サーティカン錠0.25 mg，同0.5 mg，同0.75 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，
ノバルティスファーマ株式会社にあります。当該製品の適正
使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

目　　次

目　　次 2
1　起原又は発見の経緯 3
2　肝移植について 3
2.1　肝移植の特性 3
2.2　肝移植後の拒絶反応に対する治療の現状 4
2.3　本剤の治療上の位置付け 4
3　開発の経緯 5
3.1　外国での開発経緯 5
3.2　国内での開発経緯 7
4　特徴及び有用性 10
5　まとめ 11
6　参考文献 12

1 起原又は発見の経緯

エベロリムス（商品名：サーティカン®）は，哺乳類のラパマイシン標的蛋白質（mammalian target of rapamycin, mTOR）の選択的阻害剤である。[redacted]年に，スイス ノバルティス社において，当時既に免疫抑制作用が知られていた rapamycin（INN：sirolimus）誘導体として創製された新規のマクロライド系免疫抑制剤である。

mTOR は，増殖因子や栄養素等の刺激により蛋白質の合成を調節する主要なセリン／スレオニンキナーゼであり，細胞の成長，増殖，生存及び血管新生を調節する。エベロリムスは，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 細胞の急速な増殖が原因であり，エベロリムスは，主にインターロイキン-2（IL-2）/インターロイキン-15（IL-15）で誘導される抗原活性化 T 細胞の増殖を抑制することにより，拒絶反応の抑制効果を発揮する。

エベロリムスは臓器移植時に用いる免疫抑制剤として開発され，国内では「心移植における拒絶反応の抑制」を適応症として 2007 年 1 月に，「腎移植における拒絶反応の抑制」を適応症として 2011 年 12 月に承認を取得した。2018 年 1 月現在，世界 100 ヵ国以上で臓器移植時に用いる免疫抑制剤として承認されている。

2 肝移植について

2.1 肝移植の特性

肝移植は，他に選択可能な治療法がない末期肝不全患者に対する唯一の治療法である。肝移植の対象は，胆道性閉塞症，劇症肝不全，C 型肝硬変，肝細胞癌等を原疾患とし，推定余命 1 年以内の末期状態にある原則 70 歳未満の患者である。

肝移植は生体ドナーから肝臓の一部を切除・摘出して患者に移植する生体肝移植と，死体ドナーから肝臓を摘出して患者に移植する死体肝移植の 2 つに大別される。死体肝移植のうち，脳死状態のドナーから肝臓を摘出し，患者に移植する場合を脳死肝移植という。

国内の肝移植実施例数は，2015 年に 448 例であり，このうち約 87%の 391 例が生体肝移植，約 13%の 57 例が死体肝移植であった。2010 年に臓器移植法の改正が行われて以降，国内では死体肝移植の割合は年々増加傾向にあるものの，2010 年以降も肝移植の約 90%が生体肝移植で，死体肝移植の割合は，2015 年までに行われた約 8,400 件の肝移植のわずか 4%であった（日本肝移植研究会 2016）。一方，米国の肝移植実施例数は，2014 年以前の 10 年間で年間約 6,000 件超であり，約 95%が死体肝移植であった。このように，国内の肝移植のドナータイプは米国とは対照的であるが，死体肝移植のほとんどが脳死肝移植である点は米国と同じである。

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が，移植の転帰はいずれも移植片の長期生着・生存であり，移植 10 年後の生着・生存率は生体肝移植と脳死肝移植で大きな違いはない（日本肝移植研究会 2016）。近年では，肝移植後の長期予後

は，ドナー及びレシピエントの年齢，原疾患，移植時の透析の有無等のリスク因子を調整した場合には，生体肝移植と脳死肝移植でほぼ同じと報告されている（Olthoff et al. 2015）。

2.2 肝移植後の拒絶反応に対する治療の現状

肝移植後に移植肝の廃絶が起きた場合に残された治療選択肢は再移植のみであるが，適合ドナーを見つける難しさから，断念する場合もある。したがって，肝移植後の管理では移植肝の廃絶を抑制することが最優先の課題となる。

肝移植後の拒絶反応を抑制するための標準療法は，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（Calcineurin inhibitor，CNI）を投与する免疫抑制療法である。CNI の導入により，移植後の比較的短期間の治療成績は向上したが，長期予後（長期生着・生存）に関してはいまだ満足できる治療成績は得られていない。特に，CNI の長期投与による腎毒性は肝移植後の患者の腎機能悪化の最大の原因となり，その後の慢性腎不全の発症及びその関連死のリスクを増加させる（Ojo et al. 2003）。また，CNI の長期投与による腎毒性は CNI の曝露量に依存するため，CNI の曝露量は必要最低限で維持することが望ましい（De Simone P et al. 2017，Beckebaum et al. 2013，Charlton MR et al. 2009）。さらに，CNI は用量依存的に，原疾患である肝細胞癌の再発リスクを高めるという報告もある（Rodríguez-Perálvarez et al. 2014，Hojo et al. 1999）。そのため，移植後の CNI の曝露を減少させる目的で，ミコフェノール酸モフェチルが使用される場合や，抗 IL-2 レセプター抗体（保険適応外）が標準療法の導入期に使用される場合もある。しかし，CNI の曝露が不十分な場合は，逆に移植肝拒絶反応のリスクを高めることになる（Lerut et al. 2008, Hon et al. 2010）。

