

審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ラパリムス錠1 mg
[一 般 名] シロリムス
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 5 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、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。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

国内での投与経験が極めて限られていることから、一定数の症例に係るデータが蓄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。

審査報告書

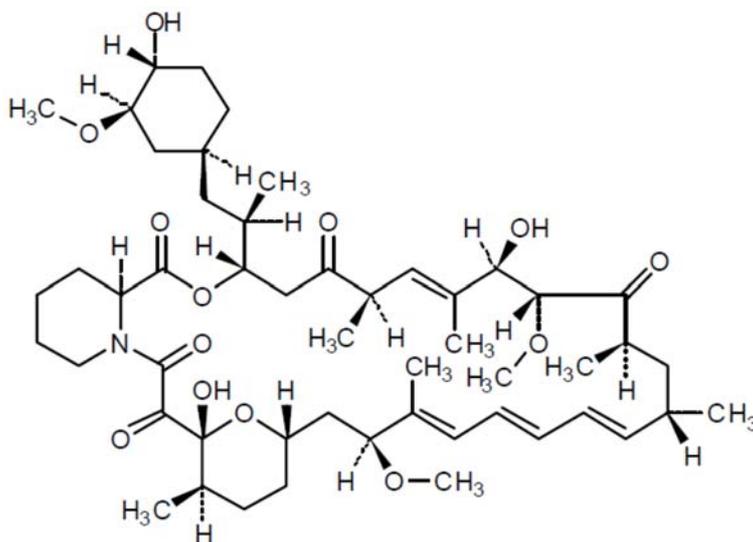
平成 26 年 5 月 15 日

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、以下のとおりである。

記

[販売名]	ラパリムス錠 1 mg
[一般名]	シロリムス
[申請者名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 21 日
[剤形・含量]	1 錠中にシロリムス 1 mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_{51}H_{79}NO_{13}$

分子量： 914.17

化学名：

(日本名) (1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-ジヒドロキシ-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-

ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テ
トラエン-2,3,10,14,20-ペンタオン

(英 名) (1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-
Dihydroxy-12-{(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-
methylethyl}-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-
azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(24 薬) 第 286 号＜平成 24 年 9 月
13 日付け薬食審査発 0913 第 5 号、厚生労働省医薬食品局審査管理
課長通知＞)

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 5 月 15 日

[販 売 名] ラパリムス錠 1 mg
[一 般 名] シロリムス
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 21 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のリンパ脈管筋腫症（LAM）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。安全性については、臨床試験における LAM 患者に対する本剤の評価例数は国内外ともに非常に限られていること、間質性肺疾患、重篤な感染症等の重篤な有害事象が発現する可能性があることから、製造販売後は投与症例全例を登録する調査を実施し、本剤の安全性及び有効性についてさらに検討す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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] リンパ脈管筋腫症
[用法・用量] 通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。
[承認条件] 国内での投与経験が極めて限られていることから、一定数の症例に係るデータが蓄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。

審査報告 (1)

平成 26 年 4 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ラパリムス錠 1 mg
[一 般 名]	シロリムス
[申 請 者 名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 21 日
[剤形・含量]	1 錠中にシロリムス 1 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	リンパ脈管筋腫症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。 患者の状態により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

本剤の有効成分であるシロリムス(以下、「本薬」)は、細胞周期調節蛋白質である rapamycin 標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin、以下、「mTOR」) の活性を抑制する作用を有する薬剤であり、米国 Wyeth-Ayerst 社 (現ファイザー社) において免疫抑制剤として開発された。海外においては、本薬は腎移植における拒絶反応の予防に係る効能・効果で、2011 年 9 月現在、89 カ国で承認されている。本邦において、本薬は医薬品としては承認されていないが、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社により開発された虚血性心疾患患者の治療を目的とする医療機器であるシロリムス溶出型ステントが 2004 年に承認されている。

リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis、以下、「LAM」) は、主に肺や体幹リンパ節における平滑筋様細胞 (LAM 細胞) の異常増殖と組織破壊による肺の嚢胞形成を特徴とする疾患である。主として妊娠可能な年齢の女性が罹患し、労作性呼吸困難、気胸等の呼吸器症状の他、乳糜胸水、腎血管筋脂肪腫等の症状を示す。特に進行性の嚢胞性肺病変が生命予後にとって重要であり、進行に伴い呼吸不全を来し酸素吸入が必要となる他、重症化した場合には肺移植の対象となる重篤な疾患である。LAM は、孤発性 LAM (以下、「S-LAM」) と遺伝性の結節性硬化症 (Tuberous sclerosis complex、TSC) に合併する LAM (以下、「TSC-LAM」) に分類されるが、いずれも TSC1 又は TSC2 遺伝子の点変異により、TSC1 遺伝子がコードする Hamartin 及び TSC2 遺伝子がコードする Tuberin の複合体 (Tuberin-hamartin complex) が機能を失い、mTOR が恒常的に活性化した状態となり、LAM 細胞が増殖することにより発症すると考えられている (瀬山邦明、呼と循、58: 1201-1210, 2010)。

LAM に対する治療として、ホルモン療法(抗エストロゲン療法)、外科的卵巣摘出術の他、呼吸器症状に対して気管支拡張薬の投与、在宅酸素療法、肺移植が、気胸又は乳糜胸水に対して胸膜癒着術が、血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma、以下、「AML」) に対して塞栓療法又は外科的摘出術等が行われている (林田美江ら、*日呼吸会誌*, 46: 428-431, 2008)。しかしながら、LAM に対する治療法は確立されておらず、LAM の病像に女性ホルモンの関与が推測されることから、ホルモン療法 (抗エストロゲン療法) や外科的卵巣摘出術が行われているが、その効果については否定的な見解も多く報告されている (Johnson SR et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 628–633, 1999、Taveira-DaSilva AM et al, *Chest*, 126: 1867–1874, 2004、Banner AS et al, *N Engl J Med*, 305: 204–209, 1981、Svensen TL et al, *Br J Dis Chest*, 78: 264–271, 1984、Tomasian A et al, *N Engl J Med*, 306: 745–746, 1982、de la Fuente J et al, *Eur J Med*, 2: 377–378, 1993、Rossi GA et al, *Am Rev Respir Dis*, 143: 174–176, 1991)。

1990 年代より、LAM 患者では TSC1 又は TSC2 遺伝子の点変異により mTOR が恒常的に活性化した状態となること等が明らかとなったことから、mTOR 阻害薬が LAM に対する治療薬の候補として注目されることとなった。

このような背景の下、TSC 又は S-LAM と診断され AML を有する患者を対象とする臨床研究 (CAST 試験) が実施され、本薬投与により AML の縮小、呼吸機能の改善効果が示唆されたことが報告された (Bissler JJ et al, *N Engl J Med*, 358: 140-151, 2008) ことから、LAM に対する本薬の臨床開発が医師主導で進められることとなり、2006 年 12 月より、米国、カナダ及び日本の 3 ヶ国で臨床試験 (MILES 試験¹) が、また、2012 年 8 月より本邦において医師主導治験 (MLSTS 試験) が実施された。本邦においては、ノーベルファーマ株式会社が米国ファイザー社より本薬の国内開発権及び販売権を譲渡されており、今般、これらの試験成績等に基づき、ノーベルファーマ株式会社より、LAM を効能・効果とする本邦での製造販売承認申請が行われた。なお、現時点において、海外では LAM に係る本薬の承認申請は行われていない。

本邦における LAM の有病率は人口 100 万対 1.9~4.5 人と推定されており (久保恵嗣ら、*厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究 平成 19 年度 総括・分担研究報告書* p.37-41, 2008)、本剤は、2012 年 9 月に「リンパ脈管筋腫症 (LAM)」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(24 薬) 第 286 号<平成 24 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 5 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

¹ 本試験は ICH-GCP に準拠しているが、本邦では臨床研究として実施された。

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、分配係数、光学活性及び結晶多形について検討されている。原薬の結晶多形は認められていない。

原薬の化学構造は、元素分析、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (以下、「UV」) 及び赤外吸収スペクトル (以下、「IR」) により確認されている。また、原薬は、異性体 A、B 及び C の 3 種類の異性体に相互変換し、主として異性体 B を含有している。

2) 製造方法

Streptomyces hygroscopicus [] を起源に、マスターセルバンク (MCB) 及びワーキングセルバンク (WCB) が調製され、 [] 工程により製造される。重要工程として、 [] 工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、 [] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量² (脱水物換算)、性状、確認試験 (IR)、旋光度、純度試験 (重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー、以下「HPLC」)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー [GC]))、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

なお、審査の過程において、類縁物質 (シロリムス異性体 C)、及び [] が設定された。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 4 ロット	5°C	-	ポリエチレン袋 [] + [] +	36 ヶ月
加速試験	実生産 4 ロット	25°C	60%RH	金属缶	12 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、 [] のポリエチレン袋に入れ、これを金属缶で遮光して 2~8°C で保存するとき、36 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 1 mg を含有する錠剤である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロー

² 異性体 B 及び異性体 C の合計、並びに異性体 B がそれぞれ設定されている。

ス、精製白糖、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硫酸カルシウム、ポリエチレングリコール 20000、ポリエチレングリコール 8000、ポビドン、モノオレイン酸グリセリン(%)、セラック溶液、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、トコフェロール、酸化チタン、カルナウバロウが添加剤として含まれる。

原薬は水に対してほとんど溶けない性質を有することから、製剤化に際して、
に対して有効成分を含むを
中の原薬は の向上、及び溶出特性の調整を目的として

2) 製造方法

製剤は の製造、コーティング ()、包装からなる工程により製造される。重要工程として、 の製造、
工程、 による
工程及び 工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、 後の が管理されている。審査の過程において、 の 試験項目及び管理値を管理することとされた。

は、 により MF 登録番号
として原薬等登録原簿 (MF) に登録されている。
の製造方法に関して提出された資料の概略及び審査の概略は、別添のとおりである。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量³ (脱水物換算)、性状、確認試験 (UV)、純度試験 (類縁物質 [HPLC])、製剤均一性 (HPLC)、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 ヶ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、「ICH Q1E ガイドライン」)に基づき、PTP (

³ 異性体 B 及び異性体 C の合計が設定されている。

) に包装し、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例を超える新添加剤であるポリエチレングリコール 8000 が含有されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、ポリエチレングリコール 8000 の規格及び試験方法、並びに安定性について問題ないと判断した。

2) 安全性について

機構は、提出された資料から、ポリエチレングリコール 8000 に関して、本剤での使用量において安全性上特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に係る新たな効力を裏付ける試験は実施されておらず、公表文献 (4.2.1.1-1~9) が参考資料として提出された。また、副次的薬理試験として、各種受容体、イオンチャネル、酵素等に対する作用が、安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、腎機能、骨代謝に対する影響が検討され、循環器系に対する影響が検討された一部の試験 (4.2.1.3-3) を除き、参考資料として提出された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序に関する試験

① リボソームタンパク質 S6 リン酸化抑制作用 (4.2.1.1-1、3)

LAM 患者の肺小結節から培養した平滑筋細胞 (以下、「LAM 細胞」)、TSC2 遺伝子欠損 Eker ラット由来の子宮平滑筋腫細胞 (以下、「ELT3 細胞」) 又は腎カルシノーマ (以下、「ERC15 細胞」) を用いて、mTOR 活性の指標であるリボソームタンパク質 S6 のリン酸化酵素 p70S6K のリン酸化に対する本薬の作用が検討された。LAM 細胞、ELT3 細胞及び ERC15

細胞のいずれにおいても、本薬（200 nM）添加により p70S6K のリン酸化が抑制された（Goncharova EA et al, *J Biol chem*, 277: 30958-30967, 2002）。

NCRNU-M athymic ノードマウス（各群 20 又は 27 例）に TSC2 遺伝子欠損 Eker ラット由来の ELT3 細胞を皮下移植したマウスを用いて、S6 のリン酸化に対する本薬の作用が検討された。本薬 1 mg/kg を週 3 回、腫瘍径が 5 mm に達した時点から 20 日間腹腔内投与したところ、腫瘍組織の S6 のリン酸化が抑制された（Goncharova EA et al, *Mol Cell Biol*, 31: 2484-2498, 2011）。

② DNA 合成阻害作用、細胞周期阻害作用及びアポトーシス誘導作用（4.2.1.1-7）

LAM 患者由来の LAM 細胞を用いて、³H チミジンの DNA への取り込みを指標として、DNA 合成に対する本薬（2～200 nM）の作用が検討された。本薬は 20 nM 以上で LAM 細胞の DNA 合成を濃度依存的に抑制した。また、同細胞を用いて、5-bromo-2'-deoxyuridine（以下、「BrdU」）の細胞内取り込みを細胞増殖の指標として、細胞周期に対する本薬の作用が検討された。血小板由来成長因子（以下、「PDGF」）（10 ng/mL）刺激した LAM 細胞において、本薬（200 nM）添加により、G₀/G₁ 期の LAM 細胞数が増加し、S 期の LAM 細胞数が減少した。さらに、無血清下又は PDGF 刺激した LAM 細胞を用いて、4,6-diamidino-2-phenylindole により可視化された核を指標として、アポトーシス誘導に対する本薬の作用が検討された。無血清下、PDGF 刺激下のいずれの条件においても本薬（200 nM）添加によりアポトーシス誘導が促進された（Goncharova EA et al, *Mol Pharmacol*, 73: 778-788, 2008）。

③ LAM 細胞増殖抑制作用（4.2.1.1-1）

LAM 患者由来の LAM 細胞を用いて、全細胞数に対する BrdU 陽性細胞数の割合を指標として、LAM 細胞増殖に対する本薬（0.02～200 nM）の作用が検討された。本薬は 0.2 nM 以上で BrdU 陽性細胞数の割合を濃度依存的に抑制した（Goncharova EA et al, *J Biol chem*, 277: 30958-30967, 2002）。

④ 血管内皮細胞成長因子産生阻害作用（4.2.1.1-9）

TSC1 又は TSC2 遺伝子欠損線維芽細胞を用いて、血管内皮細胞成長因子（以下、「VEGF」）発現に対する本薬の作用が検討された。TSC1 及び TSC2 遺伝子欠損細胞では、非欠損細胞と比較して細胞内 VEGF 含量及び VEGF 産生量の増加が認められ、本薬（0.5～10 nM）添加により細胞内 VEGF 含量は濃度依存的に抑制され、本薬 10 nM 添加により VEGF 産生量も抑制された（El-Hashemite N et al, *Cancer Res*, 63: 5173-5177, 2003）。

⑤ マトリックスメタロプロテアーゼ産生阻害作用及び肺障害抑制作用（4.2.1.1-8）

NCRNU-M ノードマウスに TSC2 遺伝子欠損マウス由来の腎臓上皮腫瘍細胞を尾静脈移植した LAM モデルマウスを用いて、気管支肺胞洗浄液中のマトリックスメタロプロテアーゼ

ぜ（以下、「MMP」）発現量及び肺障害に対する本薬の作用が検討された。腫瘍細胞投与 3～10 日後から本薬 1 mg/kg を週 3 回、20 日間投与したとき、気管支肺胞洗浄液中の MMP-2 発現量は溶媒投与群と比較して減少し、MMP-3 及び MMP-9 発現量は溶媒投与群と比較して減少傾向が認められた。投与 20 日後に、溶媒投与群では肺破壊の拡大及び肺実質周辺の肺胞空域面積が増加したが、本薬投与群では抑制された（Goncharova EA et al, *Sci Transl Med*, 4: 154ra134, 2012）。

2) モデル動物を用いた試験

① TSC2 遺伝子欠損担癌マウスにおける腫瘍増殖抑制作用及び延命作用 (4.2.1.1-2~3)

CD-1nuBR 系ヌードマウス（各群 5 又は 6 例）に TSC2 遺伝子欠損腫瘍細胞を皮下移植したマウスを用いて、腫瘍増殖及び生存日数に対する本薬の作用が検討された。各マウスに本薬 8 mg/kg を週 5 回、腫瘍サイズが 150 mm³ に達した時点（移植 1 日後）から 3000 mm³ に達するまで腹腔内投与したところ、本薬投与群では溶媒投与群と比較して投与 16 日後における腫瘍サイズの縮小及び生存日数の延長が認められた（Lee N et al, *BMC Pharmacol*, 9: 8 doi: 10, 1186/1471-2210-9-8, 2009）。

NCRNU-M athymic ヌードマウス（各群 20 又は 27 例）に TSC2 遺伝子欠損 Eker ラット由来の ELT3 細胞を皮下移植したマウスを用いて、腫瘍増殖及び生存日数に対する本薬の作用が検討された。本薬 1 mg/kg を週 3 回、腫瘍径が 5 mm に達した時点から 50 日間腹腔内投与したところ、本薬投与群では未投与群と比較して投与 10～41 日後における腫瘍サイズの縮小及び生存日数の延長が認められた（Goncharova EA et al, *Mol Cell Biol*, 31: 2484-2498, 2011）。

② TSC2 遺伝子変異結節性硬化症モデルラットにおける腎臓腫瘍増殖抑制作用 (4.2.1.1-4)

TSC2 遺伝子変異を有する Eker ラット（5 例）を用いて、腎臓腫瘍増殖に対する本薬の作用が検討された。本薬 0.1 mg/kg を 8 週間又は本薬 0.2 mg/kg を 2、4 又は 7 週間腹腔内投与したところ、いずれの本薬群においても、超音波イメージングにより測定した腎臓腫瘍体積が本薬投与前と比較して減少した（Kenerson H et al, *Pediatr Res*, 57: 67-75, 2005）。

③ TSC1 遺伝子欠損結節性硬化症モデルマウスにおける延命作用 (4.2.1.1-5)

神経細胞特異的に TSC1 を欠損させた TSC1^{null-neuron} マウス（各群 17 又は 18 例）を用いて、生存率に対する本薬の作用が検討された。本薬 6 mg/kg を生後 7～9 日から隔日で生後 30 日まで、又は生後 100 日まで腹腔内投与したところ、生後 100 日まで本薬を投与した群では生後 30 日まで投与した群及び非投与群と比較して生存率の上昇が認められた（Meikle L et al, *J Neurosci*, 28: 5422-5432, 2008）。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体、イオンチャネル、酵素に対する作用 (4.2.1.3-9)

各種受容体に対する本薬の影響が *in vitro* において検討され、本薬 1~10000 nM の濃度において、交感神経系、副交感神経系、興奮性及び抑制性アミノ酸、Ca²⁺チャネル、オピオイド系、プロスタノイド系の各種受容体結合及びセカンドメッセンジャーの結合に対して大きな影響は認められなかった。本薬はヒスタミン H₁ 受容体に対して阻害活性を示したが、IC₅₀ は 100~500 nM であり、免疫抑制作用を示す濃度の 20~100 倍高かった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響 (4.2.1.3-1)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬 0.5 又は 2.5 mg/kg を単回腹腔内投与したときの一般症状、行動及び自発運動量に対する影響が検討された。本薬 0.5 mg/kg 投与群において軽度の自発運動量減少が認められたが、本薬 2.5 mg/kg 投与群では一般症状、行動及び自発運動量に対する本薬の影響は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系に対する影響

① 自然発症高血圧ラットの血圧及び心拍数に対する影響 (4.2.1.3-2)

自然発症高血圧ラット (各群 7 又は 8 例) に本薬 3 mg/kg を単回経口投与したとき、平均動脈血圧及び心拍数に対する本薬の影響は認められなかった。

② サルの心電図に対する影響 (4.2.1.3-3)

雌雄カニクイザル (各群 6 例) に本薬 0.5、5 又は 10 mg/kg を 3 ヶ月間経口投与したとき、いずれの投与群においても心電図に対する本薬の影響は認められなかった。

③ モルモットの肺機能に対する影響 (4.2.1.3-4)

雄性モルモット (各群 11 例) に本薬 3 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与後 60 分までの肺循環抵抗、肺コンプライアンス、血圧及び心拍数に対する本薬の影響は認められなかった。

3) 消化器系に対する影響 (4.2.1.3-5)

雄性ラット (各群 5~10 例) に本薬 3 mg/kg を単回経口投与したとき、胃酸分泌量、胃内容排出、胃粘膜及び小腸粘膜に対する本薬の影響は認められなかった。

4) 腎機能に対する影響 (4.2.1.3-6~7)

雄性ラット (各群 7 又は 8 例) に本薬 1 又は 10 mg/kg を 14 日間経口投与したときの腎機能に対する影響が検討された。本薬 1 mg/kg 投与群では体重、尿量、血漿クレアチニン量、クレアチニンクリアランス及び腎重量に対する本薬の影響は認められなかったが、本薬 10

mg/kg 投与群では体重減少及び尿量増加が認められた。薬物動態試験及び毒性試験（参考資料 4.2.2.2-1、4.2.3.2-6。以下同様）に基づき、ラットに本薬 10 mg/kg を投与したときの C_{max} は 43.4~47.9 ng/mL、AUC は 497.7~718.1 ng・hr/mL と推定され、ヒトに臨床用量⁴を投与したときと比較した暴露量比は、 C_{max} で 9.64~10.64 倍、AUC で 11.06~15.96 倍であった。

生理食塩水を負荷した雄性ラット（各群 12 例）に本薬 1 又は 3 mg/kg を単回経口投与したときの腎機能に対する影響が検討された。本薬 1 mg/kg 投与群では尿量、尿中 Na^+ 及び K^+ 排泄量、尿浸透圧及び尿中 pH に対する本薬の影響は認められなかったが、本薬 3 mg/kg 投与群では尿中 pH のみ軽度の低下が認められた。薬物動態試験及び毒性試験に基づき、ラットに本薬 3 mg/kg を投与したときの C_{max} は 9.3~13.8 ng/mL、AUC は 151.5~174.0 ng・hr/mL と推定され、ヒトに臨床用量を投与したときと比較した暴露量比は、 C_{max} で 2.07~3.07 倍、AUC で 3.37~3.87 倍であった。

5) 骨代謝に対する影響 (4.2.1.3-8)

雄性ラット（各群 8 又は 9 例）に本薬 2.5 mg/kg、シクロスポリン 15 mg/kg 又はタクロリムス 5 mg/kg を 28 日間経口投与したときの骨代謝に対する影響が検討された。本薬 2.5 mg/kg 投与群では非投与群と比較して骨梁の割合に対する本薬の影響は認められなかったが、骨石灰化速度の増加及びリモデリング期間の短縮が認められたため、骨代謝に影響を及ぼす可能性が唆された。シクロスポリン 15 mg/kg 投与群では非投与群と比較して骨石灰化速度の増加、リモデリング期間の短縮及び骨梁の割合の減少が、タクロリムス 5 mg/kg 投与群では非投与群と比較して骨梁の割合の減少がそれぞれ認められた。薬物動態試験及び毒性試験に基づき、ラットに本薬 2.5 mg/kg を投与したときの C_{max} は 7.36~7.75 ng/mL、AUC は 126.3~145.0 ng・hr/mL と推定され、ヒトに臨床用量を投与したときと比較した暴露量比は、 C_{max} で 1.64~1.72 倍、AUC で 2.81~3.22 倍であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

申請者は、LAM に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

S-LAM、TSC-LAM はいずれも、TSC1 又は TSC2 遺伝子の点変異により、TSC1 遺伝子がコードする Hamartin と TSC2 遺伝子がコードする Tuberin の複合体 (Tuberin-hamartin complex) が機能を失い、細胞周期調節蛋白質である mTOR が恒常的に活性化した状態となり、LAM 細胞が増殖することにより発症するとされている (瀬山邦明、呼と循、58: 1201-1210, 2010)。増殖した LAM 細胞は、リンパ管内皮細胞増殖因子のサイトカイン (VEGF-C、D) を産生又は発現することによりリンパ管新生を亢進させ (Stacker SA et al, *Nat Rev Cancer*, 2: 573-583, 2002)、MMP を産生することにより肺組織の破壊及び嚢胞形成を引き起こす (Matsui K et al,

⁴ 健康成人に本薬三角錠 1 mg を 2 錠単回経口投与した試験 (186-UK 試験) における C_{max} (4.5 ng/mL) 及び $AUC_{0-\infty}$ (120 ng・h/mL) と比較された。

Arch Pathol Lab Med, 124: 267-275, 2000) と考えられている。

公表文献より、本薬は、mTOR 活性化に伴う LAM 細胞の G1 期から S 期への細胞周期亢進及び LAM 細胞増殖を抑制すること、VEGF 産生亢進及び MMPs 産生とそれに伴う肺組織破壊を抑制すること等が示されており、これらの作用が LAM の病態進行の抑制をもたらすと考えられる。なお、本薬の免疫抑制作用についても、本薬により mTOR の活性化が抑制されることにより、T 細胞や B 細胞の増殖が抑制され、免疫抑制作用を発現すると考えられる (Sehgal SN et al, *Med Res Rev*, 14: 1-22, 1994、Wood MA and Bierer BE, *Perspect Drug Discov Design*, 2: 163-184, 1994、Aagaard-Tillery KM and Jelinek DF, *Cell Immunol*, 156: 493-507, 1994、Kim HS et al, *Clin Exp Immunol*, 96: 508-512, 1994)。

