

審議結果報告書

平成 30 年 1 月 31 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] サーティカン錠0.25 mg、同錠0.5 mg、同錠0.75 mg
[一 般 名] エベロリムス
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 1 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 1 月 16 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] サーティカン錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg、同錠 0.75 mg
[一 般 名] エベロリムス
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にエベロリムス 0.25 mg、0.5 mg 及び 0.75 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肝移植における拒絶反応の抑制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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
心移植、腎移植、肝移植

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 心移植の場合

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5 mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、開始用量は 1 日量として 3 mg までを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。

2. 腎移植の場合

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

3. 肝移植の場合

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0 mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。患者の状態やトランプ濃度によって適宜増減する。なお、原則、エベロリムスの投与開始は移植後 4 週以降とする。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成29年12月5日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] サーティカン錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg、同錠 0.75 mg
[一般名] エベロリムス
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成29年4月27日
[剤形・含量] 1錠中にエベロリムス 0.25 mg、0.5 mg 及び 0.75 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
心移植、腎移植、肝移植

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

1. 心移植の場合

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5 mg を、1日2回に分けて経口投与する。なお、開始用量は1日量として 3 mg までを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。

2. 腎移植の場合

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

3. 肝移植の場合

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0 mg を、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。なお、移植後約4週以降に投与を開始すること。

(下線部追加)

[目次]

- | | |
|--|---|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 4 |

| | |
|--|----|
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 4 |
| 8. 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 | 37 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 | 38 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

肝移植において、移植後の管理により移植肝の廃絶を抑制することが最も重要な課題とされている。現在、本邦における肝移植後の拒絶反応の抑制に対する標準療法として、副腎皮質ステロイドの併用又は非併用下でカルシニューリン阻害薬（以下、「CNI」）を投与する免疫抑制療法が行われている（Can J Gastroenterol Hepatol 28: 213-219, 2014 等）。長期の移植肝の生着及び患者の生存のため、肝移植後の免疫抑制療法は生涯にわたって継続する必要がある。近年、CNI は長期的投与により腎機能悪化による慢性腎不全発症やその関連死のリスクがあることが知られており、これは CNI の曝露量に依存して起こることから、必要最低限の曝露量で維持することが望ましいとされる（Best Pract Res Clin Gastroenterol 31: 199-209, 2017、Liver Int 33: 656-665, 2013、Liver Transpl 15: S1-S34, 2009）。また、免疫抑制効果が不十分な場合には移植肝の拒絶反応のリスクを高めることとなるため、免疫抑制療法では有効性と安全性のバランスの調整が重要である。現在、肝移植における拒絶反応の抑制に対して用いられる薬剤の治療選択肢は限られており、新たな治療選択肢が求められている。

サーティカン錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg、同錠 0.75 mg（以下、「本剤」）は、エベロリムスを有効成分とするマクロライド系免疫抑制剤である。本剤は、細胞の増殖及び血管新生に関連する哺乳類ラパマイシン標的たん白質（mTOR）に対する阻害作用を介して細胞増殖抑制効果を発揮すると考えられている。臓器移植時の拒絶反応は、抗原を認識した T 細胞の急速な増殖を伴うことから、本剤は主にインターロイキン-2 で刺激された T 細胞の増殖を抑制することにより免疫抑制作用を発揮するものと考えられる。

今般、申請者は、肝移植における拒絶反応の抑制の治療法として、作用機序が異なる本剤と減量した CNI を併用することで、CNI の曝露量を低下させつつ、十分な免疫抑制効果が得られることが期待されることから、臨床試験を実施し本剤の承認申請に至った。

なお、本邦において、本剤は、2007 年 1 月に「心移植における拒絶反応の抑制」、2011 年 12 月に「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認されている。また、海外では、肝移植における拒絶反応に対する免疫抑制剤として、米国では 2013 年 2 月、英国では 2014 年 11 月に承認されており、2017 年 10 月現在、世界 85 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、本剤の薬理作用（免疫抑制作用等）については初回承認時に審査済みであり（「サーティカン錠 0.25 mg 他 審査報告書」〈平成 18 年 11 月 21 日〉参照）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、本剤の非臨床薬物動態については初回承認時に審査済みであり（「サーティカン錠 0.25 mg 他 審査報告書」〈平成 18 年 11 月 21 日〉参照）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。臨床薬理試験として海外臨床試験（B158 試験）¹⁾ が提出された。なお、本剤の血液中濃度の測定には、海外臨床試験（B158 試験）では液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）法が、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）では液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられた。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 1 に示す 2 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する主な評価資料

| 試験番号 | 相 | 実施地域 | 対象患者 | 登録例数 | 治療期（移植後 4 週から 24 カ月後）における用法・用量の概略 ^{a)} |
|--------------|-----|------|-----------|------------------------|--|
| CRAD001H2307 | III | 国際共同 | 新規生体肝移植患者 | 全体：284 例 (日本人：28 例) | 本剤： 開始用量 2.0 mg/日（1.0 mg を 1 日 2 回）経口投与。 目標血液中トラフ濃度（3～8 ng/mL）を維持するように用量調節。 タクロリムス： 各群別に設定された目標血液中トラフ濃度（表 2）を維持するよう用量調節・経口投与。 |
| RAD001H2304 | III | 海外 | 新規脳死肝移植患者 | 719 例 | 本剤： 開始用量 2.0 mg/日（1.0 mg を 1 日 2 回）経口投与。目標血液中トラフ濃度（本剤＋減量タクロリムス群：3～8 ng/mL、タクロリムス離脱群：移植後 4 カ月までは 3～5 ng/mL、移植後 4 カ月～24 カ月は 6～10 ng/mL）を維持するように用量調節。 タクロリムス： 各群別に設定された目標血液中トラフ濃度（表 11）を維持するよう用量調節・経口投与。 |

a) いずれの試験においても本剤は治療期から投与することとされた

7.1 第 III 相試験

7.1.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 CRAD001H2307 <2013 年 9 月～2016 年 10 月²⁾（移植後 24 カ月まで継続中）>）

18 歳以上の国内外の新規生体肝移植患者（目標症例数 280 例〈各群 140 例³⁾）を対象に、本剤及び標準量と比較して減量したタクロリムス（以下、「TAC」）を併用した群（以下、「本剤＋減量 TAC 群」）と標準量の TAC を投与した群（以下、「標準量 TAC 群」）の有効性及び安全性を比較検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が 13 カ国 42 施設（国内 9 施設）で実施された。

試験デザインの概略を図 1 に示す。本試験では、移植後 4 週の導入期、移植後 4 週から 24 カ月後までの治療期が設定され、本試験に組み入れられた被験者は導入期から治療期に移行する段階で、本剤＋減量 TAC 群又は標準量 TAC 群のいずれかにランダムに割り付けられた。

¹⁾ 肝移植患者を対象に本剤とシクロスポリンを併用した海外臨床試験（7.R.5.3 参照）

²⁾ 最後の被験者の移植後 12 カ月評価完了時

³⁾ 試験開始時の目標症例数は 470 例（各群 235 例）とされたが、国内外の生体肝移植実施例が限られていたこと等から、当初の目標症例数に対して実際の組入れ被験者数が大きく下回る可能性があったため、実施可能性を踏まえて、有意水準を片側 2.5% から 5% に変更し、目標症例数は 280 例（各群 140 例）に変更された

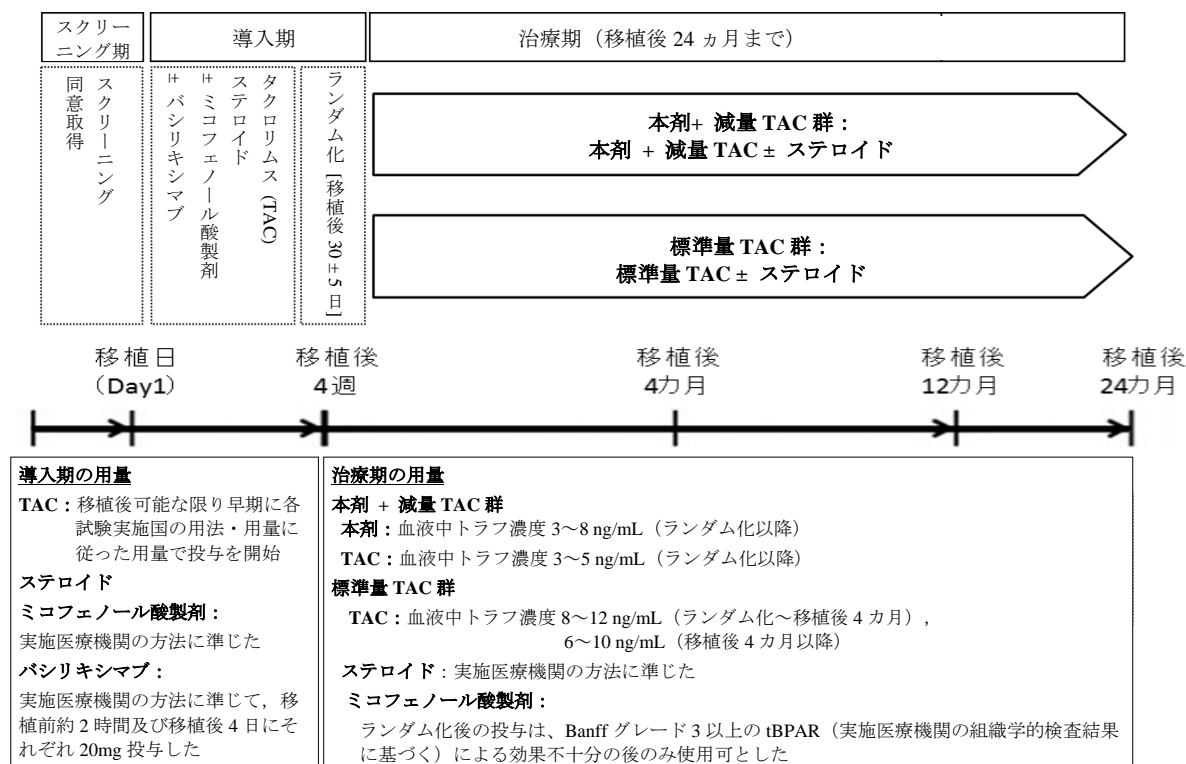


図 1 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) の試験デザイン

用法・用量は、本剤は治療期 (移植 4 週後) から経口投与することとされ、本剤+減量 TAC 群において 2.0 mg/日 (1.0 mg を 1 日 2 回、食後又は空腹時) で開始された後は、治療薬物モニタリング (以下、「TDM」) を実施し、目標血液中トラフ濃度 (3~8 ng/mL) を維持するように投与量を調節することとされた。TAC は導入期において移植後可能な限り早期に各試験実施国の承認用法・用量で投与が開始され、治療期では各群別に設定された目標血液中トラフ濃度 (表 2) を維持するよう投与量を調節しながら経口投与することとされた。

なお、ステロイドは導入期及び治療期において各試験実施医療機関の方法に準じて静脈内又は経口投与することとされた。抗体導入療法を標準的に行っている試験実施医療機関では、バシリキシマブ 20 mg を計 2 回 (移植手術前約 2 時間及び移植後 4 日、あるいは各試験実施医療機関の方法に準じて) 静脈内投与することが可能とされた。また、標準療法にミコフェノール酸製剤が含まれる試験実施医療機関では、導入期に各試験実施医療機関の方法に準じてミコフェノール酸製剤の経口投与が可能とされた。

表 2 治療期における TAC の目標血液中トラフ濃度

| | 本剤+減量 TAC 群 | 標準量 TAC 群 |
|----------------|-------------|------------|
| 移植後 4 週~4 カ月 | 3~5 ng/mL | 8~12 ng/mL |
| 移植後 4 カ月~24 カ月 | 3~5 ng/mL | 6~10 ng/mL |

導入期から治療期移行時にランダムに割り付けられた 284 例 (本剤+減量 TAC 群 142 例 (日本人 16 例)、標準量 TAC 群 142 例 (日本人 12 例)) 全例が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、治験薬の投与を受けなかった標準量 TAC 群の 1 例を除く 283 例 (本剤+減量 TAC 群 142 例 (日本人 16 例)、標準量 TAC 群 141 例 (日本人 12 例)) が安全性解析対象集団とされた。

中止例は 47 例 (本剤+減量 TAC 群 22 例、標準量 TAC 群 25 例) であった。中止理由は、「有害事

象」31例（本剤+減量TAC群16例、標準量TAC群15例）、「死亡」5例（本剤+減量TAC群3例、標準量TAC群2例）、「被験者の意思」4例（本剤+減量TAC群2例、標準量TAC群2例）、「試験実施上の問題」3例（標準量TAC群3例）、「治験担当医師の判断」2例（本剤+減量TAC群1例、標準量TAC群1例）、「効果不十分」及び「追跡不能」各1例（標準量TAC群）であった。

有効性について、主要評価項目である「ランダム化から移植後12カ月までの効果不十分（治療を要した生検で確認された急性拒絶反応（以下、「tBPAR」）、移植肝廃絶又は死亡）の発現率」は表3のとおりであり、本剤+減量TAC群と標準量TAC群の群間差の両側90%信頼区間の上限值が、事前に設定された非劣性限界値（12%）を下回ったことから、本剤+減量TAC群の標準量TAC群に対する非劣性が検証された（ $p < 0.001$ 、Z検定、有意水準片側5%）。

表3 ランダム化から移植後12カ月までの効果不十分の発現率^{a)} (FAS)

| | 本剤+減量TAC群 (142例) | 標準量TAC群 (142例) | 群間差 (%) [90%信頼区間] | p値 ^{b)} |
|-------|---------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| 効果不十分 | 5.1 (7) | 5.8 (8) | -0.7 [-5.2, 3.7] | $p < 0.001$ |
| tBPAR | 2.2 (3) | 3.6 (5) | -1.4 [-4.7, 2.0] | |
| 移植肝廃絶 | 0 (0) | 0 (0) | — | |
| 死亡 | 2.9 (4) | 2.2 (3) | 0.7 [-2.5, 3.8] | |

割合% (例数)

a) Kaplan Meier 法

b) Z検定（非劣性検定）、非劣性マージン12%、有意水準片側5%

安全性について、全集団におけるランダム化時から移植後12カ月まで（以下、「移植後12カ月評価時」）の有害事象は、本剤+減量TAC群97.9%（139/142例）、標準量TAC群89.4%（126/141例）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は本剤+減量TAC群57.0%（81/142例）、標準量TAC群40.4%（57/141例）に認められた。全集団でいずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表4及び表5のとおりであった。

表4 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（全集団）（移植後12カ月評価時）

| | 本剤+減量TAC群 (142例) | 標準量TAC群 (141例) | | 本剤+減量TAC群 (142例) | 標準量TAC群 (141例) |
|------------|---------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 全有害事象 | 97.9 (139) | 89.4 (126) | 胆管狭窄 | 8.5 (12) | 5.7 (8) |
| 高血圧 | 15.5 (22) | 13.5 (19) | 血小板減少症 | 8.5 (12) | 2.1 (3) |
| 発熱 | 14.1 (20) | 12.8 (18) | 便秘 | 7.7 (11) | 9.9 (14) |
| そう痒症 | 13.4 (19) | 9.2 (13) | 胆管炎 | 7.7 (11) | 7.8 (11) |
| 高脂血症 | 13.4 (19) | 3.5 (5) | 咳嗽 | 7.0 (10) | 10.6 (15) |
| 高コレステロール血症 | 13.4 (19) | 1.4 (2) | 血中クレアチニン増加 | 6.3 (9) | 9.2 (13) |
| 下痢 | 12.7 (18) | 8.5 (12) | C型肝炎 | 5.6 (8) | 3.5 (5) |
| 腹痛 | 12.7 (18) | 7.1 (10) | 肝酵素異常 | 4.9 (7) | 10.6 (15) |
| 不眠症 | 12.0 (17) | 8.5 (12) | 食欲減退 | 4.9 (7) | 8.5 (12) |
| 上気道感染 | 12.0 (17) | 5.0 (7) | 低マグネシウム血症 | 4.9 (7) | 7.8 (11) |
| 肝酵素上昇 | 11.3 (16) | 10.6 (15) | 嘔吐 | 4.9 (7) | 5.7 (8) |
| 白血球減少症 | 11.3 (16) | 4.3 (6) | 背部痛 | 4.9 (7) | 5.7 (8) |
| 頭痛 | 10.6 (15) | 7.8 (11) | 高尿酸血症 | 4.2 (6) | 5.0 (7) |
| 鼻咽頭炎 | 10.6 (15) | 7.1 (10) | 腎不全 | 2.8 (4) | 7.8 (11) |
| 貧血 | 9.9 (14) | 9.2 (13) | 振戦 | 2.8 (4) | 6.4 (9) |
| 口腔内潰瘍形成 | 9.9 (14) | 4.3 (6) | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2.8 (4) | 5.0 (7) |
| 口内炎 | 9.9 (14) | 3.5 (5) | 関節痛 | 2.8 (4) | 5.0 (7) |
| 高カリウム血症 | 9.2 (13) | 8.5 (12) | 浮動性めまい | 1.4 (2) | 5.0 (7) |
| 末梢性浮腫 | 9.2 (13) | 5.0 (7) | | | |

MedDRA/J ver19.1
発現割合% (例数)

表5 いずれかの群で5%以上に認められた副作用（全集団）（移植後12カ月評価時）

| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) |
|------------|------------------------|----------------------|
| 全副作用 | 57.0 (81) | 40.4 (57) |
| 高脂血症 | 8.5 (12) | 0.7 (1) |
| 白血球減少症 | 8.5 (12) | 0.7 (1) |
| 高コレステロール血症 | 7.0 (10) | 0 (0) |
| 口腔内潰瘍形成 | 5.6 (8) | 1.4 (2) |
| 血中クレアチニン増加 | 4.9 (7) | 7.1 (10) |
| 低マグネシウム血症 | 3.5 (5) | 5.7 (8) |
| 腎不全 | 1.4 (2) | 5.0 (7) |
| 振戦 | 1.4 (2) | 5.0 (7) |

MedDRA/J ver19.1
発現割合% (例数)

日本人集団における移植後12カ月評価時の有害事象は、本剤+減量TAC群100.0%（16/16例）、標準量TAC群100.0%（12/12例）に、副作用は本剤+減量TAC群81.3%（13/16例）、標準量TAC群33.3%（4/12例）に認められた。日本人集団でいずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表6及び表7のとおりであった。

表6 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（日本人集団）（移植後12カ月評価時）

| | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) | | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) |
|---------|-----------------------|---------------------|----------------|-----------------------|---------------------|
| 全有害事象 | 100.0 (16) | 100.0 (12) | 腹痛 | 18.8 (3) | 0 (0) |
| 鼻咽頭炎 | 43.8 (7) | 16.7 (2) | 末梢性浮腫 | 18.8 (3) | 0 (0) |
| 胆管炎 | 37.5 (6) | 33.3 (4) | サイトメガロウイルス検査陽性 | 12.5 (2) | 8.3 (1) |
| 発熱 | 37.5 (6) | 16.7 (2) | 腎機能障害 | 12.5 (2) | 8.3 (1) |
| 高脂血症 | 37.5 (6) | 0 (0) | 筋骨格痛 | 12.5 (2) | 8.3 (1) |
| 下痢 | 31.3 (5) | 16.7 (2) | 白内障 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 高血圧 | 31.3 (5) | 8.3 (1) | 胆管瘻 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 口内炎 | 31.3 (5) | 0 (0) | 急性胆管炎 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 胆管狭窄 | 25.0 (4) | 25.0 (3) | 門脈血栓症 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 頭痛 | 25.0 (4) | 16.7 (2) | 肝膿瘍 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| C型肝炎 | 25.0 (4) | 8.3 (1) | 瘢痕ヘルニア | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 便秘 | 25.0 (4) | 8.3 (1) | 低カリウム血症 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 背部痛 | 18.8 (3) | 16.7 (2) | 不眠症 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 高カリウム血症 | 18.8 (3) | 8.3 (1) | そう痒症 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 貧血 | 18.8 (3) | 0 (0) | 筋肉痛 | 6.3 (1) | 16.7 (2) |
| 眼瞼浮腫 | 18.8 (3) | 0 (0) | 歯周炎 | 0 (0) | 16.7 (2) |