このように，CNI を中心とした免疫抑制療法では，有効性と安全性のバランス調整が鍵となっている。しかし，移植肝の長期生着・生存を目標とする免疫抑制療法では，腎毒性や肝細胞癌の再発等の副作用を最小限にしつつ，拒絶反応を十分に抑制することができる治療の選択肢は限られている。こうした背景から，CNI の曝露を調節して副作用を抑制しつつ，肝移植後の拒絶反応をより確実に予防し，長期予後を改善できる新たな治療薬が望まれてきた（Duvoux et al. 2011）。

2.3 本剤の治療上の位置付け

臓器移植時の拒絶反応は，抗原を認識した T 細胞の急速な増殖が原因で起こるとされているが，エベロリムスと CNI は作用機序が異なるため，併用により相乗的な免疫抑制作用が期待される。すなわち，CNI は，抗原認識後の T 細胞から IL-2 等のサイトカインが産生されるのを抑制するのに対し，エベロリムスは T 細胞の IL-2 受容体等からの細胞増殖シグナルを遮断するため，CNI よりも T 細胞免疫応答過程においてより後期の段階で T 細胞増殖を抑制する（Kawahara T et al. 2011）。したがって，エベロリムスと CNI を併用すれば，CNI の投与量を減量しても両薬剤の相補的な作用機序によって，拒絶反応のリスクを増加させることなく十分な免疫抑制効果が得られ

ると想定される。また，CNI の投与量を減らすことができれば，CNI に特有の腎障害等の副作用を軽減できると期待される。

後述する国内外の臨床試験の結果から，エベロリムス＋減量タクロリムス（以下，TAC）の，治療を要した生検で確認された急性拒絶反応（treated biopsy proven acute rejection，tBPAR），移植肝廃絶及び死亡の抑制効果は標準量 TAC と同程度であることが示された。また，腎機能を表す推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）の平均値は，ランダム化から移植後 12 ヵ月までのすべての評価時点で標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で高く維持された。さらに，本剤は肝細胞癌の再発リスクを低減するというベネフィットを有する可能性も示唆された。

以上より，エベロリムスを用いた免疫抑制療法は，既存の免疫抑制療法と同程度に拒絶反応を抑制しつつ，併用する CNI の投与量を減量する新たな免疫抑制療法と位置づけられると考える。

3 開発の経緯

エベロリムスの免疫抑制剤としての開発は，国内外ともに，心移植及び腎移植に対する開発が肝移植に先行して行われた。心移植及び腎移植患者を対象に行われた臨床試験の結果，CNI と併用するエベロリムスの曝露は血液中トラフ濃度により管理すること，目標血液中トラフ濃度は 3～8 ng/mL に設定することによって，CNI の減量を可能としながら，適切に急性拒絶反応を抑制できることが示されている。

肝移植に対する開発の経緯図を Figure 3-1 に示し，外国及び日本における開発の経緯についてそれぞれ述べる。

Figure 3-1 開発の経緯図



3.1 外国での開発経緯

外国では，肝移植に対するエベロリムスの開発は[redacted]年より欧米を中心に進められた。

肝移植患者に対するエベロリムスの有効性・安全性を評価する開発プログラムでは，心移植及び腎移植の開発プログラムで得られたエベロリムスの薬物動態（PK）及び CNI との併用時の安

全性・忍容性の成績を踏まえ，第 II 相用量設定試験（B158 試験）を計画し，[redacted]年[redacted]月から実施した。

新規脳死肝移植患者を対象とした第 II 相用量設定試験（B158 試験）

B158 試験は，新規脳死肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較，用量設定試験である。B158 試験の目的を，標準療法［CNI（シクロスポリン，CsA）の標準用量＋ステロイド］にエベロリムス（1，2，4 mg/日）を併用投与したときの忍容性，及び有効性と曝露（血液中トラフ濃度）の関係を検討することとし，標準療法を対照とした投与期間 1 年のランダム化比較試験として計画した。

