251）において、AZA 群又は MMF 群と比較し、平均血清クレアチニン値の増加及びクレアチンクリアランスの低下がみられ、CsA の減量に伴い腎機能の改善を認めている。一方、類薬であるシロリムスの腎機能に対する影響は不明であるとされ、シロリムス又はその代謝物の腎臓への排泄は少量と考えられており、本薬においても同様である可能性がある。

機構は、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、その安全性は現時点で不明であるが、腎機能に対する影響は本薬よりも本薬により腎毒性が増強される CsA によるところが大きいと考えられ、腎機能障害者に対する対応は基本的に CsA の添付文書に準じて行われるものであり、慎重投与とすべきと判断する。また、血中トラフ濃度、血清クレアチニン等のモニタリングにより、腎機能悪化の徴候を早期に把握し、リスク・ベネフィットバランスを十分勘案することが重要であると考ええる。

⑦ 血栓塞栓性事象の発現について

類薬シロリムスにおいて血栓塞栓性事象の発現が報告されていることから（3%以上～5%未満の発現率（Rapamune[®]米国添付文書））、本薬についても、臨床試験における発現頻度が検討された。

深部静脈血栓症（以下、DVT : Deep Vein Thrombosis）、腎同種移植片血栓症及び肺塞栓症（以下、PE）については、心移植試験（B253）における PE 及び／又は DVT の発現率は、3mg/日群

が最も高く、1.5mg/日群と AZA 群は同様であった（1.5mg/日群で 2.9%、3mg/日群で 3.8%、AZA 群で 2.8%）。腎移植試験（B201 試験及び B251 試験）の 36 ヶ月後のデータにおいて、PE、DVT 及び腎同種移植片血栓症の発現率は MMF と同様であった。

血栓性血小板減少性紫斑病（以下、TTP : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura）（TTP 及び溶血性尿毒症症候群（以下、HUS : Hemolytic Uremic Syndrome）、血栓性微小血管症（以下、TMA : Thrombotic Micro Angiopathy）、微小血管症性溶血性貧血を含む同様の関連用語）の発現率を検討したところ、本薬群の発現率は対照群よりも高く（B253 試験 : 1.5mg/日群 1.4%、3mg/日群 2.8%及び MMF 群 0.0%、B251 試験 : 1.5mg/日群 3.6%、3mg/日群 2.0%及び MMF 群 1.0%、B251 試験 : 1.5mg/日群 3.1%、3mg/日群 5%及び MMF 群 0.5%）であった。

B253 試験では、HUS/TTP を発現した 9 例中 2 例が死亡し、このうち、TTP 及び腎不全による死亡とされたのは 1 例であった。腎移植試験では、HUS/TTP を発現した 30 例中 3 例が死亡した。3 例とも 1.5mg/日群の患者であった（B201 試験の 1 例及び B251 試験の 2 例）。このうち 1 例の死亡は HUS/TTP によるものとされ、残る 2 例の HUS/TPP は、死亡の 1 つの要因であるとされた。HUS/TTP が原因で移植腎廃絶に至った患者はいなかった。

申請者は、Langer らの公表論文（Transplantation 73: 756-760, 2002）及びシロリムスの試験成績（Rapamune[®]米国添付文書）より、CsA 及びラパマイシン誘導体の曝露量と HUS/TPP の発現との間には関連があるとし、CsA の曝露量を減量することにより、この合併症の発現率を低下させることができると考えたと説明している。

機構は、血栓塞栓性事象については、類薬で問題とされている致命的な事象であるが、本薬の臨床試験においてもいずれの試験でも対照群と比較して高い発現率を示し、死亡例も認められており、注視すべき事象と考える。申請者は、CsA を減量することにより発現率を低下させることができるとしているが、CsA の減量によるリスクの低下がどの程度であるか、現在のところ明らかではなく、本邦においてはシロリムスの臨床経験もないことから、十分な注意喚起を行い、今後も情報収集を行う必要があると考える。

⑧ 血糖上昇について

ベースラインにおいて糖尿病を有していなかった患者群に対し、48 ヶ月解析時点（B253E1 試験）において、新たに糖尿病関連有害事象を発現した症例は本薬群に多く認められた（1.5mg/日群 : 23.6%（41/174 例）、3mg/日群 : 26.5%（43/162 例）及び AZA 群 : 17.4%（31/178 例））。