機構は、提出された公表文献より、本薬の LAM 細胞増殖抑制作用が示されており、LAM に対する本薬の効果は説明可能と判断した。なお、本薬の LAM 及び免疫抑制に係る mTOR 活性の抑制に基づく作用機序は同様であり、LAM に対して想定されている臨床用法・用量は、免疫抑制剤としての海外での承認用法・用量と大きく乖離するものではないことを踏まえると、LAM に対する臨床使用に際しても、免疫抑制、LAM 細胞以外の細胞の増殖抑制等に起因する有害事象の発現に十分に留意する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ、カニクイザル及びヒトにおける経口及び静脈内投与時の試験成績等並びに公表文献が参考資料として提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の標識体 (^{14}C 及び ^3H 標識体) が用いられ、血液、血漿、血清及び組織中の本薬又は代謝物濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) (定量下限: 血液 0.05 又は 0.1 ng/mL、血漿 0.1 ng/mL) 又は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (定量下限: 血液 0.5 ng/mL、血漿 20 ng/mL、血清 5 ng/mL) により、放射能は液体シンチレーションカウンター (定量下限: 血液 0.29 ng eq./mL、血漿 1.29 ng eq./mL、羊水 0.46 ng eq./mL、胎盤 0.33 ng eq./g、胎児 0.50 ng eq./g、血液及び乳汁 0.26 又は 0.30 ng eq./mL) により測定された。

なお、測定値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値±標準偏差で示している。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2-1~4、6~7、9)

雄性ラット、ウサギ及び雌雄カニクイザルに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの全血、血漿及び血清中本薬の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。経口投与時の絶

対的バイオアベイラビリティは、雄性ラットで 1.9~6.2⁵%、雄性カニクイザルで 3.7%であり、肝臓及び消化管における初回通過効果が高いことが示唆された。ラット、ウサギにおける AUC は非線形であり、用量の増加に伴い、ウサギの静脈内投与では CL 及び V_{ss} の増加、カニクイザルの静脈内投与では CL 及び V_{ss} の減少が認められた。

表 3 ラット、ウサギ及びカニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	試料	投与量 (mg/kg)	雌雄/例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
ラット	経口	全血	2	雄/各時点 5	12±2.4	2	93±5.0 ^{a)}	103±6.0 ^{a)}	16±1.8	-	-
		血漿	2	雄/各時点 5	1.5±0.5	2	27±2.0 ^{a)}	-	-	-	-
	経口	全血	0.05	雄/5	0.3±0.1	3	-	3.9	7.2	-	-
			0.1	雄/5	0.2±0.1	6	-	4.3	13.7	-	-
			0.5	雄/5	1.4±0.2	8	-	34.1	18.4	-	-
		静脈内	全血	0.25	雄/5	-	-	-	999.5	30.8	0.3
経口	全血	0.25	雄/5	1.2±0.5	3	-	18.7	9.6	-	-	
ウサギ	静脈内	全血	0.05 ^{b)}	不明/5	-	-	-	-	12.8±2.1	1.0±0.3 ^{c)}	1.1±0.4
			0.1±0.1	1.5±0.4 ^{c)}	0.8±0.2						
		0.2±0.1	2.1±0.2 ^{c)}	2.6±0.2							
		0.5 ^{b)}	不明/5	-	-	-	-	15.3±1.2	2.1±0.2 ^{c)}	2.6±0.2	
0.2±0.1	2.1±0.2 ^{c)}	2.8±0.2									
15.0±0.1											
カニクイザル	静脈内	血清	0.25	雌雄/計 4	-	-	-	22±7	1.8±0.5	11.9±3.0	29.7±5.6
			0.75	雌雄/計 4	-	-	-	53±9	1.9±0.4	14.3±2.1	39.2±11.3
			2.5	雌雄/計 3	-	-	-	971±97	1.4±0.1	2.6±0.3	4.0±0.8
	静脈内	全血	0.25	雄/4	-	-	-	1812.2±412.8	14.3±3.2	0.1±0.0	2.8±0.7
経口	全血	0.25	雄/4	13.0±4.5	1.0±0.0	-	65.4±5.8	5.6±1.0	-	-	

平均値又は平均値±標準偏差、-: データなし

a) 平均値±標準誤差、b) 上段: モデル非依存性の解析、下段: 2-コンパートメントモデル解析、c) mL/min/kg

C_{max}: 最高濃度、t_{max}: 最高濃度到達時間、AUC: 血中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期、CL: クリアランス、V_{ss}: 定常状態の分布容積

2) 反復投与試験 (4.2.2.2-1、8、10~13)

雄性ラット及び雄性カニクイザルに本薬を反復経口又は静脈内投与したときの全血、血漿及び血清中本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、いずれの動物種においても、C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。ラット及びカニクイザルの静脈内投与におい

⁵ 雄性ラット (各群 5 例) に ³H 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与又は ³H 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの血液中放射能濃度より算出された (4.2.2.2-3)。

て、反復投与により AUC の増加や CL 及び V_{ss} の減少が認められたことについて、申請者は、各動物種の $t_{1/2}$ (ラット 4.3 時間、サル 4.6 時間) と投与間隔 (24 時間) を踏まえると本薬の蓄積性を示すものではなく、本薬は高い血球移行性を示すことから (「(2) 分布 2) 血球移行」の項参照)、高用量投与により本薬の血球移行が飽和し、血清中本薬濃度の上昇が見かけの CL 及び V_{ss} の見かけの値に影響を及ぼしたと考察している。一方、ラット及びカニクイザルの経口投与において、単回投与及び反復投与で薬物動態パラメータに大きな相違は認められなかった。

表 4 ラット及びカニクイザルに本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	試料	投与量 (mg/kg/日)	雌雄/例数	測定時点	C_{max} (ng/mL)	t_{max}	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
ラット	静脈内	血清	1.5	雄/各時点5	1日目	-	-	321 ^{c)}	379	5.0	4.0	22.6
				雄/各時点5	17日目	-	-	444 ^{c)}	506	4.3	3.0	15.3
	経口	全血	0.2	雄/各時点5	14日目	1.2±0.4	2	15 ±1.4 ^{a) b)}	-	-	-	-
				雄/各時点5	15日目	0.4±0.1	15	6.7 ±0.6 ^{a) b)}	-	-	-	-
カニクイザル	静脈内	血清	1.5	雄/4	1日目	-	-	163 ±58 ^{b)}	173 ±59	2.8 ±0.6	9.4±2.9	24.9 ±6.1
				雄/4	7日目	-	-	473 ±194 ^{b)}	490 ±197	4.6 ±1.3	3.6±1.9	15.1 ±1.7
	経口	全血	0.1	雄/4	1日目	9.6±4.5	1.3 ±0.9	-	64.2 ±29.1	11.2 ±5.3	-	-
				雄/4	7日目	9.9±2.0	1.1 ±0.7	78.3 ±26.0 ^{b)}	-	29.4 ±11.8	-	-
経口	全血	0.5	雄/4	1日目	25±5.0	1.0 ±0.0	136 ±18 ^{b)}	253 ±14	32±5	-	-	
				14日目	22±7.8	0.8 ±0.3	218 ±12 ^{b)}	-	-	-	-	

平均値又は平均値±標準偏差、-: データなし

a) 平均値±標準誤差、b) t: 24 時間、c) t: 12 時間

C_{max} : 最高濃度、 t_{max} : 最高濃度到達時間、AUC: 血中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL: クリアランス、 V_{ss} : 定常状態の分布容積

3) トキシコキネティクス (4.2.3.2-6、9、4.2.3.4-3、5、4.2.3.5.2-3、6)

雌雄マウス 104 週間、雌雄ラット 52 週間及び 104 週間、妊娠ラット 10 日間、妊娠ウサギ 12 日間、カニクイザル 4 週間反復経口投与毒性試験において薬物動態が検討された。全血

中本薬の薬物動態パラメータは表5のとおりであり、いずれの動物種においても、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量依存的に増加し、明らかな性差は認められなかった。

表5 マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルに本薬を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	測定時点	投与量 (mg/kg g/日)	例数	雄		雌	
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
マウス	104週	52週	1	2	214	797	315	951
			3	2	472	2018	1305	5814
			6	2	1803	6162	3530	10174
ラット	52週	50週	0.2	5	0.6	10.7	0.5	7.1
			0.65	5	1.5	22.2	1.4	16.7
			2.0	5	5.6	49.2	6.7	57.1
	104週	52週	6.0	5	21.7	277	27.4	281
			0.05	5	0.3 ^{a)}	-	0.3 ^{a)}	-
			0.1	5	0.5 ^{a)}	-	0.5 ^{a)}	-
			0.2	5	0.7 ^{a)}	-	0.9 ^{a)}	-
妊娠ラット	妊娠6 ～15日	妊娠15 日目	0.1	4	-	-	0.4	3.4
			0.5	4	-	-	2.6	16.5
妊娠ウサギ	妊娠6 ～18日	妊娠18 日目	0.025	4	-	-	3.4	45.8
カニクイザル	4週	4週	0.1	3	3.6 ^{b)}	-	5.2 ^{b)}	-
			0.25	3	13.6 ^{b)}	-	13.1 ^{b)}	-
			1	3	50.1 ^{b)}	-	57.7 ^{b)}	-

平均値

a) 投与2時間後、b) 投与1時間後

C_{max} ：最高濃度、 AUC ：血中濃度-時間曲線下面積

4) 代謝物の薬物動態 (4.2.2.2-14)

雄性ラット (4例) に本薬 9.5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中から未変化体及び代謝物である hydroxy sirolimus、seco-sirolimus 及び 41-O-demethyl sirolimus が検出され、 C_{max} はそれぞれ 361、113、46 及び 62 ng/mL、 t_{max} はそれぞれ 0.5、0.5、1.0 及び 1.0 時間、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1325、245、241 及び 227 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.8、2.7、1.8 及び 2.4 時間であった。

(2) 分布

1) 組織分布 (4.2.2.3-1～2)

雄性ラット (50例) に ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は全身に分布し、投与6又は12時間で最高濃度を示した。投与6時間後の放射能濃度は、肝臓で最も高く、次いで肺、唾液腺、膵臓、脾臓の順に高かった。投与12時間後の放射能濃度は、肺で最も高く、次いで肝臓、唾液腺、脳下垂体、膵臓の順に高かった。投与168時間では、全血、血漿、血小板層、赤血球及び胃内容物を除くすべての組織で放射能が検出された。組織/全血中濃度比は血漿を除くすべての組織で1を上回った。組織放射能の $t_{1/2}$ は25.4時間 (血小板層) ～351時間 (辜丸) の範囲であり、血小板層を除くすべての組織で全血 ($t_{1/2}$: 31.8時間) よりも長かった。

雄性ラット (50例) に ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は全身に分

布し、投与 12 時間で最高濃度を示した。投与 12 時間後の放射能濃度は、大腸内容物で最も高く、次いで大腸、副腎、肝臓、小腸の順に高かった。投与 168 時間では、脂肪、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、前立腺、唾液腺、脾臓、胸腺、膀胱で放射能が検出された。組織／全血中濃度比は、組織中放射能が検出されなかった脳、眼球、脳下垂体及び睾丸、並びに骨及び骨格筋を除くすべての組織で 1 を上回った。 $t_{1/2}$ は算出可能な組織において、8.26 (副腎) ～ 112 時間 (腎臓) の範囲であった。

有色雄性ラット (5 例) に ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき、メラニン含有組織であるブドウ膜及び皮膚における放射能の分布は白色雄性ラット (5 例) と同様であった。

2) 血球移行 (4.2.2.2-1、5、8、10)

雄性マウス (10 例) に ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの全血／血漿中濃度比は 0.64～0.65 であった。

雄性ラット (5 例) に本薬 1.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの赤血球／血漿中濃度比は 4.91 であった。

雄性ラット (各群 9 例) に本薬 0.2、2 及び 6 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したときの全血／血漿中濃度比は、1～13 であった。

雄性カンクイザル (8 又は 13 例) に本薬 0.5 mg/kg/日を単回又は 14 日間反復経口投与したときの全血／血漿中濃度比はそれぞれ 24 及び 53 であった。

以上より、本薬は投与量及び投与回数にかかわらず、赤血球への移行性が高いことが示された。

3) 血漿中蛋白結合 (4.2.2.3-4)

雄性マウス、ラット、カンクイザル及びヒト血漿に ^{14}C 標識体 200～300 ng/mL を添加したとき、本薬の血漿中蛋白結合率は 91.6～98.8% であった。

4) 胎児移行 (4.2.2.3-3)

妊娠ラット (各時点 3 例) に ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg/日を妊娠 15 日目に単回経口投与したとき、母動物の全血及び血漿、羊水、胎盤並びに胎児中放射能濃度の C_{\max} はそれぞれ 14.6、11.2、1.7 ng eq./mL、21.3 及び 6.84 ng eq./g、 AUC_{0-t} はそれぞれ 103、61.4、46.7 ng eq. · h/mL、492 及び 158 ng eq. · h/g であった。以上より、本薬の未変化体及び/又は代謝物は胎児に移行することが示された。

(3) 代謝

1) 全血及び血漿中代謝物の検索及び構造 (4.2.2.4-1～3)

雄性マウス (各時点 10 例) に ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、全血及び血

漿中から本薬の未変化体及び代謝物が検出され、代謝物は、didemethyl sirolimus (B')、7-O-demethyl sirolimus (C)、hydroxy sirolimus (D、F、G、J、D')、seco-sirolimus (E)、41-O-demethyl sirolimus (H) と推定された。

雄性ラット (12 例) に ^{14}C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、全血及び血漿中から本薬の未変化体及び代謝物が検出され、主な代謝物は、hydroxy sirolimus (A、B、C'、D、E'、F、G)、7-O-demethyl sirolimus (C)、seco-sirolimus (E)、41-O-demethyl sirolimus (H)、32-O-demethyl sirolimus (I) と推定された。また、didemethyl sirolimus、hydroxy-demethyl sirolimus 及び dihydroxy sirolimus と推定される代謝物がわずかに検出された。

雄性カニクイザル (3 例) に ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、全血及び血漿中から本薬の未変化体及び代謝物が検出され、代謝物は、hydroxy sirolimus (A、B、C')、hydroxy-demethyl sirolimus (A')、didemethyl sirolimus (B')、7-O-demethyl sirolimus (C)、41-O-demethyl sirolimus (H)、数種の dihydroxy sirolimus と推定された。

2) 外国人健康成人における代謝物の検討 (5.3.2.2-3: 129-US 試験)

外国人健康成人 (6 例) を対象に ^{14}C 標識体 40 mg を単回経口投与したとき、HPLC/放射能で測定された血液中の代謝物として、hydroxy/hydroxy-demethyl sirolimus (A/A') : 2.7~17.1%、hydroxy/didemethyl sirolimus (B/B') : 4.9~13.4%、hydroxy/7-O-demethyl sirolimus (C) : 6.5~16.9%、41-O-demethyl sirolimus (H) : 5.9~11.8%が検出され、未変化体は 30.3~65.4% 検出された。同様に、LC/MS SIM (Selected ion monitoring) で測定された血液中の代謝物として、hydroxy sirolimus (A) : 3.8~11.3%、hydroxy-demethyl sirolimus (A') : 5.6~6.2%、hydroxy sirolimus (B) : 8.3~12.1%、didemethyl sirolimus (B') : 1.1~4.8%、hydroxy sirolimus (C) : 3.4~5.1%、7-O-demethyl sirolimus (C) : 4.6~7.9%、41-O-demethyl sirolimus (H) : 7.4~11.7%が検出され、未変化体は 44.6~66.6% 検出された。

以上の検討に基づき、本薬のマウス、ラット、カニクイザル及びヒトの主代謝経路は、図 1 のように推定されている。

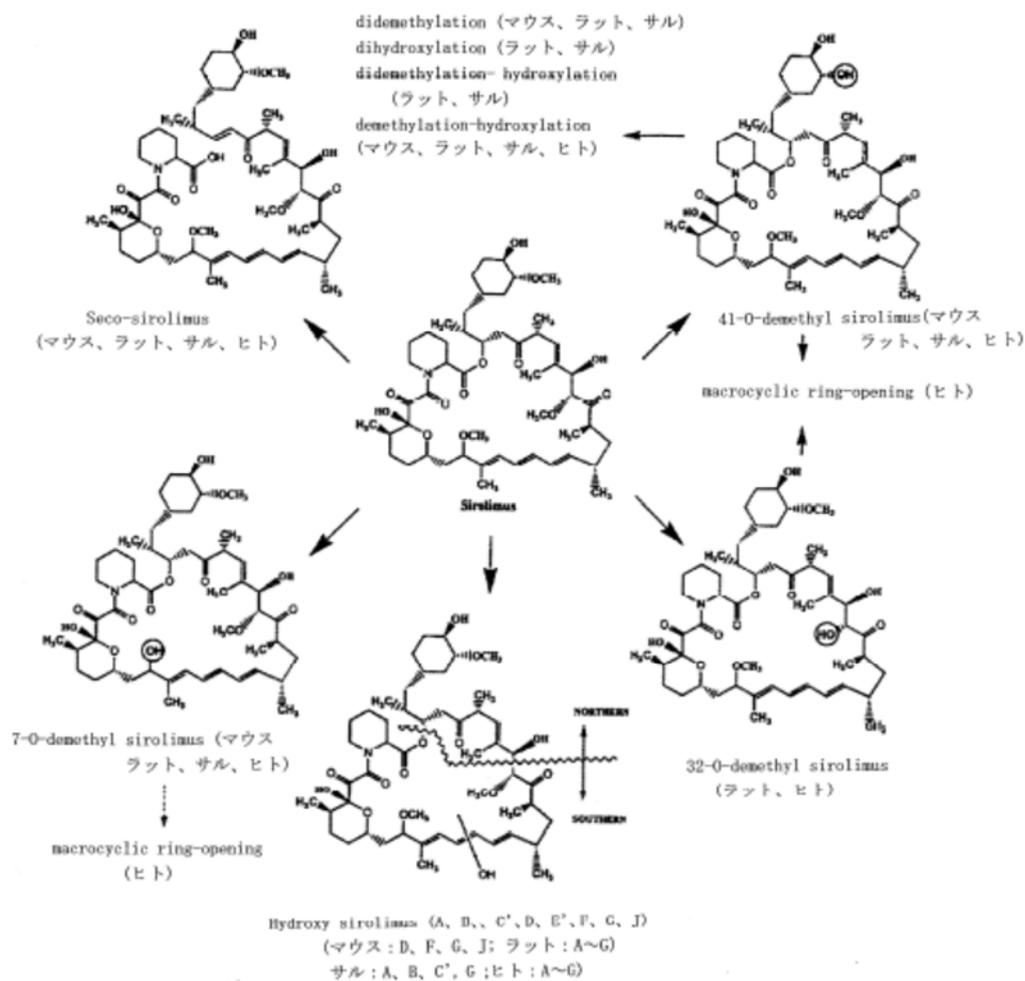


図1 本薬の主な推定代謝経路

3) 胆汁中代謝物の検索及び構造 (4.2.2.4-4)

雄性ラット (12 例) に本薬 1.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、胆汁中から未変化体及び代謝物が検出され、代謝物は、seco-sirolimus、dihydroxy sirolimus、didemethyl-hydroxy sirolimus、hydroxy sirolimus、demethyl-hydroxy sirolimus と推定された。

4) 肝ミクロソームによる代謝 (4.2.2.4-5~8、4.2.2.6-3)

デキサメタゾンにより CYP3A を誘導したラット肝ミクロソームに本薬 500 μ M を添加し、NADPH 存在下でインキュベートしたとき、未変化体及び代謝物が検出され、代謝物は、didemethyl/hydroxy sirolimus、7-O-demethyl/hydroxy sirolimus、hydroxy sirolimus、11-hydroxy sirolimus、seco-sirolimus、41-O-demethyl sirolimus と推定された。

デキサメタゾンにより CYP3A を誘導したラット肝ミクロソームに本薬 1 mg/mL を添加し、NADPH 存在下でインキュベートしたとき、代謝物として、3,4-dihydrodiol sirolimus 及び 5,6-dihydrodiol sirolimus が検出された (Nickmilder MJM et al, *Xenobiotica*, 27: 869-883, 1993)。

デキサメタゾン又はプレグレノロン-16 α -カルボニトリルにより CYP3A を誘導したラット肝ミクロソームに、本薬の ^{14}C 標識体 50 μM 及び CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール、シクロスポリン、ニカルジピン又はメチルプレドニゾロンを添加しインキュベートしたとき、本薬の代謝はケトコナゾール、シクロスポリン及びニカルジピンにより阻害された。

以上より、本薬はラット肝ミクロソームにおいて主に CYP3A により代謝されると推定された。

イヌ及びカニクイザル肝ミクロソームに本薬 50 μM を添加し、NADPH 存在下でインキュベートしたとき、本薬は CYP 依存的及び非酵素的に代謝された。これらの動物種の肝ミクロソームで非酵素的な分解により生成した代謝物を、ラット肝ミクロソームで生成した代謝物と比較したとき、いずれの動物種においても hydroxy sirolimus (A、D、G)、7-O-demethyl sirolimus (C)、seco-sirolimus (E)、41-O-demethyl sirolimus (H) が共通して検出された。イヌ肝ミクロソームではラット肝ミクロソームで生成された hydroxy sirolimus (B) が検出されず、新たに代謝物 2 種が検出された。カニクイザル肝ミクロソームではラット肝ミクロソームで生成された hydroxy sirolimus (F) が検出されなかった。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び呼気中排泄 (4.2.2.5-1~6)

雄性マウス (各時点 5 例) に ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 7 日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 90.1 及び 8.1%であった。

雄性ラット (5 例) に ^3H 標識体 1.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 7 日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 78.0 及び 1.6%であった。同様に、 ^3H 標識体 6.1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 7 日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 60.4 及び 0.6%であった。

雄性ラット (6 例) に ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 14 日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 93.7 及び 4.3%であった。同様に、 ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 14 日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 96.0 及び 2.4%であった。

雄性ラット (2 例) に ^{14}C 標識体 5.0 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間までの呼気中排泄率は 0.015%であり、投与 7 日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 94.6 及び 2.5%であった。

雄性カニクイザル (4 例) に ^3H 標識体 0.85 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 19 日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 62.5 及び 4.4%であった。同様に、 ^3H 標識体 3.4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 7 日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 75.1 及び 2.1%であった。

雄性カニクイザル (4 例) に ^3H 標識体 7.2 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与したとき、投与

37日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 57.4 及び 6.6%であった。

2) 胆汁中排泄 (4.2.2.5-7~8)

胆管カニューレ挿入又は未挿入の雄性ラット (各群 7 例) に ^3H 標識体 0.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、カニューレ挿入ラットにおける投与 72 時間までの胆汁中及び糞中排泄率はそれぞれ 45.1 及び 6.0%であり、カニューレ未挿入ラットにおける投与 72 時間までの糞中排泄率は 58.3%であった。

胆管カニューレを挿入した雄性ラット (8 例) に ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間までの胆汁中及び糞中排泄率はそれぞれ 12.7 及び 76.2%であった。

以上より、糞中排泄の大部分は胆汁排泄を介するが、一部は胆汁排泄を介さないことが示された。

3) 乳汁移行 (4.2.2.5-9)

授乳期ラット (16 例) に ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を分娩後 10 日目に単回経口投与したとき、投与 8 時間までの乳汁中及び全血中放射能濃度はそれぞれ 7.9 及び 4.2 ng eq./mL であり、本薬は乳汁中に移行することが示された。

授乳期ラット (9 例) に ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を分娩後 10 日目に単回経口投与したとき、投与 24 時間までの母動物の全血中放射能濃度は 1.0 ng eq./mL であったが、生後 10 日の出生児 (各時点 3 例) の全血中放射能濃度は投与 4 時間後の 1 例 (0.7 ng eq./mL) を除きいずれの時点においても定量下限 (0.30 ng eq./mL) 未満であったことから、乳汁を介した出生児への移行はわずか又は認められないと推定された。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) 肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響 (4.2.2.6-1~2)

雄性ラット (各群 4 例) に本薬 0、0.025、0.2 又は 1.5 mg/kg/日を 7 日間反復静脈内投与したとき、肝ミクロソームの総 CYP 濃度は 0.8~1.2 nmol/mg protein であり、投与量による大きな相違は認められなかった。

雄性ラット (各群 4 例) に本薬 0、0.1、0.5 又は 2.0 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与したとき、肝ミクロソームの総 CYP 濃度は 0.9~1.3 nmol/mg protein であり、投与量による相違は認められず、アミノピリン-N-脱メチル化酵素の誘導も認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の組織中への蓄積性について

機構は、ラット単回投与分布試験において多数の組織で全血よりも高い放射能濃度を示す又は全血よりも長い消失半減期を示す傾向が認められていること、及び反復投与分布試験は実施されていないことから、本薬の長期反復投与時のこれら組織における安全性につ

いて、毒性試験成績等に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット経口投与分布試験において、全血よりも高い放射能濃度を示した組織、全血よりも長い消失半減期を示した組織は、副腎、骨（大腿骨）、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、胃、胸腺、食道、脂肪（腎、腹部及び生殖器）、大腸、小腸、唾液腺、甲状腺、副甲状腺、膀胱であった。

ラット6ヵ月間又は12ヵ月間経口投与毒性試験においては、副腎（嚢胞変性）、骨（大腿骨）（骨折・骨密度及び強度の低下）、心臓（心筋変性）、腎臓（ミネラル沈着及びヘモジデリン沈着）、肝臓（造血亢進）、肺（肺泡マクロファージの集簇、ヘモジデリン沈着及び血管周囲炎）、リンパ節（萎縮及びヘモジデリン沈着）、膵臓（膵島細胞の空胞変性又は萎縮）、前立腺（萎縮）、皮膚（皮膚炎）、脾臓（ヘモジデリン沈着及び造血亢進）、胃（粘膜下浮腫及び急性胃炎）、胸腺（萎縮）、生殖器（精細管萎縮又は変性、卵巣萎縮）において毒性所見が認められており（「(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）、精巣を除くすべての組織が、ラット分布試験において全血よりも高い放射能濃度を示した組織、全血よりも長い消失半減期を示した組織に属することから、当該組織における本薬の分布が安全性に影響を与えることは否定できないと考える。精巣への放射能の分布は認められなかったが、ラット静脈内投与分布試験では最も長い消失半減期（351時間）を示したことから、精巣では本薬の分布は小さいものの残留性は高いと推察され、精巣での毒性発現には本薬の残留性が一因となった可能性があると考えられる。