エベロリムスの平均血液中トラフ濃度別に有効性（tBPAR 発現なしの被験者の割合）を評価した結果，tBPAR 発現なしの被験者の割合は＜3 ng/mL（n=16），3～6 ng/mL（n=28），＞6 ng/mL（n=17） でそれぞれ 50%，86%，88%であった（CTD 2.7.2-Table 2-3）。B158 試験においても，心移植及び腎移植の臨床試験の結果と同様に，エベロリムスの拒絶反応の抑制効果は血液中トラフ濃度の上昇とともに増加すること，エベロリムスの効果は血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上で標準療法よりも高くなることが確認された。したがって，これ以降に実施する臨床試験では ，エベロリムスの血液中トラフ濃度の下限値を 3 ng/mL に設定して用量調節する計画とした。B158 試験の結果を踏まえ，2008 年 1 月より第 III 相検証試験（H2304 試験）を実施した。

新規脳死肝移植患者を対象とした第 III 相検証試験（H2304 試験）

H2304 試験は，新規脳死肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間比較試験である。H2304 試験の目的は，エベロリムスと併用する CNI（タクロリムス）を標準用量より減量（減量 TAC，TAC のトラフ濃度 3～5 ng/mL）又は早期離脱した場合のエベロリムスの有効性が，標準用量 TAC（標準量 TAC，TAC の最終トラフ濃度 6～10 ng/mL）に対して非劣性であることを検証することである。

H2304 試験での CNI の早期離脱とは，エベロリムス及び減量 TAC を 4 ヵ月間投与後，TAC の投与を中止する療法である。しかし，H2304 試験では，CNI 早期離脱群で効果不十分の発現率及び投与中止に至る有害事象の発現率が増加したため，独立モニタリング委員会からの勧告に従って，残りの試験期間において本投与群への登録を中止するよう治験実施計画書を変更した。その際，欧州医薬品庁（European Medicines Agency，EMA）の参照国であるスウェーデン規制当局及び米国食品医薬品局（Food and Drug Administration，FDA）より有効性評価項目に関しても助言を受けたため，それらを最終の治験実施計画書に反映させた。最終の治験実施計画書での有効性の主要評価項目は移植 12 ヵ月後の効果不十分の発現率であり，これは tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目として定義した。

H2304 試験では，エベロリムスと CNI との薬物相互作用を考慮し，TAC と併用するエベロリムスの開始時用量は CsA との併用時（1.5 mg/日，0.75 mg 1 日 2 回投与）よりも高い 2.0 mg/日（1.0 mg 1 日 2 回投与）と設定した。維持用量は，前述の B158 試験，並びに心移植・腎移植を対

象とした国内外の臨床試験成績を参考に，エベロリムスの目標血中トラフ濃度が 3〜8 ng/mL となるよう調節することとした。

主要評価項目である移植後 12 ヵ月で効果不十分の発現率は，H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群で 6.7%，標準量 TAC 群で 9.7%であり，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の効果不十分の治療群間差は−3.0%，その 97.5%信頼区間は−8.7%，2.6%であった。治療群間差の信頼区間の上限が非劣性マージン（12%）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が認められた（CTD 2.5-4.4.4.1 項）。

重要な副次評価項目である移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR の変化量）は，ランダム化時からの変化量の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）及び 97.5%信頼区間が 8.50（3.74，13.27）mL/min/1.73 m^2 であり，97.5%信頼区間の下限値が非劣性マージン（−6 mL/min/1.73 m^2）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が認められた（CTD 2.5-5.4.1.1 項）。さらに，事前の規定に従って優越性検定を行った結果，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する優越性が示された。

H2304 試験における，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの死亡の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった（CTD 2.5-5.5.2.1 項）。H2304 試験でのエベロリムスの忍容性は良好であり，また H2304 試験での安全性プロファイルは，既承認の適応症（心移植・腎移植）の臨床試験・市販後安全性データから予測されるもので，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

上記以外の補足的な試験として，エベロリムスをベースとした治療レジメンの安全性，忍容性及び有効性を CNI ベースのレジメンと比較することを目的として，H2401 試験（対象は免疫抑制剤で維持療法中の肝移植患者）及び HDE10 試験（対象は新規肝移植患者）を計画・実施した。

以上の開発計画に基づいて実施した臨床試験の結果，新規脳死肝移植患者に対する減量 TAC（トラフ濃度 3〜5 ng/mL）とエベロリムス併用投与の有効性が確認され，忍容性も良好であることが明らかとなったことから，欧州主要国及び米国において承認申請を行い，ドイツでは 2012 年，米国やフランスでは 2013 年，英国では 2014 年に承認を取得した。

3.2 国内での開発経緯

上述した外国での肝移植に対する開発経緯を踏まえ，日本での肝移植に対する開発を計画・実施した。

日本での開発は，外国の新規脳死肝移植患者の臨床試験データを最大限に利用できると考え，H2304 試験と同様の試験デザインとした第 III 相検証試験（H2307 試験）を実施する計画とした。

肝移植のドナータイプ，手術や術後管理といった医療環境は国や医療機関によって異なる可能性があり，外因性民族学的要因と考えられる。しかしながら，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り，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。加えて，それによる治療成績全体は日本と外