本薬の耐糖能に対する影響は不明であるが、類薬であるシロリムスの海外添付文書では 3~20% の頻度で糖尿病が記載されている。また、併用する CsA 及びステロイドは耐糖能低下をきたすことが知られているが、シロリムス投与初期における併用 CsA の血中濃度上昇が血糖上昇に関与している可能性があるとする報告（Transplant Proc 38: 1034-1036, 2006）もあり、厳重なモニタリングが必要と考える。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はな

いものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 1101 : 5.3.3.3.1-1）に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、治験責任医師が被験者の安全性を再確認するため再度採血を行うことを被験者に説明しているが、その旨を文書に記録していなかったこと、モニターがモニタリングに関する手順書に従って適切なモニタリングが実施されていなかったこと、治験審査委員会の設置者が標準業務手順書に従った治験審査委員会の運営を行っていなかったことがあったが、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

本申請では、有効性及び安全性を確認する試験としてすべて海外で実施された試験成績が提出された。対象効能が心移植における拒絶反応の抑制であり、本邦での心移植は現時点では年間数例程度であることから、本邦での臨床試験の実施は困難であること、心移植に対する治療環境には日本と欧米で大きな差がないと考えられること、高度医療であり、患者は専門医の管理下に置かれ個々に治療法が検討される領域であること、また、結果的に本薬はトラフ濃度により用量が調節されることから、海外の試験成績から本薬の有効性及び安全性を評価し、本邦の患者への適用可能性を考察することに問題はないと判断した。

有効性については、海外における心移植患者を対象とした B253 試験において、CsA 及びステロイド併用の下、1.5mg/日及び 3mg/日投与群は、AZA 群に対し主要評価項目である移植後 6 ヶ月間の「効果不十分」（死亡又は追跡調査不能、移植心廃絶、生検で確認された ISHLT グレード 3A 以上の急性拒絶反応又は血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い）の発現率が有意に低く、AZA に対する優越性が示された。また、副次評価項目の一つである血管内膜最大肥厚については、評価の対象とされた症例は総投与症例の 1/3 程度ではあったが、移植 12 ヶ月後において AZA に対し有意に変化幅が小さかった。なお、48 ヶ月後までの成績では、本薬群と AZA 群の生存率に差は認められておらず、血管内膜肥厚の抑制が患者の長期的予後に与える影響については明らかになっていない。

安全性については、悪性腫瘍患者を対象とした試験において、本申請用量よりも高用量の本薬を投与した患者に高頻度で肺臓炎の発現が認められており、腎及び心移植についての第Ⅲ相試験でも最大 1.4%程度の頻度で肺臓炎が認められていること、肺臓炎発現のリスク因子も明らかにされていないことから、呼吸器系の異常には注意が必要と考えられる。また、本薬群では AZA 及び MMF 群と比較して高脂血症が高率に発現しており、高脂血症は急性冠症候群の危険因子であることから、スタチン系薬剤等による対症療法が必要となるため、スタチン系薬剤との併用による有害事象（横紋筋融解症等）に留意すべきである。なお、類薬で認められた肝機能異常及び血栓塞栓性有害事象について、本薬の臨床試験でも発現が認められている。

心移植の臨床試験は固定用量で実施されたものの、事後解析結果からは、有効性及び安全性の観点から本薬の維持用量はトラフ濃度で管理することが必要であると思われる。また、本薬は、併用する CsA の腎毒性を増強することが指摘されていることから、本薬による治療の際には CsA を現在の標準的なトラフ濃度より低レベルで維持する必要があると思われるが、CsA のトラフ濃度について検討した臨床試験成績はないことから、具体的に至適な目標トラフ濃度については明らかでなく、急性拒絶反応と腎毒性の発現の徴候に十分な注意を払いながら用量調整を行う必要がある。なお、本薬及び CsA

投与時には、トラフ濃度で維持用量を管理するため、両剤の TDM による管理が必須である。

心移植においては、カルシニューリン阻害剤としては CsA との併用成績しかなく、TAC と併用した試験成績は得られていないため、現時点では CsA との併用に限定する必要があると考える。