MedDRA/J ver19.1
発現割合% (例数)

表7 いずれかの群で2例以上に認められた副作用（日本人集団）（移植後12カ月評価時）

| | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) |
|-------|-----------------------|---------------------|
| 全副作用 | 81.3 (13) | 33.3 (4) |
| 高脂血症 | 31.3 (5) | 0 (0) |
| 胆管炎 | 18.8 (3) | 0 (0) |
| 腎機能障害 | 12.5 (2) | 8.3 (1) |
| 発熱 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| C型肝炎 | 12.5 (2) | 0 (0) |

MedDRA/J ver19.1
発現割合% (例数)

全集団における移植後 12 カ月評価時の死亡例は、本剤+減量 TAC 群 2.8% (4/142 例、「多臓器機能不全症候群⁴⁾」、「敗血症性ショック⁵⁾」、「心肺不全⁶⁾」及び「肺炎⁷⁾」各 1 例)、標準量 TAC 群 2.1% (3/141 例、「C 型肝炎⁸⁾」、「肝細胞癌⁹⁾」及び「肺梗塞¹⁰⁾」各 1 例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人集団では死亡例は認められなかった。

全集団における移植後 12 カ月評価時の重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群 49.3% (70/142 例)、標準量 TAC 群 43.3% (61/141 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、表 8 のとおりであった。重篤な副作用は、本剤+減量 TAC 群 12.7% (18/142 例)、標準量 TAC 群 4.3% (6/141 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な副作用は、表 9 のとおりであった。重篤な副作用のうち、本剤+減量 TAC 群の「C 型肝炎」(2 例)、「急性腎障害」、「貧血」、「血小板減少症」、「末梢性ニューロパチー」、「肝動脈血栓症」、「肝血管肉腫」、「発熱」、「小腸潰瘍」、「咽頭炎」、「蛋白尿」、「肝移植拒絶反応」(以上、各 1 例)の転帰は未回復であった。

表 8 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象 (全集団) (移植後 12 カ月評価時)

| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) | | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) |
|----------------------------|------------------------|----------------------|----------------|------------------------|----------------------|
| 全重篤な有害事象 | 49.3 (70) | 43.3 (61) | 胆管瘻 | 1.4 (2) | 0 (0) |
| 胆管狭窄 | 6.3 (9) | 4.3 (6) | 急性胆管炎 | 1.4 (2) | 0 (0) |
| 発熱 | 6.3 (9) | 2.8 (4) | 背部痛 | 1.4 (2) | 0 (0) |
| 胆管炎 | 4.9 (7) | 5.7 (8) | 蜂巣炎 | 1.4 (2) | 0.7 (1) |
| 腹痛 | 4.9 (7) | 0.7 (1) | 脊椎圧迫骨折 | 1.4 (2) | 0.7 (1) |
| C 型肝炎 | 3.5 (5) | 2.1 (3) | 胆汁性嚢胞 | 0.7 (1) | 1.4 (2) |
| 肝酵素上昇 | 2.8 (4) | 0.7 (1) | 後天性肝内胆管 拡張症 | 0.7 (1) | 1.4 (2) |
| 肺炎 | 2.1 (3) | 2.1 (3) | 高血糖 | 0.7 (1) | 1.4 (2) |
| クロストリジウム・ ディフィシレ 大腸炎 | 2.1 (3) | 0 (0) | 低ナトリウム血症 | 0.7 (1) | 1.4 (2) |
| 胃腸炎 | 2.1 (3) | 0 (0) | 急性腎障害 | 0.7 (1) | 1.4 (2) |
| 上気道感染 | 2.1 (3) | 0 (0) | 尿路感染 | 0 (0) | 2.1 (3) |
| 癒痕ヘルニア | 2.1 (3) | 0 (0) | 肝細胞癌 | 0 (0) | 2.1 (3) |
| 肝移植拒絶反応 | 1.4 (2) | 2.1 (3) | 肺転移 | 0 (0) | 2.1 (3) |
| 貧血 | 1.4 (2) | 0 (0) | 腹水 | 0 (0) | 1.4 (2) |
| 下痢 | 1.4 (2) | 0 (0) | 尿管ヘルニア | 0 (0) | 1.4 (2) |
| 嘔吐 | 1.4 (2) | 0 (0) | 胆汁うっ滞性黄疸 | 0 (0) | 1.4 (2) |

MedDRA/J ver19.1
発現割合% (例数)

表 9 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な副作用 (全集団) (移植後 12 カ月評価時)

| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) |
|------------------------|------------------------|----------------------|
| 全重篤な副作用 | 12.7 (18) | 4.3 (6) |
| 発熱 | 1.4 (2) | 0 (0) |
| 胆管炎 | 1.4 (2) | 0 (0) |
| C 型肝炎 | 1.4 (2) | 0 (0) |
| クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎 | 1.4 (2) | 0 (0) |
| 貧血 | 1.4 (2) | 0 (0) |

MedDRA/J ver19.1
発現割合% (例数)

- 4) 治験薬投与開始後 70 日目に死亡 (治験薬投与期間 68 日)
5) 治験薬投与開始後 49 日目に死亡 (治験薬投与期間 4 日)
6) 治験薬投与開始後 12 日目に死亡 (治験薬投与期間 11 日)
7) 治験薬投与開始後 192 日目に死亡 (治験薬投与期間 183 日)
8) 治験薬投与開始後 126 日目に死亡 (治験薬投与期間 124 日)
9) 治験薬投与開始後 260 日目に死亡 (治験薬投与期間 169 日)
10) 治験薬投与開始後 297 日目に死亡 (治験薬投与期間 296 日)

日本人集団における移植後 12 カ月評価時の重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群 68.8% (11/16 例)、標準量 TAC 群 58.3% (7/12 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、表 10 のとおりであった。日本人集団における重篤な副作用は、本剤+減量 TAC 群 43.8% (7/16 例) に認められ、2 例以上に認められた重篤な副作用は、「胆管炎」、「発熱」及び「C 型肝炎」(以上、各 2 例) であった。重篤な副作用のうち、「C 型肝炎」(2 例)、「末梢性ニューロパチー」、「肝動脈血栓症」、「発熱」、「小腸潰瘍」及び「肝血管肉腫」(以上、各 1 例) の転帰は未回復であった。

表 10 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象 (日本人集団) (移植後 12 カ月評価時)

| | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) |
|----------|-----------------------|---------------------|
| 全重篤な有害事象 | 68.8 (11) | 58.3 (7) |
| 胆管狭窄 | 25.0 (4) | 25.0 (3) |
| 胆管炎 | 18.8 (3) | 16.7 (2) |
| C 型肝炎 | 18.8 (3) | 8.3 (1) |
| 発熱 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 胆管瘻 | 12.5 (2) | 0 (0) |
| 急性胆管炎 | 12.5 (2) | 0 (0) |

MedDRA/J ver19.1
発現割合% (例数)

全集団における移植後 12 カ月評価時の投与中止に至った有害事象は、本剤+減量 TAC 群 12.7% (18/142 例)、標準量 TAC 群 10.6% (15/141 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、「蛋白尿」(本剤+減量 TAC 群 3 例、標準量 TAC 群 0 例)、「下痢」(本剤+減量 TAC 群 2 例、標準量 TAC 群 0 例)、「腎不全」(本剤+減量 TAC 群 1 例、標準量 TAC 群 2 例)、「血中クレアチニン増加」(本剤+減量 TAC 群 0 例、標準量 TAC 群 4 例)、「肝細胞癌」(本剤+減量 TAC 群 0 例、標準量 TAC 群 3 例) 及び「腎機能障害」(本剤+減量 TAC 群 0 例、標準量 TAC 群 2 例) であった。全集団における投与中止に至った副作用は、本剤+減量 TAC 群 8.5% (12/142 例)、標準量 TAC 群 3.5% (5/141 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った副作用は、「蛋白尿」(本剤+減量 TAC 群 2 例、標準量 TAC 群 0 例) 及び「血中クレアチニン増加」(本剤+減量 TAC 群 0 例、標準量 TAC 群 2 例) であった。投与中止に至った副作用のうち、本剤+減量 TAC 群の「蛋白尿」、「肝動脈血栓症」、「肝血管肉腫」、「アルブミン尿」、「貧血」、「高血圧」(以上、各 1 例)、標準量 TAC 群の「腎機能障害」、「全身性そう痒症」、「血中クレアチニン増加」、「振戦」、「腎不全」(以上、各 1 例) の転帰は未回復であった。

日本人集団における移植後 12 カ月評価時の投与中止に至った有害事象は、本剤+減量 TAC 群 18.8% (3/16 例: 「肝動脈血栓症」、「不安」及び「肝血管肉腫」各 1 例)、標準量 TAC 群 8.3% (1/12 例: 「腎機能障害」) に認められ、「不安」以外の 4 例は副作用と判断され、転帰はいずれも未回復であった。

7.1.2 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3 : 試験番号 RAD001H2304 <2008 年 1 月~2012 年 4 月>)

18 歳~70 歳の外国人新規脳死肝移植患者 (目標症例数 484 例 <本剤+減量 TAC 群及び標準量 TAC 群: 各 242 例>¹¹⁾ を対象に、本剤+減量 TAC 群と標準量 TAC 群の有効性及び安全性を比較検討する目

¹¹⁾ 試験開始時の目標症例数は 690 例 (各群 230 例) とされた

的¹²⁾で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 91 施設で実施された。

試験デザインの概略を図 2 に示す。本試験では、移植後 4 週間の導入期、移植後 4 週から 24 カ月後までの治療期が設定され、本試験に組み入れられた被験者は導入期から治療期に移行する段階で、本剤＋減量 TAC 群、標準量 TAC 群又は本剤を減量 TAC と併用投与し移植後 4 カ月までに TAC の投与を中止する群（以下、「TAC 離脱群」）のいずれかにランダムに割り付けられた。

なお、試験開始時点では、本剤＋減量 TAC 群、標準量 TAC 群及び TAC 離脱群の 3 群（目標症例数 690 例〈各群 230 例〉）が設定されていたが、TAC 離脱群において急性拒絶反応の発現率及び治験薬投与中止率が高かったことから、独立データモニタリング委員会の勧告により、試験開始後 2 年 3 カ月時点で TAC 離脱群の被験者登録は中止された¹³⁾。

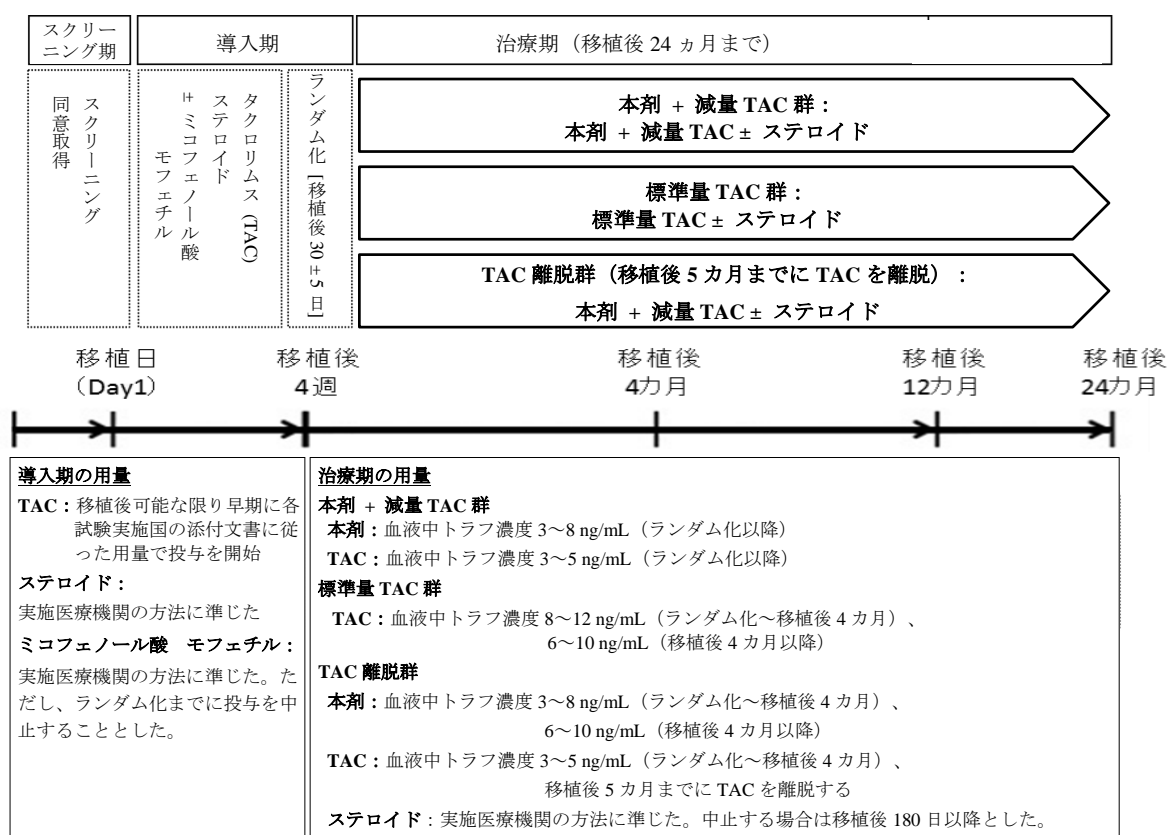


図 2 海外第 III 相試験（H2304 試験）の試験デザイン

用法・用量は、本剤は治療期（移植後 4 週）から経口投与することとされ、本剤＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群において 2.0 mg/日（1.0 mg を 1 日 2 回、食後又は空腹時）で開始された後は TDM を実施し、目標血液中トラフ濃度（本剤＋減量 TAC 群：3~8 ng/mL、TAC 離脱群：移植後 4 週~4 カ月は 3~8 ng/mL、移植後 4 カ月~24 カ月は 6~10 ng/mL）を維持するように投与量を調節することとされた。

¹²⁾ TAC 離脱群の被験者登録中止に伴い、主要評価項目は「移植後 12 カ月における eGFR による腎機能」及び「ランダム化から移植後 12 カ月の効果不十分（移植肝廃絶、死亡又は追跡調査不能）の発現率」の 2 つの主要評価項目から「ランダム化から移植後 12 カ月の効果不十分（tBPAR、移植肝廃絶又は死亡）の発現率」に変更され、本剤＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群と比較したときの非劣性を検証する計画とされた。効果不十分の定義に tBPAR が含まれることでイベント発現率が高くなることが想定されたことから、非劣性マージンは 10% から 12% に変更された

¹³⁾ TAC 離脱群の被験者登録中止時点で TAC 離脱群に割り付けられた被験者のうち、ランダム化後 180 日未満の被験者は試験を中止（18 例）、ランダム化後 180 日以上は治験責任医師の判断に基づき試験を継続（174 例）又は中止（39 例）することとされた

TACは導入期において移植後可能な限り早期に各試験実施国の承認用法・用量で投与が開始され、治療期では各群別に設定された目標血液中トラフ濃度（表11）を維持するよう投与量を調節しながら、経口投与することとされた。

なお、ステロイドは導入期及び治療期において各試験実施医療機関の方法に準じて静脈内又は経口投与¹⁴⁾することとされた。また、ミコフェノール酸 モフェチルは、導入期に各試験実施医療機関の方法に準じて経口投与が可能とされた。

表11 治療期におけるTACの目標血液中トラフ濃度

| | 本剤+減量TAC群 | 標準量TAC群 | TAC離脱群 |
|-------------|-----------|------------|-----------------|
| 移植後4週～4カ月 | 3～5 ng/mL | 8～12 ng/mL | 3～5 ng/mL |
| 移植後4カ月～24カ月 | 3～5 ng/mL | 6～10 ng/mL | 漸減し、移植後5カ月までに離脱 |

治療期移行時にランダム化された488例¹⁵⁾（本剤+減量TAC群245例、標準量TAC群243例¹⁶⁾）全例がIntention-to-treat集団（以下、「ITT集団」）とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。治験薬の投与を受けなかった1例（標準量TAC群1例¹⁷⁾）を除く487例（本剤+減量TAC群245例、標準量TAC群242例¹⁸⁾）が安全性解析対象集団とされた。

中止例は183例（本剤+減量TAC群104例、標準量TAC群79例¹⁹⁾）であった。主な中止理由は、「有害事象」（本剤+減量TAC群70例、標準量TAC群44例）、「治験実施計画書からの逸脱」（本剤+減量TAC群7例、標準量TAC群7例）、「試験管理上の問題」（本剤+減量TAC群6例、標準量TAC群5例）、「死亡」（本剤+減量TAC群5例、標準量TAC群7例）、「同意撤回」（本剤+減量TAC群4例、標準量TAC群5例）、「治療効果不十分」（本剤+減量TAC群3例、標準量TAC群7例）であった。

有効性について、主要評価項目である「ランダム化から移植後12カ月までの効果不十分（tBPAR、移植肝廃絶又は死亡）の発現率」は表12のとおりであり、本剤+減量TAC群と標準量TAC群の群間差の両側97.5%信頼区間の上限値が、事前に設定された非劣性限界値（12%）を下回ったことから、本剤+減量TAC群の標準量TAC群に対する非劣性が検証された（ $p < 0.001$ 、Z検定、有意水準片側1.25%）。

表12 ランダム化から移植後12カ月までの効果不十分の発現率^{a)}（ITT集団）

| | 本剤+減量TAC群 (245例) | 標準量TAC群 (243例) | 群間差 [97.5%信頼区間] | p値 ^{b)} | (参考) TAC離脱群 (231例) |
|-------|---------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------------|
| 効果不十分 | 6.7 (16) | 9.7 (23) | -3.0 [-8.7, 2.6] | $p < 0.001$ | 24.2 (45) |
| tBPAR | 3.0 (7) | 7.2 (17) | -4.2 [-8.7, 0.3] | | 18.8 (38) |
| 移植肝廃絶 | 2.6 (6) | 1.3 (3) | 1.3 [-1.6, 4.1] | | 2.3 (5) |
| 死亡 | 3.8 (9) | 2.6 (6) | 1.2 [-2.4, 4.8] | | 6.1 (8) |

割合%（例数）

a) 発現率はKaplan Meier法で推定

b) Z検定、有意水準片側1.25%、非劣性マージン12%

安全性について、ランダム化時から移植後24カ月まで（以下、「移植後24カ月評価時」）²⁰⁾の有害事象は、本剤+減量TAC群96.3%（236/245例）、標準量TAC群97.9%（237/242例）、TAC離脱群94.3%

¹⁴⁾ 移植後180日以降は投与を中止することが可能とされた

¹⁵⁾ TAC離脱群は被験者登録が中止されるまでにランダム化された被験者

¹⁶⁾ TAC離脱群231例

¹⁷⁾ TAC離脱群2例

¹⁸⁾ TAC離脱群229例

¹⁹⁾ TAC離脱群166例。なお、TAC離脱群の主な中止理由は、「有害事象」64例、「試験管理上の問題」56例、「治療効果不十分」21例、「治験実施計画からの逸脱」9例、「同意撤回」8例、「死亡」3例であった