一方、ラット及びサル毒性試験において、投与期間依存的に新規に発現した毒性所見はなく、投与期間依存的に発現が増加した事象として、サルでは、下痢、軟便、大腸炎、盲腸炎等の腸への影響、脾臓、胸腺及びリンパ節の萎縮等のリンパ系組織の影響の増悪が認められ、ラットでは、これらに加えて、生殖器、骨、膵臓への影響の増悪が認められた。しかしながら、非臨床試験における毒性所見の多くは、他の免疫抑制薬で認められた所見と類似していることを踏まえると、これらは長期間の免疫抑制に基づく二次的な変化であると考えられる。

また、臓器移植患者を対象とした海外臨床試験8試験⁶の併合データにおいて、気道感染、下気道感染等の感染症、基底細胞癌、皮膚乳頭腫、扁平上皮癌等の皮膚悪性腫瘍については服薬開始から徐々に発現率が上昇する傾向が認められ、本薬の長期使用に関連する可能性があると考えられたが、その他の事象については大部分が投与1年未満での発現であり、長期投与に伴い発現率が上昇する傾向は認められなかった。

機構は、ラット分布試験において多数の組織で全血よりも高い放射能濃度を示す又は全血よりも長い消失半減期（最大351時間）を示す傾向が認められていること、ラット反復投

⁶ 217-US 試験、301-US 試験、302-GL 試験、309-GL 試験、310-GL 試験、313-GL 試験、316-GL 試験、318-WW 試験。

与毒性試験において、これらの多くの組織において毒性所見が認められ、多くの所見はヒト臨床用量を投与したときの暴露量未満で認められていること、及び臓器移植患者を対象とした海外臨床試験成績を踏まえると、長期投与時にこれらの組織への本薬の蓄積に関連して有害事象の発現リスクが大きく増加する傾向は示唆されていないと考えるものの、本薬の免疫抑制作用に関連する可能性のある感染症及び悪性腫瘍の発現率は長期投与により増加する傾向が認められており、LAM患者を対象とした臨床試験における本薬の長期投与時の安全性情報は限られていることから、継続実施中のMLSTS試験、製造販売後調査等において、LAM患者における本薬の長期投与時の安全性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（不純物及び分解物の毒性試験並びに光毒性試験）が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~4)

マウス及びラットを用いた経口投与及び静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は、マウス経口投与で雄 500 mg/kg、雌 800 mg/kg 超、静脈内投与で 250 mg/kg、ラット経口投与で雌雄ともに 800 mg/kg 超、静脈内投与で雌雄ともに 250 mg/kg と判断されている。一般状態の変化として、マウス経口投与では、眼瞼下垂、被毛粗剛及び活動低下が、マウス静脈内投与では、活動低下、眼瞼下垂、並びに尾の擦傷及び壊死が認められた。ラット経口投与では本薬投与に関連した変化は認められず、ラット静脈内投与では、無活動、歩行失調、頻呼吸、活動低下及び尾の退色（黒色）が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（3、6及び12ヵ月間）及びサル（3及び6ヵ月間）を用いた経口投与試験が実施された。主な所見として、いずれの動物種においても本薬の免疫抑制作用に起因するリンパ系組織の萎縮が認められ、ラットでは膵島細胞の空胞化に伴う糖尿病様症状及び生殖器の萎縮が、サルでは大腸炎が認められた。ラット及びサル6ヵ月間経口投与毒性試験における無毒性量はいずれも 0.05 mg/kg/日と判断されており、ヒト臨床用量（2 mg 1日1回投与）⁷と比較したときの投与量比は 1.25 倍、暴露量比⁸は C_{max}、AUC とともに 1 倍未満と推定されている。なお、サル3ヵ月及び6ヵ月間経口投与毒性試験の結果より、サルでより長期の毒

⁷ ヒト体重を 50 kg と仮定したとき、0.04 mg/kg/日。

⁸ 健康成人に本薬三角錠 1 mg を 2 錠単回経口投与した試験（186-UK 試験）における C_{max}（4.5 ng/mL）及び AUC_{0-∞}（120 ng・h/mL）と、ラット 12 ヶ月間経口投与毒性試験における 0.2 mg/kg/日投与群の暴露量、並びにサル単回経口投与毒性試験における 0.5 mg/kg/日投与群の暴露量を比較することにより推定された。

性試験を実施した場合、大腸炎に伴う一般状態の悪化により試験継続が困難となることが予想されたこと、本薬の毒性プロファイルは投与期間延長により変化しなかったことから、6ヵ月を超えるサル反復投与毒性試験は実施されていない。

1) ラット3ヵ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄SDラットに本薬0(溶媒⁹)、0.5、2又は5 mg/kg/日が13週間経口投与された。死亡例は認められず、一般状態に影響は認められなかった。0.5 mg/kg/日以上投与群の雄及び5 mg/kg/日投与群の雌で体重増加抑制が認められたが、2 mg/kg/日以上投与群の雄では摂餌量の高値傾向が認められた。眼科学的検査では、2 mg/kg/日以上投与群の雄で白内障が認められた。血液学的検査では、0.5 mg/kg/日以上投与群の雌及び2 mg/kg/日以上投与群の雄で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の高値が認められ、高血糖に伴う血液濃縮による二次的変化と考えられている。0.5 mg/kg/日以上投与群の雄及び2 mg/kg/日以上投与群の雌で好中球比の高値及びリンパ球比の低値、2 mg/kg/日以上投与群で血小板数の低値が認められ、免疫抑制及び/又はそれに伴う二次的な炎症に関連する変化と考えられている。血液生化学的検査では、0.5 mg/kg/日以上投与群で総タンパク量及びアルブミンの低値、2 mg/kg/日以上投与群でグルコースの高値、並びに尿酸及び総ビリルビンの低値、5 mg/kg/日投与群でグロブリンの低値が認められ、雄では、2 mg/kg/日以上投与群で尿素窒素の高値、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びクロールの低値、5 mg/kg/日投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)、アルカリホスファターゼ及びクレアチニンの高値、並びにクレアチニンキナーゼ及び無機リンの低値が認められた。これらは、高血糖による糖尿病様症状を示唆する変化と考えられており、休薬により回復又は回復傾向が認められた。2 mg/kg/日以上投与群の雄で肝臓重量の低値、並びに精巣重量の低値及び小型化が認められ、精巣重量の低値は休薬後も回復しなかった。0.5 mg/kg/日以上投与群の雌で子宮重量の低値が認められた。病理組織学的検査では、0.5 mg/kg/日以上投与群で胃の粘膜下浮腫、2 mg/kg/日以上投与群で急性胃炎が認められ、本薬投与による粘膜刺激の影響と考えられている。2 mg/kg/日以上投与群の雄で、膵島細胞の空胞化及び巨大細胞を伴う精細管の萎縮が認められたが、休薬により回復傾向が認められた。以上の高血糖、体重増加抑制を伴う摂餌量の高値、白内障等の糖尿病様症状は、膵島細胞の空胞化による二次的変化と考えられている。また、0.5 mg/kg/日以上投与群で、肺泡マクロファージの集簇、心筋変性、腎機能低下に伴う変化と考えられる腎臓のミネラル沈着が高頻度及び/又は重度に認められたが、これらは対照群でも認められたことから、自然発生病変が本薬投与により増悪したと考えられている。無毒性量は判断されていない。

2) ラット6ヵ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

⁹ 2.5%ジメチルアセトアミド溶液。

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁰)、0.05、0.10 又は 0.50 mg/kg/日 が 26 週間経口投与された。死亡例は認められず、一般状態、摂餌量、眼科学的検査及び剖検に影響は認められなかった。0.50 mg/kg/日投与群の雄で体重の低値が認められた。尿検査では、0.50 mg/kg/日投与群の雄でグルコースが認められた。血液学的検査では、0.50 mg/kg/日以上投与群の雄でヘモグロビンの高値、0.10 mg/kg/日以上投与群の雄で赤血球数の高値、0.50 mg/kg/日投与群でフィブリノゲンの高値が認められ、高血糖に伴う血液濃縮による二次的変化と考えられている。血液生化学的検査では、雄で、0.05 mg/kg/日以上投与群で中性脂肪の低値、0.10 mg/kg/日以上投与群で ALT の高値、0.50 mg/kg/日投与群で総タンパク量及びアルブミンの低値、並びに総コレステロールの高値及びグルコースの高値傾向が認められたが、いずれも休薬により回復又は回復傾向が認められた。0.05 mg/kg/日以上投与群の雄で腎臓重量の低値、0.50 mg/kg/日投与群の雄で心臓重量の低値、0.50 mg/kg/日投与群の雌で卵巣及び子宮重量の低値が認められたが、いずれも病理組織所見との関連はなく、休薬により回復した。病理組織学的検査では、0.10 mg/kg/日以上投与群で心筋変性が高頻度に及び/又は重度に認められたが、対照群でも認められたことから、自然発生病変が本薬投与により増悪したと考えられている。以上より、無毒性量は 0.05 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 12 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5~6)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹¹)、0.20、0.65、2.0 又は 6.0 mg/kg/日 が 52 週間経口投与された。対照群の 7/50 例を含む 17/250 例の死亡が認められたが、0.65 mg/kg/日投与群の雄 1/25 例 (敗血症性血栓) を除く 16 例は投与過誤等による死亡と考えられている。6.0 mg/kg/日投与群全例が口周辺の潰瘍、下痢/軟便、腹部膨満、流延、骨折等の一般状態の悪化により投与 42 週後に安楽殺された。対照群の 1/50 例を含む 15/250 例で骨量減少によると考えられる歩行異常が認められ、0.20 mg/kg/日以上投与群の雄及び 2.0 mg/kg/日以上投与群の雌で体重の低値が認められた。眼科学的検査では、0.20 mg/kg/日以上投与群の雄及び 2.0 mg/kg/日以上投与群の雌で白内障が認められた。血液学的検査では、0.65 mg/kg/日以上投与群の雄で赤血球数の高値、2.0 mg/kg/日投与群で血小板数の低値が認められた。血液生化学的検査では、0.20 mg/kg/日以上投与群の雄で ALT 及びグルコースの高値及びクロールの低値、雌でカリウムの低値、0.65 mg/kg/日以上投与群の雄でナトリウム及びカリウムの低値、雌で中性脂肪の高値、並びに 2.0 mg/kg/日投与群でカルシウムの低値が認められた。ホルモン濃度の測定では、0.65 mg/kg/日以上投与群の雌で黄体形成ホルモン (以下、「LH」) の高値、2.0 mg/kg/日投与群の雄でテストステロン (以下、「TEST」) の低値及び卵胞刺激ホルモン (以下、「FSH」) の高値が認められた。骨形態計測では、0.20 mg/kg/日以上投与群の雄で大腿骨の骨密度及び骨強度、並びに腰椎の骨強度の低下、0.65 mg/kg/日以上投与群の雄で大腿骨の短縮及び脛骨の骨量減少が認められ、骨量減少は、TEST の低値による

¹⁰ 0.2% ジメチルアセトアミド溶液。

¹¹ 9.9% Phosal 50PG 水溶液。

エストロゲンの減少が影響していると考えられている。0.20 mg/kg/日以上投与群の雄で肝臓及び心臓重量の低値、2.0 mg/kg/日投与群で副腎重量の高値、雌で卵巣重量の低値が認められた。0.20 mg/kg/日以上投与群の雄で眼球の混濁、0.65 mg/kg/日以上投与群で肺の退色及び副腎の肥大、2.0 mg/kg/日以上投与群で胸腺の小型化、6.0 mg/kg/日投与群の雄で精巣、前立腺及び精嚢の小型化が認められた。病理組織学的検査では、0.20 mg/kg/日以上投与群で、リン脂質症を伴う肺泡マクロファージの集簇、血管周囲炎、細気管支炎/肺泡隔炎、心筋変性、リンパ節の萎縮、脾臓のヘモジデリン沈着、副腎の嚢胞変性、0.20 mg/kg/日以上投与群の雄で、肉芽腫、白内障、肺のヘモジデリン沈着、精巣での間質細胞過形成、前立腺の萎縮、0.20 mg/kg/日以上投与群の雌で、リンパ節のヘモジデリン沈着、肝臓及び脾臓での造血及び卵巣の萎縮、0.65 mg/kg/日以上投与群で腎臓のヘモジデリン沈着、膵島細胞の空胞化、0.65 mg/kg/日以上投与群の雄で巨大細胞を伴った精細管の変性、2.0 mg/kg/日以上投与群で胸腺の萎縮、2.0 mg/kg/日以上投与群の雄で精嚢の萎縮が認められた。無毒性量は判断されていない。

4) サル 3 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-10)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒¹²)、0.5、5 又は 10 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。5 及び 10 mg/kg/日投与群の雌で各 1/3 例が死亡し、0.5 mg/kg/日投与群の雄 1/3 例、5 mg/kg/日投与群の雌 1/3 例及び 10 mg/kg/日投与群の雌雄各 1/3 例は、大腸炎による激しい下痢に起因した一般状態の悪化により安楽殺された。大腸炎は、本薬の免疫抑制作用が腸内細菌叢に影響したことに伴う *E.coli* の内毒素による二次的变化と考えられている。0.5 mg/kg/日以上投与群で下痢/軟便が繰り返し認められ、5 mg/kg/日以上投与群で体重の低値又は増加抑制が認められた。眼科学的検査、心電図検査、尿検査及び器官重量に影響は認められなかった。血液学的検査では、0.5 mg/kg/日以上投与群の雌及び 10 mg/kg/日投与群の雄でフィブリノゲンの高値が認められた。血液生化学的検査では、0.5 mg/kg/日以上投与群でクレアチンキナーゼの高値、5 mg/kg/日以上投与群で総タンパク量及びアルブミンの低値が認められた。病理組織学的検査では、0.5 mg/kg/日以上投与群で大腸炎、盲腸炎、並びに脾臓、胸腺及びリンパ節のリンパ萎縮が認められた。無毒性量は判断されていない。

5) サル 6 ヶ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-11)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒¹³)、0.05、0.25 又は 0.50 mg/kg/日が 26 週間経口投与された。0.50 mg/kg/日投与群の雌雄各 1/6 例は、大腸炎による慢性的下痢及び軟便、並びに体重及び摂餌量の低値により一般状態が悪化したため安楽殺された。0.25 mg/kg/日以上投与群で下痢又は軟便が認められた。体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量及び剖検に影響は認められなかった。血液学的検査では、0.25 mg/kg/

¹² 8% ジメチルアセトアミド溶液。

¹³ 1% ジメチルアセトアミド溶液。

日以上の投与群でフィブリノゲンの高値が認められ、大腸炎に関連する変化と考えられている。病理組織学的検査では、0.25 mg/kg/日以上以上の投与群で大腸炎が認められた。0.25 mg/kg/日以上以上の投与群で胸腺及びリンパ節のリンパ萎縮、0.50 mg/kg/日投与群で脾臓のリンパ萎縮が認められたが、免疫抑制作用による既知の所見と考えられている。以上より、無毒性量は0.05 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-2~3、4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.1-1)

in vitro での細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、マウスリンフォーマ TK 試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及び *in vivo* でのマウス骨髄小核試験が実施され、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

1) マウス 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4-2)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (溶媒¹⁴)、1、3 又は 6 mg/kg/日が 104 週間経口投与された。3 mg/kg/日以上以上の投与群で、耳介のびらん及び潰瘍が認められ、6 mg/kg/日投与群ではこれらの皮膚病変の進行により、雄は 85 週で、雌は 97 週で投与が終了された。生存率は 6 mg/kg/日投与群で対照群及び他の本薬投与群と比較して低下した。1 mg/kg/日以上以上の投与群で体重の低値が認められた。血液学的検査では、1 mg/kg/日以上以上の投与群の雌で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の高値、6 mg/kg/日投与群の雄で網状赤血球数及び好中球の高値、単球の高値傾向及び好酸球の低値傾向が認められた。好中球、単球及び好酸球の変化は皮膚病変の炎症及び/又は感染による二次的変化と考えられている。腫瘍性変化として、1 mg/kg/日以上以上の投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌、3 mg/kg/日以上以上の投与群の雌で顆粒球性白血病が認められた。リンパ腫は対照群を含む全投与群で認められた。非腫瘍性変化として、精巣及び子宮の萎縮、免疫抑制作用による既知の所見と考えられる胸腺及びリンパ節の萎縮、免疫抑制や細菌感染に起因すると考えられる皮膚病変、肺泡マクロファージの集簇、脳及び眼球の炎症、肝臓の壊死、炎症に対する代償性反応と考えられる骨髄の過形成が認められた。腫瘍性病変は、本薬が遺伝毒性を示さないことを踏まえると (「(3) 遺伝毒性試験」の項参照)、本薬による DNA への直接的な作用ではないと考えられており、肝細胞腺腫及び肝細胞癌については、免疫抑制に関連する敗血症や肝臓での限局性壊死に伴う細胞分裂や修復に起因し、顆粒球性白血病及びリンパ腫については、免疫抑制に関連する皮膚や他の器官における炎症性変化により骨髄造血及びリンパ球生成が刺激され、ウイルス性発がん遺伝子の発現が促進することにより、自然発生病変である骨髄及びリンパ球の腫瘍を増加させたことに起因すると考えられている。

2) ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4-4)

¹⁴ 9.9% Phosal 50PG 溶液。

雌雄 CD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁵)、0.05、0.1 又は 0.2 mg/kg/日 が 104 週間経口投与された。生存率は本薬投与群と対照群で同程度であった。0.1 mg/kg/日以上の投与群の雄で体重の低値が認められた。0.05 mg/kg/日以上の雄で歩行異常、削瘦及び眼球混濁が認められた。腫瘍性変化として、0.1 mg/kg/日以上の投与群の雄で精巣の間細胞腺腫が認められた。非腫瘍性変化として、脾臓、頸部及び腸間膜リンパ節の萎縮、肺胞マクロファージの集簇、雄で白内障、水腎症、膀胱の炎症及び精巣の間質細胞の過形成、雌で肢の潰瘍が認められた。精巣の間質細胞の過形成は、血清中 TEST の低値に伴う LH の変動に対する反応と考えられ、ラットでは LH の受容体数がヒトの約 14 倍多く、LH の変化に対する感受性が高いこと、また、ラットでは精巣の間質細胞に LH 放出ホルモン (LHRH) 受容体が存在するのに対し、ヒトでは存在しないこと (Prentice DE et al, *Human & Experimental Toxicology*, 14: 562-572, 1995、Hamada Y et al, *The Journal of Toxicological Sciences*, 23: 35-52, 1998)、ラットでは精巣の間質性腺腫は自然発生病変として認められ、好発する時期もヒトと大きく異なることから、ヒトへの外挿性はないと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬について、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-2)

雄性 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁶)、0.1、0.5 又は 2 mg/kg/日 が交配前 11 週間から無処置雌ラットとの交配後まで経口投与された。死亡例は認められず、一般状態、交尾能及び受胎能に影響は認められなかった¹⁷。0.5 mg/kg/日以上の投与群で体重及び体重増加量の低値、2 mg/kg/日投与群で摂餌量の低値が認められた。0.5 mg/kg/日以上の投与群で精巣、前立腺、精嚢、精巣上体重量の低値が認められた。また、雌性 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg/日 が交配前 2 週間から無処置雄ラットとの交配を経て妊娠 21 日まで経口投与された。死亡及び流産は認められず、一般症状、分娩所見、性周期、交尾までの日数、交尾率、妊娠率及び F₁ 児の哺育行動に影響は認められなかった。雌親動物では、0.1 mg/kg/日以上の投与群で妊娠期間の延長、0.5 mg/kg/日投与群で摂餌量及び体重増加量の低値、並びに妊娠子宮重量の低値が認められた。胎児及び F₁ 児では、0.1 mg/kg/日以上の投与群で生存胎児体重の低値、0.5 mg/kg/日投与群で生存胎児数の減少、並びに生存 F₁ 児数の減少及び体重の低値が認められたが、性比及び身体発達に影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 0.05 mg/kg/日と判断されている。

¹⁵ 9.9% Phosal 50PG 溶液。

¹⁶ 99% Phosal 50PG 溶液。

¹⁷ ラット受胎能用量設定試験 (4.2.3.5.1-1) では、4 週間の 2 及び 5 mg/kg/日の投与群で妊娠率の低下が認められた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラット胚・胎児に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁸)、0.1、0.5 又は 1.0 mg/kg/日が妊娠 6 日から 15 日まで経口投与された。母動物に死亡例及び流産は認められず、一般状態、行動及び剖検所見に影響は認められなかった。0.5 mg/kg/日以上との投与群で母動物の体重増加量及び妊娠子宮重量の低値傾向又は低値、初期吸収胚数の増加とそれに伴う生存胎児数の減少傾向又は減少、吸収胚/死亡胎児数の増加、1.0 mg/kg/日投与群で生存胎児体重の低値、並びに胎児の椎骨の骨化遅延及び変異の増加が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び生殖機能、並びに胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 0.1 mg/kg/日と判断され、ヒト臨床用量を投与したときの暴露量比は、 C_{max} で 0.08 倍、AUC で 0.08 倍であった。

② ウサギ胚・胎児に関する試験 (4.2.3.5.2-5)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (溶媒¹⁹)、0.01、0.025 又は 0.05 mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで経口投与された。母動物に死亡は認められず、一般状態、行動、妊娠子宮重量及び剖検所見に影響は認められなかった。対照群 1 例、0.025 及び 0.05 mg/kg/日投与群の各 2 例に流産が認められたが、背景データの変動範囲内であったことから、本薬投与による影響とは判断されていない。0.05 mg/kg/日投与群で体重及び体重増加量の低値傾向、並びに摂餌量の低値が認められた。胎児の生存、性比、体重、外表、内臓及び骨格に影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.025 mg/kg/日と判断され、ヒト臨床用量を投与したときの暴露量比は、 C_{max} で 0.76 倍、AUC で 1.01 倍であった。また、胚・胎児に対する無毒性量は 0.05 mg/kg/日と判断され、ヒト臨床用量を投与したときの暴露量比は、 C_{max} で 1.52 倍、AUC で 2.02 倍であった。

③ 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)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒²⁰)、0.05、0.1 又は 0.5 mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩 20 日まで経口投与された。母動物では、0.5 mg/kg/日投与群で摂餌量の低値及び妊娠期間の延長が認められたが、一般状態、剖検所見及び哺育行動に影響は認められなかった。出生児では、0.5 mg/kg/日投与群の F₁ 児で同腹児数及び生存児数の減少が認められたが、性比、体重、反射・身体発達、正向反射、性成熟、学習・記憶機能及び生殖機能に影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び生殖機能、並びに F₁ 児に対する無毒性量はいずれも 0.1 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

¹⁸ 0.2% ジメチルアセトアミド、0.75% Phosal 50PG 溶液。

¹⁹ 0.2% ジメチルアセトアミド、0.75% Phosal 50PG 溶液。

²⁰ 99% Phosal 50PG 溶液。

本薬の原薬製造工程由来の不純物で規格限度値（ \blacksquare %）が最も高い 不純物A、及び製剤製造工程において生じる分解物で規格限度値（ \blacksquare %）が安全性確認の閾値を超える 分解物A について、反復投与毒性試験が実施された。また、ウサギにおける本薬の光毒性試験が実施された。さらに、ラット経口投与毒性試験において、精巣及び骨への影響、並びに肺胞マクロファージの集簇が認められたことから、当該所見について詳細な情報を得るとともにその回復性を検討する目的で、反復投与毒性試験が実施された。

1) ラット 28 日間経口投与による 不純物A の毒性試験 (4.2.3.7-1)

雄性 SD ラットに 不純物A をそれぞれ 0、3 又は 10% 混入した本薬 0.1、1 又は 5 mg/kg/日 が 28～30 日間経口投与された。不純物の混入による毒性所見の増悪及び新たな毒性所見の発現は認められなかった。本試験における 不純物A の最大投与量は \blacksquare μ g/kg/日 であり、ヒト臨床用量を投与したときの 不純物A の最大投与量（ \blacksquare μ g/kg/日）との投与量比は 576 倍であった。以上より、不純物A の安全性については特段の問題はないと判断されている。

2) ラット 28 日間経口投与による 分解物A の毒性試験 (4.2.3.7-3)

雄性 SD ラットに 分解物A をそれぞれ 0、5 又は 12% 混入した本薬 0.1、1 及び 5 mg/kg/日 が 28～30 日間経口投与された。分解物A を 12% 混入した 5 mg/kg/日 投与群で白内障の発現増加及び骨折治癒における仮骨化例の減少が認められたが、その他に被験薬と 分解物A の相互作用を示唆する所見が認められていないことから、偶発的な変化と考えられている。分解物の混入による毒性所見の増悪及び新たな毒性所見の発現は認められなかった。本試験における 分解物A の最大投与量は \blacksquare μ g/kg/日 であり、ヒト臨床用量を投与したときの 分解物A の最大投与量（ \blacksquare μ g/kg/日）との投与量比は 678 倍であった。以上より、分解物A の安全性については特段の問題はないと判断されている。

3) ウサギ光毒性試験 (4.2.3.7-12)

雌雄 NZW ウサギに本薬 0（溶媒²¹）及び 25 mg/kg が単回経口投与された。光照射部位において皮膚反応は認められず、光毒性は陰性と判断されている。

4) 本薬の精巣及び骨への影響の回復性に関する検討 (4.2.3.7-5)