以上より、機構は本薬の心移植における拒絶反応に対する有効性及び安全性は確認されていると判断し、承認して差し支えないものとする。なお、開始用量、維持用量における目標トラフ濃度、TAC との併用の可否及び製造販売後における調査の内容等については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

1. 申請品目

[販 売 名]	①サーティカン錠 0.25mg、②同 0.5mg、③同 0.75mg
[一 般 名]	エベロリムス
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 6 月 21 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 臨床に関する資料について

(1) 有効性について

① 拒絶反応の抑制について

免疫抑制剤としての第一義は急性拒絶反応の発生抑制であるため、本薬の急性拒絶反応の抑制効果を評価するために、本申請における主要な臨床試験である海外心移植第Ⅲ相試験（B253）の主要評価項目を、移植後 6 ヶ月目の「効果不十分」（死亡又は追跡調査不能、移植心廃絶、ISHLT グレード 3A 以上の BPAR 又は HDC を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い）の発現率としたことは適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

また、この主要評価項目に基づき、対照薬である AZA に対して本薬の優越性が認められたことから、現在心移植で主に汎用されている MMF との位置付けについては今後の課題ではあるものの、本薬 1.5mg/日及び 3mg/日は急性拒絶反応の抑制において有効であるとする機構の判断は妥当であると専門協議において支持された。

② 冠動脈内膜肥厚の抑制について

「ベースラインから移植 1 年後にかけての 0.5mm を超える最大内膜肥厚の変化」の発現率については、本薬群と AZA 群の間に有意差が認められており、本薬では CAV を抑制する作用があることが示唆されたものの、当該評価対象は B253 試験に参加した 634 例中 211 例に限られ、投与対象全体の結果を反映していない可能性があること、測定部位についても必ずしも同一ではなく、測定部位の違いによる影響が考慮されていないことから、CAV の抑制効果の評価は適切ではないとの機構の判断については専門委員から支持された。また、移植 48 ヶ月後の生存率において AZA 群と差が認められなかったことから、冠動脈内膜肥厚の抑制による生存率の向上は提出資料からは確認できなかったとする機構の判断は、専門協議において支持された。

(2) 安全性について

① 肺臓炎について

肺臓炎は類薬であるシロリムスにおいて既知の副作用であり、本薬についても海外の悪性腫瘍患者を対象に実施された臨床試験において高頻度で肺臓炎が認められた。発現した肺臓炎の多くは CTC グレード 2 以下であるものの、グレード 3 に進展した症例も認められることから、特段の注

意を払う必要があり、具体的には添付文書において「重大な副作用」の項に記載して注意喚起するとともに、製造販売後の全例調査において重点的に調査する必要があるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

② CMV 及び PCP に対する予防投与について

B253 試験ではサイトメガロウイルス (CMV) のハイリスク患者及びニューモシスティス肺炎 (PCP) 感染に対する予防投与が行なわれており、類薬であるシロリムスの米国添付文書、本薬のスイス ノバルティス ファーマ社の基本添付文書には、CMV 及び PCP の予防投与が推奨されている。申請者は、本薬を含めて免疫抑制療法施行時にはこれらの感染症の予防を考慮すべきであるとの見解を示している。PCP 及び CMV に対する予防投与については、免疫抑制療法一般のリスクに対する対応であり、本薬固有の問題ではないことから、特に本薬の添付文書において予防投与に関する記載をする必要はないとする機構の判断は、専門協議において支持された。

なお、専門協議においては、これらの予防投与の是非について、現時点では移植医療の専門医のコンセンサスがなく、一律に設定することは困難と考えられることから、各症例の予防投与の有無について製造販売後調査の調査項目として情報収集することが適当であるとの指摘があり、機構は、製造販売後調査の重点項目の一つに加えることが妥当と判断した。

(3) TAC との併用等について

機構は、提出された臨床試験成績は、いずれも CsA と併用投与時の成績であり、また、タクロリムス (TAC) との併用投与による臨床試験成績は報告されていないことから、原則として本薬は CsA と併用して使用するべきで、TAC との併用は認められないと考える。TAC との併用については、臨床試験を実施して用量、有効性及び安全性を確認することが必要であると考えられるものの、実際には、国内で心移植患者を対象とした臨床試験を実施することは極めて困難な状況にある一方、本邦で心移植を実施している国内 7 施設のうち 2 施設でカルシニューリン阻害剤として TAC が使用されており、心移植を受けた患者の約半数が TAC により管理されるようになってきた現状から、製造販売後において TAC と併用して本薬が使用される可能性も否定しきれないと考える。