²⁰⁾ 本試験では12カ月評価時における安全性情報も収集されているが、本報告書では24カ月評価時のデータを記載した

(216/229 例) に、副作用は本剤+減量 TAC 群 70.6% (173/245 例)、標準量 TAC 群 64.0% (155/242 例)、TAC 離脱群 70.3% (161/229 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (移植後 24 カ月評価時)

| | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) | TAC 離脱群 (229 例) | | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) | TAC 離脱群 (229 例) |
|----------------|---------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|--------------------|
| 全有害事象 | 96.3 (236) | 97.9 (237) | 94.3 (216) | 便秘 | 7.3 (18) | 8.7 (21) | 7.0 (16) |
| 下痢 | 24.1 (59) | 25.2 (61) | 27.1 (62) | トランスアミ ナーゼ上昇 | 7.3 (18) | 5.0 (12) | 4.4 (10) |
| 頭痛 | 21.6 (53) | 22.3 (54) | 17.5 (40) | 不眠症 | 6.9 (17) | 9.9 (24) | 7.9 (18) |
| 高血圧 | 21.2 (52) | 18.2 (44) | 15.3 (35) | 急性腎不全 | 6.9 (17) | 6.2 (15) | 2.6 (6) |
| 末梢性浮腫 | 20.0 (49) | 12.8 (31) | 18.8 (43) | うつ病 | 6.9 (17) | 5.8 (14) | 4.4 (10) |
| 発熱 | 17.6 (43) | 11.6 (28) | 22.3 (51) | 食欲減退 | 6.5 (16) | 6.6 (16) | 2.6 (6) |
| 腹痛 | 15.1 (37) | 12.8 (31) | 14.4 (33) | 胆汁うっ滞 | 6.5 (16) | 5.0 (12) | 4.4 (10) |
| 悪心 | 14.7 (36) | 13.6 (33) | 11.4 (26) | 口腔咽頭痛 | 6.5 (16) | 1.7 (4) | 2.6 (6) |
| C 型肝炎 | 13.5 (33) | 9.9 (24) | 10.5 (24) | 肝酵素上昇 | 6.1 (15) | 7.4 (18) | 10.0 (23) |
| 白血球減少症 | 12.7 (31) | 5.0 (12) | 10.0 (23) | 胸水 | 6.1 (15) | 5.4 (13) | 3.1 (7) |
| 疲労 | 11.0 (27) | 11.6 (28) | 9.6 (22) | 筋痙攣 | 5.7 (14) | 9.5 (23) | 3.9 (9) |
| 高コレステロ ール血症 | 11.0 (27) | 3.7 (9) | 9.2 (21) | 上腹部痛 | 5.7 (14) | 7.0 (17) | 4.4 (10) |
| 振戦 | 10.2 (25) | 15.3 (37) | 7.4 (17) | 全身性そう痒 症 | 5.3 (13) | 7.0 (17) | 6.1 (14) |
| 腎不全 | 9.8 (24) | 11.2 (27) | 6.6 (15) | 腹部ヘルニア | 5.3 (13) | 3.7 (9) | 8.3 (19) |
| 鼻咽頭炎 | 9.8 (24) | 10.7 (26) | 10.5 (24) | 低カリウム血 症 | 5.3 (13) | 3.7 (9) | 3.9 (9) |
| 貧血 | 9.8 (24) | 9.9 (24) | 12.7 (29) | そう痒症 | 5.3 (13) | 2.5 (6) | 5.2 (12) |
| 癒痕ヘルニア | 9.8 (24) | 7.9 (19) | 6.6 (15) | 高カリウム血 症 | 4.9 (12) | 9.9 (24) | 3.9 (9) |
| 関節痛 | 9.0 (22) | 9.5 (23) | 5.7 (13) | 浮動性めまい | 4.9 (12) | 5.0 (12) | 3.1 (7) |
| 嘔吐 | 8.6 (21) | 8.7 (21) | 10.0 (23) | 胆管炎 | 4.9 (12) | 4.5 (11) | 7.0 (16) |
| 咳嗽 | 8.6 (21) | 8.3 (20) | 6.6 (15) | 腹水 | 4.5 (11) | 4.5 (11) | 6.1 (14) |
| 尿路感染 | 8.6 (21) | 5.4 (13) | 7.9 (18) | 肺炎 | 4.5 (11) | 2.9 (7) | 5.7 (13) |
| 高脂血症 | 8.6 (21) | 2.1 (5) | 10.5 (24) | 四肢痛 | 4.1 (10) | 6.6 (16) | 6.6 (15) |
| 背部痛 | 8.2 (20) | 12.0 (29) | 6.1 (14) | 無力症 | 4.1 (10) | 5.0 (12) | 5.2 (12) |
| 高トリグリセ リド血症 | 8.2 (20) | 1.7 (4) | 3.9 (9) | 腎機能障害 | 3.3 (8) | 6.6 (16) | 3.9 (9) |
| 肝機能検査異 常 | 7.8 (19) | 10.3 (25) | 11.8 (27) | 胆管狭窄 | 2.9 (7) | 5.8 (14) | 4.4 (10) |
| 低マグネシウ ム血症 | 7.8 (19) | 7.0 (17) | 2.6 (6) | 筋骨格痛 | 2.4 (6) | 6.2 (15) | 0.4 (1) |
| 糖尿病 | 7.8 (19) | 5.8 (14) | 4.4 (10) | 血中クレアチ ニン増加 | 2.0 (5) | 7.4 (18) | 2.6 (6) |
| 呼吸困難 | 7.8 (19) | 5.8 (14) | 2.6 (6) | 肝移植拒絶反 応 | 2.0 (5) | 3.7 (9) | 11.8 (27) |
| 血小板減少症 | 7.8 (19) | 2.5 (6) | 7.9 (18) | | | | |

MedDRA/J ver15.0
発現割合% (例数)

表 14 いずれかの群で5%以上に認められた副作用（移植後 24 カ月評価時）

| | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) | TAC 離脱群 (229 例) |
|------------|------------------------|----------------------|--------------------|
| 全副作用 | 70.6 (173) | 64.0 (155) | 70.3 (161) |
| 白血球減少症 | 9.0 (22) | 1.2 (3) | 7.4 (17) |
| 高血圧 | 8.6 (21) | 8.7 (21) | 6.1 (14) |
| 腎不全 | 7.3 (18) | 7.9 (19) | 4.8 (11) |
| 高脂血症 | 7.3 (18) | 1.7 (4) | 7.9 (18) |
| 振戦 | 6.9 (17) | 11.6 (28) | 5.2 (12) |
| 下痢 | 6.9 (17) | 7.4 (18) | 5.7 (13) |
| 高コレステロール血症 | 6.5 (16) | 1.2 (3) | 5.7 (13) |
| 頭痛 | 5.3 (13) | 7.0 (17) | 5.2 (12) |
| 糖尿病 | 5.3 (13) | 3.3 (8) | 3.1 (7) |
| 高トリグリセリド血症 | 5.3 (13) | 0.4 (1) | 3.1 (7) |
| 腎機能障害 | 2.4 (6) | 5.4 (13) | 2.2 (5) |
| 肝移植拒絶反応 | 1.6 (4) | 1.2 (3) | 6.1 (14) |
| 血中クレアチニン増加 | 1.2 (3) | 5.4 (13) | 0.9 (2) |

MedDRA/J ver15.0
発現割合% (例数)

移植後 24 カ月評価時の死亡例は本剤+減量 TAC 群 4.9% (12/245 例)、標準量 TAC 群 4.1% (10/242 例)、TAC 離脱群 6.6% (15/229 例) に認められた (表 15)。

表 15 死亡例の死因の一覧（移植後 24 カ月評価時）

| 投与群 | 事象名 |
|-------------|---|
| 本剤+減量 TAC 群 | 多臓器不全 2 例、急性肝不全、胆道性敗血症 ^{a)} 、心突然死、死亡、C 型肝炎、敗血症 ^{a)} 、頭蓋脳損傷、肝不全、再発肝臓悪性新生物 ^{a)} 、リンパ腫 ^{a)} 各 1 例 |
| 標準量 TAC 群 | 多臓器不全 4 例 ^{a)} 、急性肝不全、死亡、肝不全、心不全、移植肝の合併症、肝壊死 各 1 例 |
| TAC 離脱群 | 転移性肝癌 2 例、多臓器不全、C 型肝炎 ^{a)} 、敗血症、肝不全、再発肝臓悪性新生物、脳出血、外傷性脳出血、ヒストプラズマ症、腹膜の悪性新生物、処置による出血、呼吸不全 ^{a)} 、突然死 ^{a)} 、悪性胸水 各 1 例 |

MedDRA/J ver15.0

a) 治験薬との因果関係が否定されなかった事象 (標準量 TAC 群の多臓器不全は、4 例のうち 1 例の因果関係が否定されなかった)

移植後 24 カ月評価時の重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群 56.3% (138/245 例)、標準量 TAC 群 54.1% (131/242 例)、TAC 離脱群 66.4% (152/229 例) に、重篤な副作用は、本剤+減量 TAC 群 27.3% (67/245 例)、標準量 TAC 群 16.5% (40/242 例)、TAC 離脱群 29.3% (67/229 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は表 16 のとおりであった。24 カ月評価におけるいずれかの群で 2%以上に認められた重篤な副作用は、「腎不全」(本剤+減量 TAC 群 2.4% <6/245 例)、標準量 TAC 群 1.2% <3/242 例)、TAC 離脱群 1.7% <4/229 例)、 「急性腎不全」(本剤+減量 TAC 群 2.0% <5/245 例)、標準量 TAC 群 0.8% <2/242 例)、TAC 離脱群 0.9% <2/229 例)、 「汎血球減少症」(本剤+減量 TAC 群 2.0% <5/245 例)、標準量 TAC 群 0% <0/242 例)、TAC 離脱群 0% <0/229 例)、 「肺炎」(本剤+減量 TAC 群 1.6% <4/245 例)、標準量 TAC 群 0.4% <1/242 例)、TAC 離脱群 2.2% <5/229 例) 及び「肝移植拒絶反応」(本剤+減量 TAC 群 1.2% <3/245 例)、標準量 TAC 群 1.2% <3/242 例)、TAC 離脱群 6.1% <14/229 例) であった。

表 16 いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象（移植後 24 カ月評価時）

| | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) | TAC 離脱群 (229 例) |
|----------|------------------------|----------------------|--------------------|
| 全重篤な有害事象 | 56.3 (138) | 54.1 (131) | 66.4 (152) |
| 発熱 | 5.7 (14) | 2.9 (7) | 8.7 (20) |
| 胆管炎 | 4.5 (11) | 2.5 (6) | 4.8 (11) |
| 急性腎不全 | 4.5 (11) | 2.1 (5) | 1.3 (3) |
| C 型肝炎 | 4.1 (10) | 2.9 (7) | 3.1 (7) |
| 腎不全 | 3.7 (9) | 2.9 (7) | 1.7 (4) |
| 癒痕ヘルニア | 3.7 (9) | 2.1 (5) | 3.1 (7) |
| 胆汁うっ滞 | 2.4 (6) | 2.1 (5) | 1.3 (3) |
| 肺炎 | 2.4 (6) | 1.7 (4) | 3.9 (9) |
| 汎血球減少症 | 2.4 (6) | 0 (0) | 0 (0) |
| 腹部ヘルニア | 2.0 (5) | 2.1 (5) | 4.8 (11) |
| 多臓器不全 | 2.0 (5) | 1.7 (4) | 0.4 (1) |
| 腹痛 | 2.0 (5) | 1.2 (3) | 3.1 (7) |
| 肝移植拒絶反応 | 1.6 (4) | 3.7 (9) | 10.5 (24) |
| 貧血 | 1.6 (4) | 2.1 (5) | 1.7 (4) |
| 肝酵素上昇 | 1.6 (4) | 2.1 (5) | 1.7 (4) |
| 下痢 | 1.6 (4) | 1.7 (4) | 4.8 (11) |
| 胆管狭窄 | 1.2 (3) | 2.5 (6) | 3.1 (7) |
| 胆管吻合合併症 | 1.2 (3) | 2.5 (6) | 1.3 (3) |
| 胃腸炎 | 1.2 (3) | 0.4 (1) | 2.2 (5) |
| 嘔吐 | 0.4 (1) | 0 (0) | 2.6 (6) |

MedDRA/J ver15.0
発現割合% (例数)

移植後 24 カ月評価時の投与中止に至った有害事象は、本剤+減量 TAC 群 29.8% (73/245 例)、標準量 TAC 群 21.5% (52/242 例)、TAC 離脱群 31.9% (73/229 例) に、投与中止に至った副作用は本剤+減量 TAC 群 18.0% (44/245 例)、標準量 TAC 群 10.3% (25/242 例)、TAC 離脱群 20.5% (47/229 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、「蛋白尿」(本剤+減量 TAC 群 3.3% (8/245 例)、標準量 TAC 群 0.4% (1/242 例)、TAC 離脱群 0.9% (2/229 例))、「C 型肝炎」(本剤+減量 TAC 群 2.4% (6/245 例)、標準量 TAC 群 2.1% (5/242 例)、TAC 離脱群 2.2% (5/229 例))、「血小板減少症」(本剤+減量 TAC 群 0.8% (2/245 例)、標準量 TAC 群 0% (0/242 例)、TAC 離脱群 2.2% (5/229 例))、「腎不全」(本剤+減量 TAC 群 0.8% (2/245 例)、標準量 TAC 群 2.5% (6/242 例)、TAC 離脱群 0.4% (1/229 例))及び「肝移植拒絶反応」(本剤+減量 TAC 群 0.4% (1/245 例)、標準量 TAC 群 0.8% (2/242 例)、TAC 離脱群 6.6% (15/229 例))であった。24 カ月評価におけるいずれかの群で 2%以上に認められた投与中止に至った副作用は、「蛋白尿」(本剤+減量 TAC 群 2.9% (7/245 例)、標準量 TAC 群 0.4% (1/242 例)、TAC 離脱群 0.9% (2/229 例))、「血小板減少症」(本剤+減量 TAC 群 0.8% (2/245 例)、標準量 TAC 群 0% (0/242 例)、TAC 離脱群 2.2% (5/229 例))及び「肝移植拒絶反応」(本剤+減量 TAC 群 0.4% (1/245 例)、標準量 TAC 群 0.4% (1/242 例)、TAC 離脱群 3.9% (9/229 例))であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 生体肝移植患者を対象とした国際第 III 相試験 (H2307 試験) に日本人被験者を組み入れたことについて

申請者は、生体肝移植患者を対象とした国際第 III 相試験 (H2307 試験) に日本人被験者を組み入れたことについて、以下のように説明した。

本邦で実施された肝移植は、2014 年以前の 10 年間で年間約 450 件と、米国 (約 6,000 件超/年) に比

べて少ないことや（移植 51: 145-159, 2016、臓器移植ファクトブック 2016〈日本移植学会広報委員会編²¹⁾）、移植手術や術後の合併症管理は極めて難しく、個々の症例に応じた治療がなされることから、臨床試験の実施が可能な医療機関や臨床試験の対象となる患者は限られる。肝移植患者を対象とした本剤の開発においては、日本単独での臨床試験の実施は困難であると判断し、新規生体肝移植患者を対象とした国際共同第 III 相試験（H2307 試験）に日本人被験者を組み入れた。この開発方針の妥当性を検討するために、内因性及び外因性民族学的要因の国内外差が本剤の有効性・安全性に及ぼす影響を評価した。

内因性民族学的要因に関して、本剤の薬物動態は、国内外の健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験（1101 試験及び W105 試験）において、臨床的に問題となる違いは認められないことを初回申請時の審査において確認している（「サーティカン錠 0.25 mg 他 審査報告書」〈平成 18 年 11 月 21 日〉参照）。外因性民族学的要因については、国内外の肝移植の医療環境の差異について検討した。肝移植のドナータイプの分布は、米国では肝移植の約 95%が死体肝移植で、そのうち 95%以上が脳死肝移植であるが、本邦では 2010 年の臓器移植法の改正以来、肝移植全体に占める死体肝移植の割合は年々増加傾向にあるものの、約 90%が生体肝移植である。生体肝移植と脳死肝移植では、手術方法、臓器摘出から移植までの時間等に違いがある。一方、移植後の標準療法は国内外ともに CNI を中心とした免疫抑制療法である（Can J Gastroenterol Hepatol 28: 213-219, 2014）。治療成績全体は日本と外国で類似しており、肝移植後の治療成績（長期生着・生存率）は、予後因子を調整するとドナータイプによらずほぼ同じである（臓器移植ファクトブック 2016〈日本移植学会広報委員会編²¹⁾、World J Transplant 6: 599-607, 2016 等）。したがって、国内外でドナータイプや術後管理といった医療環境の違いはあるものの、拒絶反応を抑制するための治療法及び治療成績に大きな違いはないことから、本剤の臨床試験成績に影響する可能性はほとんどないと考えられた。

以上より、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）に日本人被験者を組み入れたことは問題ないと考えた。

また、本邦では生体肝移植が大多数を占め、日本人の死体肝移植患者を臨床試験に組み入れることは難しいと考えられたことから、死体肝移植患者を対象とした海外第 III 相試験（H2304 試験）も評価資料として提出した。

機構は、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）に日本人被験者を組み入れたことは差し支えないと考える。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討から、肝移植における拒絶反応の抑制に対する本剤の有効性は示されたと考える。本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 主要評価項目について

申請者は、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）成績について、以下のように説明した。

生体肝移植患者を対象とした国際共同第 III 相試験（H2307 試験）では、全集団において、主要評価項

²¹⁾ <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2016.pdf>（最終確認日：2017 年 12 月 5 日）

目である「ランダム化から移植後 12 カ月までの効果不十分 (tBPAR、移植肝廃絶又は死亡) の発現率」について、本剤+減量 TAC 群と標準量 TAC 群の群間差の両側 90%信頼区間の上限値が、事前に設定された非劣性限界値 (12%) を下回ったことから、本剤+減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が検証された (7.1.1 表 3)。日本人集団の被験者数は少なく、効果不十分に該当した被験者は本剤+減量 TAC 群の 1 例であったため結果の解釈には限界があるが (表 18)、全集団の有効性と比較して日本人集団における有効性が劣る傾向は認められなかった。

また、全集団における tBPAR、移植肝廃絶又は死亡の個々の発現状況は、本剤+減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同様の傾向であった (7.1.1 表 3)。

表 18 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) におけるランダム化から移植後 12 カ月までの効果不十分の発現率^{a)} (FAS)

| | 全集団 | | 日本人集団 | |
|-------|------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (142 例) | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) |
| 効果不十分 | 5.1 (7) | 5.8 (8) | 6.7 (1) | 0 (0) |
| tBPAR | 2.2 (3) | 3.6 (5) | 6.7 (1) | 0 (0) |
| 移植肝廃絶 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 死亡 | 2.9 (4) | 2.2 (3) | 0 (0) | 0 (0) |

割合% (例数)

a) Kaplan Meier 法

脳死肝移植患者を対象とした海外第 III 相試験 (H2304 試験) では、主要評価項目である「ランダム化から移植後 12 カ月までの効果不十分 (tBPAR、移植肝廃絶又は死亡) の発現率」について、本剤+減量 TAC 群と標準量 TAC 群の群間差の両側 97.5%信頼区間の上限値が、事前に設定された非劣性限界値 (12%) を下回ったことから、本剤+減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が検証された (7.1.2 表 12)。

また、tBPAR、移植肝廃絶又は死亡の個々の発現状況は、本剤+減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同様の傾向であった (7.1.2 表 12)。