雄性 SD ラットに本薬 0（溶媒²²）、2 又は 6 mg/kg/日 が 13 週間経口投与された。6 mg/kg/日 投与群において、精細管の萎縮及び精子数の減少が認められ、1、3、6 ヶ月間の休薬期間に応じて精巣及び精子数の回復傾向が認められたが、完全には回復しなかった。また、2 mg/kg/日 投与群以上で骨量減少が認められ、1、3、6 ヶ月間の休薬により皮質骨の厚さは回

²¹ Phosal 50PG 溶液。

²² 99.0% Phosal 50PG 溶液。

復したが、骨量減少は完全には回復しなかった。

5) 本薬の肺胞マクロファージ集簇に関する検討 (4.2.3.7-11)

雄性 SD ラットに本薬 0 (溶媒²³) 又は 6 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。6 mg/kg/日投与群において、肺胞マクロファージ中に本薬とリン脂質の含量増加が認められ、電子顕微鏡検査においてリン脂質症の特徴である大量のラメラ体が確認されたことから、肺胞マクロファージの集簇はリン脂質症によるものと考えられた。本薬及びリン脂質の含量は 4 週間の休薬により減少した。申請者は、リン脂質の蓄積はヒトでの報告はほとんどないことから、動物でのリン脂質症はヒトへの外挿性は低いと考えられること (Reasor, M.J, Cationic amphiphilic drugs, in *Comprehensive Toxicology*, I.G. Sipes C.A. McQueen, and A.J. Gandolfi, Editors. Elsevier Science, Inc.: New York.555-566, 1997)、mTOR 阻害薬の副作用として間質性肺疾患が知られているが、ラットにおいては間質性肺疾患に特徴的な病理組織学的所見である小葉間隔壁及び胸膜直下組織の線維化病変は認められていない旨を説明している。

<審査の概略>

(1) 性ホルモン及び骨に対する影響について

機構は、ラット 12 ヶ月間経口投与毒性試験において、TEST 減少に伴うエストロゲン減少が影響したと考えられる骨折、骨量減少及びそれに伴う歩行異常が認められたこと、安全性薬理試験においても、本薬がラットの骨代謝パラメータに対して影響を及ぼすことが示唆されていること (「(i) 薬理試験成績の概要」の項参照) を踏まえ、本剤の臨床用量において長期投与時に性ホルモン及び骨に関連する有害事象が発現する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

安全性薬理試験において本薬投与群で骨石灰化速度の増加及びリモデリング期間の短縮が認められたが、骨梁の割合の減少は認められなかった。一方で、シクロスポリンは骨量減少作用を有することが知られており (Goodman GR et al, *J Bone Miner Res*, 16: 72-78, 2001)、安全性薬理試験においてもシクロスポリン及びタクロリムス投与群で骨梁の割合の減少が認められていることから、本薬の骨に対する影響は他の免疫抑制剤よりも小さいと考えられる。しかしながら、ラット 12 ヶ月間経口投与毒性試験において、本薬による血清 TEST の低値が影響したと考えられる骨密度や骨強度の低下が雄で認められたこと等も踏まえ、日本人 LAM 患者を対象とした医師主導治験 (MLSTS 試験) において、性ホルモン量及び骨塩量の測定を実施した結果、投与 52 週後の血中エストロゲン値、血中プロゲステロン値、血中テストステロン値及び骨塩量において、ベースライン時からの大きな変動は認められなかった (平均値±標準偏差<例数>: 血中エストロゲン: $-1.9 \pm 97.2 < 49$ 例>、血中プ

²³ 9.9% Phosal 50PG 溶液。

ロゲステロン： $-0.93 \pm 4.93 < 49 \text{ 例} >$ 、血中テストステロン： $-0.04 \pm 0.74 < 48 \text{ 例} >$ 、骨塩量： $0.01 \pm 0.04 < 49 \text{ 例} >$ ）。また、海外の臓器移植患者を対象とした臨床試験 8 試験²⁴の併合データにおいて、性ホルモンに関連した有害事象で最も多く認められた事象は血中テストステロン減少であったが本薬群（ $0.8\% < 25/3272 \text{ 例} >$ ）とプラセボ群（ $0.7\% < 2/284 \text{ 例} >$ ）で発現率の差は認められず、それ以外の事象の発現率はいずれも 0.1%以下であった。骨代謝に関する有害事象²⁵の発現率についても、本薬群（ $13.5\% < 441/3272 \text{ 例} >$ ）とプラセボ群（ $12.3\% < 35/284 \text{ 例} >$ ）で発現率は同程度であった。

以上より、非臨床試験成績を踏まえると本薬の骨に対する影響は否定できないものの、臨床試験成績からは本薬を LAM 患者に長期投与した場合にホルモン及び骨に影響が生じる可能性は低いと考える。

機構は、現時点で本薬と性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象との関連は明らかではないが、ラット 12 ヶ月間経口投与毒性試験で当該所見が発現したときの暴露量はヒトにおける暴露量を下回ると推定されていること、臓器移植患者を対象とした臨床試験において性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象の発現頻度は本薬群とプラセボ群で同程度であったものの、欧州呼吸器学会ガイドライン（Johnson SR et al, *Eur Respir J*, 35: 14-26, 2010）において LAM 患者では骨ミネラル濃度が低下することが記載されていることを踏まえると、LAM 患者では本薬投与による性ホルモン及び骨代謝への影響が発現し易い可能性も懸念されること、本薬の長期投与経験は限られていることから、継続実施中の MLSTS 試験、製造販売後調査等において、本薬の長期投与時の性ホルモン及び骨代謝に対する影響についてさらに検討する必要があると考える。また、ラット毒性試験において、TEST 減少に起因すると考えられる精巣毒性がヒト臨床用量を投与したときの暴露量未満で認められており、休薬により回復が認められていないことについては、LAM 患者の大半は女性であるもののまれに男性においても発症することから、添付文書において精巣毒性に関して注意喚起する必要があると考える。

さらに機構は、反復投与毒性試験において、上記の性ホルモン及び骨に関する所見以外にも、リンパ系組織、腸管及び生殖器に対する影響、並びに本薬の免疫抑制作用に起因する可能性のある感染や腫瘍等に関する所見がヒト臨床用量を投与したときの暴露量未満で認められており、臨床使用においても当該所見に関連した有害事象の発現が予測されることから、本薬投与時のこれらの発現リスクについては臨床試験成績を踏まえ慎重に検討すべきと考える（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

(2) 生殖発生毒性について

²⁴ 217-US 試験、301-US 試験、302-GL 試験、309-GL 試験、310-GL 試験、313-GL 試験、316-GL 試験、318-WW 試験。

²⁵ 骨粗鬆症、骨減少症、骨密度減少、骨折（すべての部位）、骨格損傷、軟骨損傷及び骨亀裂。

機構は、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験において、いずれも催奇形性は認められなかったものの、ラットにおいて胚・胎児毒性（胎児体重の低値及び胎児死亡）が認められたことから、申請者の案のとおり、本薬は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌とすることが適当であると考え。また、LAMは妊娠可能な年齢の女性に好発することを踏まえ、妊娠可能な女性への本薬投与に当たっては、リスク・ベネフィットを十分に勘案した上で本薬の適用の可否を慎重に判断する必要があり、胚・胎児に生じるリスクについて患者に十分説明するとともに、本薬投与期間中は避妊する必要がある旨も添付文書等で注意喚起する必要があると考え。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（165-US 試験<5.3.1.2-1>、187-UK 試験<5.3.1.2-2>）及び食事の影響試験（172-US 試験<5.3.3.1-3>）の成績が提出された。薬物動態の検討には、1、2及び5 mg 三角錠、1、2及び5 mg 楕円錠、1及び5 mg/mL 液剤、凍結乾燥錠、本薬の標識体（ ^{14}C 及び ^3H 標識体）が用いられ²⁶、血液中本薬及び代謝物濃度は液体クロマトグラフ・タンデム質量分析（LC/MS/MS）（定量下限：0.1又は1 ng/mL）、液体クロマトグラフ質量分析（LC/MS）又は高速クロマトグラフィー（HPLC）（定量下限：7.6 ng/mL）により、放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

なお、薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値±標準偏差で示している。

(1) 外国人健康成人における楕円錠及び液剤の生物学的同等性試験（5.3.1.2-1: 165-US 試験<19■■年■■月>）

外国人健康成人（23例）を対象とした無作為化非盲検3剤3期クロスオーバー試験において、本薬楕円錠及び液剤の生物学的同等性が検討された。本薬1 mg 楕円錠、2 mg 楕円錠又は1 mg/mL 液剤をそれぞれ6 mg 単回経口投与したときの血液中本薬の薬物動態パラメータは表6のとおりであった。 C_{\max} 及び AUC_{0-t} の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕は、1 mg/mL 液剤に対する1 mg 楕円錠では、 C_{\max} : 0.65 [0.56, 0.75]、 AUC_{0-t} : 1.29 [1.14, 1.46]、1 mg/mL 液剤に対する2 mg 楕円錠では、 C_{\max} : 0.49 [0.43, 0.57]、 AUC_{0-t} : 1.19 [1.05, 1.34]であった。1及び2 mg 楕円錠は1 mg/mL 液剤と比較して C_{\max} が減少し、 AUC_{0-t} が増加した。

²⁶ 申請製剤は1 mg 三角錠。

表6 外国人健康成人に楕円錠又は液剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng· h/mL)	AUC _{0-∞} (ng· h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
1 mg 楕円錠×6錠	15.5±5.8	2.4±1.7	327.2±96.7	390.7±113.4	67.4±8.9	0.38±0.16	27.2±10.9
2 mg 楕円錠×3錠	11.5±3.4	3.4±1.7	301.9±101.6	368.1±119.6	70.0±14.7	0.40±0.15	31.6±11.3
1 mg/mL 液剤×6 mL	23.5±7.6	1.1±0.3	254.9±87.6	311.6±114.5	75.8±19.0	0.48±0.17	34.7±12.1

平均値±標準偏差、23例

C_{max}：最高濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：クリアランス、V_{ss}：定常状態の分布容積

(2) 外国人健康成人における三角錠の生物学的同等性試験 (5.3.1.2-2: 187-UK 試験<2019年11月>)

外国人健康成人 (22 例) を対象とした無作為化非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験において、本薬三角錠の用量の異なる製剤間の生物学的同等性が検討された。本薬 1 mg、2 mg 又は 5 mg 三角錠をそれぞれ 10 mg 単回経口投与したときの血液中本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-∞} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、1 mg 三角錠に対する 2 mg 三角錠では、C_{max} : 0.93 [0.84, 1.02]、AUC_{0-t} : 1.05 [0.98, 1.12]、1 mg 三角錠に対する 5 mg 三角錠では、C_{max} : 0.88 [0.80, 0.96]、AUC_{0-t} : 1.13 [1.06, 1.20] であった。製剤間で C_{max} 及び AUC_{0-t} は同程度であった。

表7 外国人健康成人に三角錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng· h/mL)	AUC _{0-∞} (ng· h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
1 mg 三角錠×10錠	23.6±6.6	2.6±1.8	629.3±143.7	764.7±191.1	66.6±12.1	0.18±0.04	16.7±4.3
2 mg 三角錠×5錠	22.4±7.4	2.8±2.7	661.3±174.8	791.6±212.3	63.5±9.1	0.17±0.04	15.7±5.0
5 mg 三角錠×2錠	20.8±6.0	4.1±2.8	711.3±185.0	866.4±241.2	65.7±11.6	0.16±0.04	14.6±3.9

平均値±標準偏差、22例

C_{max}：最高濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：クリアランス、V_{ss}：定常状態の分布容積

(3) 食事の影響試験 (5.3.3.1-3: 172-US 試験<1998年11月>)

外国人健康成人 (24 例) を対象とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験において、本薬 1 mg 楕円錠 10 錠 (10 mg) を単回経口投与したときの食事 (高脂肪食) の影響が検討された。空腹時に対する摂取後の血液中本薬の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、C_{max} : 1.65 [1.50, 1.82]、AUC_{0-∞} : 1.23 [1.14, 1.33]、t_{max} : 1.32 [1.04, 1.66] であり、高脂肪食により本薬の暴露量が増加することが示された。

<審査の概略>

機構は、172-US 試験において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は食事の影響により増加すること

が示されていることから、食事の影響による血中濃度の個体内変動を抑え、安定した血中濃度を維持することが重要と考える。また、本剤の検証的試験である MILES 試験において、空腹時又は食後投与のいずれか一定の条件下で投与され、本剤の有効性が示されたこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）から、MILES 試験における投与条件に準じて、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与することを添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に記載し、注意喚起を行うことが適切であると考えられる。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人 LAM 患者を対象とした医師主導治験（MLSTS 試験<5.3.5.2-2>）が提出された。参考資料として、日本人及び外国人 LAM 患者を対象とした臨床試験（MILES 試験<5.4.3-2>）、併合解析（RPT-42893<5.3.3.1-5>）、ヒト生体試料を用いた試験（4.2.2.3-4、4.2.2.4-7～8、4.2.2.6-3、5.3.2.3-1、5.3.2.3-3）、外国人健康成人を対象とした代謝物の検討（129-US 試験<5.3.2.2-3>）、単回経口投与試験（166-EU 試験<5.3.3.1-1>、186-UK 試験<5.3.3.1-2>）、マスバランス試験（129-US 試験<5.3.3.1-4>）、肝機能障害被験者における検討（5.4.2-10～11）、薬物相互作用の検討（135-EU 試験<5.3.3.1-6>、183-US 試験<5.3.3.1-7>、182-US 試験<5.3.3.1-8>、136-US 試験<5.3.3.1-9>、156-US 試験<5.3.3.1-10>、168-US 試験<5.3.3.1-11>）の成績が提出された。

なお、測定値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値±標準偏差で示している。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

1) 血球移行及び血漿中蛋白結合（4.2.2.3-4、5.3.2.3-1、3）

ヒト全血に ^3H 標識体 5～100 ng/mL を添加したとき、赤血球に 94.5±4.9%、血漿に 3.1±2.5%、リンパ球に 1.0±1.0%、顆粒球に 1.0±0.9% 分布した。血漿中では、約 60% がタンパクに結合し、その他は LDL に 20.5±5.9%、HDL に 19.5±3.9%、VLDL に 1.2±0.5% 分布し、遊離本薬の割合は 2.5±0.2% であった。全血／血漿中濃度比は 11.1 であった。同様に、ヒト全血に ^{14}C 標識体 10～100 ng/mL を添加したときの全血／血漿中濃度比は 9.3～13.6 であった。

ヒト全血に本薬 59～482 ng/mL を添加し、0 又は 37°C でインキュベートしたとき、全血／血漿中濃度比は本薬 189 ng/mL までの濃度では 7.1～15.9 であり、189 ng/mL を超える濃度では 1.1～4.0 であった。

2) ヒト肝ミクロソームによる代謝（4.2.2.4-7～8、4.2.2.6-3）

各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2C18、CYP2C9/10、CYP2D6、CYP2E、CYP4A）のプローブ基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬の代謝に関与する CYP

分子種を検討したところ、本薬は CYP3A4 により代謝されることが示唆された。

ヒト肝ミクロソームに ^{14}C 標識体 50 μM 及び CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール、シクロスポリン、ニカルジピン又はメチルプレドニゾロンをそれぞれ添加し、NADPH 存在下でインキュベートしたとき、ケトコナゾール、シクロスポリン及びニカルジピンは本薬の代謝を阻害した。

ヒト肝ミクロソームに本薬及び CYP3A4 阻害剤である triacetyl oleandomycin、gestodene 又は抗 CYP3A4 抗体をそれぞれ添加し、NADPH 存在下でインキュベートしたとき、triacetyl oleandomycin 及び gestodene は本薬の代謝物である 41-O-demethyl sirolimus 及び hydroxy sirolimus の生成を阻害し、抗 CYP3A4 抗体は 41-O-demethyl sirolimus の生成を阻害した (Sattler M et al, *Drug Metab Dispos*, 20: 753-761, 1992)。

ヒト肝ミクロソームに本薬 50 μM を添加し、NADPH 存在下でインキュベートしたとき、本薬は CYP 依存的及び非酵素的に代謝された。非酵素的な分解により生成した代謝物を、ラット肝ミクロソームで生成した代謝物と比較したとき、ラット肝ミクロソームで生成した hydroxy sirolimus (A、B、D、F、G)、7-O-demethyl sirolimus (C)、seco-sirolimus (E)、41-O-demethyl sirolimus (H) のすべてが検出された。

以上より、本薬はヒト肝ミクロソームにおいて主に CYP3A4 により代謝されると推定された。

(2) 健康成人における検討

1) 外国人健康成人における楕円錠単回経口投与試験 (5.3.3.1-1: 166-EU 試験<19■■年■■月■■月>)

外国人健康成人 (18 例) を対象とした無作為化非盲検 4 剤 2 期クロスオーバー試験において、本薬楕円錠を単回経口投与したときの薬物動態が検討された。本薬 5 mg 楕円錠を 1 錠 (5 mg)、2 錠 (10 mg)、4 錠 (20 mg) 又は 8 錠 (40 mg) を単回経口投与したときの全血中本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 外国人健康成人に楕円錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)	V_{ss}/F (L/kg)
5 mg (5 mg 楕円錠×1 錠)	6.2±2.7	4.7±2.9	293±102	317±105	91.0±10.0	0.23±0.08	24.0±9.3
10 mg (5 mg 楕円錠×2 錠)	11.0±4.3	4.3±3.4	547±229	582±240	86.3±8.1	0.26±0.09	24.6±8.6
20 mg (5 mg 楕円錠×4 錠)	18.9±4.7	8.1±7.0	1039±211	1098±228	83.2±10.6	0.25±0.07	22.6±5.7
40 mg (5 mg 楕円錠×8 錠)	35.5±10.2	8.1±5.7	2024±491	2117±505	78.8±12.0	0.27±0.07	22.7±6.9

平均値±標準偏差、18 例

C_{\max} : 最高濃度、 t_{\max} : 最高濃度到達時間、AUC: 血中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F: クリアランス、 V_{ss}/F : 定常状態の分布容積

2) 外国人健康成人における三角錠単回経口投与試験 (5.3.3.1-2: 186-UK 試験<20■■年■■月■■月>~20■■年■■月>)

外国人健康成人（27例）を対象とした無作為化非盲検3剤3期クロスオーバー試験において、本薬三角錠を単回経口投与したときの薬物動態が検討された。本薬1mg三角錠を2錠（2mg）、2mg三角錠を2錠（4mg）又は1mg三角錠5錠（5mg）を単回経口投与したときの全血中本薬の薬物動態パラメータは表9のとおりであった。

表9 外国人健康成人に三角錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	V _{ss} /F (L/kg)
2 mg (1 mg 三角錠×2 錠)	4.5±1.0	1.9±0.5	97±23	120±29	70.0±15.5	0.24±0.07	19.1±6.2
4 mg (2 mg 三角錠×2 錠)	8.2±2.0	2.2±0.6	201±63	245±79	66.9±8.2	0.24±0.08	18.4±5.8
5 mg (1 mg 三角錠×5 錠)	10.7±2.6	2.0±1.5	252±68	306±88	65.9±9.9	0.24±0.08	17.8±5.1

平均値±標準偏差、27例

C_{max}：最高濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：クリアランス、V_{ss}/F：定常状態の分布容積

3) マスバランス試験 (5.3.3.1-4: 129-US 試験<19■■年■■~■■月>)

外国人健康成人（6例）を対象とした非盲検試験において、マスバランス及び排泄が検討された。¹⁴C 標識した本薬液剤 42 mg を単回経口投与したとき、投与 15 日目までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 91.0±8.0 及び 2.2±0.9% であった。

(3) 患者における検討

1) 臨床試験 (5.4.3-2: MILES 試験<2006年12月~2010年9月>)

日本人及び外国人 LAM 患者（46例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本薬三角錠（以下、「本剤」）を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。本剤 2 mg を 1 日 1 回²⁷経口投与することから開始され、投与 3 週、3、6、9 及び 12 ヶ月後に全血中トラフ濃度を測定し、トラフ濃度が 5~15 ng/mL の範囲を維持するように用量調節することと設定された。投与 12 ヶ月間の投与状況は表 10、日本人 LAM 患者（13例）及び外国人 LAM 患者（33例）における投与 3 週後から 12 ヶ月後までの全血中トラフ濃度推移は表 11 のとおりであった。全血中トラフ濃度は投与 3 週後で 52%（24/46例）が目標トラフ濃度（5~15 ng/mL）の範囲にあり、投与 12 ヶ月後までの平均投与量は 1.8~2.0 mg、最大投与量は 4 mg であった。

²⁷ 空腹時又は食後いずれでもよいが、試験を通していずれか一定で投与することとされ、午前中に投与することが推奨された。

表 10 投与状況

	本剤群
全投与例	46
2 mg 投与維持例 ^{a)}	24 (52)
増量例 (投与期間中 1 回でも増量した症例)	14 (30)
3 mg への増量例	12 (26)
4 mg への増量例	2 (4)
1 mg への減量例 (投与期間中 1 回でも減量した症例)	10 (22)
中止・休薬例	7 (15)
その他 (投与量未確認、不規則投与等)	3 (7)

例数 (%)

a) うち 6 例は早期中止例又は長期休薬例

表 11 日本人及び外国人患者に本剤を反復経口投与したときの全血中トラフ濃度の分布

		投与量 (mg/日)	5 ng/mL 未満	5 ng/mL 以上 10 ng/mL 未満	10 ng/mL 以上 15 ng/mL 未満	15 ng/mL 以上
日本人患者 (13 例)	3 週後	2.0 (2-2)	1 (9.1)	9 (81.8)	0	1 (9.1)
	3 ヶ月後	2.0 (1-3)	1 (7.7)	10 (76.9)	2 (15.4)	0
	6 ヶ月後	2.0 (1-3)	5 (38.5)	6 (46.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
	9 ヶ月後	1.8 (0-3)	2 (15.4)	9 (69.2)	2 (15.4)	0
	12 ヶ月後	1.8 (0-3)	1 (7.7)	10 (76.9)	1 (7.7)	1 (7.7)
外国人患者 (33 例)	3 週後	1.9 (0-2)	10 (38.5)	11 (42.3)	4 (15.4)	1 (3.8)
	3 ヶ月後	1.9 (0-3)	10 (37.0)	13 (48.1)	4 (14.8)	0
	6 ヶ月後	2.0 (0-4)	6 (27.3)	11 (50.0)	2 (9.1)	3 (13.6)
	9 ヶ月後	1.9 (0-4)	6 (24.0)	14 (56.0)	3 (12.0)	2 (8.0)
	12 ヶ月後	1.8 (0-4)	6 (25.0)	15 (62.5)	3 (12.5)	0

例数 (%)、投与量は平均値 (範囲)

2) 医師主導治験 (評価資料 5.3.5.2-2: MLSTS 試験<2012 年 8 月～継続中 (2013 年 月 日カットオフ) >)

日本人 LAM 患者 (63 例) を対象とした非盲検非対照試験において、本剤を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。本剤 2 mg を 1 日 1 回、朝食後に経口投与することから開始され、投与 1 及び 3 週、3、6、9、12、15、18、21 及び 24 ヶ月後に全血中トラフ濃度を測定し、トラフ濃度が 5~15 ng/mL の範囲を維持するように用量調節された。投与 12 ヶ月間の投与状況は表 12、投与 1 週後から 12 ヶ月後までの全血中トラフ濃度推移は表 13 のとおりであった。全血中トラフ濃度は投与 1 週後で 65% (41/63 例) が目標トラフ濃度 (5~15 ng/mL) の範囲にあり、投与 12 ヶ月後までの平均投与量は 1.9~2.2 mg、最大投与量は 4 mg であった。

表 12 投与状況

全投与例	63
2 mg 投与維持例	11 (17)
増量例	28 (44)
3 mg への増量例	25 (40)
4 mg への増量例	2 (3)
増量後、有害事象による減量・休薬例	19 (30)
1 mg への減量例	13 (21)
有害事象による減量例	12 (19)
有害事象による休薬例	40 (63)

例数 (%)

表 13 日本人患者に本剤を反復経口投与したときのトラフ濃度の分布

	投与量 (mg/日)	5 ng/mL 未満	5 ng/mL 以上 10 ng/mL 未満	10 ng/mL 以上 15 ng/mL 未満	15 ng/mL 以上
1 週後	1.9 (0-2)	22 (34.9)	35 (55.6)	6 (9.5)	0
3 週後	2.0 (0-3)	17 (27.9)	37 (60.7)	7 (11.5)	0
3 ヶ月後	2.2 (0-4)	14 (23.3)	32 (53.3)	12 (20.0)	2 (3.3)
6 ヶ月後	2.1 (0-4)	15 (25.4)	37 (62.7)	7 (11.9)	0
9 ヶ月後	2.0 (0-4)	12 (20.7)	39 (67.2)	7 (12.1)	0
12 ヶ月後	2.0 (0-4)	13 (26.5)	34 (69.4)	2 (4.1)	0

例数 (%)、投与量は平均値 (範囲)

また、本剤 2 mg の 1 日 1 回投与で定常状態にあると考えられる患者 10 例において全血中本薬の薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14 日本人患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)	V_{ss}/F (L/kg)
22.4±9.4	2.8±0.7	276±122	47.7±41.0	0.16±0.04	9.0±6.5

平均値±標準偏差、10 例

C_{max} : 最高濃度、 t_{max} : 最高濃度到達時間、AUC: 血中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F: クリアランス、 V_{ss} : 定常状態の分布容積