以上のことを考慮すると、機構は、効能・効果又は用法・用量において本薬の使用を CsA との併用時に限定するのではなく、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、CsA と併用して使用すること、心移植について TAC との併用による臨床試験成績は報告されていないことを注意喚起することが適当であると判断し、この判断は、専門協議において支持された。なお、専門協議においては、TAC 併用時の用法・用量に関する情報はほとんど知られておらず、TAC との併用は推奨できないが、TAC と本薬との間では薬物相互作用は認められないと想定され、製造販売後調査を実施することで本薬と TAC との併用例に関する情報を収集していくことが適当であるとの指摘があり、機構は、製造販売後調査の重点項目の一つに加えることが必要と判断した。

また、類薬であるシロリムスにおいて、CsA の併用を中止した場合に急性拒絶反応の発現リスクが高くなったと報告されているため (Transplantation 72: 777-786, 2001)、本薬の単独投与 (カルシニューリン阻害剤と併用しない投与方法) をしないよう併せて注意喚起することについても専門協議において支持された。

以上を踏まえ、申請者に添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に関する記載を整備する

よう求めたところ、申請者は以下のように修正したことから、機構は了承した。

[変更前]

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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）及び副腎皮質ホルモン剤と併用することが望ましい。なお、タクロリムスと本剤の併用による有効性及び安全性は検討されていない。[本剤有効性及び安全性はシクロスポリン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、シクロスポリン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。]

[変更後]

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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）及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること。[タクロリムスと本剤の併用における有効性及び安全性は検討されていない。また、シクロスポリンを併用しない場合、十分な効果が得られないおそれがある。更に、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。]

(4) 用法・用量について

① 目標トラフ濃度について

機構は、心移植臨床試験（B253）は固定用量で実施されたものの、事後解析結果からは、有効性及び安全性の観点から本薬の維持用量はトラフ濃度で管理することが必要であると考えた。

申請者は、B253試験における血中トラフ濃度を事後的に解析し、3ng/mL未滿ではISHLTグレード3以上のBPARの発現率がAZAと比較して有意に高くなると考察し、目標トラフ濃度の下限を3ng/mL、また、8ng/mL以上では有効性が頭打ちになることと安全性を考慮して上限を8ng/mLとし、3~8ng/mLが目標トラフ濃度として適当であると説明している（審査報告(1) p.62「<機構における審査の概要> (3) 用法・用量 ② 目標トラフの妥当性について」の項参照）。機構は、目標トラフ濃度の下限値については、1ng/mL ずつの区間値で集計して比較すると（表1）3ng/mLより4ng/mLの方がより有効性の向上が期待できることから、目標トラフ濃度の下限値を4ng/mL以上と設定することも可能と考えた。また、目標トラフ濃度の上限値については、有害事象の発現率がトラフ濃度により大きく変わらないことから（表2）、区間値別の副作用等の発現率からは特に上限値を8ng/mLとする必然性は見当たらないと考えた。

<表1 B253試験における平均トラフ値別有効率>

本薬の平均 トラフ濃度	BPAR grade ≥ 3A (ISHLT)		移植心血管病変 (CAV)	
	例数	%	例数	%
< 3ng/mL	30/68	44.1%	6/20	30.0%
4ng/mL > ≥3ng/mL	16/49	32.7%	7/15	46.7%
5ng/mL > ≥4ng/mL	8/43	18.6%	8/16	50.0%
6ng/mL > ≥5ng/mL	11/50	22.0%	9/20	45.0%
7ng/mL > ≥6ng/mL	7/37	18.9%	5/10	50.0%
8ng/mL > ≥7ng/mL	10/42	23.8%	4/11	36.4%
9ng/mL > ≥8ng/mL	6/28	21.4%	1/7	14.3%

本薬の平均 トラフ濃度	BPAR grade ≥ 3A (ISHLT)		移植心血管病変 (CAV)	
	例数	%	例数	%
10ng/mL> ≥9ng/mL	3/20	15.0%	2/9	22.2%
≥10ng/mL	11/67	16.4%	4/30	13.3%
本薬群	111/420	26.4%	46/139	33.1%
AZA 群	99/214	46.3%	38/72	52.8%