国で類似していることから，いずれの要因もエベロリムスの臨床試験結果に影響する可能性はほとんどないと考えられた。さらに，エベロリムスの既承認の適応（心移植，腎移植）に対する開発で実施した臨床薬理試験の結果，エベロリムスの PK/PD は日本人と外国人間で類似していることが示され，エベロリムスの臨床効果は内因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。これらより，H2307 試験を国際共同治験として実施することは適切であると考えた。

外国の新規脳死肝移植患者を対象として実施した臨床試験データを本申請で利用すること，及び H2307 試験を日本・韓国・台湾及び欧米の国際共同治験として実施することは可能と判断し，H2307 試験の試験デザイン及び臨床データパッケージの適切性について，医薬品医療機器総合機構（以下，機構と略す）と「医薬品第 II 相試験終了後相談」で協議した（CTD 1.13.2.1）。機構との協議の結果も踏まえ，本申請での臨床データパッケージは Table 3-1 のとおりとした。

Table 3-1　　臨床データパッケージ

試験名	対象	相	主目的	試験デザイン	エベロリムス用法用量	評価期間	実施地域	資料区分
臨床薬理								
B158	新規肝移植患者	II	用量設定試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	固定用量 1，2，4 mg/日	12 M	外国	評価
H2305	小児肝移植患者	II	エベロリムスと TAC 併用時の TDM によるトラフ濃度測定	単群 Prospective 試験	2 mg/m^2 bid	12 M 24 M	外国	参考
有効性・安全性								
H2307[a)]	新規生体肝移植患者	III	エベロリムス+減量 TAC[b)]の有効性，安全性，PK	ランダム化 オープンラベル 標準量 TAC[c)]対照	目標トラフ濃度 3～8 ng/mL	12 M	国際共同	評価
H2304	新規脳死肝移植患者	III	エベロリムス+減量 TAC[b)]の有効性，安全性	ランダム化 オープンラベル 標準量 TAC[c)]対照	目標トラフ濃度 3～8 ng/mL	12 M 24 M	外国	評価
H2304E1	新規脳死肝移植患者	III	長期投与時の安全性	H2304 試験の継続投与試験	同上	36 M 48 M	外国	参考
H2401	維持期肝移植患者	III	エベロリムスベースのレジメン（+50%CNI 減量+ステロイド）を CNI ベースのレジメンと安全性，有効性を比較	ランダム化 オープンラベル	目標トラフ濃度 3～8 ng/mL→6～12 ng/mL（CNI 離脱後）	6 M	外国	参考
HDE10	新規肝移植患者	IIIb	エベロリムスベースのレジメン（+CNI70%減量／離脱）を CNI ベースのレジメンと安全性，有効性を比較	ランダム化 オープンラベル	目標トラフ濃度 5～12 ng/mL	11 M 59 M	外国	参考
B158E1 B158E2	新規肝移植患者 (B158 完了例)		長期投与時の安全性	B158 試験のオープンラベル継続投与試験	固定用量 1，2，4 mg/日	36 M 60 M	外国	参考

Source：2.5-1.2.1.2-Table 1.1

M：Month，D：Day

a) 本承認申請時点で継続中であり，本書では移植後 12 ヵ月の結果を示す。
b) 減量 TAC：目標トラフ濃度 3～5 ng/mL
c) 標準量 TAC：目標トラフ濃度 8～12 ng/mL→6～10 ng/mL（4 ヵ月後）

日本人患者を含む新規生体肝移植患者を対象とした第 III 相検証試験（H2307 試験）

H2307 試験は，日本人患者を含む新規生体肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間比較，国際共同試験（日本を含む 12 ヵ国）である。H2307 試験の目的は新規生体肝移植患者を対象として，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，死亡，又は移植肝廃絶からなる複合評価項目）の発現率を指標に，エベロリムスを，標準量と比較して減量した TAC（減量 TAC）と併用した群（エベロリムス＋減量 TAC 群）の有効性が，標準量の TAC をベースとする免疫抑制療法を継続した群（標準量 TAC 群）と比較して非劣性であることを検証することである。また，H2307 試験では，移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR のランダム化時からの変化量）を重要な副次評価項目とした。なお，H2307 試験は，試験開始後 1 年間の被験者の組入れ実績が当初の計画を著しく下回ったことから，期間内に組み入れられる総被験者数も計画を下回る可能性があると予測し，目標被験者数を見直すべく医薬品医療機器総合機構と事前面談を行った（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。その後，目標被験者数を当初の 470 名から 280 名（日本人の被験者数は変更なし）に変更し，併せて検出力を当初の 90%から 80%へ，有意水準を片側 2.5%から 5%へ変更した。