以上より、肝移植における拒絶反応の抑制に対する本剤の有効性は示された。

7.R.2.2 長期投与時の有効性について

申請者は、長期投与時の有効性について、海外第 III 相試験 (H2304 試験) における移植後 24 カ月評価時の成績並びに海外第 III 相試験 (H2304 試験) を完了し、同意が得られた患者を対象に海外第 III 相試験 (H2304 試験) の用法・用量を継続投与する試験として実施された海外第 III 相試験 (H2304E1 試験)²²⁾ における移植後 48 カ月までの成績から説明した。

海外第 III 相試験 (H2304 試験) における「ランダム化から移植後 24 カ月の効果不十分 (tBPAR、移植肝廃絶又は死亡) の発現率」 (Kaplan Meier 法) は、本剤+減量 TAC 群で 10.3% (24/245 例)、標準量 TAC 群で 12.5% (29/243 例) であり、標準量 TAC 群と比較し本剤+減量 TAC 群で効果不十分の発現率に大きな違いはなかった。

海外第 III 相試験 (H2304 試験) の継続投与試験である H2304E1 試験では、海外第 III 相試験 (H2304 試験) において移植後 24 カ月までの試験を完了し (本剤+減量 TAC 群 202 例及び標準量 TAC 群 204 例)、同意が得られた本剤+減量 TAC 群 106 例及び標準量 TAC 群 125 例が組み入れられた。E2304E1

²²⁾ 本剤+減量 TAC 群は移植後最大 48 カ月まで (ただし、最後の被験者が移植後 36 カ月評価を完了した時点で本試験は終了された)、標準量 TAC 群は移植後 36 カ月まで継続された

試験における移植後 24 カ月から 36 カ月評価時までの効果不十分 (tBPAR、移植肝廃絶又は死亡) の発現率 (Kaplan Meier 法) は、本剤+減量 TAC 群で 1.9% (2/106 例) 及び標準量 TAC 群で 2.4% (3/125 例)、移植後 36 カ月から 48 カ月までの効果不十分 (tBPAR、移植肝廃絶又は死亡) の発現率は本剤+減量 TAC 群で 0% (0/106 例) であり、移植後の期間に伴い効果不十分の発現率が高くなる傾向は認められず、効果の持続が認められた。

以上より、本剤の長期投与時にも効果が持続することを確認した。

7.R.3 安全性について

機構は以下の 7.R.3.1~7.R.3.3 の検討の結果、標準量 TAC 群に比べて本剤+減量 TAC 群で発現割合が高くなる有害事象が認められたが、認められた事象はいずれも、本剤の既承認の効能・効果において添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認効能・効果と比べ、肝移植において安全性プロファイルで大きく異なる傾向は認められていないことから、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤が投与される限り、安全性は許容可能と考える。ただし、肝移植に対して本剤を使用する場合には、本剤の添付文書において既承認効能に対して行われている注意喚起に準じ、使用することが必要であると考え。また、日本人肝移植患者の検討例数が限られていることから、製造販売後調査において十分な情報収集を行う必要があると考える。

7.R.3.1 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) における有害事象の発現状況について

申請者は、臨床試験における有害事象の発現状況の概要について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) の有害事象及び副作用の発現状況の概要は表 19 のとおりであった。国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) の全集団及び日本人集団並びに海外第 III 相試験 (H2304 試験) のいずれにおいても、標準量 TAC 群と比較して本剤+減量 TAC 群で有害事象及び副作用の発現割合が同程度又は高い傾向が認められたが、重篤な有害事象及び死亡で大きな差はなかった。

表 19 H2307 試験及び H2304 試験における有害事象及び副作用の発現状況の概要

| | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) | | | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) | |
|--------------|--|----------------------|-----------------------|---------------------|--|----------------------|
| | 全集団 | | 日本人集団 | | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) |
| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) | | |
| 有害事象 | 97.9 (139) | 89.4 (126) | 100.0 (16) | 100.0 (12) | 96.3 (236) | 97.9 (237) |
| 副作用 | 57.0 (81) | 40.4 (57) | 81.3 (13) | 33.3 (4) | 70.6 (173) | 64.0 (155) |
| 重篤な有害事象 | 49.3 (70) | 43.3 (61) | 68.8 (11) | 58.3 (7) | 56.3 (138) | 54.1 (131) |
| 投与中止に至った有害事象 | 12.7 (18) | 10.6 (15) | 18.8 (3) | 8.3 (1) | 29.8 (73) | 21.5 (52) |
| 死亡 | 2.8 (4) | 2.1 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 4.9 (12) | 4.1 (10) |

発現割合% (例数)

7.R.3.2 投与時期別の安全性について

申請者は、長期投与における安全性について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) における投与期間別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況を、それぞれ表 20 及び表 21 に示した。いずれの試験も投与初期に

他の時期と比較して有害事象及び重篤な有害事象の発現が高い傾向はなく、また長期投与による本剤＋減量 TAC 投与群の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

表 20 H2307 試験及び H2304 試験における有害事象の投与期間別発現状況

| 移植後期間 | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) | |
|-------------|--------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| | 本剤＋減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) | 本剤＋減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) |
| ランダム化時～60 日 | 59.2 (84/142) | 61.7 (87/141) | 71.4 (175/245) | 69.4 (168/242) |
| 60～90 日 | 47.9 (67/140) | 42.6 (60/141) | 44.2 (106/240) | 44.6 (107/240) |
| 91～180 日 | 70.5 (98/139) | 69.8 (97/139) | 75.9 (180/237) | 70.6 (166/235) |
| 180～270 日 | 58.6 (78/133) | 56.6 (77/136) | 55.7 (128/230) | 60.1 (137/228) |
| 271～360 日 | 53.0 (70/132) | 53.3 (72/135) | 44.9 (102/227) | 51.8 (116/224) |
| 361～450 日 | | | 35.4 (79/223) | 36.1 (79/219) |
| 451～540 日 | | | 30.7 (67/218) | 29.3 (63/215) |
| 541～630 日 | | | 26.5 (57/215) | 27.0 (57/211) |
| 631～720 日 | | | 26.5 (56/211) | 24.5 (51/208) |

発現割合% (発現例数/当該期間の例数)

表 21 H2307 試験及び H2304 試験における重篤な有害事象の投与期間別発現状況

| 移植後期間 | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) | |
|-------------|--------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| | 本剤＋減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) | 本剤＋減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) |
| ランダム化時～60 日 | 18.3 (26/142) | 10.6 (15/141) | 16.7 (41/245) | 14.9 (36/242) |
| 60～90 日 | 12.1 (17/140) | 7.8 (11/141) | 11.3 (27/240) | 10.8 (26/240) |
| 91～180 日 | 18.0 (25/139) | 15.1 (21/139) | 22.8 (54/237) | 16.2 (38/235) |
| 180～270 日 | 15.8 (21/133) | 14.7 (20/136) | 13.9 (32/230) | 16.2 (37/228) |
| 271～360 日 | 18.2 (24/132) | 10.4 (14/135) | 9.7 (22/237) | 9.4 (21/224) |
| 361～450 日 | | | 8.1 (18/223) | 8.2 (18/219) |
| 451～540 日 | | | 5.5 (12/218) | 7.0 (15/215) |
| 541～630 日 | | | 8.8 (19/215) | 6.2 (13/211) |
| 631～720 日 | | | 10.0 (21/211) | 8.2 (17/208) |

発現割合% (発現例数/当該期間の例数)

また、海外第 III 相試験 (H2304 試験) の継続投与試験である H2304E1 試験に移行した被験者における、移植後 24 カ月～36 カ月の 12 カ月間での有害事象の発現割合は、本剤＋減量 TAC 群 82.1% (87/106 例)、標準量 TAC 群 76.8% (96/125 例) であり、いずれの群においても海外第 III 相試験 (H2304 試験) で認められた事象以外に新たな有害事象や重篤な有害事象は認められなかった。

7.R.3.3 重要な有害事象等について

申請者は、国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) で多く認められた副作用並びに本剤の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象等を中心に、以下の検討を行った。

7.R.3.3.1 腎に対する影響について

7.R.3.3.1.1 腎機能障害関連の有害事象の発現状況について

申請者は、腎機能障害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た。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) における腎機能障害関連の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) における移植後 12 カ月評価時の腎機能障害関連の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、標準量 TAC 群と比較して本剤＋減量 TAC

群で高くなる傾向はなかった。また、各事象においても標準量 TAC 群と比較して本剤+減量 TAC 群で特段高い傾向や、本剤+減量 TAC 群で特有の有害事象は認められなかった (7.1.1)。

本剤+減量 TAC 群で認められた重篤な有害事象は、「慢性腎臓病」、「急性腎障害」及び「腎不全」(各 1 例)であった。「慢性腎臓病」及び「急性腎障害」は副作用と判断されたが、いずれも TAC の減量等の措置により、回復又は回復傾向が確認された。

なお、日本人集団における腎機能障害関連の有害事象は、本剤+減量 TAC 群で 3 例(「腎機能障害」2 例、「血中クレアチニン増加」1 例)、標準量 TAC 群で 1 例(「腎機能障害」)であり、いずれも副作用と判断された。日本人集団では重篤な有害事象は認められなかった。

海外第 III 相試験 (H2304 試験)における移植後 24 カ月評価時の腎機能障害関連の有害事象の発現割合及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、標準量 TAC 群と比較して本剤+減量 TAC 群で低かった。重篤な有害事象の発現割合は、標準量 TAC 群と比較して本剤+減量 TAC 群で高かったが、多くの被験者で治験薬の投与継続が可能であった。なお、標準量 TAC 群と比較して本剤+減量 TAC 群で発現割合が顕著に高い有害事象や、本剤+減量 TAC 群で特有の有害事象は認められなかった (7.1.2)。

本剤+減量 TAC 群で認められた重篤な有害事象は、「急性腎不全」11 例、「腎不全」9 例、「中毒性ネフロパシー」1 例であった。このうち「腎不全」6 例、「急性腎不全」5 例及び「中毒性ネフロパシー」1 例は副作用と判断された。

表 22 H2307 試験及び H2304 試験における腎機能障害関連の発現状況

| | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) | | | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) | |
|--------------|--|----------------------|-----------------------|---------------------|--|----------------------|
| | 全集団 | | 日本人集団 | | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) |
| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) | | |
| 有害事象 | 18.3 (26) | 24.8 (35) | 18.8 (3) | 16.7 (2) | 21.2 (52) | 30.6 (74) |
| 重篤な有害事象 | 2.1 (3) | 1.4 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 8.2 (20) | 6.2 (15) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0.7 (1) | 5.7 (8) | 0 (0) | 8.3 (1) | 2.0 (5) | 6.2 (15) |

発現割合% (例数)

海外第 III 相試験 (H2304 試験) の継続投与試験である H2304E1 試験に移行した被験者における移植後 24 カ月~36 カ月の 12 カ月間での腎機能障害関連の有害事象の発現割合は、本剤+減量 TAC 群で 7.5% (8/106 例)、標準量 TAC 群で 14.4% (18/125 例) であり、標準量 TAC 群と比較して本剤+減量 TAC 群で低かった。重篤な有害事象は本剤+減量 TAC 群の 3 例(「腎不全」、「急性腎不全」、「腎機能障害」各 1 例)であり、いずれも治験薬投与が継続され、治験薬との関連は否定された。

以上より、国際共同第 III 相試験 (H2307 試験)、海外第 III 相試験 (H2304 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) の継続投与試験である H2304E1 試験における腎機能障害関連の有害事象の発現状況は、標準量 TAC 群と比較して本剤+減量 TAC 群で特段問題となる傾向はなかった。

7.R.3.3.1.2 腎機能 (eGFR) への影響について

申請者は、以下のように説明した。

腎機能の指標である eGFR (MDRD4 式により算出) について、国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) における推移及び変化量の治療群間比較は、表 23 及び表 24 のとおりであった。

いずれの試験においても、eGFR は試験期間を通して本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりも高く推移した。また、ランダム化時からの eGFR の変化量も小さかった。

表 23 H2307 試験及び H2304 試験における eGFR (MDRD4 式) の推移 (mL/分/1.73m²)

| 移植後期間 | 投与群 | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) | | | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) | |
|--------|-------------|--|----------------------|-------|------------------------------------|--|--------------------|
| | | 全集団 | | 日本人集団 | | 例数 | 中央値 (最小値, 最大値) |
| | | 例数 | 中央値 (最小値, 最大値) | 例数 | 中央値 (最小値, 最大値) | | |
| 移植時 | 本剤+減量 TAC 群 | 142 | 105.53 (33.6, 278.0) | 16 | 94.25 (48.0, 140.1) | 235 | 93.3 (0.2, 346.7) |
| | 標準量 TAC 群 | 142 | 105.25 (36.4, 304.9) | 12 | 111.51 (40.5, 168.2) | 234 | 89.8 (8.1, 244.4) |
| ランダム化時 | 本剤+減量 TAC 群 | 142 | 85.75 (31.1, 267.9) | 16 | 101.23 (63.6, 186.6) ^{a)} | 233 | 77.1 (25.4, 247.7) |
| | 標準量 TAC 群 | 142 | 84.96 (29.4, 220.3) | 12 | 88.60 (51.8, 172.1) | 227 | 75.1 (21.1, 193.2) |
| 2 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 135 | 89.96 (19.6, 214.9) | 15 | 103.10 (62.0, 181.4) | 223 | 83.9 (18.5, 186.6) |
| | 標準量 TAC 群 | 131 | 77.24 (30.2, 200.4) | 12 | 94.50 (46.3, 143.3) | 227 | 72.2 (24.4, 249.9) |
| 3 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 135 | 83.99 (33.4, 157.0) | 14 | 93.40 (68.3, 157.0) | 221 | 81.9 (12.9, 186.6) |
| | 標準量 TAC 群 | 133 | 73.72 (38.6, 176.0) | 12 | 89.31 (40.7, 165.8) | 229 | 67.4 (21.8, 156.5) |
| 6 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 127 | 82.90 (6.0, 174.1) | 14 | 98.79 (46.0, 168.4) | 204 | 80.1 (23.4, 191.4) |
| | 標準量 TAC 群 | 135 | 70.07 (23.0, 179.5) | 12 | 86.03 (34.4, 179.5) | 218 | 66.9 (24.6, 155.8) |
| 9 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 127 | 78.93 (6.8, 186.9) | 14 | 93.75 (55.5, 186.9) | 216 | 77.9 (25.9, 186.6) |
| | 標準量 TAC 群 | 131 | 71.70 (29.9, 148.8) | 11 | 88.98 (49.8, 132.6) | 215 | 67.3 (27.2, 155.8) |
| 12 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 130 | 78.85 (4.2, 161.3) | 14 | 92.59 (41.9, 161.3) | 216 | 78.1 (28.4, 153.1) |
| | 標準量 TAC 群 | 130 | 73.39 (36.8, 171.8) | 12 | 93.07 (48.6, 145.3) | 209 | 66.4 (27.9, 155.8) |
| 18 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | | | | | 203 | 76.2 (14.0, 172.1) |
| | 標準量 TAC 群 | | | | | 197 | 64.1 (18.5, 155.1) |
| 24 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | | | | | 184 | 72.9 (20.3, 151.6) |
| | 標準量 TAC 群 | | | | | 186 | 65.2 (27.0, 148.9) |

a) 日本人において移植時からランダム化時まで eGFR が増加した理由について、移植後からランダム化時までの期間に腎機能が回復又は不安定な患者が含まれていた可能性が一因と考えられた

表 24 H2307 試験及び H2304 試験における eGFR (MDRD4 式) の変化量 (mL/分/1.73m²)

| | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) | | | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) | |
|--------------------------------|--|----------------------|-----------------------------|---------------------|--|----------------------|
| | 全集団 | | (参考) ^{c)} 日本人集団 | | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (239 例) |
| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (142 例) | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) | | |
| ランダム化時からの 変化量 ^{a)} | -7.94±1.839 | -12.09±1.824 | -10.06±7.768 | -9.06±9.159 | -7.94±1.53 | -14.60±1.54 |
| 群間差 ^{b)} | 4.15 [-0.09, 8.40] | | -1.00 [-22.01, 20.02] | | 6.66 [1.90, 11.42] | |

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 群間差 [90%信頼区間]

c) 日本人集団の本剤+減量 TAC 群において移植後からランダム化時までの期間に腎機能が回復又は不安定な患者が含まれていた可能性があることから、eGFR 推移に及ぼす影響を考慮し、参考扱いとして記載した

7.R.3.3.1.3 尿蛋白への影響について

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) における蛋白尿関連の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) における移植後 12 カ月評価時の蛋白尿関連の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりもやや高い傾向であった。本剤+減量 TAC 群で蛋白尿関連の有害事象が認められた 10 例中 8 例は、ランダム化時の尿蛋白量が 0.5 g/日未満であったが、治験薬投与により尿蛋白量の増加が認められた。このうち 5 例 (うち 1 例は投与中止) は移植後 12 カ月評価時に 0.5 g/日未満に回復した。重篤な有害事象は本剤+減量 TAC 群の 1 例

（「蛋白尿」）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤＋減量 TAC 群で投与中止に至った有害事象は、「蛋白尿」3 例、「アルブミン尿」1 例であった。

海外第 III 相試験（H2304 試験）において、移植後 24 カ月評価時の蛋白尿関連の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりもやや高い傾向であった。本剤＋減量 TAC 群で蛋白尿関連の有害事象が認められた 9 例中 7 例は、ランダム化時の尿蛋白量が 0.5 g/日未満であったが、治験薬投与により尿蛋白量の増加が認められた。このうち 4 例は投与中止後に 0.5 g/日未満に回復した。本剤＋減量 TAC 群で重篤な有害事象と判断された 2 例は、副作用と判断された。本剤＋減量 TAC 群で投与中止に至った有害事象は、「蛋白尿」7 例、「蛋白尿、ネフローゼ症候群」1 例であった。

表 25 H2307 試験及び H2304 試験における蛋白尿関連の発現状況

| | 国際共同第 III 相試験（H2307 試験） （移植後 12 カ月評価時） | | | | 海外第 III 相試験（H2304 試験） （移植後 24 カ月評価時） | |
|--------------|---|----------------------|-----------------------|---------------------|---|----------------------|
| | 全集団 | | 日本人集団 | | 本剤＋減量 TAC 群 （245 例） | 標準量 TAC 群 （242 例） |
| | 本剤＋減量 TAC 群 （142 例） | 標準量 TAC 群 （141 例） | 本剤＋減量 TAC 群 （16 例） | 標準量 TAC 群 （12 例） | | |
| 有害事象 | 7.0 (10) | 0.7 (1) | 6.3 (1) | 0 (0) | 3.7 (9) | 0.8 (2) |
| 重篤な有害事象 | 0.7 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.8 (2) | 0 (0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 2.8 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3.3 (8) | 0.4 (1) |

発現割合%（例数）

以上、いずれの試験においても、蛋白尿関連の有害事象の発現割合は本剤＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりもやや高い傾向であった。蛋白尿関連の有害事象を発現した被験者の多くで治験薬投与が中止された。一方、ランダム化時の尿蛋白量が 0.5 g/日未満であった被験者においては、治験薬投与により尿蛋白量が一時的に増加したが、治験薬投与中止等により 0.5 g/日未満に回復する傾向が確認された。

また、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）における蛋白尿クレアチニン比は、表 26 のとおりであり、本剤＋減量 TAC 群では標準量 TAC 群に比べて高値で推移する傾向であったが、長期投与に伴い増加する傾向は認められなかった。