3) 併合解析 (5.3.3.1-5: RPT-42893)

外国人健康成人を対象とした本薬橢円錠又は凍結乾燥錠 5~40 mg を単回経口投与した臨床試験 (155-US、165-US、166-EU、168-US、172-US) から得られた 111 例 (18~45 歳、男性 90 例・女性 21 例、白人 56 例・黒人 36 例・ヒスパニック 18 例・その他 1 例) の薬物動態データを用いて、年齢、性別及び人種の影響が検討された。さらに、上記のデータに腎移植患者を対象とした本薬橢円錠 5 又は 10 mg を反復経口投与した臨床試験 (306-US、309-GL) から得られた 36 例 (22~68 歳、男性 24 例・女性 12 例、白人 24 例・黒人 6 例・ヒスパニック 4 例・その他 2 例) の薬物動態データも加えて年齢の影響について検討された。本薬橢円錠又は凍結乾燥錠を単回経口投与した 5 試験の併合データにおける CL/F は 0.29 ± 0.11 L/h/kg、 V_{ss}/F は 22.9 ± 8.8 L/kg であった。CL/F 及び V_{ss}/F に対する共変量として、性及び人種、並びに人種が選択され、女性の CL/F は男性と比較して大きく (女性 0.35 ± 0.18 L/h/kg、男性 0.27 ± 0.09 L/h/kg)、白人の CL/F 及び V_{ss}/F (CL/F: 0.24 ± 0.07 L/h/kg、 V_{ss}/F : 20.5 ± 7.64 L/kg) は黒人 (CL/F: 0.31 ± 0.09 L/h/kg、 V_{ss}/F : 23.5 ± 6.13 L/kg) 及びヒスパニック (CL/F: 0.37 ± 0.19 L/h/kg、 V_{ss}/F : 27.3 ± 12.3 L/kg) と比較して小さかった。年齢の影響は認められなかった。

(4) 特殊な集団における検討

1) 外国人肝機能障害被験者における薬物動態 (5.4.2-10)

外国人肝機能障害被験者 (軽度 < Child-Pugh スコアが 5~6 > 13 例、中等度 < Child-Pugh スコアが 7~9 > 5 例) を対象とした非盲検試験において、本薬の薬物動態が検討された。軽

度及び中等度肝機能障害患者、並びに性、年齢、体重及び喫煙の有無をマッチングさせた健康成人（肝機能正常群）に本薬液剤 15 mg を単回経口投与したときの全血中本薬の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。軽度肝機能障害群では正常群と比較して、 $AUC_{0-\infty}$ で 48% 増加、 CL/F で 32% 減少し、 $t_{1/2}$ は 25% 延長した。中等度肝機能障害群では正常群と比較して、 $AUC_{0-\infty}$ で 96% 増加、 CL/F で 36% 減少し、 $t_{1/2}$ は 89% 延長した（Zimmerman JJ et al, *J Clin Pharmacol*, 45: 1368-1372, 2005）。

表 15 外国人肝機能障害被験者及び健康成人に液剤 15 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)	V_{ss}/F (L/kg)
正常	18	78.2±18.3	0.82±0.17	970±272	78.9±12.1	0.22±0.08	17.4±5.9
軽度	13	79.0±25.2	0.87±0.17	1439±489	98.6±22.1	0.15±0.05	16.1 ±5.3
中等度	5	75.0±18.7	0.74±0.15	1899±840	149±57	0.14±0.09	21.2±7.3

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高濃度、 t_{max} : 最高濃度到達時間、 AUC : 血中濃度－時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 CL/F : クリアランス、 V_{ss}/F : 定常状態の分布容積

2) 外国人肝機能障害被験者における薬物動態 (5.4.2-11)

外国人肝機能障害被験者（重度<Child-Pugh スコアが 10～15>9 例）を対象とした非盲検試験において、本薬の薬物動態が検討された。重度肝機能障害患者、並びに性、年齢、体重及び喫煙の有無をマッチングさせた健康成人（肝機能正常群）に本薬液剤 15 mg を単回経口投与したときの全血中本薬の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。重度肝機能障害群では正常群と比較して、 $AUC_{0-\infty}$ で 210% 増加、 CL/F で 67% 減少し、 $t_{1/2}$ は 168% 延長した（Zimmerman JJ et al, *J Clin Pharmacol*, 48: 285-292, 2008）。

表 16 外国人肝機能障害被験者及び健康成人に液剤 15 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)	V_{ss}/F (L/kg)
正常	9	72.3±16.6	0.78±0.16	838±277	80.0±5.4	0.30±0.07	34.5±7.2
重度	9	56.2±23.1	0.82±0.17	2597±1092	214±69	0.10±0.04	29.1±12.9

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高濃度、 t_{max} : 最高濃度到達時間、 AUC : 血中濃度－時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 CL/F : クリアランス、 V_{ss}/F : 定常状態の分布容積

以上より、申請者は、肝機能障害患者では本薬の暴露量が増加する可能性が示されたことから、肝機能障害患者に本剤を投与するときは全血中本薬濃度をモニタリングして投与量を調節すること、さらに、中等度から重度の肝機能障害がある場合には本剤の投与量を半量から開始することを推奨することが適切と考える旨を説明している。また、腎機能障害被験者における薬物動態は検討されていないが、未変化体及び代謝物の腎排泄は 2.2% と非常に低いことから（「(2) 健康成人における検討 3) マスバランス試験」の項参照）、腎機能障害の程度に基づく本剤の投与量の調整は必要ないと考える旨を説明している。

(5) 薬物相互作用の検討

1) ジルチアゼム (5.3.3.1-6: 135-EU 試験<19■■年■■~■■月>)

外国人健康成人 (18 例) を対象に、CYP3A4 を阻害するジルチアゼム 120 mg を単回経口投与 1 時間後に本薬 5 mg/mL 液剤 2 mL (10 mg) を単回経口投与したときの本薬及びジルチアゼムの薬物動態が検討された。本薬単剤投与に対するジルチアゼム併用時の全血中本薬の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 1.43 [1.14, 1.81]、 AUC_{0-t} : 1.69 [1.41, 2.02]、 $t_{1/2}$ は本薬単剤投与時 85.0±42.3 時間、併用投与時 71.3±30.6 時間であった。ジルチアゼムについては、 C_{max} : 1.02 [0.95, 1.09]、 AUC_{0-t} : 1.02 [0.94, 1.10]、 $t_{1/2}$ は単剤投与時 4.11±0.68 時間、本薬併用投与時 3.67±0.91 時間であった。

2) ベラパミル (5.3.3.1-7: 183-US 試験<20■■年■■~■■月>)

外国人健康成人 (25 例) を対象に、CYP3A4 を阻害するベラパミル 180 mg を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与後に、本薬 1 mg/mL 液剤 2 mL (2 mg) を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与し、本薬投与 6 日目からベラパミル 180 mg を 1 日 2 回 2 日間併用投与したときの本薬及びベラパミルの薬物動態が検討された。本薬単剤投与に対するベラパミル併用時の全血中本薬の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 2.34 [2.14, 2.56]、 AUC_{0-24} : 2.16 [2.00, 2.32] であり、S-(-)ベラパミルについては、 C_{max} : 1.46 [1.30, 1.64]、 AUC_{0-12} : 1.48 [1.34, 1.63] であった。

3) エリスロマイシン (5.3.3.1-8: 182-US 試験<20■■年■■~■■月>)

外国人健康成人 (24 例) を対象に、本薬 1 mg/mL 液剤 2 mL (2 mg) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、本薬投与 6 及び 7 日目に CYP3A4 を阻害するエリスロマイシン 800 mg を 1 日 3 回 2 日間反復経口投与したときの本薬の薬物動態が検討された。本薬単剤投与に対するエリスロマイシン併用時の全血中本薬の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 4.43 [4.06, 4.83]、 AUC_{0-24} : 4.24 [3.93, 4.57] であった。また、エリスロマイシン 800 mg を 1 日 3 回 2 日間反復経口投与し、エリスロマイシン投与 2 日目に本薬 1 mg/mL 液剤 2 mL (2 mg) を単回経口投与したときのエリスロマイシンの薬物動態が検討され、エリスロマイシン単剤投与に対する本薬併用時のエリスロマイシンの薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 1.63 [1.40, 1.89]、 AUC_{0-8} : 1.69 [1.46, 1.96] であった。

4) ケトコナゾール (5.3.3.1-9: 136-US 試験<19■■年■■~■■月>)

外国人健康成人 (23 例) を対象に、CYP3A4 を阻害するケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、ケトコナゾール投与 5 日目に本薬 5 mg/mL 液剤 1 mL (5 mg) を単回経口投与したときの本薬の薬物動態が検討された。本薬単剤投与に対するケトコナ

ゾール併用時の全血中本薬の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 4.42 [3.77, 5.17]、 AUC_{0-t} : 10.27 [8.69, 12.1]、 $t_{1/2}$ は本薬単剤投与時 74.7±14.2 時間、併用投与時 81.0±20.1 時間であった。

5) リファンピシン (5.3.3.1-10: 156-US 試験<19■■年■■~■■月>)

外国人健康成人 (14 例) を対象に、CYP3A4 を誘導するリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、リファンピシン投与 9 日目に本薬 5 mg/mL 液剤 4 mL (20 mg) を単回経口投与したときの本薬の薬物動態が検討された。本薬単剤投与に対するリファンピシン併用時の全血中本薬の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 0.29 [0.26, 0.32]、 AUC_{0-t} : 0.19 [0.16, 0.22]、 $t_{1/2}$ は本薬単剤投与時 65.0±10.6 時間、併用投与時 59.4±8.0 時間であった。

6) シクロスポリン (5.3.3.1-11: 168-US 試験<19■■年■■~■■月>)

外国人健康成人 (24 例) を対象に、本薬 1 mg 楕円錠 10 錠 (10 mg) 及び CYP3A4 の基質であるシクロスポリン 300 mg を単回経口投与 (同時併用)、又は、シクロスポリン 300 mg を単回経口投与 4 時間後に本薬 1 mg 楕円錠 10 錠 (10 mg) を単回経口投与 (時間差併用) したときの本薬及びシクロスポリンの薬物動態が検討された。全血中本薬の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、本薬単剤投与に対するシクロスポリン同時併用時では、 C_{max} : 6.12 [5.44, 6.89]、 AUC_{0-t} : 2.59 [2.30, 2.67]、本薬単剤投与に対するシクロスポリン時間差併用時では、 C_{max} : 1.33 [1.19, 1.50]、 AUC_{0-t} : 1.38 [1.28, 1.50] であった。 $t_{1/2}$ は本薬単剤投与時 58.2±11.8 時間、同時併用時 55.0±8.3 時間、時間差併用時 52.5±7.8 時間であった。シクロスポリンについては、単剤投与に対する本薬同時併用時では、 C_{max} : 1.04 [0.97, 1.11]、 AUC_{0-t} : 1.01 [0.95, 1.07]、単剤投与に対する本薬時間差併用時では、 C_{max} : 1.08 [1.01, 1.16]、 AUC_{0-t} : 1.08 [1.02, 1.14] であった。 $t_{1/2}$ は単剤投与時 13.2±2.2 時間、本薬同時併用時 12.9±1.8 時間、本薬時間差併用時 13.2±2.2 時間であった。

<審査の概略>

(1) 薬物動態学的薬物相互作用について

申請者は、本薬の薬物相互作用について、以下のように説明している。

本薬は、小腸及び肝臓において CYP3A4 により代謝され (Lampen A et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 285: 1104-1112, 1998、Arceci RJ et al, *Blood*, 80: 1528-1536, 1992)、P-gp 薬物排出ポンプにより小腸の腸細胞からの対向輸送を受けることが報告されていること (Crowe A et al, *Pharm Res*, 15: 1666-1672, 1998) から、本薬は、CYP3A4 及び P-gp の阻害又は誘導作用を有する薬剤、CYP3A4 及び P-gp の基質となる薬剤と相互作用を生じる可能性がある。薬物相互作用試験等において検討され、本薬との相互作用が報告されている薬剤は表 17 のとおりであった。CYP3A4 及び P-gp に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること、併用

する場合には、全血中本薬濃度をモニタリングし、本薬投与量を調整することを、添付文書、資材等において注意喚起する予定である。

表 17 本薬との薬物相互作用の可能性がある薬剤等

CYP3A4 又は P-gp を阻害する薬剤等	カルシウムチャネル遮断剤（ジルチアゼム、ニカルジピン、ベラパミル） 消化管運動改善剤（メトクロプラミド） 抗真菌剤（フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール） 抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン） その他の薬剤（プロモクリプチン、シメチジン、シクロスポリン、ダナゾール、プロテアーゼ阻害剤<例えば、リトナビル、インジナビル等の薬剤を含む HIV 及び C 型肝炎用>） グレープフルーツジュース
CYP3A4 又は P-gp を誘導する薬剤等	抗痙攣剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン） 抗生物質（リファブチン、リファンピシン） 生薬製剤（セント・ジョーンズ・ワート）

また申請者は、本薬が代謝酵素又はトランスポーターを阻害する可能性について、以下のよう説明している。

本薬の代謝酵素又はトランスポーターに対する阻害作用に関しては、ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、CYP3A4/5、CYP2D6 及び CYP2C9 に対する本薬の IC₅₀（50%阻害濃度）はそれぞれ 5、2.9 及び 8 µM であったこと（0.1 µM で約 100 ng/mL に相当）、また、競合阻害/非競合阻害が混在する系で、テストステロン、ブフラロール（国内未承認）、ジクロフェナクをそれぞれ CYP3A4/5、CYP2D6 及び CYP2C9 活性の特異的プローブとして用いて阻害定数（K_i）を検討した。推定 K_i 値はそれぞれ 2、5 及び 20 µM であったこと、さらに、本薬は 1 µg/mL 以上で健康成人末梢血の単核細胞上の P-gp の作用を阻害すること（Yacyshyn BR et al, *Scand J Immunol*, 43: 449-455, 1996）、本薬は 500 ng/mL 以上で ¹²⁵I-iodoaryl azidoprazosin の P-gp への結合を阻害すること（Arceci RJ et al, *Blood*, 80: 1528-1536, 1992）が報告されており、本薬自体が CYP3A4 及び P-gp を阻害することが示唆されている。しかしながら、本薬による CYP3A4 及び P-gp の阻害作用は、いずれもヒトに臨床用量を投与したときの C_{max}（100 ng/mL 以下）を超える濃度で認められていること、本薬 4 mg を投与した臓器移植患者と健康成人との間で CYP3A4 及び P-gp の活性に差は認められなかったことが報告されていること（Lemahieu WP et al, *Am J Transplant*, 4: 1514-1522, 2004）を踏まえると、臨床用法・用量において、本薬の CYP3A4 又は P-gp の阻害に起因する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、CYP3A4 及び P-gp の阻害又は誘導作用を有する薬剤、CYP3A4 及び P-gp の基質となる薬剤との併用時には、本薬の血中濃度が大きく影響を受ける可能性が示されていることから、これら薬剤との薬物相互作用については申請者の説明のとおり十分な注意が必要であり、特に LAM 患者では病態上呼吸器系感染症を惹起しやすく、呼吸器系感染症に対しては CYP3A4 阻害作用を有するエリスロマイシン、クラリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質が汎用されることから、本剤投与中の LAM 患者に対するこれらの抗生物質の投与を可能な限り避けるよう、注意喚起を徹底する必要があると考える。

(2) 薬物動態の人種差について

申請者は、日本人と外国人の薬物動態の差異について以下のように説明している。

外国人 LAM 患者において本薬を反復投与したときの薬物動態、及び日本人 LAM 患者において本薬を単回投与したときの薬物動態を検討することを目的とした試験は実施していないことから、LAM 患者における本薬の薬物動態の人種差について検討することは困難であるものの、日本人 LAM 患者に本剤を反復投与した MLSTS 試験成績と、外国人腎移植患者に本薬橢円錠を反復投与した 309-GL 試験成績を比較したところ（表 18）、剤形の違い（三角錠と橢円錠）、投与タイミング（食後投与と規定なし）、併用薬（309-GL 試験ではシクロスポリン投与後 4 時間に本薬が投与された）等が薬物動態に影響した可能性があり、解釈に留意が必要であると考えられるものの、薬物動態パラメータに大きな差異はないと考えた。

また、日本人及び外国人 LAM 患者の全血中トラフ濃度について、MILES 試験において本剤 2 mg/日を投与したときの投与 12 ヶ月の平均全血中トラフ濃度は、日本人で 7.3 ± 1.5 ng/mL（13 例）、外国人で 7.0 ± 2.6 ng/mL（30 例）であり、日本人及び外国人の全血中トラフ濃度に大きな差異はないと考えた。

表 18 日本人及び外国人の薬物動態パラメータの比較

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)
日本人 (MLSTS 試験 ^{a)})	10	22.4±9.4	2.8±0.7	276±122	0.16±0.04
外国人 (309-GL 試験 ^{b)})	10	17.5±6.0	4.6±4.2	279±89	0.13±0.07

平均値±標準偏差

C_{max}：最高濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、CL/F：クリアランス

a) 日本人 LAM 患者、本剤 2 mg/日、食後投与、投与 13 又は 26 週後に測定した全血中濃度

b) 外国人腎移植患者、本薬橢円錠 2 mg/日、投与タイミング規定なし、投与 90 日後に測定した全血中濃度

機構は、外国人 LAM 患者における反復投与時の薬物動態パラメータ又は日本人 LAM 患者における単回投与時の薬物動態パラメータは不明であることから、日本人と外国人の薬物動態の厳密な比較は困難であるものの、日本人 LAM 患者を対象とした MLSTS 試験における薬物動態パラメータは、外国人腎移植患者と類似していること、MILES 試験において日本人と外国人の全血中トラフ濃度の分布はほぼ同様であることから、本薬の日本人及び外国人の薬物動態に大きな差異はないと判断した。

(iii) 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>

本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した試験成績として、LAM 患者（日本人を含む）を対象とした臨床試験（MILES 試験<5.4.3-2>）、及び日本人 LAM 患者を対象とした医師主導治験（MLSTS 試験<5.3.5.2-2>）の成績が提出された（薬物動態については「(ii) 臨

床薬理試験成績の概要」の項参照)。

(1) 臨床試験 (5.4.3-2: MILES 試験<2006年12月~2010年9月>)

日本人及び外国人 LAM 患者²⁸ (目標症例数 120 例²⁹<各群 60 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国及びカナダの 3 ヶ国で実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボを 1 日 1 回³⁰投与することと設定され (本剤の開始用量は 2 mg/日)、本剤投与量は、投与 3 週、3、6、9 及び 12 ヶ月後に血液中トラフ濃度を測定し、トラフ濃度が 5~15 ng/mL の範囲を維持するよう用量調節すること³¹と設定された。投与期間は 12 ヶ月間と設定され、その後 12 ヶ月間の後観察期が設定された。

無作為化された 89 例のうち、総投与症例 89 例 (本剤群 46 例、プラセボ群 43 例) 全例が、ITT (intent-to-treat) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 26.1% (12/46 例)、プラセボ群 27.9% (12/43 例) に認められ、主な中止理由は試験外での本薬治療 (本剤群 10.9%<5/46 例>、プラセボ群 7.0%<3/43 例>) 等であった。

総投与症例 89 例中 24 例 (本剤群 13 例、プラセボ群 11 例) が日本人であった。日本人部分集団における中止例は、本剤群 7.7% (1/13 例)、プラセボ群 9.1% (1/11 例) に認められ、中止理由は治療終了 (本剤群) 及び気胸発症 (プラセボ群) であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 ヶ月後までの FEV₁ 値の傾き (mL/月) は表 19 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、ベースラインから投与 24 ヶ月後 (後観察期) までの FEV₁ 値 (mL) の推移は図 3 のとおりであった。

²⁸ 18 歳以上の女性で、胸部高分解能コンピュータ断層撮影 (HRCT) で LAM の診断がなされ、気管支拡張薬投与後の %FEV₁ が 70% 以下、かつ以下①~③のうち 1 項目以上認める患者。①肺、腹部腫瘍、リンパ節又は腎臓の生検により LAM を認める、胸部又は腹部から採取した紡錘/上皮細胞の細胞診で HMB45 陽性細胞を認める、若しくは胸部 CT により LAM を認める、②CT、MRI 又は生検により TSC、AML 又は乳び胸水 (穿刺で確認) を認める、③血清中血管内皮細胞増殖因子-D (VEGF-D) 値が 800 pg/mL 以上。

²⁹ 試験開始時は、目標症例数として 240 例が設定されていたが、CAST 試験 (Bissler N et al, *N Eng J Med*, 358: 140-151, 2008) の成績をうけて試験開始後に目標症例数が再設定され、120 例に変更された。

³⁰ 空腹時又は食後投与することと設定されたが、試験を通していずれか一定で投与することとされ、午前中に投与することが推奨された。

³¹ データモニタリング委員会が血液中トラフ濃度を評価し、5~15 ng/mL を逸脱した場合は、施設の評価者に推奨用量が示された。施設の評価者は結果を受領後 48 時間以内に受け入れ可否を判断した。受け入れ可とした場合は、投与量を変更してから 1 週間 (±2 日) 後に血液中トラフ濃度を測定し、データモニタリング委員会が再度評価した。この手順は、血液中トラフ濃度が 5~15 ng/mL の範囲に至るまで繰り返された。

表 19 投与 12 ヶ月後までの FEV₁ 値の傾き (mL/月) (ITT 集団、OC)

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] ^{b)} 、p 値 ^{b)}
ベースライン ^{a)} (mL)	1357 ± 400 (46)	1378 ± 446 (43)	12.9 [7.3, 18.5], p<0.0001
投与 12 ヶ月後 (mL)	1383 ± 394 (41)	1272 ± 414 (34)	
変化量 (mL)	19 ± 124 (41)	-134 ± 182 (34)	
傾き ^{b)} (mL/月)	1.1 ± 2.0 (46)	-11.8 ± 2.0 (43)	

平均値±標準偏差 (例数)、傾きは点推定値±標準誤差 (例数)

a) 投与前に測定した 2 回のうちの最大値

b) 投与群、時期 (月)、時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者及び時期を変量効果とした混合効果モデル

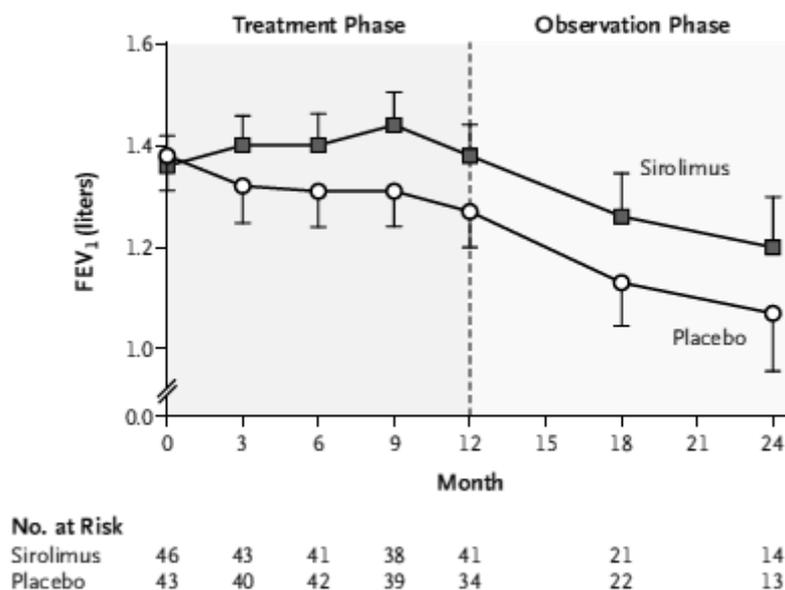


図 3 ベースラインから投与後 12 ヶ月 (治療期) 及び 24 ヶ月 (後観察期) までの FEV₁ 値 (mL) の推移 (平均値+/-標準偏差)

日本人部分集団における投与 12 ヶ月後までの FEV₁ 値の傾き (mL/月) 及び FEV₁ 値のベースラインからの変化量 (mL) は表 20 のとおりであった。

表 20 投与 12 ヶ月後までの FEV₁ 値 (mL) の傾き (mL/月) (日本人部分集団、OC)

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
ベースライン ^{a)} (mL)	1400±353 (13)	1096±409 (11)	12.1 [3.5, 20.7]
投与 12 ヶ月後 (mL)	1400±345 (13)	961±365 (10)	
変化量 (mL)	0±136 (13)	-171±139 (10)	
傾き ^{b)} (mL/月)	-1.2±2.8	-13.3±3.1	

平均値±標準偏差 (例数)、傾きは点推定値±標準誤差 (例数)

a) 症例毎に投与前に測定した 2 回のうちの最大値の平均値

b) 投与群、時期 (月)、時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者及び時期を変量効果とした混合効果モデル

なお、本試験では、40 例 (各群 20 例) が投与 12 ヶ月目の来院を完了した時点で中間解析が計画³²及び実施された。その結果、有効性の主要評価項目である 1 年間当たりの FEV₁

³² 試験開始時は、100 例 (各群 50 例) 投与 12 ヶ月目の来院を完了した時点で中間解析が計画されていたが、目標症例

値の傾きについて、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められ ($p=0.0003$ 、有意水準³³は O'Brien-Fleming 型で $\alpha=0.002$ 、傾きの群間差 [95%信頼区間]³⁴ は 11.9 [5.8, 18.0])、有効中止基準に合致したものの、この時点で無作為化されていた被験者が 89 例であり、中止例を除く全例が少なくとも投与 6 ヶ月を経過していたことから、データモニタリング委員会により、全例の 12 ヶ月データが得られるまで試験を継続することが勧告され、二重盲験下で試験は継続された。