H2307 試験のエベロリムスの用法用量は，エベロリムスの PK に人種差が認められないこと，H2304 試験でエベロリムス＋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，安全性に新たな懸念が認められなかったことから，H2304 試験と同様の 2.0 mg/日，1.0 mg 1 日 2 回投与を開始時用量とし，目標血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL とした。

主要評価項目である移植後 12 ヵ月で効果不十分の発現率は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群で 5.1%，標準量 TAC 群で 5.8%であり，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の効果不十分の治療群間差は−0.7%で，その 90%信頼区間は−5.2%，3.7%であった。治療群間差の信頼区間の上限が非劣性マージン（12%）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が認められた（CTD 2.5-4.4.4.1 項）。

重要な副次評価項目である移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR の変化量）は，ランダム化時からの変化量の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）及び 90%信頼区間が 4.15（−0.09，8.40）mL/min/1.73 m² であり，90%信頼区間の下限値が非劣性マージン（−6 mL/min/1.73 m²）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が認められた（CTD 2.5-5.4.1.1 項）。また，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR（平均値）は，ランダム化から移植後 12 ヵ月までのすべての評価時点で標準量 TAC 群の eGFR（平均値）よりも高く維持された（CTD 2.5-5.4.1.2 項）。

H2307 試験における，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの死亡，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。いずれの治療

群でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに移植肝廃絶は認められなかった（CTD 2.5-5.5.2 項）。H2307 試験でのエベロリムスの忍容性は良好であり，また，H2307 試験での安全性プロファイルは，既承認の適応症（心移植・腎移植）の臨床試験・市販後安全性データから予測されるもので，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上の結果より，日本人患者を含む新規生体移植患者において，エベロリムス＋減量 TAC 群の有効性及び安全性が確認された。

4 特徴及び有用性

現在までに実施された臨床試験成績に基づき，エベロリムスの特徴及び有用性を以下に示す。

エベロリムスは，長期に移植後の急性拒絶反応，移植肝廃絶及び死亡を抑制する

H2307 試験では，H2304 試験と同様に，肝移植患者に対するエベロリムス＋減量 TAC の急性拒絶反応・移植肝廃絶・死亡の抑制効果は，標準量 TAC と同程度であることが示された。中でも，肝移植後の管理で最も問題となる急性拒絶反応［BPAR（biopsy proven acute rejection），tBPAR］は，発現率及び重症度ともに，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群に比べて低かった。移植肝廃絶は認められず，死亡の頻度はいずれも低かった。以上より，エベロリムスは肝移植後の急性拒絶反応，移植肝廃絶及び死亡を抑制できると考えられた。

また，エベロリムス＋減量 TAC の効果の持続は，最長 59 ヵ月（HDE10 試験）を試験期間とする臨床試験で評価され，エベロリムス＋減量 TAC の tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の抑制効果は長期にわたって維持されることが示された。

エベロリムスを併用することにより CNI が減量可能となり，CNI による腎機能の悪化の抑制が期待できる

H2307 試験及び H2304 試験において，移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量を群間比較した結果，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が検証され，H2304 試験では優越性が検証された。また，H2307 試験及び H2304 試験で，標準量 TAC 群の移植後 12 ヵ月の eGFR の低下量の平均値はいずれも 10 mL/min/1.73 m^2 を超えていたが，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR の低下は標準量 TAC に比べて緩徐で，12 ヵ月間にわたり eGFR （平均値）は一貫してエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群より高かった。さらに，移植後 24 ヵ月（H2304 試験）及び最長 48 ヵ月（H2304E1 試験）までの評価からも，エベロリムス＋減量 TAC は長期にわたって腎機能を高く維持することが示された。

以上より，減量 TAC とエベロリムスの併用投与により，CNI 曝露による eGFR 低下を抑制し，腎機能を維持できると期待できることから，標準療法に比べて将来の末期腎不全やその関連死の発現リスクを低減すると期待できる。

エベロリムスにより，肝細胞癌の再発抑制効果が期待できる

肝移植患者の原疾患として比較的高頻度にみられる肝細胞癌は，肝移植後の再発リスクが高いとされ（Geissler et al. 2016，Rodríguez-Perálvarez et al. 2014），また，CNI は用量依存的に肝細胞癌再発のリスクを高めるという報告もある。肝細胞癌が再発した場合も，適合ドナーを見つける難しさから再移植の可能性は極めて低く，肝細胞癌の再発を抑制することも臨床上の重要な課題である。

H2307 試験で，移植時の肝生検で肝細胞癌が確認された被験者（エベロリムス＋減量 TAC 群で 56 名，標準量 TAC 群 62 名）のうち，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに肝細胞癌の再発が認められた被験者は，標準量 TAC 群では 5 名（8.1%）であったのに対し，エベロリムス＋減量 TAC 群では認められなかった。なお，H2304 試験では，移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の肝細胞癌の再発（転移を含む）と考えられる有害事象の発現頻度はエベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群で同程度であった。