表 26 H2307 試験及び H2304 試験における尿蛋白クレアチニン比の推移 (mg/g)

| 移植後期間 | 投与群 | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) | | | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) | |
|--------|-------------|--|-----------------------|-------|------------------------|--|------------------------|
| | | 全集団 | | 日本人集団 | | 例数 | 中央値 (最小値, 最大値) |
| | | 例数 | 中央値 (最小値, 最大値) | 例数 | 中央値 (最小値, 最大値) | | |
| ランダム化時 | 本剤+減量 TAC 群 | 142 | 114.09 (0.0, 1,768.3) | 16 | 132.44 (0.0, 1,768.3) | 225 | 129.1(0.0, 3,375.1) |
| | 標準量 TAC 群 | 142 | 96.63 (0.0, 6,947.1) | 12 | 80.59 (46.8, 315.8) | 218 | 122.4 (30.9, 9,368.6) |
| 2 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 134 | 101.05 (0.0, 2,210.4) | 15 | 163.74 (0.0, 2,210.4) | 205 | 108.7 (0.0, 2,902.2) |
| | 標準量 TAC 群 | 132 | 79.53 (0.0, 4,420.9) | 12 | 73.54 (0.0, 408.1) | 210 | 108.3 (38.9, 10,370.2) |
| 3 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 136 | 111.22 (0.0, 5,425.6) | 14 | 123.91 (0.0, 5,338.4) | 209 | 102.5 (34.5, 5,236.8) |
| | 標準量 TAC 群 | 136 | 86.69 (0.0, 1,252.6) | 12 | 78.32 (0.0, 132.0) | 206 | 90.6 (38.9, 2,910.1) |
| 6 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 126 | 108.16 (0.0, 5,249.8) | 14 | 152.49 (50.5, 894.1) | 200 | 104.8 (32.7, 4,143.3) |
| | 標準量 TAC 群 | 134 | 62.71 (0.0, 1,305.5) | 12 | 74.37 (0.0, 126.3) | 209 | 88.4 (27.4, 1,492.2) |
| 9 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 126 | 111.26 (0.0, 5,351.6) | 14 | 136.78 (34.9, 1,725.2) | 198 | 105.2 (37.1, 4,674.6) |
| | 標準量 TAC 群 | 130 | 70.73 (0.0, 1,186.1) | 11 | 62.27 (0.0, 294.7) | 203 | 86.6 (23.0, 7,595.3) |
| 12 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 129 | 119.48 (0.0, 6,518.9) | 13 | 109.16 (64.3, 1,594.4) | 196 | 104.8 (30.1, 3,747.3) |
| | 標準量 TAC 群 | 131 | 78.94 (0.0, 506.9) | 12 | 94.45 (0.0, 221.0) | 189 | 91.9 (32.7, 1,947.5) |
| 18 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | | | | | 192 | 99.9 (29.2, 7,473.3) |
| | 標準量 TAC 群 | | | | | 173 | 84.9 (31.8, 1,824.6) |
| 24 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | | | | | 167 | 103.4 (34.5, 2,227.7) |
| | 標準量 TAC 群 | | | | | 161 | 80.4 (34.5, 2,584.8) |

機構は、上記の 7.R.3.3.1.1~7.R.3.3.1.3 を踏まえ、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、腎機能障害関連の有害事象の発現割合は、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりも特段高い傾向はないこと、腎機能の指標である eGFR は治療期間を通して本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群より高く推移したことを確認した。

ただし、蛋白尿関連の有害事象の発現割合が本剤+減量 TAC 群で高く、投与中止に至る症例も認められたことから、本剤投与後は尿検査 (尿蛋白等) を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。また、製造販売後調査等において、本剤投与時の腎機能障害関連の有害事象の発現状況について情報収集する必要がある。

7.R.3.3.1.4 浮腫について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) において、移植後 12 カ月評価時の浮腫関連 (末梢性浮腫を含む) の有害事象は、本剤+減量 TAC 群 10.6% (15/142 例)、標準量 TAC 群 5.7% (8/141 例) と、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりやや高い傾向であった。重篤な有害事象は標準量 TAC 群に 1 例 (「水分過負荷」) のみ発現し、本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はなかった。

日本人集団では、浮腫関連 (末梢性浮腫を含む) の有害事象は、本剤+減量 TAC 群の 4 例 (「末梢性浮腫」3 例、「全身性浮腫」1 例) に発現し、標準量 TAC 群では認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、移植後 24 カ月評価時の浮腫関連 (末梢性浮腫を含む) の有害事象は、本剤+減量 TAC 群で 22.4% (55/245 例)、標準量 TAC 群で 14.9% (36/242 例) と、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりもやや高い傾向であった。重篤な有害事象は本剤+減量 TAC 群で 1 例 (「水分過負荷」)、標準量 TAC 群で 2 例 (「水分過負荷」、「全身性浮腫」) であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤+減量 TAC 群で 2 例 (「末梢性浮腫」)

腫」)であった。

以上より、いずれの試験においても、浮腫関連(末梢性浮腫を含む)の有害事象の発現割合は本剤+減量 TAC 群で高かったものの、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。

機構は、国際共同第 III 相試験(H2307 試験)及び海外第 III 相試験(H2304 試験)において、浮腫の発現割合が本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりもやや高い傾向であったことを確認した。重篤な有害事象は少なく、臨床上大きな問題となる事象は認められていないが、日本人肝移植患者の検討例数が限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情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3.2 感染症について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験(H2307 試験)及び海外第 III 相試験(H2304 試験)における感染症に関連する有害事象の発現割合は表 27 のとおりであった。

国際共同第 III 相試験(H2307 試験)では、感染症関連の有害事象及び重篤な有害事象は本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりも高かった。死亡は本剤+減量 TAC 群で 3 例(「真菌性敗血症」、「敗血症性ショック」、「肺炎」各 1 例)、標準量 TAC 群で 1 例(「C 型肝炎・下気道感染」)に認められた。本剤+減量 TAC 群で認められた重篤な有害事象は、「C 型肝炎」4 例、「胃腸炎」、「上気道感染」、「肺炎」及び「蜂巣炎」各 2 例、「結核・気管支肺アスペルギルス症」、「肺炎・C 型肝炎」、「上気道感染・咽頭炎」、「肝膿瘍・敗血症性ショック」、「胃腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「サイトメガロウイルス(以下、「CMV」)血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「感染性下痢」、「術後創感染」、「真菌性敗血症」、「胆道感染」、「尿路性敗血症」及び「単径部膿瘍」各 1 例であった。本剤+減量 TAC 群で認められた重篤な有害事象のうち 7 例(「肺炎・C 型肝炎」、「上気道感染・咽頭炎」、「胃腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「C 型肝炎」、「単径部膿瘍」、「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「CMV 血症」)は副作用と判断され、「胃腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」の 1 例は投与中止に至った。日本人集団において、感染症関連の有害事象は、本剤+減量 TAC 群 81.3% (13/16 例)、標準量 TAC 群 58.3% (7/12 例)に発現した。本剤+減量 TAC 群で認められた重篤な有害事象は 5 例(「C 型肝炎」2 例、「結核・気管支肺アスペルギルス症」、「C 型肝炎・肺炎」、「単径部膿瘍」各 1 例)であった。このうち 3 例(「C 型肝炎・肺炎」、「C 型肝炎」、「単径部膿瘍」)は副作用とされた。投与中止に至った事象はなかった。

海外第 III 相試験(H2304 試験)における移植後 24 カ月評価時の感染症関連の有害事象は、本剤+減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりも高かった。

表 27 H2307 試験及び H2304 試験における感染症の発現状況

| | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) | | | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) | |
|--------------|--|----------------------|-----------------------|---------------------|--|----------------------|
| | 全集団 | | 日本人集団 | | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) |
| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) | | |
| 有害事象 | 50.7 (72) | 41.8 (59) | 81.3 (13) | 58.3 (7) | 55.5 (136) | 51.7 (125) |
| 重篤な有害事象 | 17.6 (25) | 10.6 (15) | 31.3 (5) | 16.7 (2) | 21.6 (53) | 12.8 (31) |
| 投与中止に至った有害事象 | 1.4 (2) | 0.7 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 5.7 (14) | 2.5 (6) |

発現割合% (例数)

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、SNOMED 分類に基づく病原菌別又は微生物別の感染症の発現割合は、表 28 のとおりであった。いずれの投与群でも細菌感染 (主に大腸菌、クロストリジウム・ディフィシレ)、ウイルス感染 (主に C 型肝炎ウイルス (以下、「HCV」)、CMV) が多かった。

表 28 H2307 試験及び H2304 試験における SNOMED 分類に基づく病原菌別又は微生物別の感染症の発現状況

| | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) | | | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) | |
|-----------------|--|----------------------|-----------------------|---------------------|--|----------------------|
| | 全集団 | | 日本人集団 | | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) |
| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) | | |
| 感染症全体 | 53.5 (76) | 44.0 (62) | 81.3 (13) | 83.3 (10) | 56.3 (138) | 51.7 (125) |
| 重篤な感染症 | 22.5 (32) | 13.5 (19) | 56.3 (9) | 33.3 (4) | 20.0 (49) | 11.2 (27) |
| 投与中止に至った感染症 | 2.1 (3) | 0.7 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 4.9 (21) | 2.5 (6) |
| 細菌 | 17.6 (25) | 13.5 (19) | 50.0 (8) | 50.0 (6) | 19.6 (48) | 13.2 (32) |
| 大腸菌 | 0.7 (1) | 2.1 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 6.9 (17) | 3.7 (9) |
| クロストリジウム・ディフィシレ | 2.1 (3) | 1.4 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0.8 (2) | 1.7 (4) |
| ウイルス | 16.9 (24) | 17.0 (24) | 37.5 (6) | 33.3 (4) | 18.4 (45) | 18.2 (44) |
| HCV | 4.9 (7) | 2.1 (3) | 25.0 (4) | 0 (0) | 10.6 (26) | 7.0 (17) |
| CMV | 2.1 (3) | 4.3 (6) | 12.5 (2) | 8.3 (1) | 4.1 (10) | 3.3 (8) |
| 真菌 | 7.7 (11) | 5.7 (8) | 25.0 (4) | 0 (0) | 3.3 (8) | 6.2 (15) |
| その他 | 2.1 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 13.9 (34) | 14.5 (35) |
| 不明 | 31.0 (44) | 22.7 (32) | 62.5 (10) | 41.7 (5) | 29.8 (73) | 25.6 (62) |

発現割合% (例数)

以上より、いずれの試験でも感染症関連の有害事象及び重篤な感染症の発現割合は本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群より高かったが、ほとんどの被験者は薬物治療により治験薬の投与継続が可能であった。

感染症は、移植後の免疫抑制療法によって発現リスクが高まる事象であり、致死的な転帰を招く恐れがある。本剤についても既知の副作用であり、添付文書の「使用上の注意 4. 重大な副作用」の項において注意喚起している。心移植、腎移植及び肝移植の国内外臨床試験成績に基づく感染症及び重篤な感染症の有害事象の発現頻度を比較すると、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤が投与されるのであれば、心移植及び腎移植患者と比較して肝移植患者でリスクが高まる傾向は認められず (心移植: 63.6~83.4%、28.3~46.4% (感染症、重篤な感染症、以下同順)、腎移植: 66.7~80.4%、27.2~43.6%、肝移植: 62.1%、26.4%)、肝移植患者に対し更なる注意喚起は必要ないと考えられる。

機構は、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）において、本剤＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりも感染症の発現割合が高い傾向にあることを確認した。感染症については、腎移植と心移植で既に添付文書で注意喚起されており、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤が投与される限り、現時点で、肝移植に関して新たに注意喚起する事項はないと考えるが、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3.3 間質性肺疾患について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験（H2307 試験）において、移植後 12 カ月評価時の間質性肺疾患関連の有害事象は、本剤＋減量 TAC 群の 1 例（「細気管支炎」）のみに発現した。非重篤で治験薬投与は継続され、治験薬との因果関係は否定された。日本人被験者には発現しなかった。

海外第 III 相試験（H2304 試験）における移植後 24 カ月評価時の間質性肺疾患関連の有害事象は、本剤＋減量 TAC 群 2 例（「細気管支炎・肺線維症」、「肺臓炎」）、標準量 TAC 群 2 例（「肺浸潤」、「間質性肺疾患」）、TAC 離脱群 1 例（「肺炎・呼吸不全」）に発現した。死亡例は TAC 離脱群の 1 例（「肺炎・呼吸不全」）で副作用と判断され、TAC 離脱後、本剤単独投与 60 日目（本剤血液中トラフ濃度：11 ng/mL）に死亡した。重篤な有害事象は、本剤＋減量 TAC 群の 1 例「細気管支炎・肺線維症」と標準量 TAC 群の 1 例「間質性肺疾患」で、本剤＋減量 TAC 群の「細気管支炎・肺線維症」は副作用と判断されたが、治験薬投与は継続された。

機構は、肝移植患者を対象とした臨床試験において、本剤投与時の間質性肺疾患関連の有害事象の発現は少数であったことを確認した。TAC 離脱群において本剤単独投与期間に外国人被験者で因果関係が否定されない死亡例が確認されていることを踏まえると、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤が投与される限り、現時点で、既承認効能・効果と比べ、肝移植において安全性プロファイルで大きく異なる傾向は認められていないと考えるが、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3.4 悪性腫瘍について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）における悪性腫瘍の有害事象の発現割合は表 29 のとおりであった。

国際共同第 III 相試験（H2307 試験）では、悪性腫瘍の有害事象の発現割合は、本剤＋減量 TAC 群では標準量 TAC 群よりも低かった。本剤＋減量 TAC 群ではいずれの事象も投与開始後約半年以降に発現した。本剤＋減量 TAC 群における重篤な有害事象は、「肝血管肉腫」、「肺の悪性新生物」、「下咽頭扁平上皮癌」、「結腸腺癌」（各 1 例）で、このうち「肝血管肉腫」と「結腸腺癌」は副作用と判断された。「肝血管肉腫」は日本人被験者であり、投与後 239 日目に発現し、肝移植の約 1 カ月前に発現した肝血管肉腫の再発であり、投与中止に至った。「結腸腺癌」は投与後 258 日目に発現し、治験薬投与は継続された。投与中止に至った有害事象は、本剤＋標準量 TAC 群 2 例（「肝血管肉腫」、「肺の悪性新生物」各 1 例）であった。移植後リンパ増殖性障害（以下、「PTLD」）の発現はなかった。

海外第 III 相試験 (H2304 試験) では、重篤な有害事象は本剤+減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。本剤+減量 TAC 群で認められた重篤な有害事象は、「肝の悪性新生物」3 例、「リンパ腫」、「前立腺癌」、「PTLD」各 2 例、「骨転移」、「扁平上皮癌」、「脊椎転移」、「副腎転移」各 1 例であり、「肝の悪性新生物」、「PTLD」各 2 例、「リンパ腫」、「前立腺癌」、「扁平上皮癌」は副作用と判断された。PTLD について、移植後 24 カ月までに本剤+減量 TAC 群で 2 例に発現した。1 例（「EBV 関連リンパ増殖性障害」）は、EBV 陽性のドナーから移植を受けた被験者であった。重篤であり、副作用と判断され、治験薬投与が中止された後、C 型肝炎再活性化により死亡した。もう 1 例（「PTLD」）は、重篤な有害事象（「癒痕ヘルニア」）により治験薬が投与中止され、重篤であり、副作用と判断された。

表 29 H2307 試験及び H2304 試験における悪性腫瘍の有害事象の発現状況

| | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) | | | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) | |
|--------------|--|----------------------|-----------------------|---------------------|--|----------------------|
| | 全集団 | | 日本人集団 | | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) |
| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) | | |
| 有害事象 | 3.5 (5) | 5.7 (8) | 6.3 (1) | 0 (0) | 7.8 (19) | 7.0 (17) |
| 重篤な有害事象 | 2.8 (4) | 3.5 (5) | 6.3 (1) | 0 (0) | 4.9 (12) | 5.4 (13) |
| 投与中止に至った有害事象 | 1.4 (2) | 2.1 (3) | 6.3 (1) | 0 (0) | 1.2 (3) | 2.9 (7) |

発現割合% (例数)

本剤の 2 年を超える長期的投与時の悪性腫瘍の発現状況について、海外第 III 相試験 (H2304 試験) の継続投与試験である 2304E1 試験に移行した被験者における移植後 24 カ月から 36 カ月までの「悪性腫瘍」の有害事象の発現割合は、本剤+減量 TAC 群で 2.8% (3/106 例、「肺の悪性新生物・肺扁平上皮癌」、「肝細胞癌」、「肺の悪性新生物」)、標準量 TAC 群で 4.8% (6/125 例、「基底細胞癌・皮膚有棘細胞癌・扁平上皮癌」2 例、「基底細胞癌」、「血管肉腫」、「肝細胞癌」、「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」各 1 例) であった。本剤+減量 TAC 群の 3 例はいずれも重篤な有害事象とされたが、治験薬との関連は否定された。

以上、移植後 12 カ月、24 カ月、36 カ月の「悪性腫瘍」の発現割合は、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群より高くなることはなく、ほとんどの被験者で治験薬の投与継続が可能であった。PTLD の発現は 2 例であった。

機構は、国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) 及び H2304E1 試験において、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群より悪性腫瘍の発現割合が高い傾向は認められていないことを確認した。悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後調査等において引き続き情報収集することが必要と考える。

7.R.3.3.5 血栓塞栓症及び移植肝血栓症について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) における血栓症、血栓塞栓症に関連する有害事象 (塞栓および血栓 (SMQ) に該当する事象) の発現割合は表 30 のとおりであった。

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) では、血栓症、血栓塞栓症に関連する有害事象は本剤+減量 TAC

群 3.5% (5/142 例)、標準量 TAC 群 5.0% (7/141 例) に認められた。重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群 2 例（「肝動脈血栓症」、「血栓性微小血管症」）、標準量 TAC 群 2 例（「肺塞栓症及び大静脈血栓症」、「肺梗塞」）であり、本剤+減量 TAC 群で認められた 2 例は副作用と判定され、「血栓性微小血管症」は投与中断により回復した。投与中止に至った有害事象は、重篤な副作用と判定された本剤+減量 TAC 群の 1 例（「肝動脈血栓症」）であり、当該症例は治験薬投与が中止された後、患者の同意撤回のため治験が中止された。治験中止時点で未回復であった。「静脈の塞栓および血栓」に関連する有害事象の発現割合は、本剤+減量 TAC 群 2 例、標準量 TAC 群 6 例であった。「動脈の塞栓および血栓」に関連する有害事象は、本剤+減量 TAC 群の 2 例に認められた。

日本人集団では、血栓症、血栓塞栓症に関連する有害事象は本剤+減量 TAC 群で 25.0% (4/16 例：「門脈血栓症」2 例、「肝動脈血栓症」1 例、「血栓性微小血管症」1 例)、標準量 TAC 群で 8.3% (1/12 例：「深部静脈血栓症」) に認められた。このうち重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群の 2 例（「肝動脈血栓症」、「血栓性微小血管症」）であり、副作用と判定された。転帰は上述のとおりである。

海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、血栓症、血栓塞栓症に関連する有害事象は本剤+減量 TAC 群 7.3% (18/245 例)、標準量 TAC 群 5.8% (14/242 例) に認められた。「静脈の塞栓および血栓」に関連する重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群では 5 例（「深部静脈血栓症」2 例、「肺塞栓症」2 例、「腸間膜静脈血栓症」1 例）、標準量 TAC 群では 3 例（「門脈血栓症」2 例、「肝静脈閉塞」1 例）であった。本剤+減量 TAC 群の重篤な有害事象のうち、「深部静脈血栓症」、「肺塞栓症」、「腸間膜静脈血栓症」（各 1 例）は副作用と判断され、「肺塞栓症」、「腸間膜静脈血栓症」（各 1 例）は治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止に至った「静脈の塞栓および血栓」は本剤+減量 TAC 群で 3 例（「腸間膜静脈血栓症」2 例、「肺塞栓症」1 例）、標準量 TAC 群で 1 例（「門脈血栓症」）であった。「動脈の塞栓および血栓」に関連する重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群では 3 例（「肝動脈血栓症」、「急性心筋梗塞」、「一過性脳虚血発作」各 1 例）、標準量 TAC 群では 3 例（「急性心筋梗塞」2 例、「虚血性脳卒中」1 例）であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