有害事象は、本剤群 100% (46/46 例)、プラセボ群 100% (43/43 例) に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。死亡例は、プラセボ群 2 例 (頭蓋内出血 1 例、火災事故による死亡 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 17.4% (8/46 例)、プラセボ群 30.2% (13/43 例) に認められ、いずれかの投与群において 2 例以上に認められた事象は、疼痛 (本剤群 6.5% <3/46 例>、プラセボ群 2.3% <1/43 例>)、感染 (本剤群 4.3% <2/46 例>、プラセボ群 7.0% <3/43 例>)、心障害 (本剤群 4.3% <2/46 例>、プラセボ群 0 例)、気胸 (本剤群 0 例、プラセボ群 9.3% <4/43 例>)、呼吸障害 (本剤群 0 例、プラセボ群 4.7% <2/43 例>) であった。重篤な有害事象のうち、本剤群 4 例 (感染 2 例、呼吸困難、心嚢液貯留各 1 例)、プラセボ群 4 例 (嘔吐/呼吸困難、疼痛、感染、呼吸障害各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤群 4.3% (2/46 例、皮膚障害、感染各 1 例)、プラセボ群 7.0% (3/43 例、気胸 2 例、感染 1 例) に認められ、本剤群 1 例 (皮膚障害)、プラセボ群 2 例 (気胸、感染各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) は、本剤群 97.8% (45/46 例)、プラセボ群 95.3% (41/43 例) に認められた。

数の変更に伴い、中間解析時点も変更された。

³³試験全体の有意水準は、片側 5% と設定された。

³⁴ 投与群、時期 (月)、時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者及び時期を変量効果とした混合効果モデル。

表 21 いずれかの群で 10%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)
疼痛	32 (69.6)	33 (76.7)
感染	32 (69.6)	29 (67.4)
口内炎	31 (67.4)	28 (65.1)
下痢	29 (63.0)	14 (32.6)
呼吸障害	27 (58.7)	26 (60.5)
筋骨格障害	20 (43.5)	12 (27.9)
ざ瘡	20 (43.5)	5 (11.6)
皮膚障害	19 (41.3)	8 (18.6)
咳嗽	18 (39.1)	16 (37.2)
悪心	18 (39.1)	11 (25.6)
疲労	14 (30.4)	13 (30.2)
胃腸障害	13 (28.3)	13 (30.2)
臨床検査異常	13 (28.3)	2 (4.7)
呼吸困難	12 (26.1)	17 (39.5)
末梢性浮腫	11 (23.9)	7 (16.3)
浮動性めまい	9 (19.6)	9 (20.9)
高コレステロール血症	9 (19.6)	6 (14.0)
気分変化	8 (17.4)	6 (14.0)
不眠症	7 (15.2)	5 (11.6)
剥脱性発疹	6 (13.0)	7 (16.3)
発熱	6 (13.0)	4 (9.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (13.0)	3 (7.0)
気胸	5 (10.9)	6 (14.0)
嘔吐	5 (10.9)	5 (11.6)
消化不良	5 (10.9)	4 (9.3)
肺出血	5 (10.9)	4 (9.3)
挫傷	5 (10.9)	4 (9.3)
眼の障害	5 (10.9)	3 (7.0)
出血	5 (10.9)	3 (7.0)
アレルギー性鼻炎	5 (10.9)	3 (7.0)
神経系障害	5 (10.9)	3 (7.0)
尿生殖器障害	5 (10.9)	3 (7.0)
低酸素症	5 (10.9)	2 (4.7)
体重減少	5 (10.9)	2 (4.7)
高血圧	4 (8.7)	5 (11.6)
気管支痙攣	3 (6.5)	5 (11.6)
そう痒症	3 (6.5)	5 (11.6)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 100% (13/13 例)、プラセボ群 100% (11/11 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 1 例 (感染)、プラセボ群 3 例 (感染/胆嚢炎、感染、気胸各 1 例) に認められ、本剤群及びプラセボ群の各 1 例 (いずれも感染) は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (気胸) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。副作用は、本剤群 100% (13/13 例)、プラセボ群 81.8% (9/11 例) に認められた。

表 22 いずれかの群で 10%以上認められた有害事象（日本人部分集団）

事象名	本剤群 (13 例)	プラセボ群 (11 例)
感染	10 (76.9)	9 (81.8)
ざ瘡	10 (76.9)	2 (18.2)
口内炎	9 (69.2)	7 (63.6)
呼吸障害	9 (69.2)	7 (63.6)
疼痛	8 (61.5)	6 (54.5)
下痢	6 (46.2)	4 (36.4)
胃腸障害	4 (30.8)	1 (9.1)
疲労	3 (23.1)	3 (27.3)
気胸	3 (23.1)	2 (18.2)
皮膚障害	3 (23.1)	1 (9.1)
筋骨格障害	2 (15.4)	3 (27.3)
眼の障害	2 (15.4)	2 (18.2)
免疫系障害	2 (15.4)	1 (9.1)
尿生殖器障害	2 (15.4)	1 (9.1)
眼乾燥	2 (15.4)	0
神経系障害	2 (15.4)	0
気分変化	2 (15.4)	0
出血	1 (7.7)	2 (18.2)
咳嗽	1 (7.7)	2 (18.2)
呼吸困難	1 (7.7)	2 (18.2)
浮動性めまい	0	3 (27.3)
点状出血	0	2 (18.2)

例数 (%)

(2) 医師主導治験 (5.3.5.2-2: MLSTS 試験<2012年8月～継続中(2013年 月 日カットオフ>)

日本人 LAM 患者³⁵（目標症例数 65 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 日 1 回、朝食後に経口投与することと設定され（開始用量 2 mg/日）、投与 1 及び 3 週、3、6、9、12、15、18、21 及び 24 ヶ月後に血液中トラフ濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15 ng/mL の範囲を維持するよう用量調節すること³⁶と設定された。投与期間は 24 ヶ月間と設定された。

登録された 71 例のうち、総投与症例 63 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。投与 12 ヶ月時までの中止例は、9.5% (6/63 例) に認められ、主な中止理由は被験者による中止の申し出 (6.3% <4/63 例>) 等であった。

投与 12 ヶ月時までの有害事象は、100.0% (63/63 例) に認められ、主な事象は表 23 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、23.8% (15/63 例) に認められ、いずれかの投与群において 2 例以上に認められた事象は、呼吸困難 3.2% (2/63 例)、肺障害 3.2% (2/63 例) であった。重篤な有害事象のうち、呼吸困難、肺障害各 2 例、小腸

³⁵ 18 歳以上の女性で、HRCT で LAM に一致する嚢胞性病変を認め、以下①～④のうち 1 項目以上を認める患者。①生検で LAM を認める、②乳び液中の細胞診で LAM 細胞クラスターを認める、③VEGF-D 値が 800 pg/mL 以上、④LAM に特徴的な臨床所見（結節硬化症、腎血管筋脂肪腫の合併、乳び胸水又は乳び腹水の合併、後腹膜リンパ節又は骨盤腔リンパ節の腫大）を認める（ただし④の適用は治験調整委員会により適格性を検討された）。

³⁶ 血液中トラフ濃度が 15 ng/mL 以上の場合には 2 mg/日から 1 mg/日に減量、血液中トラフ濃度が 5 ng/mL 未満の場合には 2 mg/日から 3 mg/日に増量することとされた。用量を変更した場合は、変更後 1 週間 (±2 日) 後に血液中トラフ濃度を測定し、5～15 ng/mL であることを確認することとされ、3 mg/日に増量しても血液中トラフ濃度が 5 ng/mL 未満の場合は、5～15 ng/mL の範囲に至るまで増量することとされた。

閉塞、腸炎、腹痛、胸痛、発熱、人工流産、気管支炎、带状疱疹、肺炎、貧血、急性呼吸不全、月経過多、卵巣嚢胞、食欲減退各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、1.6% (1/63 例、肺障害 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、100.0% (63/63 例) に認められた。

表 23 10%以上認められた有害事象 (投与 12 ヶ月時まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (63 例)
口内炎	56 (88.9)
鼻咽頭炎	35 (55.6)
上気道の炎症	30 (47.6)
頭痛	29 (46.0)
下痢	22 (34.9)
発疹	19 (30.2)
ざ瘡様皮膚炎	18 (28.6)
不規則月経	14 (22.2)
気管支炎	12 (19.0)
ざ瘡	11 (17.5)
口唇炎	9 (14.3)
便秘	8 (12.7)
悪心	8 (12.7)
上腹部痛	8 (12.7)
胃腸炎	8 (12.7)
背部痛	8 (12.7)
腹痛	7 (11.1)
嘔吐	7 (11.1)
胸痛	7 (11.1)
白血球数減少	7 (11.1)

例数 (%)

有効性の評価項目である投与 12 ヶ月後までの FEV₁ 値 (気管支拡張薬投与後 2 時間以内) の傾き (mL/月) 及びベースラインからの変化量 (mL) の推移は、表 24 のとおりであった。

表 24 投与 12 ヶ月後までの FEV₁ 値の傾き (mL/月) 及びベースラインからの変化量 (mL) の推移 (気管支拡張薬投与後 2 時間以内) (ITT 集団、OC)

	本剤投与例	変化量
ベースライン ^{a)} (mL)	1806 ± 687 (56)	
投与 3 ヶ月後 (mL)	1823 ± 644 (51)	17 ± 162 (50)
投与 6 ヶ月後 (mL)	1821 ± 678 (50)	21 ± 213 (49)
投与 9 ヶ月後 (mL)	1844 ± 683 (51)	30 ± 220 (50)
投与 12 ヶ月後 (mL)	1935 ± 639 (42)	56 ± 240 (42)
傾き (mL/月)	3.0 ± 1.9 (57)	

平均値 ± 標準偏差 (例数)、傾きは点推定値 ± 標準誤差 (例数)

a) 投与直前の平均値

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、米国、カナダ及び日本の 3 ヶ国で実施された本剤の検証的試験である MILES 試験において、有効性の主要評価項目の主解析として設定された投与 12 ヶ月後までの FEV₁ 値の傾き (mL/月) については、評価項目として確立されたものではなく、その臨床的意義

は明らかではないと考えるものの、副次解析として設定された FEV₁ 値のベースラインからの変化量について、投与 12 ヶ月後における FEV₁ 値のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群で 19 ± 124 mL（41 例）、プラセボ群で -134 ± 182 mL（34 例）であったことも踏まえると、本剤の LAM に対する有効性は示されていると考える。また、ERS ガイドライン及び国内の呼吸不全に関する調査研究班による手引き（林田美江ら、*日呼吸会誌*, 46: 425-427, 2008）の記載より、LAM の病態、診断基準、治療方針等に国内外で大きな相違はないと考えられること、本剤の薬物動態について日本人と外国人で大きな差異はないと考えられること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、日本人集団における投与 12 ヶ月後までの FEV₁ 値の傾き及び FEV₁ 値のベースラインからの変化量等の本剤群とプラセボ群の群間差について全体集団と同様の傾向が認められたこと（〈提出された資料の概略〉の項参照）、さらに医師主導治験（MLSTS 試験）においても本剤の有効性について同様の傾向が認められていることも踏まえ、当該試験成績に基づき、日本人 LAM 患者における本剤の有効性は示されていると判断した。

機構は、本剤の適用対象となる LAM 患者の病期、本剤の必要な投与期間等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。

LAM の病期について明確な規定は存在しないが、MILES 試験では、LAM の確定診断がなされた患者のうち、ベースラインの %FEV₁ が 70% 以下の患者が対象とされ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、MLSTS 試験では、LAM の確定診断がなされたすべての患者が対象とされたが、ベースラインの %FEV₁ 別の部分集団解析結果において、%FEV₁ が 70% 未満の患者の FEV₁ 値の傾き（平均値 ± 標準誤差）は 4.7 ± 2.7 mL/月（31 例）であり増加傾向を示したが、%FEV₁ が 70% 以上の患者の FEV₁ 値の傾きは 0.9 ± 2.7 mL/月（25 例）であり増加は認められなかった。以上より、少なくとも %FEV₁ が 70% を下回る LAM 患者に対しては、本剤の投与が推奨される一方で、%FEV₁ が 70% 以上の患者に本剤の投与が必要かどうかを現時点で判断することは困難である。しかしながら、LAM における肺の構造破壊は不可逆的であることから、診断後早期より本剤による治療を開始することが適切であり、%FEV₁ が 70% 以上の場合であっても、労作時呼吸困難、肺嚢胞症、腎血管筋腫症、腹部リンパ管筋腫、乳び胸水・腹水等の LAM に関連する何らかの進行性の病態を有している場合には、本剤の投与を考慮すべきであると考え。また、MILES 試験におけるベースラインの %FEV₁³⁷別、LAM の罹病期間別、ホルモン療法の併用の有無別の部分集団解析結果は表 25 のとおりであり、いずれの部分集団解析においても本剤群の FEV₁ 値の傾き及びベースラインからの変化量はプラセボ群を上回る傾向が認められたことから、本剤の投与はベースラインの %FEV₁、罹病期間、ホルモン療法の使用を問わず考慮すべきで

³⁷ ベースライン（気管支拡張薬投与後）の %FEV₁ が 70% 以下の患者が選択基準として設定された。

あると考える。さらに、本剤の投与期間については、1年間の治験薬投与期間に引き続き1年間の観察期間が設定された MILES 試験において、観察期間では本剤の投与中止により呼吸機能の低下が認められたことから、呼吸機能の維持には本剤を継続して投与することが必要であり、定期的に呼吸機能検査を実施した上で、安全性についても慎重に確認しながら本剤の投与を継続する必要があると考える。

表 25 MILES 試験における投与 12 ヶ月後の FEV₁ 値の傾き (mL/月) の部分集団解析 (ITT 集団、OC)

			本剤群	プラセボ群
ベースラインの%FEV ₁	50%未満	ベースライン ^{a)}	1100±248 (27)	1020±294 (21)
		投与 12 ヶ月後	1125±262 (23)	973±270 (17)
		変化量	18±114 (23)	-118±107 (17)
		傾き ^{b)}	0.1±2.0 (27)	-10.0±2.2 (21)
	50%以上	ベースライン ^{a)}	1723±267 (19)	1719±255 (22)
		投与 12 ヶ月後	1713±266 (18)	1572±299 (17)
		変化量	20±139 (18)	-151±238 (17)
		傾き ^{b)}	2.3±3.5 (19)	-12.7±3.3 (22)
罹病期間	5年未満	ベースライン ^{a)}	1379±364 (15)	1459±366 (14)
		投与 12 ヶ月後	1506±321 (12)	1218±342 (12)
		変化量	43±124 (12)	-187±248 (12)
		傾き ^{b)}	3.9±4.1 (15)	-15.5±3.9 (14)
	5年以上	ベースライン ^{a)}	1345±438 (28)	1335±496 (27)
		投与 12 ヶ月後	1337±432 (26)	1285±463 (20)
		変化量	18±129 (26)	-126±116 (20)
		傾き ^{b)}	0.9±2.2 (28)	-10.8±2.3 (27)
ホルモン療法	あり	ベースライン ^{a)}	1399±375 (14)	1221±550 (12)
		投与 12 ヶ月後	1388±354 (14)	1202±473 (10)
		変化量	-11±141 (14)	-145±113 (10)
		傾き ^{b)}	-1.0±2.5 (14)	-10.9±2.9 (12)
	なし	ベースライン ^{a)}	1339±415 (32)	1439±392 (31)
		投与 12 ヶ月後	1380±420 (27)	1302±394 (24)
		変化量	34±114 (27)	-130±207 (24)
		傾き ^{b)}	2.2±2.6 (32)	-11.6±2.6 (31)

平均値±標準偏差 (例数)、傾きは点推定値±標準誤差 (例数)

a) 投与前に測定した2回のうちの最大値

b) 投与群、時期 (月)、時期と投与群との交互作用を固定効果、被験者及び時期を変量効果とした混合効果モデル

機構は、LAM における肺の構造破壊は不可逆的であり、現時点では LAM に対し他の薬物治療が存在しないことを踏まえると、本剤が比較的軽症の患者にも適用される場合もあることは理解できるが、本剤は継続的な投与が必要であり、重篤な感染症、間質性肺炎等を惹起する可能性があること、毒性試験において胎児への影響も示唆されていること (「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照) から、患者に対し本剤のリスクについて十分に説明した上で投与を開始する必要がある、特に妊娠可能で軽症の患者に対してはリスク・ベネフィットを十分に勘案した上で、本剤の適用の可否を慎重に判断する必要があると考える。

(2) 安全性について

申請者は、LAM に対する本剤の安全性について、LAM 患者を対象とした MILES 試験及

び MLSTS 試験に加え、海外で腎移植後の拒絶反応の予防に係る効能取得にあたり実施された臓器移植患者対象の臨床試験 8 試験の併合データ (217-US 試験³⁸、301-US 試験³⁹、302-GL 試験⁴⁰、309-GL 試験⁴¹、310-GL 試験⁴²、313-GL 試験⁴³、316-GL 試験⁴⁴、318-WW 試験⁴⁵、以下、「臓器移植患者対象試験」) も踏まえて、以下のように説明している。これらの臨床試験における有害事象の概要は表 26 のとおりであった。

表 26 有害事象の概要

	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
有害事象	46 (100.0)	43 (100.0)	63 (100.0)	3260 (99.6)	283 (99.6)	663 (99.3)
重篤な有害事象	8 (17.4)	13 (30.2)	15 (23.8)	1098 (33.6)	23 (8.1)	329 (49.3)
因果関係が否定 できない有害事 象	45 (97.8)	41 (95.3)	63 (100.0)	3104 (94.9)	245 (86.3)	464 (69.5)
死亡	0	2 (4.7)	0	214 (6.5)	15 (5.3)	19 (2.8)

例数 (%)

a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用されている

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

MILES 試験及び MLSTS 試験では、プラセボ群で 2 例の死亡 (頭蓋内出血、火災事故各 1 例) が認められたが、本剤群で死亡は認められなかった。臓器移植患者対象試験では、本薬群 6.5% (214/3272 例)、プラセボ群 5.3% (15/284 例)、対照薬群 2.8% (19/668 例) で死亡例が認められ、主な死因は、死因不明 (本薬群 0.9% <30/3272 例>、プラセボ群 0.4% <1/284 例>、対照薬群 1.5% <10/668 例>)、敗血症 (本薬群 0.5% <16/3272 例>、プラセボ群 0.4% <1/284 例>)、心停止 (本薬群 0.4% <12/3272 例>、プラセボ群 0.7% <2/284 例>)、心筋梗塞 (本薬群 0.2% <7/3272 例>) 等であった。本薬群の心筋梗塞による死亡例 7 例のうち 1 例は因果関係が否定されなかった。

MILES 試験において、プラセボ群よりも本剤群で 10% 以上高い発現率を示した有害事象は、下痢 (本剤群 63.0% <29/46 例>、プラセボ群 32.6% <14/43 例>)、ざ瘡 (本剤群 43.5% <20/46 例>、プラセボ群 11.6% <5/43 例>)、臨床検査異常 (本剤群 28.3% <13/46 例>、

³⁸ 小児腎移植患者対象。本薬液剤群 (初期量 3 mg/m²/日、目標トラフ濃度 5~15 ng/mL) 64 例、対照薬群 35 例。投与期間 3 年。

³⁹ 腎移植患者対象。本薬液剤 2 mg 群 (初期量 6 mg/日、維持量 2 mg/日) 281 例、本剤 5 mg 群 (初期量 15 mg/日、維持量 5 mg/日) 269 例。プラセボ群 160 例。投与期間 2 年。

⁴⁰ 腎移植患者対象。本薬液剤 2 mg 群 (初期量 6 mg/日、維持量 2 mg/日) 218 例、本剤 5 mg 群 (初期量 15 mg/日、維持量 5 mg/日) 208 例、プラセボ群 124 例。投与期間 3 年。

⁴¹ 腎移植患者対象。本薬液剤又は本薬錠剤 2 mg 群 (初期量 6 mg/日、維持量 2 mg/日) 457 例。投与期間 1 年。

⁴² 腎移植患者対象。本薬液剤又は本薬錠剤 2 mg 群 (初期量 6 mg/日、維持量 2 mg/日) 215 例、本剤トラフ濃度調節群 (初期量 6 mg/日、維持量 2~5 mg<目標トラフ濃度 5~15 ng/mL>) 215 例、本剤非割付 (割付前まで本剤 2 mg/日が投与された後、中止した例) 95 例。投与期間 5 年。

⁴³ 肝移植患者対象。本薬液剤又は本薬錠剤群 (初期量 10~15 mg/日、維持量 3~5 mg/日<目標トラフ濃度 8~16 ng/mL>) 389 例、対照薬群 210 例。投与期間 6 年。

⁴⁴ 腎移植患者対象。本薬液剤又は本薬錠剤群 (初期量 12~20 mg/日、目標トラフ濃度 8~20 ng/mL) 551 例、対照薬群 273 例。投与期間 4 年。

⁴⁵ 腎移植患者対象。本薬液剤又は本薬錠剤群 (初期量 15 mg/日、目標トラフ濃度 8~15 ng/mL) 310 例、対照薬群 161 例。投与期間 26 ヶ月。

プラセボ群 4.7<2/43 例>)、皮膚障害 (本剤群 41.3%<19/46 例>)、プラセボ群 18.6%<8/43 例>)、筋骨格障害 (本剤群 43.5%<20/46 例>)、プラセボ群 27.9%<12/43 例>)、悪心 (本剤群 39.1%<18/46 例>)、プラセボ群 25.6%<11/43 例>) であった。

臓器移植患者対象試験において、プラセボ群よりも本薬群で 10%以上高い発現率を示した有害事象は、高コレステロール血症 (本薬群 32.9%<1077/3272 例>)、プラセボ群 21.8%<62/284 例>)、高トリグリセリド血症 (本薬群 23.0%<752/3272 例>)、プラセボ群 7.0%<20/284 例>)であり、下痢もプラセボ群よりも 10%近く高かった (本薬群 38.9%<1274/3272 例>)、プラセボ群 29.6%<84/284 例>)。

機構は、LAM 患者及び臓器移植患者で認められた有害事象の発現傾向、並びに本薬の薬理作用等を踏まえ、特に以下に示す事象について重点的に検討を行った。

1) 間質性肺疾患

mTOR 阻害薬であるエベロリムスやテムシロリムスでは、間質性肺疾患が高頻度に発現することが知られている (White DA et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 182: 396-403, 2010)。申請者は、本剤投与時の間質性肺疾患及び関連するその他の肺疾患の発現状況について、以下のように説明している。

MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験における間質性肺疾患及び関連するその他の肺疾患の発現率は表 27 のとおりであった。MILES 試験では、本剤群で肺臓炎 1 例が認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、本剤 12 ヶ月投与後半年以上経過してからの発現であり、軽快した。MLSTS 試験では、カットオフの時点 (2013 年 ■ 月 ■ 日) で 2 例 (3.2%) の肺障害 (薬剤性肺障害) が認められた。2 例とも中止又は休薬により回復し、1 例は本剤の投与が再開され、投与再開後 23 週間経過時点において、再発等の問題となる臨床症状及び所見は認められていない。臓器移植患者対象試験では、間質性肺疾患が本薬群で 0.7% (22/3272 例)、プラセボ群で 0.4% (1/284 例) に認められ、本薬群の 22 例のうち 15 例は本薬との因果関係が否定されなかった。間質性肺疾患による死亡例は本薬群で 2 例認められ、うち 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

表 27 間質性肺疾患及び関連するその他の肺疾患の発現率

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
肺炎	0	0	3 (4.8)	342 (10.5)	17 (6.0)	32 (4.8)
肺障害	0	0	2 (3.2)	66 (2.0)	5 (1.8)	4 (0.6)
間質性肺疾患	0	0	0	22 (0.7)	1 (0.4)	0
肺臓炎	1 (2.2)	0	0	19 (0.6)	0	0
化学性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	0

例数 (%)

a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用されている

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

日本人 LAM 患者における間質性肺疾患及び関連するその他の肺疾患の発現例は、MLSTS 試験で薬剤性肺障害として報告された 2 例及び個人輸入の本剤を使用していた LAM 患者で間質性肺疾患又はその疑いがあると報告された 3 例の計 5 例であり、詳細を表 28 に示す。

表 28 本邦における間質性肺疾患の発現例の概要

	性別	年齢 (歳)	本剤投与量 (mg/日)	診断名	重篤性	本剤投与開始から発現までの日数	持続期間 (日)	本剤との因果関係	転帰	本剤の処置	治療
MLSTS 試験	女	4	2 mg	薬剤性肺障害	重篤	投与 49 日目	7	あり	回復	投与 49 日目に中止	酸素投与、ステロイド
	女	3	2 mg	薬剤性肺障害	重篤	投与 189 日目	35	あり	回復	投与 196 日目に中止 投与 289 日目に薬剤性肺障害の軽快により本剤 1 mg/日で再開	無治療
個人輸入	女	4	2 mg	薬剤性肺障害	重篤	投与 51 日目	—	あり	回復	投与 48 日目に中止	抗菌薬
	女	3	2 mg	器質性肺炎	非重篤	投与 212 日目	35	あり	回復	投与 212 日目に薬剤性肺炎の疑いで本剤 1mg/日に減量 投与 247 日目に感冒のため中止 投与 254 日目に薬剤性肺炎の軽快により本剤 1mg/日で再開	抗菌薬
	女	4	1 mg	右肺浸潤影	死亡	投与 38 日目	不明	あり	死亡 ^{a)}	不明	不明

a) 死亡と本剤との因果関係は否定されている

また、海外の臓器移植患者を対象とした 301-US 試験 302-GL 試験の併合データにおいて、間質性肺疾患を発現した 7 例での平均全血中トラフ濃度は $17.8 \pm 7.6 \text{ ng/mL}$ であり、非発現例 896 例での平均全血中トラフ濃度 ($13.4 \pm 7.6 \text{ ng/mL}$) と比較して高い傾向が認められたこと、当該併合データにおける間質性肺疾患の発現率は本薬 2 mg/日群 0.23% (1/437 例)、本薬 5 mg/日群 1.29% (6/466 例) であったことから、本剤投与時の間質性肺疾患の発現リスクは、トラフ濃度や投与量の増加に伴い増加する可能性があると考えられた。