本申請時点で H2307 試験の試験期間は 12 ヵ月であるため，長期間のベネフィットとして評価するには限界があるものの，エベロリムスは肝移植後の肝細胞癌の再発を抑制することが期待される。

5 まとめ

肝移植は，他に選択可能な治療法がない末期肝不全患者に対する唯一の治療法である。肝移植後に移植肝の廃絶が起きた場合に残された治療選択肢は再移植のみであるが，適合ドナーを見つける難しさから断念する場合もある。したがって，肝移植後の管理では移植肝の廃絶を抑制することが最優先の課題となる。

肝移植後の拒絶反応を抑制するための標準療法は，副腎皮質ステロイドの併用又は非併用下で CNI を投与する免疫抑制療法である。しかし，CNI 投与により，腎毒性及び肝細胞癌の再発のリスクが高まることが知られており，これらの副作用を最小限にしつつ，拒絶反応を十分に抑制することができる治療の選択肢は限られている。よって，CNI の曝露を調節して副作用を抑制しつつ，肝移植後の拒絶反応をより確実に予防し，長期予後を改善できる新たな治療薬が望まれてきた。

エベロリムスと CNI は異なる作用機序を有するため，併用することで拒絶反応のリスクを増加させることなく十分な免疫抑制効果が得られると想定される。これにより，CNI の投与量を減らすことが可能となり，CNI に特有の腎障害等の副作用を軽減できると期待された。

日本を含む国際共同治験である H2307 試験の結果，肝移植患者に対するエベロリムス＋減量 TAC の急性拒絶反応・移植肝廃絶・死亡の抑制効果は，標準量 TAC と同程度であることが示された。一方，ランダム化から移植後 12 ヵ月までのすべての評価時点で標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で eGFR は高く維持され，腎機能の悪化を抑制できることが示唆された。さらに，H2307 試験におけるエベロリムスの忍容性は良好で，かつ報告された有害事象は既承認

の適応症（心移植・腎移植）の臨床試験及び市販後安全性データから予測されるものであり，新たなリスクは特定されなかった。

以上を踏まえ，以下のとおり承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【申請品目】

サーティカン錠 0.25 mg，サーティカン錠 0.5 mg，サーティカン錠 0.75 mg

【一般的名称】

エベロリムス

【効能又は効果（案）】（下線部が本一変申請追加箇所）

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

【用法及び用量（案）】（下線部が本一変申請追加箇所）

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。

6 参考文献

[Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, et al. (2013)] Calcineurin inhbitors in liver transplantation – still champions or threatened by serious competitors?. Liver Int; 33(5):656-65.

[Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, et al. (2009)] Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. Liver Transpl; 15:S1-S34.

[De Simone P, Carrai P, Coletti L, et al. (2017)] Modification of immunosuppressive therapy as risk factor for complications after liver transplantation. Best Pract Res Clin Gastroenterol; 31(2):199-209.

[Duvoux C and Pageaux GP (2011)] Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. J Hepatol; 54(5):1041-54.

[Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. (2016)] Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. Transplantation; 100(1):116-25.

[Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. (1999)] Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. Nature; 397(6719):530-4.

[Hon YY, Chamberlain CE, Kleiner DE, et al. (2010)] Evaluation of tacrolimus abbreviated area-under-the-curve monitoring in renal transplant patients who are potentially at risk for adverse events. Clin Transplant; 24(4):557-63.

[Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM (2011)] m-TOR inhibitors: what role in liver transplantation? J Hepatol; 55(6):1441-51.

[Lerut J, Mathys J, Verbaandert C, et al. (2008)] Tacrolimus monotherapy in liver transplantation: one-year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Surg; 248(6):956-67.

[Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. (2003)] Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med; 349(10):931-40.

[Olthoff KM, Smith AR, Abecassis M, et al. (2015)] Defining Long-term Outcomes with Living Donor Liver Transplantation in North America. Ann Surg; 262(3):465-75.

[Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M, Burroughs AK (2014)] Liver transplantation: immunosuppression and oncology. Curr Opin Organ Transplant; 19(3): 253-60.

[日本肝移植研究会 (2016)] 肝移植症例登録報告. 移植; 51(2,3):145-59.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目　　次