<表 2 B253 試験における平均トラフ値別副作用発現率等>

本薬の平均 トラフ濃度	副作用		重篤な有害事象		投与中止	
	例数	%	例数	%	例数	%
< 3ng/mL	47/73	64.4%	50/67	74.6%	22/63	34.9%
4ng/mL> ≥3ng/mL	34/54	63.0%	27/49	55.1%	20/48	41.7%
5ng/mL> ≥4ng/mL	25/40	62.5%	30/45	66.7%	11/49	22.4%
6ng/mL> ≥5ng/mL	23/40	57.5%	34/49	69.4%	18/52	34.6%
7ng/mL> ≥6ng/mL	16/30	53.3%	23/38	60.5%	16/43	37.2%
8ng/mL> ≥7ng/mL	18/30	60.0%	23/43	53.5%	8/40	20.0%
9ng/mL> ≥8ng/mL	17/27	63.0%	18/25	72.0%	10/27	37.0%
10ng/mL> ≥9ng/mL	14/23	60.9%	15/19	78.9%	8/19	42.1%
11ng/mL> ≥10ng/mL	12/14	85.7%	13/18	72.2%	6/18	33.3%
12ng/mL> ≥11ng/mL	6/10	60.0%	8/10	80.0%	3/9	33.3%
≥12ng/mL	26/33	78.8%	21/33	63.6%	14/41	34.1%

以上の目標トラフ濃度（下限値及び上限値）についての機構見解を踏まえた上で、申請者が 3～8ng/mL と設定した目標トラフ濃度の妥当性について、専門委員の意見を求めた。専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 平均血中トラフ濃度を 1ng/mL ずつに区分して比較した場合、3ng/mL 以上を目標とするよりは 4ng/mL 以上とする方がデータを解釈する上では自然に思える。
- ・ 上限については濃度が高くなるにしたがって副作用等の発現リスクが高くなる印象を受けるものの、8ng/mL を閾値にしなければならない必然性は感じられない。
- ・ TDM によりトラフ濃度を管理する場合、例えば下限を 3～4ng/mL、上限を 8～9ng/mL のように幅で規定すると臨床現場では管理しやすい。
- ・ 申請者が提示している目標トラフ濃度 3～8ng/mL は、併用された CsA の変動が考慮されておらず、この数値だけをもとに詳細に議論することは困難である。
- ・ 3～8ng/mL という目標トラフ濃度は外国人を対象にした臨床試験成績をもとに設定されており、欧州ではこの目標トラフ濃度が採用され、臨床経験が集積されていることを考慮すると、この目標トラフ濃度を積極的に否定する要素は見あたらない。B253 試験の平均血中トラフ濃度別の有効率及び有害事象発現率について添付文書に記載して、臨床現場での判断材料として情報提供することが適切と考える。

以上の議論を踏まえ、機構は以下のように考える。

血中トラフ濃度の区間値で集計したときの ISHLT グレード 3 以上の BPAR の発現率からは、より高い有効性を目指すために 4ng/mL を目標トラフ濃度の下限値として設定することも考えられる。しかしながら、3ng/mL 以上であれば AZA 群に対して有意に高い有効性を示すとの申請者の解析結

果にも一定の合理性があること、新規腎移植患者を対象とした A2306 及び A2307 試験では血中トラフ濃度を 3ng/mL 以上に調整時の有効性及び安全性が検討され、欧州における承認後の使用実績があることから、現時点において目標トラフ濃度の下限値を 3ng/mL とすることを受け入れることは可能であると考ええる。

また、血中トラフ濃度の上限値についても、血中トラフ濃度が 8ng/mL を超えたときにどの程度リスクが上昇するかは示されていないものの、B253 試験において本薬 1.5mg/日群よりも 3mg/日群の方が安全性において劣ると考えられることを考慮すると、血中トラフ濃度の上昇は重篤な有害事象の発現に繋がる懸念されるため、有効性の上昇が認められなかった 8ng/mL 以上に血中トラフ濃度を維持する必要性は、現時点では明確ではないと考える。