なお、間質性肺疾患に対する以下の安全対策について、添付文書、資材等で注意喚起し、医療従事者に対して周知徹底することを予定している。

- ・ 本剤及びリンパ脈管筋腫症に十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。
- ・ 厚生労働省重篤副作用対応マニュアル等を参考に、治療開始に先立ち、患者又はその家族に、間質性肺疾患の症状の特徴、服用中の注意事項、死亡につながる恐れのある症例

があること等に関する情報を十分に説明の上、投与すること。

- ・ 定期的に胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。
- ・ 全血中トラフ濃度又は投与量に依存して間質性肺疾患の発現リスクが増加する可能性があることから、発現した場合には症状、重症度に応じて休薬又は中止すること。また、一般に間質性肺疾患のリスク因子として知られている高齢、喫煙、間質性肺疾患や肺線維症、肺手術後、呼吸機能の低下、高濃度の酸素投与、肺への放射線照射等の患者に投与する場合には、慎重に投与すること。

機構は、以下のように考える。

LAM 患者に対する本剤の投与例数が限られており、本剤投与と間質性肺疾患の発現との関連は明らかでないものの、臓器移植患者対象の臨床試験 8 試験の併合データにおいては本剤群における間質性肺疾患及び関連するその他の肺疾患の発現率はプラセボ群を上回る傾向があり、全血中トラフ濃度又は投与量に依存して発現リスクが増加する傾向が認められていること、間質性肺疾患は他の mTOR 阻害薬にも共通して認められる副作用として知られていることを踏まえると、LAM 患者においても十分な注意が必要と考える。特に LAM 患者では原疾患と間質性肺疾患の鑑別が困難な状況も想定されるため、発見が遅延し致死的な転帰に至ることのないよう、咳嗽、発熱、呼吸困難等の臨床症状の変化の慎重なモニタリング、画像検査の定期的な実施等が遵守されるよう、医療現場に対する注意喚起を徹底する必要があると考える。また、間質性肺疾患発現後の再投与については、臨床試験における検討は極めて限られているものの、再投与時にも患者の状態に十分配慮することにより投与継続が可能であった症例も認められていること、現時点では LAM に対する他の薬物治療が存在しないことを踏まえると、間質性肺疾患が軽症で回復に至った症例等では本剤の投与再開は可能と考えるが、投与再開の条件等について十分に情報提供するとともに、リスク・ベネフィットを十分に考慮の上で本剤の投与再開の可否を慎重に判断するよう注意喚起する必要があると考える。さらに、製造販売後調査において、間質性肺疾患発現後の再投与時の安全性も含め、間質性肺疾患の発現に関する安全性情報を十分に集積し、安全対策の充足性について引き続き検討する必要があると考える。

2) 感染症

本薬の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や、潜在性ウイルス感染の活性化による日和見感染症の発現又はそれらを悪化させるリスクが高まると考えられる。申請者は、感染症の発現状況について、以下のように説明している。

MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験における感染症の発現率は表 29 のとおりであった。MILES 試験における感染症の発現率は、本剤群 69.6% (32/46 例)、プラセボ群 67.4% (29/43 例) であり、両投与群で同程度であった。MLSTS 試験では、主な事象として鼻咽頭炎 55.6% (35/63 例)、上気道の炎症 47.6% (30/63 例) が認められた。臓器移植

患者対象試験では、インフルエンザ、口腔ヘルペス及び創傷感染がプラセボ群と比較して本薬群で多く認められた。

表 29 感染症の発現率

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
尿路感染	0	0	0	956 (29.2)	91 (32.0)	133 (19.9)
上気道感染	0	0	0	712 (21.8)	60 (21.1)	106 (15.9)
鼻咽頭炎	0	0	35 (55.6)	324 (9.9)	22 (7.7)	70 (10.5)
気管支炎	0	0	12 (19.0)	229 (7.0)	9 (3.2)	36 (5.4)
インフルエンザ	0	0	2 (3.2)	235 (7.2)	16 (5.6)	58 (8.7)
口腔ヘルペス	0	0	3 (4.8)	173 (5.3)	4 (1.4)	13 (1.9)
創傷感染	0	0	0	173 (5.3)	12 (4.2)	12 (1.8)
術後創感染	0	0	0	125 (3.8)	13 (4.6)	4 (0.6)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	110 (3.4)	12 (4.2)	25 (3.7)
ウイルス感染	0	0	0	92 (2.8)	5 (1.8)	9 (1.3)
感染 ^{c)}	32 (69.6)	29 (67.4)	0	84 (2.6)	3 (1.1)	19 (2.8)
医療機器関連感染	0	0	0	74 (2.3)	6 (2.1)	8 (1.2)
上気道の炎症	0	0	30 (47.6)	1 (0.0)	0	0

例数 (%)

- a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用
b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン
c) MILES 試験では種々の感染が「感染」として集計された

また、MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験における重篤な感染症⁴⁶⁾の発現率は表 30 のとおりであった。MILES 試験における重篤な感染症の発現率は、本剤群 4.3% (2/46 例)、プラセボ群 7.0% (3/43 例) であり、両投与群で同程度であったが、本剤群の 2 例はいずれも因果関係が否定されなかった。MLSTS 試験では、気管支炎、急性腎盂腎炎、帯状疱疹及び肺炎がいずれも 1.6% (1/63 例) 認められた。臓器移植患者対象試験では、プラセボ群と比較して本薬群で重篤な感染症の発現が多かったが、対照薬群と同程度であった。

なお、感染症については、添付文書の警告、使用上の注意（慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用）の項で、B 型肝炎ウイルスの再活性化、BK ウイルス腎症、進行性多巣性白質脳症（PML）等の日和見感染のリスクも含め、注意喚起する予定である。

⁴⁶⁾ 重篤な有害事象のうち、SOC で「感染症及び寄生虫症」に該当する事象。

表 30 重篤な感染症の発現率（いずれかの群で 10 例以上）

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	10 (0.3)	0	13 (1.9)
胃腸炎	0	0	0	40 (1.2)	0	12 (1.8)
感染 ^{c)}	2 (4.3)	3 (7.0)	0	16 (0.5)	0	2 (0.3)
気管支肺炎	0	0	0	10 (0.3)	0	3 (0.4)
気道感染	0	0	0	10 (0.3)	0	2 (0.3)
急性腎盂腎炎	0	0	1 (1.6)	11 (0.3)	0	5 (0.7)
上気道感染	0	0	0	10 (0.3)	0	4 (0.6)
肺炎	0	0	1 (1.6)	96 (2.9)	1 (0.4)	21 (3.1)
腎盂腎炎	0	0	0	25 (0.8)	0	7 (1.0)
尿路感染	0	0	0	72 (2.2)	0	25 (3.7)
敗血症	0	0	0	51 (1.6)	0	9 (1.3)
蜂巣炎	0	0	0	22 (0.7)	0	8 (1.2)

例数 (%)

- a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用
- b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン
- c) MILES 試験では種々の感染が「感染」として集計された

機構は、LAM 患者を対象とした MILES 試験では感染症及び重篤な感染症の発現率について本剤群とプラセボ群で差は認められていないものの、本剤は免疫抑制作用を有することから感染症の発現には十分に留意する必要があるとあり、臓器移植患者対象試験成績における重篤な感染症の発現率は、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められていること、さらに LAM 患者は病態上呼吸器感染を惹起しやすいと考えられることから、本剤投与時の感染症の発現には十分に注意する必要があるとあり、他の免疫抑制剤と同様に添付文書、資材等において当該リスクに係る厳重な注意喚起を行う必要があると考える。また、本剤投与時の感染症の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

3) 体液貯留及び創傷治癒不良

mTOR 阻害剤は、血管透過性、血管新生及び線維芽細胞増殖に影響する可能性のある一部の増殖因子の産生を阻害することが知られており、本薬の薬理試験においても VEGF 産生阻害作用が示されている（「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）。申請者は、これらの薬理作用と関連する可能性のある有害事象として体液貯留及び創傷治癒不良の発現状況について、以下のように説明している。

MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験における体液貯留及び創傷治癒不良の発現率は表 31 のとおりであった。MILES 試験では末梢性浮腫及び心嚢液貯留の発現率がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、臓器移植患者対象試験ではプラセボ群と同程度の発現率であった。MLSTS 試験では、主な事象として末梢性浮腫 6.3% (4/63 例)、胸水 6.3% (4/63 例) が認められた。

治癒不良は、MLSTS 試験で 3.2% (2/63 例) に認められ、臓器移植患者対象試験では、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。

なお、心嚢液貯留については、添付文書において注意喚起する予定である。また、LAM 患者では症状が進行した場合には肺移植の適応となること、本剤の有害事象として創傷治癒不良が示唆されており、海外では本薬が投与された肺移植患者において致死的な気管支吻合部離開例が報告されていることから、創傷治癒不良について注意喚起するとともに、肺移植が予定されている LAM 患者では移植までに本剤の十分な休薬期間を確保する旨も添付文書等で注意喚起する予定である。

表 31 体液貯留及び創傷治癒不良の発現率

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
末梢性浮腫	11 (23.9)	7 (16.3)	4 (6.3)	1670 (51.0)	177 (62.3)	135 (20.2)
胸水	2 (4.3)	0	4 (6.3)	127 (3.9)	23 (8.1)	9 (1.3)
治癒不良	0	0	2 (3.2)	116 (3.5)	4 (1.4)	11 (1.6)
腹水	0	0	3 (4.8)	68 (2.1)	5 (1.8)	3 (0.4)
限局性浮腫	1 (2.2)	0	0	61 (1.9)	3 (1.1)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	0	0	2 (3.2)	42 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
体液貯留	0	0	0	41 (1.3)	5 (1.8)	0
心嚢液貯留	3 (6.5)	2 (4.7)	0	28 (0.9)	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	18 (0.6)	0	0

例数 (%)

a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

機構は、末梢性浮腫等の体液貯留に関連する有害事象は本薬の薬理作用から発現が予測される事象であり、本剤投与後に比較的高頻度に認められていることから、製造販売後調査等において、引き続きその発現傾向を注視していく必要があると考える。また、創傷治癒不良についても本薬の薬理作用と関連する可能性のある有害事象であり、肺移植時の創傷治癒不良は致死的な転帰に至る可能性があることから、申請者の説明のとおり、肺移植前の本剤の休薬の必要性については、医療現場に対し十分に注意喚起する必要があると考える。

4) 脂質異常症

臓器移植患者において、治療を要する程度の血清コレステロール増加及び血清トリグリセリド増加と本薬投与が関連している可能性が示唆されている。申請者は、脂質異常症の発現状況について、以下のように説明している。

MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験における脂質異常症の発現率は表 32 のとおりであった。MILES 試験では、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、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、MLSTS 試験においても、高コレステロール血症が 3.2% (2/63 例)、高トリグリセリド血症が 1.6% (1/63 例) 認められた。臓器移植患者対象試験では、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症及び高脂血症の発現率が、プラセボ群及び対照薬群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。

表 32 脂質異常症の発現率

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
高コレステロール血症	9 (19.6)	6 (14.0)	2 (3.2)	1077 (32.9)	62 (21.8)	91 (13.6)
高トリグリセリド血症	4 (8.7)	2 (4.7)	1 (1.6)	752 (23.0)	20 (7.0)	96 (14.4)
高脂血症	0	0	2 (3.2)	539 (16.5)	36 (12.7)	44 (6.6)
血中コレステロール増加	0	0	3 (4.8)	419 (12.8)	35 (12.3)	13 (1.9)
脂質異常症	0	0	4 (6.3)	105 (3.2)	2 (0.7)	21 (3.1)
2型高脂血症	0	0	0	2 (0.1)	0	0
脂質異常	0	0	1 (1.6)	0	0	0

例数 (%)

a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

また、MILES 試験では、投与 12 ヶ月後における総コレステロール値のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤群で 12.5±22.5 mg/dL (41 例)、プラセボ群で 1.5±26.9 mg/dL (35 例)、トリグリセリド値のベースラインからの変化量は本剤群で 27.3±42.5 mg/dL (41 例)、プラセボ群で -5.6±31.8 mg/dL (35 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で総コレステロール値及びトリグリセリド値の増加が認められた。

なお、脂質異常症については、脂質関連検査値のモニタリング及び必要に応じた高脂血症治療薬の投与等について、添付文書の使用上の注意(重要な基本的注意、重大な副作用)の項で注意喚起する予定である。

機構は、脂質異常症はプラセボ群よりも本剤群で多く認められており、臓器移植患者対象試験では高脂血症治療薬の投与が必要な症例も認められていることから、申請者の説明のとおり、定期的に脂質関連検査値をモニタリングし、必要に応じて高脂血症治療薬の投与等の適切な対応を行うよう注意喚起する必要があると考える。また、現時点では本剤と心血管系有害事象との関連は明らかではないが、本剤は LAM 患者に対して長期に渡り投与されることが想定され、長期投与時には本剤による脂質関連検査値異常が心血管系イベントの発現リスクを高める可能性も否定できないこと、臓器移植患者対象試験において本薬との因果関係が否定できない心筋梗塞による死亡例 1 例が認められていることから、製造販売後調査において心血管系有害事象が発現した場合には、本剤投与時の脂質関連検査値の推移等もあわせて詳細に情報収集する必要があると考える。

5) リンパ腫及びその他の悪性腫瘍

マウスがん原性試験において、本薬の免疫抑制作用に関連すると考えられる腫瘍性変化及びリンパ腫等が認められている(「3. 非臨床に関する資料(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。申請者は、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験におけるリンパ腫及びその他の悪性腫瘍の発現率は表 33 のとおりであった。MILES 試験及び MLSTS 試験では、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍の発現は認められなかった。臓器移植患者対象試験では、基底細胞癌、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌等の皮膚悪性腫瘍並びにリンパ腫等が認められたが、いずれもプラセボ群及び対照薬群と同程度であり、本薬群で特定の悪性腫瘍が多発する傾向は認められなかった。

なお、悪性リンパ腫及び悪性腫瘍については添付文書等において注意喚起する予定である。

表 33 リンパ腫及びその他の悪性腫瘍の発現率

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
基底細胞癌	0	0	0	80 (2.4)	9 (3.2)	23 (3.4)
扁平上皮癌	0	0	0	48 (1.5)	5 (1.8)	29 (4.3)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	25 (0.8)	3 (1.1)	7 (1.0)
皮膚癌	0	0	0	13 (0.4)	2 (0.7)	5 (0.7)
リンパ腫	0	0	0	10 (0.3)	1 (0.4)	0
前立腺癌	0	0	0	10 (0.3)	0	3 (0.4)
腎細胞癌	0	0	0	8 (0.2)	0	0
偽リンパ腫	0	0	0	6 (0.2)	0	0
基底扁平上皮癌	0	0	0	4 (0.1)	0	3 (0.4)
結腸癌	0	0	0	4 (0.1)	0	2 (0.3)

例数 (%)

a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

機構は、本薬は免疫抑制作用を有することを踏まえるとリンパ腫等の悪性腫瘍の発現リスクは否定できないと考えること、本剤は LAM 患者に対して長期に渡り投与されると想定されることから、製造販売後調査等において、引き続きその発現傾向を注視していく必要があると考える。

6) 消化管障害

サル毒性試験において、本薬の免疫抑制作用に関連すると考えられる下痢、嘔吐等の消化器系の所見が発現している（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）。申請者は、消化管障害の発現状況について、以下のように説明している。

MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験における消化管障害の発現率は表 34 のとおりであった。臨床試験では大腸炎の報告は認められないものの、いずれの試験においても下痢、便秘、悪心等の発現率が高い傾向が認められた。また、重篤な消化管障害の発現率は、MILES 試験では本剤群 2.2% (1/46 例)、プラセボ群 2.3% (1/43 例)、MLSTS 試験では 4.8% (3/63 例)、臓器移植患者対象試験では本薬群 6.1% (199/3272 例)、プラセボ群 0% (0/284 例)、対照薬群 9.4% (63/668 例) であり、臓器移植患者対象試験ではプラセボ群に比べて高い発現率を示したものの、対照薬群とは同程度であった。

なお、消化管障害については、本剤投与時に多く認められた口内炎、悪心、下痢、嘔吐等について、添付文書等で注意喚起する予定である。

表 34 消化管障害の発現率（いずれかの投与群で 10%以上）

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
悪心	18 (39.1)	11 (25.6)	8 (12.7)	861 (26.3)	130 (45.8)	83 (12.4)
胃腸障害	13 (28.3)	13 (30.2)	0	30 (0.9)	4 (1.4)	5 (0.7)
下痢	29 (63.0)	14 (32.6)	22 (34.9)	1274 (38.9)	84 (29.6)	162 (24.3)
口唇炎	1 (2.2)	0	9 (14.3)	21 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.1)
口内炎	31 (67.4)	28 (65.1)	56 (88.9)	220 (6.7)	6 (2.1)	19 (2.8)
消化不良	5 (10.9)	4 (9.3)	1 (1.6)	354 (10.8)	63 (22.2)	33 (4.9)
腹痛	0	0	7 (11.1)	543 (16.6)	59 (20.8)	68 (10.2)
嘔吐	5 (10.9)	5 (11.6)	7 (11.1)	705 (21.5)	97 (34.2)	96 (14.4)
上腹部痛	0	0	8 (12.7)	202 (6.2)	32 (11.3)	40 (6.0)
腹部膨満	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (1.6)	359 (11.0)	57 (20.1)	20 (3.0)
便秘	3 (6.5)	1 (2.3)	8 (12.7)	698 (21.3)	106 (37.3)	66 (9.9)
胃腸炎	0	0	8 (12.7)	211 (6.4)	14 (4.9)	39 (5.8)

例数 (%)

a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

機構は、LAM 患者を対象とした MILES 試験において下痢、悪心等の消化器系有害事象がプラセボ群に比べ本剤群で多く認められており、これらの事象は患者の服薬コンプライアンスに影響を及ぼす可能性が考えられることから、製造販売後調査等において引き続きその発現傾向を注視していく必要があると考える。

7) 高血糖

ラット毒性試験において、高血糖とそれに伴う糖尿病様症状を示唆する所見が発現しており（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）、mTOR 阻害薬であるエベロリムスやテムシロリムスにおいても臨床使用時に高血糖が発現することが知られている。申請者は、高血糖を含む耐糖能に関する有害事象の発現状況について、以下のよう説明している。

MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験における耐糖能に関する有害事象の発現率は表 35 のとおりであった。MILES 試験では、耐糖能に関する有害事象の発現率は本剤群とプラセボ群で同程度であり、MLSTS 試験では当該事象は認められなかった。臓器移植患者対象試験では、高血糖、血中ブドウ糖増加等の発現率が対照薬群と比較して本薬群で高い傾向が認められたが、本薬群とプラセボ群の発現率は同程度であった。

表 35 耐糖能に関連する有害事象の発現率（いずれかの群で2%以上）

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
高血糖	2 (4.3)	2 (4.7)	0	486 (14.9)	53 (18.7)	55 (8.2)
低血糖症	2 (4.3)	0	0	124 (3.8)	11 (3.9)	11 (1.6)
耐糖能障害	0	1 (2.3)	0	24 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.1)
糖尿病	0	0	0	257 (7.9)	21 (7.4)	29 (4.3)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	159 (4.9)	12 (4.2)	17 (2.5)
白内障	0	0	0	136 (4.2)	13 (4.6)	11 (1.6)
糖尿	0	0	0	56 (1.7)	8 (2.8)	0

例数 (%)

a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

また、MILES 試験では、投与 12 ヶ月後における血中グルコースのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群で -2.3 ± 12.8 mg/dL（41 例）、プラセボ群で 1.1 ± 7.9 mg/dL（35 例）であった。

機構は、現時点では添付文書等での血糖値のモニタリング等の注意喚起の必要性は示唆されていないと考えるが、高血糖の発現は非臨床試験及び類薬でも認められていることから、製造販売後調査において、血糖値等の情報を収集し、本剤投与による高血糖の発現リスクについてさらに検討する必要があると考える。

8) 腎障害

mTOR 阻害薬であるエベロリムスやテムシロリムスにおいて、血中クレアチニン増加が発現することが知られている。申請者は、腎臓関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験における腎臓関連の有害事象の発現率は表 36 のとおりであった。MILES 試験では、腎臓関連の有害事象の発現率は本剤群で 21.7%（10/46 例）、プラセボ群で 11.6%（5/43 例）であり、本剤群で高い傾向が認められたが、MLSTS 試験における当該事象の発現率（12.7% < 8/63 例 >）は MILES 試験のプラセボ群と同程度であった。臓器移植患者対象試験では、腎臓関連の有害事象の発現率は本薬群で 63.2%（2068/3272 例）、プラセボ群で 66.5%（189/284 例）、対照薬群で 46.6%（311/668 例）であり、対照薬群と比較して本薬群で高い傾向が認められたが、本薬群とプラセボ群の発現率は同程度であった。

表 36 腎臓関連の有害事象の発現率 (2%以上)

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
尿生殖器障害	5 (10.9)	3 (7.0)	0	0	0	0
蛋白尿	3 (6.5)	1 (2.3)	2 (3.2)	487 (14.9)	26 (9.2)	68 (10.2)
尿生殖器出血	3 (6.5)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (2.3)	0	1056 (32.3)	104 (36.6)	121 (18.1)
無症候性細菌尿	0	0	2 (3.2)	2 (0.1)	0	2 (0.3)
尿蛋白	0	0	2 (3.2)	1 (<0.1)	0	0
腎尿管壊死	0	0	0	446 (13.6)	43 (15.1)	8 (1.2)
血尿	0	0	0	427 (13.1)	47 (16.5)	33 (4.9)
移植腎の合併症	0	0	0	367 (11.2)	27 (9.5)	38 (5.7)
水腎症	0	0	0	123 (3.8)	12 (4.2)	6 (0.9)
腎機能障害	0	0	0	114 (3.5)	7 (2.5)	45 (6.7)
血中尿素増加	0	0	0	112 (3.4)	17 (6.0)	26 (3.9)
急性腎不全	0	0	0	106 (3.2)	2 (0.7)	13 (1.9)
腎盂腎炎	0	0	0	78 (2.4)	7 (2.5)	9 (1.3)
腎不全	0	0	0	75 (2.3)	4 (1.4)	19 (2.8)
腎臓痛	0	0	0	48 (1.5)	10 (3.5)	3 (0.4)
腎移植片機能損失	0	0	0	40 (1.2)	2 (0.7)	22 (3.3)

例数 (%)

a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

また、MILES 試験では、投与 12 ヶ月後における血中クレアチニンのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤群で -0.05 ± 0.16 mg/dL (41 例)、プラセボ群で -0.02 ± 0.08 mg/dL (35 例) であった。

なお、腎障害については、発現が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行う旨を添付文書等で注意喚起する予定である。

機構は、臨床試験において本剤投与による血中クレアチニンの上昇は示唆されていないと考えるものの、LAM 患者を対象とした MILES 試験及び臓器移植患者対象試験のいずれにおいても尿蛋白の発現率がプラセボ群に比べ本剤群で高い傾向が認められていること、臓器移植患者対象試験の一つである 316-GL 試験では新規発症例も含めネフローゼ症候群の発現率が免疫抑制剤を投与した対照薬群 (0.8% < 2/244 例 >) に比べ本薬群 (2.2% < 11/493 例 >) で高い傾向が認められていることから、添付文書等において、尿蛋白の定期的なモニタリングを行うことを注意喚起するとともに、製造販売後調査等において本剤による腎炎等の発現リスクについてさらに検討する必要があると考える。

9) 皮膚障害及び過敏症反応

臓器移植患者において、アナフィラキシー/アナフィラキシー反応、血管浮腫、剥脱性皮膚炎及び過敏性血管炎等と本剤投与が関連している可能性が示唆されている。申請者は、皮膚障害及び過敏症反応の発現状況について、以下のように説明している。

MILES 試験、MLSTS 試験及び臓器移植患者対象試験における皮膚障害及び過敏症反応の

発現率は表 37 のとおりであった。MILES 試験では、ざ瘡及び皮膚障害の発現率がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。MLSTS 試験では、主な事象として発疹 30.2% (19/63 例)、ざ瘡様皮膚炎 28.6% (18/63 例)、ざ瘡 17.5% (11/63 例) が認められた。臓器移植患者対象試験では、発疹の発現率がプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。