目　　次 2
表 一 覧 2
1　外国における使用状況等 3
2　外国の添付文書等の概要 3

表 一 覧

Table 1-1　主要国での承認状況 3
Table 2-1　イギリスの添付文書の概略 4
Table 2-2　米国の添付文書の概略 16

1 外国における使用状況等

2018 年 1 月現在，本剤は免疫抑制剤として，イギリス，ドイツ，フランス，米国等世界 100 カ国以上で承認されている。そのうち，85 ヵ国において肝移植の拒絶反応の抑制に係る承認を有している。主要国（イギリス及び米国）での承認状況を，Table 1-1 に示す。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
イギリス	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets	腎移植・心移植・肝移植 2014 年 11 月 25 日	0.25 mg： 1 錠中にエベロリムス 0.25 mg を含有する。 0.5 mg： 1 錠中にエベロリムス 0.5 mg を含有する。 0.75 mg： 1 錠中にエベロリムス 0.75 mg を含有する。	**腎移植・心移植** Certican は，免疫学的リスクが軽度から中程度の成人患者における同種腎移植後又は同種心移植後の拒絶反応の抑制を適応とする。腎移植及び心移植では，Certican を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ステロイド剤と併用すること。 **肝移植** Certican は，成人肝移植患者における移植後の拒絶反応の抑制を適応とする。肝移植では，Certican をタクロリムス及び副腎皮質ステロイドと併用すること。
米国	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress® 0.5 mg tablets Zortress® 0.75 mg tablets	腎移植 2010 年 4 月 20 日 肝移植 2013 年 2 月 15 日	0.25 mg： 1 錠中にエベロリムス 0.25 mg を含有する。 0.5 mg： 1 錠中にエベロリムス 0.5 mg を含有する。 0.75 mg： 1 錠中にエベロリムス 0.75 mg を含有する。	**腎移植** Zortress は腎移植を受ける軽度から中等度の免疫学的リスクを有する成人患者に対して，臓器拒絶反応の予防のために使用する。Zortress はバシリキシマブによる導入療法と併用し，用量を減量したシクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤と同時投与する。エベロリムス及びシクロスポリンを投与するすべての患者に対して，治療薬物モニタリングを実施することが推奨される。 **肝移植** Zortress は肝移植を受ける成人患者に対して，同種移植片拒絶反応の予防のために使用する。Zortress は移植から 30 日以上経過した後に，用量を減量したタクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤と併用する。エベロリムス及びタクロリムスを投与するすべての患者に対して，治療薬物モニタリングを実施することが推奨される。

2 外国の添付文書等の概要

イギリスの Certican®錠の添付文書（2016 年 12 月改訂）の概略を Table 2-1 に，米国の Zortress® 錠の添付文書（2016 年 10 月改訂）の概略を Table 2-2 に示す。

Table 2-1　　イギリスの添付文書の概略

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets
剤型・含量	Certican® 0.25 mg tablets 1 錠中にエベロリムス 0.25 mg を含有する。 Certican® 0.5 mg tablets 1 錠中にエベロリムス 0.5 mg を含有する。 Certican® 0.75 mg tablets 1 錠中にエベロリムス 0.75 mg を含有する。
効能・効果	**腎移植・心移植** Certican は，免疫学的リスクが軽度から中程度の成人患者における同種腎移植後又は同種心移植後の拒絶反応の抑制を適応とする。腎移植及び心移植では，Certican を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ステロイド剤と併用すること。 **肝移植** Certican は，成人肝移植患者における移植後の拒絶反応の抑制を適応とする。肝移植では，Certican をタクロリムス及び副腎皮質ステロイドと併用すること。
用法・用量	Certican による治療を開始する際は，臓器移植後の免疫抑制療法に精通する，エベロリムスの全血中濃度をモニタリングできる医師のみが治療を開始，継続すること。 **用量** *成人* 一般の腎移植及び心移植患者では，初回投与法として Certican 0.75 mg を 1 日 2 回，シクロスポリンと併用し，移植後速やかに投与開始することが推奨される。 肝移植患者では，Certican 1.0 mg を 1 日 2 回，タクロリムスと併用し，初回は移植の約 4 週間後に投与することが推奨される。 Certican 投与は，本剤の血中濃度，忍容性，個々の患者の反応，併用薬の変更，及び患者の状態に基づいて用量調節が必要となる場合がある。本剤は 4～5 日の間隔で用量を調節することが可能である（治療薬物モニタリングを参照）。 *特別な集団* *黒人* 黒人以外の腎移植患者と比較した場合，黒人患者の腎移植患者では，生検で確認された急性拒絶反応の発現率は有意に高かった。黒人以外の患者と同等の有効性を示すために，より高い用量の Certican を黒人患者に投与する必要性の有無について，情報は限られている。現時点では有効性及び安全性データが限られているため，黒人患者に対するエベロリムスの使用に関する具体的な推奨事項を示すことはできない。 *小児* 小児及び青年の腎移植患者で Certican を使用したデータは不十分であり，推奨できる用法・用量はない。小児の肝移植患者には Certican を使用しないこと。 *高齢者（65 歳以上）* 65 歳を超える患者には本剤の臨床上の使用経験が少ない。データは限定的であるが，65 歳以上 70 歳未満の患者ではエベロリムスの薬物動態に明らかな差はない。 *腎障害を有する患者* 用量を調節する必要はない。