以上のことから、血中トラフ濃度の下限値及び上限値ともに根拠は B253 試験成績を事後的に解析した結果のみであり最適化されていないと考えられるものの、海外での臨床実績を考慮し、設定目標トラフ濃度を 3~8ng/mL とし、臨床現場において個々の患者に適したトラフ濃度管理を行う際の参考情報として、B253 試験成績を添付文書等で提示することが妥当と判断した。

なお、現在米国において、減量した CsA と本薬（血中トラフ濃度を 3-8ng/mL 又は 6-12ng/mL に調節）の併用投与と標準量の CsA と MMF の併用投与との有効性及び安全性を比較する試験を検討中である。心移植患者は、本邦では症例数が極めて限られ、製造販売後においても国内情報の集積には限度があることが予測されることから、製造販売後には、国内外での情報を集積し、設定目標トラフ濃度の適切性について確認する必要があると考える。

② 開始用量について

申請者は、有効性について本薬 3mg/日群及び 1.5mg/日群はいずれも AZA 群に対して優越性を示しており、本薬 1.5mg/日群に対して本薬 3mg/日群は、低い「効果不十分」の発現率を示しているものの、安全性において劣ることから、申請用量として 1.5mg/日を開始用量として設定したと説明している。しかし、この安全性に関する比較検討結果は、6 ヶ月間固定用量で投与時の考察であり、血中トラフ濃度を基に本薬投与量を調整する場合に、6 ヶ月間固定用量で実施された B253 試験成績の再現性については不明瞭であるとする機構の考えは、専門協議において支持された。さらに開始用量について、専門協議において以下のような意見が出された。

- 腎移植患者を対象とした A2306 試験において開始用量を 1.5mg/日とした場合、投与後 1 ヶ月目まで、3ng/mL 未満となる割合が相対的に高いこと（表 3）、また、B253 試験において、初めて TDM を行う時期（4~5 日）までに発現した副作用発現率は、1.5mg/日群に比べて 3mg/日群で特に高い傾向は認められないこと（表 4）から、速やかに目標血中トラフ濃度に達する可能性のある 3mg/日を開始用量とすることは一定の合理性がある。

<表 3 A2306 試験における治療濃度域未満エベロリムス C₀の頻度>

期間	一時的に治療濃度域 (3ng/mL) 未満となる割合					
	5 日	7 日	2 週	1 ヶ月	3 ヶ月	12 ヶ月
1.5mg/日	26%	25%	27%	21%	6%	8%
3mg/日	3%	4%	5%	6%	5%	2%

<表 4 B253 試験における投与期間別副作用発現率>

移植後経過時間	1.5mg/日群		3mg/日群	
	例数	%	例数	%

移植後経過時間	1.5mg/日群		3mg/日群	
	例数	%	例数	%
～5日	33/209	15.8%	29/211	13.7%
6～14日	19/204	9.3%	28/207	13.5%
15～30日	46/191	23.1%	62/202	30.7%
31～90日	44/191	23.0%	69/191	36.1%
91～365日	73/182	40.1%	84/171	49.1%

- ・ 本薬が既に承認されている欧州での開始用量は 1.5mg/日とされ、臨床使用されている。本邦での承認申請に提出された試験成績はすべて海外における試験成績であり、日本人の臨床試験成績が得られていない現状において、海外で実績のある用量以外の用量を設定するだけの根拠を見いだすことは困難である。
- ・ 海外において、腎移植患者を対象に、1.5mg/日及び 3mg/日を開始用量として維持用量を TDM で管理した試験 (A2306 及び A2307) においては、移植後 1 年の「効果不十分」発現率は 1.5mg/日群と 3mg/日群で大差がないことから、TDM により血中トラフ濃度を管理するのであれば、開始用量について詳細な検討は不要である。
- ・ B253 試験における心移植後の血中トラフ濃度推移は (表 5)、3mg/日群では移植後 1 週間目で血中トラフ濃度 (平均値) が目標とするトラフ濃度範囲の上限値 (8ng/mL) を超えており、最初の血中トラフ濃度測定を行うことが推奨されている時期 (4～5 日目) においても 8ng/mL を大きく超える可能性があることから、3mg/日で開始する場合、過量投与となる可能性がある。一方、1.5mg/日群では投与初期 (2 日目) には検出限界以下となる症例も多く認められるため、投与初期には本薬の十分な血中トラフ濃度が得られない可能性が考えられる。1.5mg/日及び 3mg/日のいずれの用量を選択してもそれぞれに問題はあり、TDM を必須とし、十分な血中トラフ濃度を維持することが重要である。