なお、アナフィラキシー、及び本剤投与時に多く認められたざ瘡、発疹等について、添付文書等で注意喚起する予定である。

表 37 皮膚障害及び過敏症反応の発現率

事象名	MILES 試験		MLSTS 試験	臓器移植患者対象試験		
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤投与例 (63 例)	本薬群 ^{a)} (3272 例)	プラセボ群 ^{a)} (284 例)	対照薬群 ^{b)} (668 例)
ざ瘡	20 (43.5)	5 (11.6)	11 (17.5)	631 (19.3)	51 (18.0)	32 (4.8)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	18 (28.6)	18 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.3)
そう痒症	3 (6.5)	5 (11.6)	5 (7.9)	238 (7.3)	21 (7.4)	29 (4.3)
剥脱性発疹	6 (13.0)	7 (16.3)	1 (1.6)	2 (0.1)	0	0
皮膚障害	19 (41.3)	8 (18.6)	0	31 (0.9)	5 (1.8)	5 (0.7)
発疹	0	0	19 (30.2)	360 (11.0)	11 (3.9)	33 (4.9)
蕁麻疹	1 (2.2)	0	0	27 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.1)
過敏症	0	2 (4.7)	0	26 (0.8)	1 (0.4)	0
薬物過敏症	0	0	0	19 (0.6)	1 (0.4)	3 (0.4)
血管浮腫	0	0	0	17 (0.5)	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	7 (0.2)	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	4 (0.1)	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	0	1 (<0.1)	0	0
白血球破砕性血管炎	0	0	0	1 (<0.1)	0	0

例数 (%)

a) 本薬群、プラセボ群ともにアザチオプリン、シクロスポリン、ステロイド等が併用

b) シクロスポリン、シクロスポリン及びタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びアザチオプリン

機構は、臨床試験においてざ瘡、発疹等の皮膚障害の発現がプラセボ群と比較して本剤群で多い傾向が認められていること、MILES 試験においてざ瘡の発現率は全体集団と比較して日本人集団で高い傾向があり (<提出された資料の概略>の項参照)、日本人 LAM 患者では皮膚障害の発現リスクがより高まる可能性も否定できないと考えることから、製造販売後調査等において引き続きその発現傾向を注視していく必要があると考える。

(3) 用法・用量について

申請者は、MILES 試験及び MLSTS 試験における用法・用量の設定根拠、並びに申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

MILES 試験及び MLSTS 試験における本剤の用法・用量は、TSC 又は S-LAM と診断され AML を有する患者を対象とした CAST 試験における用法・用量、並びに臓器移植患者対象試験の一つである 301-US 試験における治療濃度域の検討結果に基づき設定された。

CAST 試験での用法・用量は、腎移植における拒絶反応の予防に対する海外での承認用法・

用量を参考に、0.25 mg/m²/日（本薬 0.5～1 mg 相当。目標トラフ濃度 1～5 ng/mL）から開始し、投与 2 ヶ月後において AML の最長冠状面サイズがベースライン値から 10%以上の減少に達しない場合には 0.5 mg/m²/日（本薬 1～2 mg 相当。目標トラフ濃度 5～10 ng/mL）へと増量し、さらに投与 4 ヶ月後においても当該基準に達しない場合には 1～3 mg/m²/日（本薬 2～6 mg 相当。目標トラフ濃度 10～15 ng/mL）へと増量することと設定され、投与期間は 12 ヶ月間と設定された。投与 12 ヶ月後における AML の最長冠状面サイズのベースラインに対する割合は 53.2±26.6%（20 例）であり、呼吸機能の評価が実施された LAM 患者（11 例）での投与 12 ヶ月後における FEV₁ のベースラインからの変化量は 0.12±0.33 L、FVC のベースラインからの変化量は 0.39±0.57 L であった。本試験において、20 例中 19 例で全血中トラフ濃度が 10～15 ng/mL（本薬 2～6 mg 相当）になるまで増量され、全血中トラフ濃度が 5～15 ng/mL（本薬 1～6 mg 相当）の範囲では、下痢により投与中止した 1 例を除き、有害事象による投与中止例は認められなかった。

301-US 試験での用法・用量は、シクロスポリン及びステロイド併用下で、本薬 2 mg/日、5 mg/日又はアザチオプリン⁴⁷を経口投与することと設定され、投与期間は 24 ヶ月間と設定された。本試験において、本薬の全血中トラフ濃度が 2.70 ng/mL 未満の場合に急性拒絶反応リスクが 4 倍以上となることが示唆され、急性拒絶反応の発現を約 15%に抑制するためには本薬の全血中トラフ濃度を 5～10 ng/mL にする必要があると考えられた。また、本薬 5 mg/日群では本薬 2 mg/日群及びアザチオプリン群と比較して、単純ヘルペス感染、血小板減少症、血清脂質上昇等の有害事象の発現率が高く、本薬 5 mg/日群の有害事象による中止率及びその他の理由による中止率はそれぞれ 21.2%（57/269 例）及び 15.6%（42/269 例）であり、本薬 2 mg/日群（それぞれ 11.7%＜33/281 例＞及び 9.3%＜26/281 例＞）やアザチオプリン群（それぞれ 13.1%＜21/160 例＞及び 7.5%＜12/160 例＞）よりも高かったこと、本薬の平均全血中トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、本薬 2 mg/日群で 9.1±3.9 ng/mL、本薬 5 mg/日群で 18.4±7.3 ng/mL であったことから、治療濃度域の上限は 15 ng/mL とすることが適切と考えられた。

以上より、MILES 試験及び MLSTS 試験における本剤の用法・用量は、2 mg 1 日 1 回投与から開始し、全血中トラフ濃度が 5～15 ng/mL の範囲を維持するよう用量調節することと設定した。

申請用法・用量は、MILES 試験及び MLSTS 試験における用法・用量に準じて設定することが適切と考えた。しかしながら、TDM の必要性については、以下の検討に基づき、TDM の実施を必須とする必要性は低いと考えた。

MILES 試験及び MLSTS 試験において、本剤 1 日投与量別の血中濃度分布は図 4 のとおりであり、本剤 2 mg/日投与時の全血中トラフ濃度は多くの患者で治療濃度域（5～15 ng/mL）の範囲内となることが予想された。

⁴⁷ 初期量 5 mg/kg、維持量 2-3 mg/日。

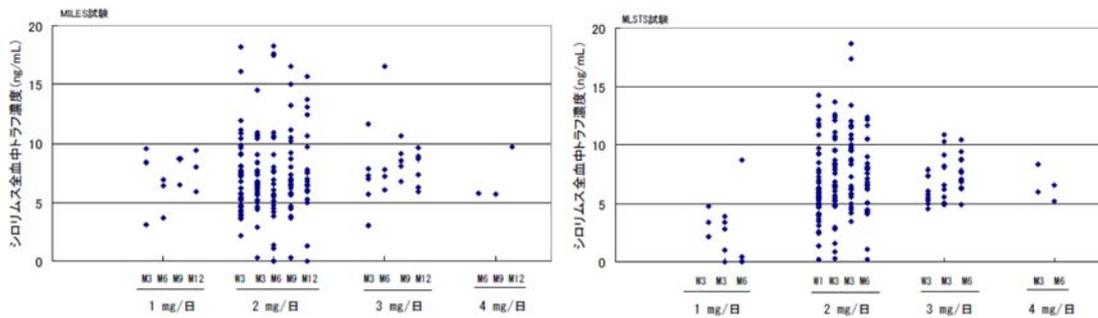


図4 本剤1日投与量別の全血中トラフ濃度の分布（左：MILES試験、右：MLSTS試験）
 (W3：投与3週後、M3：投与3ヵ月後、M6：投与6ヵ月後、M9：投与9ヵ月後、M12：投与12ヵ月後)

また、全血中トラフ濃度と安全性の関連については、MILES試験及びMLSTS試験における全血中トラフ濃度別の有害事象の発現状況は表38のとおりであり、平均全血中トラフ濃度が5 ng/mL未満の集団で全有害事象発現率がその他の集団と比較して低い傾向が認められたが、5 ng/mL以上の集団では全血中トラフ濃度上昇に伴い発現率が大きく上昇する傾向は認められなかった。また、臓器移植患者対象試験である301-US試験においても、有害事象の発現率は全血中トラフ濃度によらず同程度であり、全血中トラフ濃度が15 ng/mL以上の集団で主に認められた事象である末梢性浮腫、血中クレアチニン増加等について、トラフ濃度の上昇に伴い発現率が上昇する傾向は認められなかった（末梢性浮腫：5 ng/mL未満76.5%<13/17例>、5 ng/mL以上10 ng/mL未満69.0%<100/145例>、10 ng/mL以上15 ng/mL未満69.4%<100/144例>、15 ng/mL以上73.6%<131/178例>、血中クレアチニン増加：5 ng/mL未満70.6%<12/17例>、5 ng/mL以上10 ng/mL未満37.2%<54/145例>、10 ng/mL以上15 ng/mL未満44.4%<64/144例>、15 ng/mL以上45.5%<81/178例>）。以上より、治療濃度域の上限値（15 ng/mL）を上回った場合でも治療濃度域の範囲内と比較して安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いと考えられた。

表 38 全血中トラフ濃度^{a)}別の有害事象の発現状況（いずれかの集団で20%以上の発現が認められたもの）

事象名	MILES 試験				プラセボ 群 (43 例)	MLSTS 試験			
	本剤群					本剤投与例			
	5 ng/mL 未満 (36 例)	5 ng/mL 以上 10 ng/mL 未満 (40 例)	10 ng/mL 以上 15 ng/mL 未満 (18 例)	15 ng/mL 以上 (9 例)		5 ng/mL 未満 (46 例)	5 ng/mL 以上 10 ng/mL 未満 (62 例)	10 ng/mL 以上 15 ng/mL 未満 (20 例)	15 ng/mL 以上 (3 例)
全有害事象	29 (80.6)	40 (100.0)	16 (88.9)	9 (100.0)	43 (100)	36 (78.3)	60 (96.8)	18 (90.0)	3 (100.0)
悪心	6 (16.7)	6 (15.0)	3 (16.7)	0	11 (25.6)	2 (4.3)	4 (6.5)	1 (5.0)	0
胃腸障害	5 (13.9)	9 (22.5)	1 (5.6)	0	13 (30.2)	0	0	0	0
下痢	7 (19.4)	17 (42.5)	5 (27.8)	1 (11.1)	14 (32.6)	7 (15.2)	12 (19.4)	3 (15.0)	0
口内炎	8 (22.2)	23 (57.5)	6 (33.3)	3 (33.3)	28 (65.1)	22 (47.8)	42 (67.7)	8 (40.0)	2 (66.7)
上腹部痛	0	0	0	0	0	2 (4.3)	4 (6.5)	3 (15.0)	1 (33.3)
疲労	4 (11.1)	5 (12.5)	2 (11.1)	0	13 (30.2)	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (5.6)	6 (15.0)	2 (11.1)	2 (22.2)	7 (16.3)	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (5.0)	0
疼痛	13 (36.1)	19 (47.5)	6 (33.3)	0	33 (76.7)	0	0	0	0
感染	12 (33.3)	22 (55.0)	4 (22.2)	2 (22.2)	29 (67.4)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	13 (28.3)	27 (43.5)	4 (20.0)	0
筋骨格障害	7 (19.4)	11 (27.5)	3 (16.7)	1 (11.1)	12 (27.9)	0	0	0	0
咳嗽	5 (13.9)	12 (30.0)	4 (22.2)	0	16 (37.2)	1 (2.2)	1 (1.6)	0	0
呼吸困難	2 (5.6)	8 (20.0)	2 (11.1)	0	17 (39.5)	1 (2.2)	1 (1.6)	1 (5.0)	0
呼吸障害	9 (25.0)	18 (45.0)	3 (16.7)	4 (44.4)	26 (60.5)	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	8 (17.4)	21 (33.9)	5 (25.0)	1 (33.3)
頭痛	0	0	0	0	0	7 (15.2)	25 (40.3)	3 (15.0)	0
浮動性めまい	2 (5.6)	5 (12.5)	1 (5.6)	1 (11.1)	9 (20.9)	1 (2.2)	1 (1.6)	1 (5.0)	0
血中コレステ ロール増加	0	0	0	0	0	1 (2.2)	2 (3.2)	1 (5.0)	1 (33.3)
高トリグリセ リド血症	1 (2.8)	1 (2.5)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (4.7)	0	1 (1.6)	0	1 (33.3)
ざ瘡	4 (11.1)	10 (25.0)	2 (11.1)	2 (22.2)	5 (11.6)	1 (2.2)	5 (8.1)	2 (10.0)	1 (33.3)
発疹	0	0	0	0	0	7 (15.2)	13 (21.0)	1 (5.0)	1 (33.3)
皮膚障害	3 (8.3)	15 (37.5)	3 (16.7)	1 (11.1)	8 (18.6)	0	0	0	0
アスパラギン 酸アミノトラ ンスフェラー ゼ増加	1 (2.8)	4 (10.0)	0	2 (22.2)	3 (7.0)	0	0	0	0
臨床検査異常	5 (13.9)	10 (25.0)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (4.7)	0	0	0	0

例数 (%)

a) 投与1~26週までのAUCを時間で除した値

さらに、MILES 試験及び MLSTS 試験における有害事象発現時の全血中トラフ濃度は表 39 のとおりであり、有害事象の発現のために本剤投与を中止、休薬又は減量した症例と、有害事象が発現しても投与量を変更せず継続した症例で、全血中トラフ濃度は同程度であった。

以上より、本剤の LAM 患者における用法・用量において TDM の実施を必須とする必要性は乏しいと考えられることから、本剤の通常用法・用量を 2 mg 1 日 1 回投与とし、患者の状態に応じて適宜増減することと設定することが妥当であると考えられる。なお、通常、本剤の投与においては TDM の必要性は少ないと考えるが、副作用発現が疑われる場合、CYP3A4 に影響のある薬剤の長期併用が避けられない場合、肝機能障害のある患者等には、血中濃度測定を実施することが望ましいと考えることから、必要に応じた TDM の実施が可能となる

よう、血中濃度の測定体制を整備している。

表 39 MILES 試験及び MLSTS 試験における有害事象発現直近の全血中トラフ濃度

	MILES 試験		MLSTS 試験	
	全体集団 中止/休薬/減量	全体集団 投与の変更なし	日本人 中止/休薬/減量	日本人 投与の変更なし
発現例数	20	43	42	63
発現件数	119	820	84	822
平均値±標準偏差	7.9±6.1	6.4±3.3	6.5±2.5	6.9±3.1
最小値	0	0	1.1	0
最大値	19.1	18.2	13.7	27.5

機構は、LAM は希少疾患であり、本剤の用法・用量について十分な検討はなされていないものの、MILES 試験において本剤 2 mg 1 日 1 回を中心として 1~4 mg の範囲で増減量する用法・用量において本剤の有効性が示され、安全性についても大きな問題は示唆されていないことを踏まえれば、申請のとおり、本剤の通常用法・用量を「通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定することは許容可能であると考え。また、TDM の必要性については、MILES 試験及び MLSTS 試験において、本剤 2 mg/日投与時の全血中トラフ濃度は多くの患者で治療濃度域（5~15 ng/mL）の範囲内であり、全血中トラフ濃度が 15 ng/mL 以上の症例は限られるものの、最大で 4 mg/日、全血中トラフ濃度として 19.1 ng/mL までの範囲では、トラフ濃度別の安全性プロファイルに大きな違いはないことが示唆されていること、さらに臓器移植患者対象試験の一つであり、MILES 試験及び MLSTS 試験よりも 1 日投与量が高く設定された 301-US 試験（初期量 6 又は 15 mg/日、維持量 2 又は 5 mg/日）においてもトラフ濃度別の安全性プロファイルに大きな違いは認められていないことを踏まえると、全血中トラフ濃度が MILES 試験及び MLSTS 試験における上限値（15 ng/mL）を超えた場合の安全性上の懸念が 15 ng/mL 未満の場合よりも著しく高まる可能性は低いと考える。また、臓器移植患者対象試験では急性拒絶反応の発現による致死的な転帰を回避するため治療濃度域の下限值（5 ng/mL）が設定されているが、LAM においては、全血中本薬濃度が 5 ng/mL 以上に維持されるように厳密に管理する必要性は低いと考えられることから、LAM に対する本剤の通常の臨床使用において定期的な TDM を義務付ける必要はないと考える。ただし、増量時、副作用発現が疑われる場合、CYP3A4 に影響のある薬剤の長期併用が避けられない場合、肝機能障害のある患者等、本薬の血中濃度に対し影響を及ぼすことが予想される場合には、血中濃度測定が実施されるよう、添付文書等において注意喚起する必要があると考える。さらに、血中濃度の測定体制についても医療機関に情報提供する必要があると考える。さらに、本剤の適宜増量時の最大用量については、MILES 試験及び MLSTS 試験で用いられた最大用量であり、全血中トラフ濃度が 15 ng/mL を大きく上回る可能性の低い、4 mg までと規定することが適切と考える。

以上を踏まえ、用法・用量の記載については、下記のように変更することが適切と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

[用法・用量] 通常、成人にはシロリムスとして2mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回4mgを超えないこと。

(申請時効能・効果より下線部追記)

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果を申請のとおり「リンパ脈管筋腫症 (LAM)」と設定することについて、特段の問題はないと判断した。

(5) 本剤の使用医師について

機構は、申請者に対し、地方在住のLAM患者等に非専門医が本剤を使用せざるを得ない状況も想定されるのか説明し、想定される場合には非専門医がLAMの診断及び治療経験を有する専門医に相談できるような体制について、現時点で予定している方策を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LAMの診断及び治療に精通した専門医は非常に限られており、LAM患者に対する日常診療の多くは非専門医により行われている実態があることから、非専門医であっても専門医のいる拠点病院と協力しながら本剤が適正使用されるよう、次のような方策を予定している。

- ・ 本剤の納入希望医療機関に対して、専門医がいる拠点病院情報を提示するとともに、拠点病院名、専門医の連絡先、本剤の処方情報、患者の所見、要観察項目等を記載する患者日誌を提供する。
- ・ 主治医を介して患者に患者日誌を提供し、来院時に主治医又は専門医に提示するよう指導を行う。
- ・ 患者には投与後1年間は3～6ヵ月に1度以上、2年目以降は専門医の判断により定期的に拠点病院に来院し、専門医による検査を受診するよう指導し、LAMの進行度、胸部CT異常所見、副作用等の有無の確認を行う。専門医は認められた重要な所見について主治医に開示し、必要に応じて経過観察等の指示を行う。
- ・ 学会、企業ウェブサイト等を活用し、非専門医も含め本剤を処方する可能性がある医師及び患者に対し、拠点病院の紹介、全例調査における副作用定期報告等に関する情報提供、特に間質性肺疾患に関して注意すべき症状と画像所見についての情報提供等を行う。また、主治医又は医療関係者からの質問に対し専門医が回答できるよう、体制を整備する。
- ・ 学会及び勉強会等の機会を利用し、LAMの診断、治療及び本剤の使用に際しての留意事項等に関するセミナーを定期的で開催すること等により、本剤を処方する可能性がある非専門医に対する啓蒙活動を実施する。

機構は、LAM は希少疾病であり診断及び治療に精通した専門医が非常に限られていること、LAM は重症化すると呼吸不全を引き起こすため、遠方の専門医への頻回の通院が困難になる状況も想定されることを踏まえると、近隣に専門医のいない地方在住の患者については、専門医による診断後の治療においては患者の居住地の医師による本剤の使用もやむを得ないと考える。しかしながら、LAM は死亡に至る可能性もある重篤な疾患であること、本剤は間質性肺疾患、重篤な感染症等の重篤な有害事象の発現リスクを有することを踏まえると、非専門医により使用される場合であっても、使用医師が LAM 治療及び本剤のリスクに係る適切な教育を受け一定の知識を有すること、また、申請者の回答にもあるように、専門医との連携が十分に取られるよう体制を構築することが必要と考える。

(6) 製造販売後の安全対策について

機構は、LAM 患者を対象とした臨床試験における評価例数は国内外ともに非常に限られていること、及び「(2) 安全性について」の項における議論のとおり、臨床試験成績を踏まえると、間質性肺疾患、重篤な感染症等の重篤な有害事象が発現する可能性があることから、製造販売後には投与患者全例を登録する調査を実施し、「(2) 安全性について」の項で議論した間質性肺疾患、重篤な感染症等を調査項目として設定した上で、本剤の安全性及び有効性について、さらに情報を集積する必要があると考える。また、本剤の主な適用対象は妊娠可能な年齢の女性であり、重篤な有害事象の発現リスクのみならず、毒性試験において胎児への影響も示唆されていることを踏まえると、本剤の投与に際してはリスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要と考えるため、LAM 治療及び本剤のリスクに関する十分な知識を有する医師に本剤の使用を限定することが適切であり、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に対する詳細な資材の提供、リスク・ベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した患者向け解説書等の提供、製造販売後に得られる情報等の逐次公表等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、LAM に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は現時点で確立した薬物治療がない LAM に対して薬物治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。安全性については、臨床試験における LAM 患者に対する本剤の評価例数は国内外ともに非常に限られていること、間質性肺疾患、重篤な感染症等の重篤な有害事象が発現する可能性があることから、

製造販売後には投与患者全例を登録する調査を実施し、本剤の安全性及び有効性についてさらに情報を集積する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 14 日

I. 申請品目

〔販売名〕	ラパリムス錠 1 mg
〔一般名〕	シロリムス
〔申請者名〕	ノーベルファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 10 月 21 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。専門委員からも、本剤による間質性肺疾患の発現の可能性について添付文書等で十分に注意喚起するとともに、製造販売後の発現状況を引き続き慎重に検討する必要があること、日本人 LAM 患者への本剤の投与経験は極めて限られていることから、本剤の臨床試験では認められていないが他の mTOR 阻害薬で報告されている副作用の発現にも留意する必要があること、また、LAM 治療の非専門医が本剤を使用する場合には、専門医との実効性のある協力体制を構築する必要があること等の指摘がなされたことを踏まえ、下記の点について対応を行った。

(1) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (6) 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 40 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 41 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、下記の事象については、他の mTOR 阻害薬で発現が知られていること及び以下の理由からそれぞれ重要な潜在的リスクとして設定することが適切と判断した。

- 汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等：LAM 患者を対象とした臨床試験において、貧血の 1 例を除き非重篤であったものの、白血球減少症が 3.7% (4/109 例)、リンパ球減少症が 2.8% (3/109 例)、血液障害が 1.8% (2/109 例)、貧血が 0.9% (1/109 例) に認められており、臓器移植患者対象試験において重篤な有害事象として汎血球減少症が 0.2% (5/3272 例)、血小板減少症が 0.2% (7/3272 例)、好中球減少症が 0.1% (2/3272 例)、白血球減少症が 0.4% (12/3272 例)、貧血が 1.4% (47/3272 例)

に認められていること。

- 静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）：MILES 試験において、本剤との因果関係は否定されているものの、重篤な血栓症が 2.2%（1/46 例）に認められていること。
- 血栓性微小血管障害：LAM 患者対象試験において発現は認められていないものの、臓器移植患者対象試験において重篤な有害事象として血栓性微小血管症が 0.1%（3/3272 例）に認められていること。
- 肺胞蛋白症：LAM 患者対象試験において発現は認められていないものの、臓器移植患者対象試験において肺胞蛋白症が 0.1%未満（1/3272 例）に認められており、毒性試験において肺胞マクロファージ中に本薬とリン脂質の含量増加が認められたこと。

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患 ・ 重篤な感染症 ・ アナフィラキシー ・ 体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水） ・ 脂質異常症 ・ 創傷治癒不良 ・ 腎障害 ・ 消化管障害 ・ 皮膚障害 ・ CYP3A 及び P-糖蛋白に関する薬物相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性リンパ腫及び悪性腫瘍 ・ 性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象 ・ 汎血球減少症・血小板減少症・好中球減少症・貧血等 ・ 静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等） ・ 血栓性微小血管障害 ・ 肺胞蛋白症 ・ 高血糖 	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 		

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（全例調査） ・ MLSTS 試験（継続中）^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 医療従事者向け資材の作製及び提供 ・ 患者向け手帳の作製及び提供 ・ 製品サイトによる情報提供

a) 投与後 24 ヶ月まで実施。

また機構は、上記の事項を検討するため、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象として製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 42 のとおり、目標症例数 300 例が集積されるまでの間は、投与症例全例を対象に観察期間を 1 年とする使用成績調査を実施し、間質性肺疾患、重篤な感染症、皮膚障害及び過敏症反応、体液貯留、脂質異常症、創傷治癒不良、腎障害、消化管障害、悪性腫瘍、性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象、高血糖を重点調査項目として、使用実態下での安全性等を検討すること、間質性肺疾患については、発現後の再投与時の安全性も含めて情報を収集すること、また、300 例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでの間は調査を継続すること等を説明した。さらに、調査に当たっては、非専門医に

においても LAM 治療及び本剤の適正使用に関する一定の知識を有していること及び LAM の専門医との協力体制について確認する旨を説明した。

表 42 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の把握
調査方法	全例調査方式
対象患者	LAM 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	300 例（一定期間内に登録された全症例）
重点調査項目	間質性肺疾患 重篤な感染症 皮膚障害及び過敏症反応 体液貯留 脂質異常症 創傷治癒不良 腎障害 消化管障害 悪性腫瘍 性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象 高血糖
主な調査項目	患者背景（病型、重症度分類、罹病期間、年齢、前治療歴、合併症等） 本剤の投与状況 併用薬剤・併用療法 有効性評価 有害事象

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、迅速にかつ適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、自ら治験を実施しようとする者が、治験の実施にあたり、あらかじめ実施医療機関の長へ監査計画書を提出していなかったことが認められた。また、実施医療機関において、実施医療機関の長があらかじめ治験審査委員会に監査計画書を提出していなかったこと、治験審査委員会は、監査計画書が提出されないまま治験の実施について審査していたこと及び治験実施計画書からの逸脱（一部の検査に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	リンパ脈管筋腫症
[用法・用量]	通常、成人にはシロリムスとして2 mgを1日1回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回4 mgを超えないこと。
[承認条件]	国内での投与経験が極めて限られていることから、一定数の症例に係るデータが蓄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。