表 30 H2307 試験及び H2304 試験における血栓症及び血栓塞栓症の発現状況

| | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) (移植後 12 カ月評価時) | | | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) (移植後 24 カ月評価時) | |
|-------------------|--|----------------------|-----------------------|---------------------|--|----------------------|
| | 全集団 | | 日本人集団 | | 本剤+減量 TAC 群 (245 例) | 標準量 TAC 群 (242 例) |
| | 本剤+減量 TAC 群 (142 例) | 標準量 TAC 群 (141 例) | 本剤+減量 TAC 群 (16 例) | 標準量 TAC 群 (12 例) | | |
| 有害事象 | 3.5 (5) | 5.0 (7) | 25.0 (4) | 8.3 (1) | 7.3 (18) | 5.8 (14) |
| 重篤な有害事象 | 1.4 (2) | 1.4 (2) | 12.5 (2) | 0 (0) | 4.5 (11) | 2.9 (7) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0.7 (1) | 0 (0) | 6.3 (1) | 0 (0) | 1.2 (3) | 0.4 (1) |
| 静脈の塞栓および血栓 | | | | | | |
| 有害事象 | 1.4 (2) | 4.3 (6) | 12.5 (2) | 8.3 (1) | 4.9 (12) | 2.5 (6) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0) | 1.4 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 2.0 (5) | 1.2 (3) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1.2 (3) | 0.4 (1) |
| 動脈の塞栓および血栓 | | | | | | |
| 有害事象 | 1.4 (2) | 0 (0) | 12.5 (2) | 0 (0) | 1.2 (3) | 2.5 (6) |
| 重篤な有害事象 | 1.4 (2) | 0 (0) | 12.5 (2) | 0 (0) | 1.2 (3) | 1.2 (3) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0.7 (1) | 0 (0) | 6.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

発現割合% (例数)

以上、国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、血栓症、

血栓塞栓症関連の有害事象の発現割合は本剤＋減量TAC群で標準量TAC群より高い傾向は認められず、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。海外第III相試験（H2304試験）では静脈に関連した血栓症、血栓塞栓症の発現割合が標準量TAC群と比べて本剤投与群で高かったが、重篤な有害事象の大部分が投与中止又は入院加療により消失した。また、「移植肝血栓症」に該当する事象の発現は少なく、移植後からランダム化までの導入期に比較して、本剤投与後に発現が顕著に増加することはなかった。

機構は、国際共同第III相試験（H2307試験）及び海外第III相試験（H2304試験）において、血栓症、血栓塞栓症関連の有害事象の発現割合が本剤＋減量TAC群で標準量TAC群より高い傾向は認められていないことを確認した。しかしながら、国際共同第III相試験（H2307試験）の日本人集団において本剤＋減量TAC群で発現が多く、重篤な事象が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情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3.6 脂質代謝異常について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第III相試験（H2307試験）における移植後12カ月評価時の脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、本剤＋減量TAC群37.3%（53/142例）、標準量TAC群9.9%（14/141例）と、本剤＋減量TAC群で標準量TAC群より高かった。重篤な有害事象は本剤＋減量TAC群の1例（「高トリグリセリド血症」）のみに認められ、副作用と判断され、投与中止により回復した。投与中止に至った有害事象は、本剤＋減量TAC群の2例（「高トリグリセリド血症」、「高コレステロール血症」）であった。

日本人集団において「脂質代謝異常」の有害事象は、本剤＋減量TAC群にのみ9例（「高脂血症」6例、「高コレステロール血症」、「脂質増加」、「高トリグリセリド血症」各1例）に認められ、「高脂血症」1例を除き、いずれも副作用と判断された。いずれの事象も非重篤で、投与が継続された。

脂質降下薬が投与された被験者における、総コレステロール及びトリグリセリドの推移は表31のとおりであった。本剤＋減量TAC群において、脂質降下薬投与前の総コレステロールが高値（240mg/dL以上）であった被験者は38例中8例であり、このうち、移植後12カ月評価時に240mg/dL未満に改善した被験者は4例であった。

表31 国際共同第III相試験（H2307試験）における脂質降下薬投与による脂質関連臨床検査値の推移（mg/dL）

| | | 全集団 | | 日本人集団 | |
|----------|------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | | 本剤＋減量TAC群 (38例) | 標準量TAC群 (3例) | 本剤＋減量TAC群 (5例) | 標準量TAC群 (0例) |
| 総コレステロール | 脂質降下薬投与前 | 221.9±53.5 | 166.5±17.5 | 253.0±83.6 | — |
| | 移植後12カ月評価時 | 203.3±52.5 | 101.6±12.0 | 237.8±65.4 | — |
| | 変化量 | -18.6±44.6 | -65.0±28.4 | -15.2±41.7 | — |
| トリグリセリド | 脂質降下薬投与前 | 212.9±141.0 | 191.6±97.0 | 230.6±185.2 | — |
| | 移植後12カ月評価時 | 195.7±176.8 | 93.3±38.2 | 220.5±137.4 | — |
| | 変化量 | -17.2±163.7 | -98.3±58.9 | -10.1±95.9 | — |

平均値±標準偏差

海外第III相試験（H2304試験）における移植後24カ月評価時の「脂質代謝異常」の有害事象の発現割合は、本剤＋減量TAC群で26.9%（66/245例）、標準量TAC群で11.6%（28/241例）と、本剤＋減量TAC群で標準量TAC群より高い傾向であった。重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は本剤＋減量TAC群の1例（「高トリグリセリド血症」）で、投与中止後も継続しており、治験薬

との因果関係は否定された。

脂質降下薬が投与され、かつ総コレステロールが評価された被験者における、総コレステロール及びトリグリセリドの推移は表 32 のとおりであった。脂質降下薬投与直近の総コレステロール値が高値（240 mg/dL 以上）であった被験者は、本剤+減量 TAC 群 29 例中 19 例、標準量 TAC 群 11 例中 2 例であった。本剤+減量 TAC 群の 19 例のうち 13 例では脂質降下薬投与により移植後 12 カ月の最大値が 240 mg/dL 未満に改善した。

表 32 海外第 III 相試験（H2304 試験）における脂質降下薬投与による脂質関連臨床検査値の推移（mg/dL）

| | | 本剤+減量 TAC 群 (10 例) | 標準量 TAC 群 (11 例) |
|----------|--------------|-----------------------|---------------------|
| 総コレステロール | 脂質降下薬投与前 | 256.4±53.3 | 204.6±56.6 |
| | 移植後 12 カ月評価時 | 221.6±46.2 | 173.3±49.9 |
| | 変化量 | -34.8±64.0 | -31.3±21.8 |
| トリグリセリド | 脂質降下薬投与前 | 196.1±117.7 | 165.9±52.0 |
| | 移植後 12 カ月評価時 | 212.6±96.6 | 172.3±86.1 |
| | 変化量 | 16.5±109.8 | 6.4±81.3 |

平均値±標準偏差

以上より、いずれの試験でも、本剤+減量 TAC 群での脂質代謝異常の発現割合は標準量 TAC 群と比べて高かったものの、重篤な有害事象は少なく、総コレステロールの高値は半数以上の被験者で脂質降下薬の投与により改善しており、ほとんどの被験者で治験薬の投与継続が可能であった。

機構は、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）において、脂質代謝異常の発現割合が本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群より高い傾向であったことを確認した。既承認の腎移植患者に対する国内臨床試験（A1202 試験）における脂質代謝異常関連の有害事象の発現率は本剤群で 63.9%（39/61 例）と高く、本剤投与によりコレステロールが上昇することが認められていたことから（「サーティカン錠 0.25 mg 他 審査報告書」〈平成 23 年 11 月 22 日〉参照）、肝移植患者において特有の事象ではなく、発現割合も特段高い傾向ではないと考える。したがって、既承認の心移植及び腎移植と同様に、肝移植においても脂質代謝異常関連の有害事象が発現した場合には必要に応じて脂質降下薬を投与する等の対応を行う旨を注意喚起するとともに、脂質代謝異常の発現状況について製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3.7 血球減少

申請者は、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）における血球減少に関連した有害事象「血小板減少」、「白血球減少」及び「貧血」について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（H2307 試験）では、「血小板減少」、「白血球減少」及び「貧血」の発現割合は、本剤+減量 TAC 群でそれぞれ 8.5%（12/142 例）、14.1%（20/142 例）及び 9.9%（14/142 例）、標準量 TAC 群でそれぞれ 2.1%（3/141 例）、7.1%（10/141 例）及び 9.2%（13/141 例）であり、「血小板減少」と「白血球減少」については本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりやや高い傾向であったが、「貧血」は同程度であった。重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群のみに 4 例（「血小板減少症」1 例、「白血球減少症」1 例、「貧血」2 例）に発現し、いずれも副作用とされた。投与中止に至った事象は 1 例（「貧血」）に認められた。

日本人集団において、血球減少関連の有害事象は、本剤+減量 TAC 群 4 例（「貧血」3 例、「血小板減少症」1 例）、標準量 TAC 群で 1 例（「好中球減少症」）であった。重篤な有害事象、投与中止に至

った有害事象の発現はなかった。

海外第 III 相試験 (H2304 試験) では、「血小板減少」、「白血球減少」及び「貧血」の発現割合は、本剤+減量 TAC 群でそれぞれ 8.2% (20/245 例)、15.5% (38/245 例) 及び 9.8% (24/245 例)、標準量 TAC 群でそれぞれ 2.9% (7/242 例)、7.9% (19/242 例) 及び 9.9% (24/242 例) であり、「血小板減少」と「白血球減少」については本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりやや高い傾向であったが、「貧血」は同程度であった。本剤+減量 TAC 群で認められた重篤な有害事象は、「血小板減少症」3 例、「好中球減少症」2 例、「好中球減少性敗血症」1 例、「貧血」が 4 例であり、「血小板減少症」3 例、「好中球減少症」2 例及び「貧血」の 2 例は副作用とされた。投与中止に至った事象は、本剤+減量 TAC 群で「血小板減少症」2 例、「白血球減少症」2 例、「好中球減少症」1 例、「貧血」1 例、標準量 TAC 群で「好中球減少症」1 例であった。

以上、血球減少関連の有害事象のうち、「血小板減少」及び「白血球減少」の発現割合はいずれの試験でも標準量 TAC 群と比較し本剤+減量 TAC 群で高かったが、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。「貧血」の発現割合は両投与群で同程度であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は少なかった。

機構は、国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、「血小板減少」及び「白血球減少」の発現割合が本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりやや高い傾向であったことを確認した。重篤な有害事象は少なく、臨床上大きな問題となる事象は認められていないと考えるが、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3.8 創傷治癒関連合併症

国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) の全集団において、移植後 12 カ月評価時のヘルニアを含む創傷治癒関連合併症の有害事象の発現割合は、本剤+減量 TAC 群で 23.2% (33/142 例)、標準量 TAC 群で 17.7% (25/141 例) であり、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりやや高い傾向であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤+減量 TAC 群で 9.9% (14/142 例)、標準量 TAC 群で 7.8% (11/141 例) であった。本剤+減量 TAC 群で認められた重篤な有害事象は、「癒痕ヘルニア」2 例、「肝移植拒絶反応」2 例、「創離開」・「癒痕ヘルニア」、「吻合部狭窄」、「処置後出血」、「術後創感染」、「処置による疼痛」、「移植拒絶反応」、「胆汁性膿疱」、「処置後胆汁漏出」、「多発性外傷」、「胸水」各 1 例であり、このうち 2 例（「処置後胆汁漏出」、「肝移植拒絶反応」）は重篤な副作用と判断され、「処置後胆汁漏出」の 1 例は治験薬投与が中止された。

日本人集団において創傷治癒関連合併症の有害事象を発現した被験者は、本剤+減量 TAC 群で 5 例、標準量 TAC 群で 2 例であった。重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群では 1 例（「癒痕ヘルニア」）、標準量 TAC 群では 2 例（「処置後炎症」、「胆管吻合合併症」）であった。本剤+減量 TAC 群で認められた「癒痕ヘルニア」は治験薬投与が一時中断され、本事象は最終評価時も継続していた。治験薬との関連は否定された。

海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、移植後 24 カ月評価時のヘルニアを含む創傷治癒関連合併症の有害事象の発現割合は、本剤+減量 TAC 群で 22.9% (56/245 例)、標準量 TAC 群で 16.5% (40/242 例) と、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりやや高い傾向であった。重篤な有害事象は、本剤+減量 TAC 群で 8.2% (20/245 例)、標準量 TAC 群で 5.4% (13/242 例) と同程度であった。本剤+減量 TAC

群で認められた重篤な有害事象は、「癒痕ヘルニア」9例、「腹部ヘルニア」5例、「創傷感染」2例、「内臓ヘルニア」2例、「創部膿瘍」、「腹部創離開」、「治癒不良」、「術後ヘルニア」各1例であり、いずれも治験薬投与が継続され、「創部膿瘍」を除き入院加療により消失した。2例（「腹部ヘルニア」、「腹部創離開」各1例）以外は治験薬との関連が否定された。投与中止に至った被験者は、本剤＋減量TAC群で4例（「切開部位蜂巣炎」、「創合併症」、「治癒不良」、「癒痕ヘルニア」）であり、「癒痕ヘルニア」を除き投与中止後も継続していた。標準量TAC群では1例（「術後創感染」）であった。

以上より、ヘルニアを含む創傷治癒関連合併症の発現割合は、本剤＋減量TAC群で標準量TAC群よりやや高い傾向であったが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は少なく、また、重篤な有害事象のほとんどが治療により消失した。

機構は、国際共同第III相試験（H2307試験）及び海外第III相試験（H2304試験）において、ヘルニアを含む「創傷治癒関連合併症」の発現割合が本剤＋減量TAC群で標準量TAC群よりやや高い傾向であったことを確認した。重篤な有害事象は少なく、臨床上大きな問題となる事象は認められていないと考えるが、日本人肝移植患者の検討例数が限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情報収集する必要があると考える。

7.R.3.4 市販後安全性情報について

申請者は、現時点での国内外における本剤の市販後の安全性情報について、以下のように説明した。

本邦では、本剤の製造販売後における特定使用成績調査（心移植における拒絶反応の抑制：実施期間2007年3月～2017年1月、安全性解析対象症例177例、腎移植における拒絶反応の抑制：実施期間2012年2月～2015年9月、安全性解析対象症例315例、腎維持期患者を対象とした腎移植における拒絶反応の抑制：実施期間2014年9月～2017年12月、安全性解析対象症例88例）及び市販後臨床試験²³⁾（腎移植における拒絶反応の抑制：実施期間2014年2月～2018年1月）において、現時点で安全性に関する新たな知見は確認されなかった。

2003年7月8日から2016年7月31日までに収集されたPSUR報告において、本剤の累積の使用経験は379,651患者・年と推定される。安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で、販売承認の取下げ又は中止、販売承認更新の不可、販売の制限、臨床試験の中止、用法・用量の変更、対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

機構は、現時点までに得られている国内外の市販後安全性情報において、特段問題は認められていないことを確認した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、新規生体肝移植患者を対象とした国際共同第III相試験（H2307試験）及び新規脳死肝移植患者を対象とした海外第III相試験（H2304試験）において、本剤投与時における拒絶反応の抑制に関する有効性は示され（7.R.2）、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで

²³⁾ 移植腎機能と拒絶反応を組み合わせた新たな評価項目を用いて、低用量CNIと本剤を併用した群とミコフェノール酸 モフェチル製剤と標準量CNIを併用した群の有効性（全般的な移植腎の予後の改善）を比較することを目的として実施されている

本剤が投与される場合には、安全性についても許容可能と考えられることから（7.R.3）、効能・効果を「肝移植における拒絶反応の抑制」とすることは差し支えないと考える。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量に関連して、以下の 7.R.5.1～7.R.5.3 について検討したが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.1 本剤の投与開始時期について

申請者は、肝移植における拒絶反応の抑制に対する本剤の投与開始時期について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）において、本剤の投与開始時期を移植後 30 日（±5 日）とした理由は、本剤の類薬であるシロリムスの新規脳死肝移植患者を対象とした海外臨床試験成績に基づいている。シロリムスと TAC 併用群における肝動脈血栓症の発現割合は対照群に比べて高く、発現時期はほとんどが移植後 30 日以内であり、その多くは移植肝の廃絶又は死亡に至った（RAPAMUNE (sirolimus) ORAL SOLUTION AND TABLETS 米国添付文書）。国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）において、ランダム化後に本剤+減量 TAC 群で肝動脈血栓症が認められたのは各 1 例のみであった。この結果から、移植後 30 日（±5 日）の導入期を設定することで肝動脈血栓症の発現リスクを低下できることが示唆された。

また、成人生体肝移植患者では移植 1 カ月後に肝容積が移植前の状態に回復したという報告（Liver Transpl 14: 1718-1724, 2008）があり、移植後 30 日（±5 日）から本剤投与を開始することで本剤による肝再生の抑制を軽減できると考えた。

さらに、肝移植では切開創が広く、本剤による創傷治癒関連合併症の発現リスクが問題となる可能性があるが、移植後 30 日（±5 日）から投与開始とすることで、リスクの低減が期待された。なお、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）いずれにおいても、移植後約 30 日（±5 日）からの本剤投与開始後に創傷治癒関連合併症の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、本剤投与開始後のリスク低減の観点から、肝移植における本剤の用法として、通常、投与開始は移植後 4 週以降とすることは妥当と考える。

機構は、肝移植については、通常、本剤の投与開始は移植後 4 週以降とすることが適切と考える。

7.R.5.2 TAC 併用時の本剤の開始用量及び本剤の目標血液中トラフ濃度について

申請者は、肝移植における TAC 併用時の本剤の開始用量及び本剤の目標血液中トラフ濃度について、以下のように説明した。

国内外の肝移植では、CNI は主に TAC が用いられている（Am J Transplant 17 suppl 1: 174-251, 2017、移植 48: 362-368, 2013 等）。肝移植患者を対象とした国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）では、併用する CNI を TAC とし、本剤と減量した TAC の併用投与による有効性及び安全性を標準量の TAC 投与と比較することとした。本剤は CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 阻害作用を有する CNI との併用により本剤の曝露量が上昇するが、TAC の CYP3A4 阻害作用

はシクロスポリン（以下、「CsA」）より弱いため、TAC 併用時の本剤の曝露量の増加は CsA 併用時よりも小さいと推測された。したがって、CsA との併用で臨床試験が実施された「心移植及び腎移植における拒絶反応の抑制」での本剤の開始用量 1.5 mg/日（0.75 mg を 1 日 2 回）を参考に、TAC を併用する国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）では、本剤の開始用量を 2 mg/日（1 mg を 1 日 2 回）とした。

本剤の目標血液中トラフ濃度は、心移植及び腎移植患者を対象とした薬物動態試験及び臨床試験の結果（「サーティカン錠 0.25 mg 他 審査報告書」〈平成 18 年 11 月 21 日及び平成 23 年 11 月 22 日〉参照）を参考とし、肝移植患者を対象とした国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）においても本剤の目標血液中トラフ濃度は 3～8 ng/mL とした。

以上を踏まえて本剤の用法・用量を設定した国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）において、本剤＋減量 TAC 群の有効性が標準量 TAC 群に対し非劣性であることが示され、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで本剤が投与される限り安全性については許容可能と考えられた。