<表 5 B253 試験 血中トラフ濃度推移>

移植後経過時間	1.5mg/日群		3mg/日群	
	N	平均±SD (ng/mL)	N	平均±SD (ng/mL)
2日	148	1.8±2.7	157	4.2±3.6
1週	159	5.4±3.7	159	10.2±6.8
2週	159	5.4±4.0	173	10.0±7.2
3週	155	5.2±4.4	150	10.2±6.6
1月	147	5.4±3.9	135	8.9±6.0
2月	152	5.1±3.5	141	8.7±5.1
3月	143	5.1±3.8	133	9.1±6.3
6月	108	4.8±3.3	109	8.5±5.6

以上の議論を踏まえ、機構は以下のように考える。1.5mg/日で開始した場合には TDM による用量調整までの期間に十分な血中トラフ濃度が得られないことによる拒絶反応発症のリスクと、3mg/日で投与を開始して血中濃度が高くなり過ぎることによる有害事象発生のリスクがどの程度なのかを比較評価しなければ、1.5mg/日及び 3mg/日のいずれが適当な開始用量かを評価することは不可能である。しかし、いずれのリスクについても、既に固定用量で実施された B253 試験において受忍できないほど大きなものではないと考えられ、現時点では B253 試験成績を添付文書等で提示した上で、1.5～3mg/日を開始用量とし、TDM により血中トラフ濃度を管理して用量を調節するこ

とが適当であると判断し、申請者に用法・用量を最終的に以下のように見直すよう求めたところ、申請者が用法・用量を改める旨回答したことから、機構は回答を了承した。

[変更前]

<用法・用量>

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、患者の状態により適宜増減する。

[変更後]

<用法・用量>

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。

③ 小児用量について

小児の心移植患者に対する用量は検討されておらず、小児への投与は推奨できないものの、本邦における心移植患者に占める小児の割合は少なくないことにも配慮して、小児を本薬の適用対象から除外せず、添付文書の「小児等への投与」項において、十分な情報がない旨を明確に示すことが妥当だとする機構の判断は専門協議において支持された。

3. 製造販売後の試験及び調査等

製造販売後に本薬が適用となる全症例を対象に以下の調査を行う必要があるとする機構の判断は専門協議において支持され、これに基づき申請者に実施計画を提出するよう求めたところ、申請者は下記の通り製造販売後調査等を行う旨を回答したことから、機構は了承した。

- ① 用量、トラフ濃度調整状況
- ② 併用薬（CsA 等）とその調整状況（TAC が使用された場合には TAC）
- ③ 急性拒絶反応の発現
- ④ 心臓関連イベント
- ⑤ 移植片廃絶
- ⑥ CAV（IVUS による血管内膜肥厚の調査（調査が可能な症例について））
- ⑦ 安全性（感染症、肺臓炎、悪性腫瘍、肝機能、腎機能、血栓塞栓性事象の発現状況、血球数の変動、過敏症、コレステロール変動）
- ⑧ 有害事象
- ⑨ CMV 及び PCP の予防投与の状況
- ⑩ 本薬の TDM における施設間格差を評価するための各施設における定量の精度管理情報

4. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じることはない。

頁	行	訂正前	訂正後
37	8～9	<p>…薬物動態特性及び本薬の用法・用量は血液中濃度のモニタリングに基づき調節を行うよう設定されていることを踏まえ、申請者の説明については了承できるものと判断した。また、…</p>	<p>…薬物動態特性、溶出挙動及び 2301 試験における薬物動態パラメータを踏まえ、臨床試験錠と市販予定錠及び本邦申請製剤の含量間の BE の評価については、臨床上大きな問題はないと判断する。さらに、本薬の用法・用量は、血液中濃度のモニタリングに基づき調節を行なうよう設定されている点も理解する。また、…（下線部変更）</p>

5. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量等を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は生物由来製品にも特定生物由来製品にも該当せず、原体は毒薬に、製剤は劇薬にそれぞれ該当し、再審査期間は、対象患者が少なく、長期の調査を必要とすることから10年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

心移植における拒絶反応の抑制

【用法・用量】

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。

<承認条件>

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。