また、本剤の平均血液中トラフ濃度と有効性との関係は表 33 のとおりであった。いずれの試験においても、本剤＋減量 TAC 群で目標血液中トラフ濃度の範囲（3～8 ng/mL）にあった被験者における効果不十分（tBPAR、移植肝廃絶又は死亡）の発現率は、標準量 TAC 群と比べ低い傾向が認められた。

表 33 H2307 試験及び H2304 試験における本剤の平均血液中トラフ濃度と効果不十分の発現率

| | | 国際共同第 III 相試験（H2307 試験） ^{a)} | | | | 海外第 III 相試験（H2304 試験） ^{b)} | | | |
|-----------------|-----------|---------------------------------------|----------------|--------------|----------------|-------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | | 効果不十分 | tBPAR | 移植肝廃絶 | 死亡 | 効果不十分 | tBPAR | 移植肝廃絶 | 死亡 |
| 本剤＋減量 TAC 群（全体） | | 4.9 (7/142) | 2.1 (3/142) | 0 (0/142) | 2.8 (4/142) | 8.9 (21/237) | 4.2 (10/237) | 3.8 (9/237) | 4.2 (10/237) |
| 本剤の平均血液中トラフ濃度 | <3 ng/mL | 6.7 (1/15) | 0 (0/15) | 0 (0/15) | 6.7 (1/15) | 21.4 (3/14) | 14.3 (2/14) | 15.4 (2/13) | 7.7 (1/13) |
| | 3～8 ng/mL | 3.4 (4/117) | 2.6 (3/117) | 0 (0/117) | 0.9 (1/117) | 7.3 (15/206) | 2.9 (6/206) | 2.9 (6/208) | 4.3 (9/208) |
| | >8 ng/mL | 11.1 (1/9) | 0 (0/9) | 0 (0/9) | 11.1 (1/9) | 17.6 (3/17) | 11.8 (2/17) | 6.3 (1/16) | 0 (0/16) |
| | 標準量 TAC 群 | 5.6 (8/142) | 3.5 (5/142) | 0 (0/142) | 2.1 (3/142) | 11.9 (29/243) | 7.4 (18/243) | 2.9 (7/243) | 4.1 (10/243) |

割合%（発現例数/当該区分の例数）

a) ランダム化した時点から移植後 12 カ月までの発現率

b) ランダム化した時点から移植後 24 カ月までの発現率

以上の検討より、本邦における肝移植患者における本剤の開始用量を 2 mg/日（1 mg を 1 日 2 回）とし、本剤の目標血液中トラフ濃度として 3～8 ng/mL に維持するよう投与量調節することが適切と考える。

7.R.5.3 CsA 併用時の本剤の開始用量及び本剤の目標血液中トラフ濃度について

申請者は CsA 併用時の本剤の開始用量及び本剤の目標血液中トラフ濃度について、以下のように説明した。

外国人新規肝移植患者 120 例（各群 30 例）を対象に CsA 併用下で本剤を投与した海外臨床試験（B158 試験）が実施されている。海外臨床試験（B158 試験）における本剤の用法・用量は、移植後 24 時間以内に投与を開始することとされ、1、2 又は 4 mg/日（0.5、1 又は 2 mg を 1 日 2 回）を固定用量として 12 カ月間経口投与することとされた。本剤の投与開始とともに CsA も投与が開始され、CsA の用量は、

開始用量を 5～10 mg/kg とし、以降は血液中トラフ濃度を測定し、投与開始後 4 週間まで：150～450 ng/mL、投与開始後 2～6 カ月：100～300 ng/mL、投与開始後 7～12 カ月：75～300 ng/mL を維持するように用量調節された。

本剤 2 mg/日群における本剤の血液中トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、投与開始 1 週後は 4.8±3.4 ng/mL であり、1 例（16.5 ng/mL）を除き 8 ng/mL 以下であった。最高用量である本剤 4 mg/日群における本剤の血液中トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、投与開始 1 週後は 9.1±6.4 ng/mL であり、その後も投与 3 カ月後までの平均血液中トラフ濃度は 8.1～9.7 ng/mL で推移していたが、投与 12 カ月後の安全性及び忍容性が確認されている。有効性について、主要評価項目とされた複合評価項目（BPAR、移植肝廃絶、死亡又は追跡調査不能）の発現率は、対照群である標準量 CsA 群で 50.0%（15/30 例）、本剤+減量 CsA 群では本剤の平均血液中トラフ濃度別（< 3 ng/mL、3～8 ng/mL 及び> 8 ng/mL）にそれぞれ 62.5%（10/16 例）、26.5%（9/34 例）及び 9.1%（1/11 例）であり、本剤の平均血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上で有効性が認められた。また、本剤の平均血液中トラフ濃度と有効性及び有害事象の発現割合の間に正の相関が認められており、CNI の違いによらず本剤の血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL に維持するよう投与量調節することが重要であると考えられた。

なお、心移植患者及び腎移植患者を対象とした臨床試験では CsA が併用されており、本剤の血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL に維持するよう投与量調節することで、有効性及び安全性が確認されている（「サーティカン錠 0.25 mg 他 審査報告書」〈平成 18 年 11 月 21 日及び平成 23 年 11 月 22 日〉参照）。心移植患者及び腎移植患者を対象とした製造販売後調査では、本剤と CsA 又は TAC との併用が確認されており、現時点までに得られている市販後安全性情報において、特段問題は認められていない（7.R.3.4）。

以上より、本剤 2 mg/日（1 mg を 1 日 2 回）を開始用量として CsA と併用投与する場合においても、投与初期に本剤の血液中濃度が TAC 併用時と比較して著しく高くなる可能性は低く、また、投与初期から本剤の血液中トラフ濃度をモニタリングし、3～8 ng/mL に維持するよう投与量調節することで、TAC 併用時と同様に有効性及び安全性が得られると考える。

機構は、7.R.5.2 及び 7.R.5.3 を踏まえ、以下のように考える。

肝移植患者を対象とした本剤の用法・用量について、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）と同様の用法・用量を設定することは可能と考える。また、海外臨床試験（B158 試験）成績等を踏まえると、併用する CNI を CsA にした場合においても、本剤の目標血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL に維持するよう投与量調節することで、TAC 併用時と同様の有効性及び安全性となることが想定されることから、併用する CNI の違いにより本剤の用法・用量を変更する必要はないと考える。

7.R.6 本剤と併用する CNI について

申請者は、肝移植患者において本剤と併用する CNI（TAC 及び CsA）の血液中トラフ濃度について、以下のように説明した。

肝移植患者を対象とした国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）において、各群の TAC の血液中トラフ濃度の推移は表 34 のとおりであった。

国際共同第 III 相試験（H2307 試験）では治療期を通して本剤+減量 TAC 群における TAC の血液中トラフ濃度は概ね目標範囲（3～5 ng/mL）で推移した。海外第 III 相試験（H2304 試験）では、移植後 2 カ月（本剤投与開始後 1 カ月）までの本剤+減量 TAC 群における TAC の血液中トラフ濃度が事前に設定

された目標血液中トラフ濃度より高く推移する傾向が認められたが、移植後3カ月以降には概ね目標血液中トラフ濃度（3～5 ng/mL）で推移した。

表 34 H2307 試験及び H2304 試験における治療期の TAC の血液中トラフ濃度

| 移植後期間 | 投与群 | TAC の 目標血液中 トラフ濃度 (ng/mL) | 国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) | | 海外第 III 相試験 (H2304 試験) | |
|-------------------------------|-------------|------------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| | | | 例数 | 中央値 (最小値, 最大値) | 例数 | 中央値 (最小値, 最大値) |
| (参考) 導入期 4 週 ^{a)} | 本剤+減量 TAC 群 | | 142 | 8.20 (1.3, 30.0) | 205 | 9.6(1.5, 38.6) |
| | 標準量 TAC 群 | | 139 | 8.70 (3.0, 19.0) | 211 | 9.7(3.5, 22.7) |
| 5 週 ^{b)} | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | 125 | 6.30 (1.0, 21.3) | 184 | 8.2(1.7, 26.5) |
| | 標準量 TAC 群 | 8～12 | — | — | 177 | 9.0(3.5, 18.5) |
| 6 週 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | 132 | 5.05 (1.5, 18.7) | 204 | 7.0(2.3, 24.7) |
| | 標準量 TAC 群 | 8～12 | 133 | 8.00 (2.5, 27.6) | 207 | 9.0(2.3, 23.4) |
| 2 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | 131 | 4.80 (1.9, 13.0) | 186 | 5.7(2.0, 28.0) |
| | 標準量 TAC 群 | 8～12 | 130 | 7.90 (2.0, 18.7) | 201 | 9.3(1.6, 25.1) |
| 3 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | 133 | 5.20 (1.3, 11.3) | 186 | 5.2(1.2, 18.7) |
| | 標準量 TAC 群 | 8～12 | 130 | 8.60 (3.1, 27.0) | 197 | 9.6(2.0, 20.7) |
| 4 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | 127 | 4.80 (0.9, 14.6) | 172 | 5.0(1.4, 21.3) |
| | 標準量 TAC 群 | 8～12 | 128 | 8.35 (2.1, 20.9) | 170 | 8.9(2.5, 24.2) |
| 5 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | — | — | 167 | 4.8(0.0, 18.2) |
| | 標準量 TAC 群 | 6～10 | — | — | 160 | 8.3(3.7, 20.6) |
| 6 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | 126 | 4.60 (0.7, 12.5) | 160 | 4.8(2.0, 15.1) |
| | 標準量 TAC 群 | 6～10 | 128 | 7.45 (3.2, 17.7) | 172 | 8.2(2.6, 39.0) |
| 9 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | 122 | 4.00 (1.0, 10.2) | 151 | 4.8(1.9, 16.1) |
| | 標準量 TAC 群 | 6～10 | 121 | 7.20 (2.8, 15.8) | 157 | 7.6(1.9, 37.7) |
| 12 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | 121 | 4.30 (0.1, 10.1) | 135 | 4.5(0.8, 10.6) |
| | 標準量 TAC 群 | 6～10 | 115 | 6.80 (1.2, 12.6) | 148 | 7.2(3.0, 16.9) |
| 18 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | | | 127 | 4.4(1.0, 10.8) |
| | 標準量 TAC 群 | 6～10 | | | 135 | 7.1(3.0, 17.3) |
| 24 カ月 | 本剤+減量 TAC 群 | 3～5 | | | 109 | 3.8(0.7, 15.3) |
| | 標準量 TAC 群 | 6～10 | | | 128 | 6.5(2.6, 16.6) |

a) ランダム化前の時点

b) H2307 試験では本剤+減量 TAC 群のみ TAC の血液中濃度を測定することとされた

また、肝移植患者を対象に本剤と CsA を併用投与された海外臨床試験（B158 試験）はあるものの、日本人肝移植患者におけるデータは得られていないため、本剤と CsA を併用する場合の CsA の目標血液中濃度を検討できるだけの十分なデータは得られていない。

機構は、以下のように考える。

肝移植患者を対象とした国際共同第 III 相試験（H2307 試験）及び海外第 III 相試験（H2304 試験）において、本剤+減量 TAC 群で標準量 TAC 群より低い目標血液中濃度 3～5 ng/mL の範囲で概ね推移したことを確認した。肝移植患者に本剤と TAC を併用する場合、国際共同第 III 相試験（H2307 試験）と同様に TAC の目標血液中濃度を 3～5 ng/mL とすることは差し支えないと考える。ただし、日本人肝移植患者の検討例数が限られていることから、製造販売後調査において、本剤と TAC が併用された場合の TAC のトラフ濃度について情報収集を行う必要があると考える。

また、肝移植患者における本剤と CsA を併用投与した海外臨床試験はあるものの、日本人肝移植患者におけるデータはないことから、製造販売後調査において、肝移植患者に対して本剤と CsA が併用された場合の CsA のトラフ濃度も情報収集し、CsA のトラフ濃度と有効性及び安全性の関連性についても検討できるようにする必要がある。

7.R.7 小児肝移植患者について

申請者は、小児肝移植患者に対する本剤の投与について以下のように説明した。

全肝移植又は部分肝移植後に CNI (TAC 又は CsA) による免疫抑制療法がなされた、移植後 1~6 カ月、月齢 4 週以上 18 歳未満、体重 5 kg 超の小児肝移植患者を対象とした海外小児臨床試験 (H2305 試験) では、本剤と標準量に比較して減量した CNI を 24 カ月間併用投与することとされた。本剤の用法・用量は、TAC と併用する場合は 2.0 mg/m²/回を、CsA と併用する場合は 0.8 mg/m²/回を、1 日 2 回経口又は経鼻胃管で投与開始し、その後 TDM を実施し、本剤の目標血液中トラフ濃度 (3~8 ng/mL) を維持するように投与量を調節することとされた。試験開始後に、PTLD の発現及び入院又は投与中止に至った重篤な感染症の発現割合が高かったため、独立データモニタリング委員会により被験者組入れの中止、7 歳未満の被験者に対する治験薬投与中止及び試験終了までの安全性情報収集の勧告がなされた。本試験で治験薬を投与された被験者数は 56 例であった。試験終了時まで、死亡例及び移植肝廃絶に至った症例は報告されなかった。

有効性について、本剤投与開始から 12 カ月までの効果不十分 (tBPAR、移植肝廃絶又は死亡) の発現率は、1.9% (1/56 例、tBPAR) であった。

安全性について、移植後 24 カ月評価時の有害事象等の発現状況は表 35 のとおりであった。有害事象は器官別大分類では感染症関連の発現割合が 89.3% (50/56 例) と最も高く、ほとんどが治験薬投与開始後 6 カ月以内に発現した。年齢区分別では、いずれの区分も例数が少ないため結果の解釈には限界があるが、感染症、重篤な感染症及び投与中止に至った感染症は、低年齢ほど発現割合が高い傾向であった。しかし、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象全体の発現率は、いずれも年齢区分との明らかな関連はなかった。

表 35 海外小児臨床試験 (H2305 試験) における有害事象及び感染症の発現状況

| | H2305 試験 (移植後 24 カ月評価時) | | | | (参考) 成人患者 | |
|--------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | 全体 (56 例) | 乳児: 4 週~1 歳 (9 例) | 幼児: 1~7 歳未満 (32 例) | 小児: 7~15 歳未満 (11 例) | H2307 試験 ^{a)} (142 例) | H2304 試験 ^{b)} (245 例) |
| 有害事象 | 100.0 (56) | 100.0 (9) | 100.0 (32) | 100.0 (11) | 97.9 (139) | 96.3 (236) |
| 重篤な有害事象 | 76.8 (43) | 77.8 (7) | 84.4 (27) | 72.7 (8) | 49.3 (70) | 56.3 (138) |
| 投与中止に至った有害事象 | 44.6 (25) | 55.6 (5) | 43.8 (14) | 45.5 (5) | 12.7 (18) | 29.8 (73) |
| 感染症全体 | 89.3 (50) | 100.0 (9) | 90.6 (29) | 81.8 (9) | 50.7 (72) | 55.5 (136) |
| 重篤な感染症 | 58.9 (33) | 77.8 (7) | 62.5 (20) | 54.5 (6) | 17.6 (25) | 21.6 (53) |
| 投与中止に至った感染症 | 14.3 (8) | 22.2 (2) | 12.5 (4) | 9.1 (1) | 1.4 (2) | 5.7 (14) |

発現割合% (例数)

a) 本剤+減量 TAC 群の移植後 12 カ月評価時における成績

b) 本剤+減量 TAC 群の移植後 24 カ月評価時における成績

また、PTLD は 5 例 (乳児 1 例 <11.1% >、幼児 4 例 <12.5% >) に認められ、いずれも重篤で EBV 感染と関連しており、幼児 4 例は副作用と判断された。3 例 (乳児 1 例と幼児 2 例) は PTLD によって投与中止に至った。また、試験終了の 1 年後に 10 歳の被験者で PTLD が 1 件報告された。海外小児臨床試験 (H2305 試験) での PTLD の発現割合は、公表文献で報告されている小児移植患者での発現割合 (1.5~10.9%) と同程度であった (Am J Transplant 8: 984-989, 2008、Pediatr Transplant 14: 504-511, 2010 等)。PTLD の主要なリスク因子は、レシピエントの EBV 血清陰性及び免疫抑制の強さである。一般的に EBV の既往のある乳幼児患者は多くはないことから、EBV の初感染のリスクが高く、そのため PTLD の発現リスクが高いと考えられた。

なお、米国の添付文書では小児肝移植患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起がなされている。

以上より、本邦において、小児肝移植患者への投与を禁止する必要はないと考えるが、小児の肝移植患者における安全性については、海外小児臨床試験（H2305 試験）に基づき適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、小児肝移植患者を対象とした海外小児臨床試験（H2305 試験）において安全性上の懸念が認められたこと、また、これまでの小児肝移植患者への投与経験は限られていることから、添付文書の「小児等への投与」項において十分な情報がない旨を情報提供した上で、製造販売後調査の中で慎重に検討する必要があると考える。小児肝移植患者への対応については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 36 のような製造販売後調査を計画している。

表 36 特定使用成績調査計画骨子（案）

| | |
|--------|---|
| 目的 | 本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 調査実施期間 | 2年6カ月（患者登録期間1年6カ月）予定 |
| 予定症例数 | 120例 |
| 対象患者 | 肝移植患者 |
| 観察期間 | 投与開始日より52週間 |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、身長、体重、本剤の使用理由、血液型〈ABO、Rh型〉、既往歴、合併症、移植関連情報〈移植日、肝移植の種類、本剤投与開始までの免疫抑制療法、HBV/HCV/HIV感染状況〉等） ・ドナーに関する情報（年齢、性別、血液型〈ABO、Rh型〉、HBV/HCV/HIV感染状況） ・本剤の投与状況 ・併用薬、併用療法 ・本剤、TAC及びCsAの血液中トラフ濃度等 ・有効性（拒絶反応、移植肝廃絶、死亡） ・臨床検査値（血清クレアチニン、尿タンパク、尿中クレアチニン） ・有害事象 ・重点調査項目：腎機能障害、蛋白尿、創傷治癒関連合併症、脂質代謝異常、新規発症糖尿病（NODM）、血栓性微小血管症（TMA）、間質性肺疾患、感染症、悪性腫瘍（HCCの再発を含む）、血管浮腫、浮腫（末梢性浮腫を含む）、静脈血栓症、男性性腺機能低下、催奇形性、移植肝血栓症 |

機構は、申請者の提示した特定使用成績調査の実施計画骨子（案）について、患者背景別（年齢、性別及び併用薬・併用療法の有無等）の安全性及び有効性等を検討できるような計画とすることが適切と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の肝移植における拒絶反応の抑制に対する有効性は示され、期待できるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は肝移植における拒絶反応の抑制における新たな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。また、機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 1 月 16 日

申請品目

[販 売 名] サーティカン錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg、同錠 0.75 mg
[一 般 名] エベロリムス
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・肝移植は既承認の心移植や腎移植と比較して大きな皮膚切開となり、創離開した場合には手術を伴う処置が必要となる。国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、創傷治癒関連合併症の有害事象の発現割合が標準量のタクロリムスを投与した群 (以下、「標準量 TAC 群」と比較して本剤及び標準量と比較して減量したタクロリムスを併用した群 (以下、「本剤+減量 TAC 群」) でやや高い傾向であったこと等も踏まえ、創傷治癒不良に関連する事象の発現について十分に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。
- ・国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、肝動脈血栓症の発現は、標準量 TAC 群では 0 例、本剤+TAC 減量群で 2 例 (各試験 1 例) であった。肝動脈血栓症はレシピエントの生命に直結するため、肝動脈血栓症の発現に関して十分に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。
- ・国際共同第 III 相試験 (H2307 試験) 及び海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、血小板減少及び白血球減少の有害事象の発現割合が標準量 TAC 群と比較して本剤+減量 TAC 群でやや高い傾向であったこと、血球減少に関連する事象として、投与中止に至った貧血も認められていること等も踏まえ、血球減少に関連する事象の発現について十分に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。
- ・海外第 III 相試験 (H2304 試験) において、本剤+減量 TAC 群に比べて、本剤を減量タクロリムスと併用投与し移植後 4 カ月までにタクロリムスの投与を中止する群 (TAC 離脱群) で急性拒絶反応

が増加したことについては、適切に情報提供する必要がある。

- ・CNIの長期的投与においては、CNIの曝露量に依存した腎機能悪化等のリスクがあることが知られている。国際共同第III相試験（H2307試験）及び海外第III相試験（H2304試験）の有効性及び安全性の評価を踏まえ、肝移植後の免疫抑制療法の一選択肢の一つとして、本剤を投与することでCNIを減量することが可能となることは臨床的に意義がある。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、本剤の添付文書における注意喚起及び製造販売後調査における情報収集等を申請者に求めたところ、いずれも適切に対応されたため、これを了承した。

1.2 効能・効果について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断について、専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【効能又は効果】を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能又は効果】

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

心移植、腎移植、肝移植

(下線部追加)

1.3 用法・用量について

1.3.1 肝移植における本剤の用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断について、専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・肝移植患者を対象とした国際共同第III相試験（H2307試験）及び海外第III相試験（H2304試験）と同様の用法・用量を設定することは理解できるが、一方で本剤は肝消失型の薬物であり肝機能障害を有する場合は血液中濃度が高くなる可能性があるにもかかわらず、心移植及び腎移植の開始用量より0.5 mg/日多くなる。肝移植における開始用量を2.0 mg/日とすることの妥当性について確認したい。
- ・本剤投与開始後に本剤の血液中濃度測定をどのような頻度で実施し、目標とする血液中濃度はどの程度とすることが適切であるのか、臨床試験における測定頻度等に関して情報提供する必要がある。

機構は、肝移植における本剤の開始用量の妥当性について、現時点までに得られている臨床試験成績等を踏まえ、以下の点を説明したところ、機構の判断は専門委員から支持された。

- ・心移植や腎移植の開発当時は本剤の投与経験が限られており、できるだけ低用量で投与開始し、時間をかけてトラフ濃度を上げて目標トラフ濃度の範囲に維持するように用法・用量が設定されていた。その後、本剤の投与経験が集積され、肝移植の開発においては、肝機能が低下している点を含めても初回投与量が2.0 mg/日であっても目標トラフ濃度の上限を超えないと予想されたことから、肝移植における国際共同第III相試験（H2307試験）及び海外第III相試験（H2304試験）の開始用量は2.0 mg/日に設定された。その結果、いずれの試験においても、本剤の開始用量2.0 mg/日で投与

開始後の血液中トラフ濃度（平均値）は、本剤投与後 1 週では 3.4～4.2 ng/mL、本剤投与後 2 週では約 4 ng/mL であり、投与全期間を通して目標トラフ濃度範囲（3～8 ng/mL）の下限よりで推移した。したがって、本剤の開始用量を 1.5 mg/日とした場合、初回投与後に目標トラフ濃度範囲に到達せず、その後用量調整においても目標トラフ濃度範囲に到達するまでに時間を要する可能性がある。

また、本剤の目標血液中濃度測定に関する専門委員の意見を踏まえ、本剤の添付文書において情報提供する等対応するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、これを了承した。

1.3.2 本剤と併用する CNI について

1.3.2.1 肝移植について

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.6 本剤と併用する CNI について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3.2.2 心移植及び腎移植について

心移植及び腎移植のそれぞれの承認審査時に提出された国内外の臨床試験において、本剤と CsA の併用による有効性及び安全性が確認されている（「サーティカン錠 0.25 mg 他 審査報告書」〈平成 18 年 11 月 21 日及び平成 23 年 11 月 22 日〉参照）。心移植患者及び腎移植患者における本剤と TAC の併用投与については、承認申請当時に評価できるだけのデータがなかったことから、製造販売後調査において本剤と TAC との併用例に関する情報を収集することとされた。心移植における製造販売後調査は、実施期間 2007 年 3 月～2017 年 1 月、腎移植における製造販売後調査は、実施期間 2014 年 2 月～2015 年 9 月であり、いずれも調査終了している。

申請者は、心移植及び腎移植における製造販売後調査の情報を踏まえ、次のように説明した。

心移植及び腎移植における製造販売後調査では、比較対照となる標準治療群がないこと、本剤が投与開始される時点での移植後の経過期間は患者ごとに様々であること、使用実態下の調査であるため規定来院がなく収集されたデータは限られていること等から、得られたデータの解釈には限界があるものの、以下の検討から、心移植及び腎移植においても併用する CNI を CsA に制限する必要はないと考える。

① 心移植における製造販売後調査について

- ・現時点までに調査票が回収された 177 例において併用された CNI の内訳は、TAC が 126 例、CsA が 38 例、TAC 又は CsA が 12 例、その他が 1 例であった。なお、新規心移植患者に TAC 併用した患者は含まれていなかった。
- ・CNI の血液中トラフ濃度は、本剤投与開始前と比較して本剤投与開始 2 年後に TAC で約 40%、CsA で約 50%低下した。
- ・有効性について、tBPAR の発現率は TAC 併用群で 7.1%（9/126 例）、CsA 併用群で 5.3%（2/38 例）、生着率は TAC 併用群で 98.4%（124/126 例）、CsA 併用群で 92.1%（35/38 例）、生存率は TAC 併用群で 98.4%（124/126 例）、CsA 併用群で 94.7%（36/38 例）であった。
- ・安全性について、有害事象の発現率は TAC 併用群で 65.9%（83/126 例）、CsA 併用群で 68.4%（26/38 例）、重篤な有害事象の発現率は TAC 併用群で 34.1%（43/126 例）、CsA 併用群で 47.4%（18/38 例）、副作用の発現率は TAC 併用群で 50.0%（63/126 例）、CsA 併用群で 52.6%（20/38 例）であった。

② 腎移植における製造販売後調査について

- ・現時点までに調査票が回収された 315 例において併用された CNI の内訳は、TAC が 143 例、CsA が 154 例、TAC 又は CsA が 12 例、その他が 6 例であった。
- ・CNI の血液中トラフ濃度は、本剤投与開始前と比較して本剤投与開始 2 年後に TAC で約 40%、CsA で約 60%低下した。
- ・有効性について、拒絶反応の発現率は TAC 併用群で 7.0% (10/143 例)、CsA 併用群で 7.1% (11/154 例)、生着率は TAC 併用群で 98.6% (141/143 例)、CsA 併用群で 98.1% (151/154 例)、生存率が TAC 併用群で 97.9% (140/143 例)、CsA 併用群で 100.0% (154/154 例) であった。
- ・安全性について、有害事象の発現率は TAC 併用群で 62.2% (89/143 例)、CsA 併用群で 59.7% (92/154 例)、重篤な有害事象は TAC 併用群で 16.1% (23/143 例)、CsA 併用群で 24.7% (38/154 例)、副作用は TAC 併用群で 50.4% (72/143 例)、CsA 併用群で 53.9% (83/154 例) であった。

上記①、②の検討を踏まえると、心移植患者及び腎移植患者において、本剤の有効性及び安全性は、併用する CNI が TAC 又は CsA にかかわらず同様と考えられた。また、本剤投与開始前との比較であるが、併用する CNI の血液中トラフ濃度は CsA も TAC も同程度の割合で低下していた。本剤と併用される TAC の目標血液中トラフ濃度は、個々の患者の状態に応じて設定、調節されるものであるが、本剤と併用される CsA と同程度の割合で低下させることにより、腎機能の維持及び有効性が期待できる。

機構は、申請者の説明は理解でき、心移植患者及び腎移植患者に対して本剤と併用する CNI として、CsA 又は TAC のいずれか 1 剤とすることは可能と考える旨を専門委員に説明したところ、機構の判断は、専門委員から支持された。

以上の 1.3.1 及び 1.3.2 の専門協議での検討を踏まえ、機構は【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法及び用量】

1. 心移植の場合

通常、成人にはエベロリムスとして 1.5 mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、開始用量は 1 日量として 3 mg までを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。

2. 腎移植の場合

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

3. 肝移植の場合

通常、成人にはエベロリムスとして 2.0 mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。なお、原則、エベロリムスの投与開始は移植後 4 週以降とする。

(下線部追加)

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の投与にあたっては、食事の影響があるため、食後又は空腹時のいずれかの一定の条件下で

投与し、本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。

- (2) カルシニューリン阻害薬及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること。〔カルシニューリン阻害薬を併用しない場合、十分な効果が得られないおそれがある。本剤の類薬（シクロリムス）の試験において、移植3ヵ月後にシクロスポリンの投与を中止した腎移植患者において、急性拒絶反応の発現率がシクロスポリンの投与を継続した患者に比べて有意に増加したとの報告がある。また、海外臨床試験において、移植5ヵ月目にタクロリムスの投与を中止した肝移植患者において、急性拒絶反応の発現率がタクロリムスの投与を継続した患者に比べて有意に増加した。〕
 - 1) 心移植及び腎移植においては、併用するカルシニューリン阻害薬はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤又はタクロリムスのいずれか1剤とすること。
 - 2) 肝移植においては、通常、併用するカルシニューリン阻害薬はタクロリムスとすること。併用するカルシニューリン阻害薬としてシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を用いる場合は、本剤は慎重に投与すること。〔シクロスポリンとの併用は使用経験が少ない。〕
- (3) 本剤の全血中濃度を定期的に測定すること。曝露量と有効性、及び曝露量と安全性の関連についての解析から、本剤の血中トラフ濃度（C0）が3.0 ng/mL以上の患者では、3.0 ng/mL未満の患者に比べて急性拒絶反応の発現率が低いことが認められている。推奨される本剤の治療濃度の上限は8 ng/mLである。12 ng/mLを超える濃度での有効性及び安全性の検討は実施されていない。
- (4) 本剤の用量調節は、用量変更から4～5日以上経過してから測定した本剤の血中トラフ濃度（C0）に基づいて行うことが望ましい。シクロスポリンは本剤のバイオアベイラビリティを増加させるため、シクロスポリンの血中濃度が大幅に低下すると（血中トラフ濃度（C0）<50 ng/mL）、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
- (5) 肝機能障害を有する患者では、本剤の血中トラフ濃度（C0）を頻繁に測定すること。
軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A 又は B）を有する患者が以下の3項目の内2項目以上に該当する場合には、用量を通常量の約半量に減量すること：ビリルビン>2 mg/dL、アルブミン<3.5 g/dL、プロトロンビン時間>1.3 INR（4秒を超える延長）。
更に、本剤の血中濃度に基づいて用量調節を行うこと。
- (6) 本剤は併用するシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。また、本剤とシクロスポリン又はタクロリムスの併用により腎障害が発現するおそれがあるため、腎移植患者、肝移植患者及び維持期の心移植患者ではシクロスポリン又はタクロリムスの用量を減量すること。なお、シクロスポリン又はタクロリムスの用量は、シクロスポリン又はタクロリムスの血中トラフ濃度（C0）に基づいて調節する。
- (7) シクロスポリンとの併用にあたってはシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤と同時投与が望ましい。
- (8) 本剤と併用するシクロスポリン又はタクロリムスを減量する前に、本剤の定常状態の血中トラフ濃度（C0）が3 ng/mL以上であることを確認すること。
- (9) 心移植における本剤の用量設定の際には、下記を参照すること。（心移植患者を対象として、標準量のシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤及び副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤1.5 mg/日及び3 mg/日の有効性及び安全性をアザチオプリン1～3 mg/kg/日と比較した海外第III相試験（B253試験）の結果）

- 1) 本剤（1.5 mg/日及び3 mg/日）の平均血中トラフ濃度別の有効性及び副作用発現率
（表 記載略）
- 2) 移植後1年間の時期別副作用発現率
（表 記載略）
- 3) 本剤の血中トラフ濃度の経時推移
（表 記載略）

（下線部追加、波線部変更）

1.4 小児肝移植患者について

審査報告(1)の「7.R.7 小児肝移植患者について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・本剤と減量CNIの併用における長期的な腎障害の発現について、製造販売後調査において検討する必要がある。

申請者は、製造販売後調査における肝移植後の本剤と減量CNIの併用における長期的な腎機能の評価について、以下のように説明した。

一般的に、肝移植後の長期的な腎予後は移植12カ月後のeGFRによって予測できることが示唆されている（Clin Transplant 27: 193-202, 2013、Liver Transpl 15: S1-S34, 2009、Liver Transpl 8: 916-921, 2002）。国際共同第III相試験（H2307試験）の移植後24カ月評価までの成績に関する速報においても、eGFRを指標とする腎機能の推移は、これらの報告と矛盾するものではなかった。

通常、肝移植後のeGFRを指標とする腎機能は、CNIの曝露量が高いことに起因して移植後早期に顕著に低下する。移植後の経過に伴いCNIが減量されると、eGFRは移植後早期と比較して安定するが、長期的なCNIの使用による不可逆的な腎機能障害が問題となる。国際共同第III相試験（H2307試験）では、移植後早期に急性のCNI腎毒性による可逆的なeGFR低下が認められたが、移植後4週以降に本剤を投与開始することでCNIを減量でき、移植後4週から6週にかけてeGFRの回復が認められた。また、移植後6カ月以降はeGFRに顕著な変化は認められなかった。

既に調査が終了している心移植患者又は腎移植患者を対象とした製造販売後調査において、本剤投与開始後の経過期間別の器官別大分類「腎および尿路障害」の副作用発現頻度は、心移植では本剤投与開始から3カ月未満で1例（0.4%）、3カ月以上6カ月未満で2例（0.9%）、6カ月以上1年未満で2例（0.9%）、1年以上2年未満で2例（1.0%）、2年以上5年未満で1例（0.6%）、5年以上10年未満で0例（0%）であり、腎移植では本剤投与開始から3カ月未満で8例（2.5%）、3カ月以上6カ月未満で9例（3.2%）、6カ月以上1年未満で2例（0.8%）、1年以上で3例（1.2%）であり、いずれの製造販売後調査においても本剤投与後1年以降に器官別大分類「腎および尿路障害」の副作用発現頻度が増加する傾向は認められなかった。また、蛋白尿の発現頻度は、心移植における製造販売後調査では本剤投与開始後3カ月以上6カ月未満で1例（0.43%）のみ、腎移植における製造販売後調査では本剤投与開始

後3カ月未満で8例(2.5%)、3カ月以上6カ月未満で8例(2.8%)、6カ月以上1年未満で2例(0.8%)、1年以上で3例(1.2%)であり、蛋白尿も本剤投与1年後以降に発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

以上より、肝移植後の腎機能は移植後1年以降に顕著な変化はなく、長期的な腎予後の予測には肝移植1年後のeGFRが重要であると考えられること、心移植及び腎移植患者に対する本剤の製造販売後調査から得られた腎機能に関するデータを踏まえると、肝移植患者を対象とする製造販売後調査において、1年間のeGFRを確認することで、長期的な腎予後を評価することは可能と考える。

機構は、審査報告(1)及び専門委員からの意見(審査報告(2)1.1参照)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37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、表38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並びに表39に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表37 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"> ・ 腎機能障害 ・ 創傷治癒不良 ・ 脂質代謝異常 ・ 糖尿病 ・ 血栓性微血管症(TMA) ・ 間質性肺疾患 ・ 感染症 ・ 肺塞栓症、深部静脈血栓症 ・ CYP3A4及びP-gpに関する薬物相互作用 ・ 移植腎血栓症(腎移植) ・ 心嚢液貯留 ・ 血球減少(汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性腫瘍 ・ 男性性腺機能低下 ・ 進行性多巣性白室脳症 ・ BKウイルス腎症 ・ 肺胞蛋白症 ・ 急性呼吸窮迫症候群 ・ 肝動脈血栓症(肝移植) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし | | |

表38 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"> ・ 特定使用成績調査 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし |

表 39 特定使用成績調査計画骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目的 | 本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 調査実施期間 | 2年6カ月（患者登録期間1年6カ月）予定 |
| 予定症例数 | 120例 |
| 対象患者 | 肝移植患者 |
| 観察期間 | 投与開始日より52週間 |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、身長、体重、本剤の使用理由、血液型〈ABO、Rh型〉、既往歴、合併症、移植関連情報〈移植日、肝移植の種類、本剤投与開始までの免疫抑制療法、本剤投与開始までの血栓塞栓性事象の発現状況、本剤投与開始までの移植肝の拒絶反応歴、HBV/HCV/HIV感染状況、CMV感染状況〉等） ・ドナーに関する情報（年齢、性別、血液型〈ABO、Rh型〉、HBV/HCV/HIV感染状況、CMV感染状況） ・本剤の投与状況 ・併用薬、併用療法 ・本剤、TAC及びCsAの血液中トラフ濃度等 ・有効性（拒絶反応、移植肝廃絶、死亡） ・腎機能の評価（eGFR） ・臨床検査値（血清クレアチニン、尿タンパク、尿中クレアチニン） ・有害事象 ・安全性検討事項：腎機能障害、創傷治癒不良、脂質代謝異常、糖尿病、血栓性微小血管症（TMA）、間質性肺疾患、感染症、肺塞栓症、深部静脈血栓症、CYP3A4及びP-gpに関する薬物相互作用、血球減少（汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少）、悪性腫瘍、男性性腺機能低下、進行性多巣性白質脳症、BKウイルス腎症、肺胞蛋白症、急性呼吸窮迫症候群、肝動脈血栓症 |

2. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能又は効果並びに用法及び用量の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

心移植、腎移植、肝移植

（下線部追加）

[用法及び用量]

1. 心移植の場合

通常、成人にはエベロリムスとして1.5mgを、1日2回に分けて経口投与する。なお、開始用量は1日量として3mgまでを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。

2. 腎移植の場合

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

3. 肝移植の場合

通常、成人にはエベロリムスとして2.0mgを、1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。なお、原則、エベロリムスの投与開始は移植後4週以降とする。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|--------------|---|---|
| CMV | Cytomegalovirus | サイトメガロウイルス |
| CNI | Calcineurin inhibitor | カルシニューリン阻害薬 |
| CsA | Ciclosporin | シクロスポリン |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| EBV | Epstein barr virus | エプスタイン・バーウイルス |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| HBV | Hepatitis B virus | B 型肝炎ウイルス |
| HCV | Hepatitis C virus | C 型肝炎ウイルス |
| HIV | Human immunodeficiency virus | ヒト免疫不全ウイルス |
| ITT | Intention-to-treat | — |
| MDRD4 式 | Abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula (4 variables) | — |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖タンパク質 |
| PTLD | Post-transplant lymphoproliferative disorder | 移植後リンパ増殖性障害 |
| TAC | Tacrolimus | タクロリムス |
| TAC 離脱群 | — | 本剤を減量タクロリムスと併用投与し移植後 5 カ月までにタクロリムスの投与を中止する群 |
| tBPAR | Treated biopsy proven acute rejection | 治療を要した生検で確認された急性拒絶反応 |
| TDM | Therapeutic drug monitoring | 治療薬物モニタリング |
| TMA | Thrombotic microangiopathies | 血栓性微小血管症 |
| 移植後 12 カ月評価時 | — | ランダム化時から移植後 12 カ月までの評価時 |
| 移植後 24 カ月評価時 | — | ランダム化時から移植後 24 カ月までの評価時 |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 標準量 TAC 群 | — | 標準量のタクロリムスを投与した群 |
| 副作用 | — | 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 |
| 本剤 | — | サーティカン錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg、同錠 0.75 mg |
| 本剤＋減量 TAC 群 | — | 本剤及び標準量と比較して減量したタクロリムスを併用した群 |