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets

肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者ではエベロリムスの全血中トラフ濃度を注意深く測定すること。軽度の肝障害（Child-Pugh 分類クラス A）を有する患者では本剤の用量を通常量の約 3 分の 2 の量に減量し，中等度の肝障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する患者では本剤の用量を通常量の約半量に減量し，高度の肝障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する患者では本剤の用量を通常量の約 3 分の 1 の量に減量すること。治療薬物モニタリングに基づいて更に用量調節を行うこと。最も近い錠剤含量に四捨五入した減量用量を以下に示す。

表 1　　肝障害を有する患者に対する Certican の減量用量

	正常な肝機能	軽度の肝障害（Child-Pugh 分類クラス A）	中等度の肝障害（Child-Pugh 分類クラス B）	高度の肝障害（Child-Pugh 分類クラス C）
腎移植，心移植	0.75 mg 1 日 2 回	0.5 mg 1 日 2 回	0.5 mg 1 日 2 回	0.25 mg 1 日 2 回
肝移植	1 mg 1 日 2 回	0.75 mg 1 日 2 回	0.5 mg 1 日 2 回	0.5 mg 1 日 2 回

<u>治療薬物モニタリング</u>

シクロスポリン又はタクロリムスの濃度を低下させる場合，適切な検出力のある薬物定量法を使用することが推奨される。

Certican の治療係数は狭く，治療効果を維持するために投与量の調節を必要とする場合がある。エベロリムスの全血中治療薬物濃度を定期的に測定することが推奨される。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に基づくと，エベロリムスの全血中トラフ濃度が 3.0 ng/mL 未満の患者に比べて，3.0 ng/mL 以上の患者では腎移植，心移植，及び肝移植での急性拒絶反応の発現率が低いことが認められている。推奨濃度の上限は 8 ng/mL であり，12 ng/mL を超える治療濃度は検討されていない。エベロリムスの推奨濃度範囲はクロマトグラフィー法に基づく。

強力な CYP3A4 誘導剤又は阻害剤との併用投与中に，製剤を変更する場合，及び／又はシクロスポリンの用量を大幅に減量する場合，肝障害を有する患者のエベロリムスの血中濃度を測定することは特に重要である（相互作用を参照）。分散錠の投与後，エベロリムスの血中濃度はわずかに低くなる場合がある。

前回 Certican の用量を変更した 4～5 日後以降に測定したトラフ濃度に基づいて Certican の用量を調節することが望ましい。シクロスポリンとエベロリムスとの間に相互作用があるため，シクロスポリンへの曝露が著しく低下した場合（すなわち，トラフ濃度 50 ng/mL 未満），結果としてエベロリムスの濃度が低下するおそれがある。

肝障害を有する患者では，エベロリムスの血中トラフ濃度を 3～8 ng/mL の範囲上部に維持することが好ましい。

肝障害を有する患者では消失半減期が長くなり，定常状態に到達するまでの時間が長くなることから，エベロリムスの投与開始後又は用量調節後，2 回連続して安定した濃度が認められるまで 4～5 日ごとにエベロリムスのトラフ濃度を測定すること（使用上の特別な警告・注意を参照）。エベロリムスの用量調節は，安定したトラフ濃度に基づいて行うこと。

<u>腎移植におけるシクロスポリンの推奨用量</u>

Certican と標準量シクロスポリンとの長期併用投与を避けること。Certican を投与している腎移植患者では，シクロスポリンの曝露量が減少すると腎機能が改善する。臨床試験（A2309 試験）で得られた経験に基づき，以下の推奨される全血中トラフ濃度範囲に沿って，移植直後からシクロスポリンの曝露量を減らし始めること。

表 2　　腎移植：推奨される目標シクロスポリン血中トラフ濃度範囲

<table>
<tr><td>販売名</td><td>Certican® 0.25 mg tablets
Certican® 0.5 mg tablets
Certican® 0.75 mg tablets</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>目標シクロスポリン C_0（ng/mL）</th><th>1 ヵ月目</th><th>2〜3 ヵ月目</th><th>4〜5 ヵ月目</th><th>6〜12 ヵ月目</th></tr>
<tr><td>Certican 投与群</td><td>100〜200</td><td>75〜150</td><td>50〜100</td><td>25〜50</td></tr>
</table>
（測定された C_0 及び C2 濃度を薬力学的特性の項に示す。）
シクロスポリンを減量する前に，定常状態のエベロリムスの全血トラフ濃度が 3 ng/mL 以上であることを確認すること。
シクロスポリンのトラフ濃度が 50 ng/mL 未満又は投与 2 時間後の濃度（C2）が 350 ng/mL 未満である維持期に Certican を投与したデータは限られている。シクロスポリンの曝露軽減に対して患者が忍容性を示さない場合，Certican の継続使用を再検討すること。

<u>心移植におけるシクロスポリンの推奨用量</u>
腎機能を改善するため，維持期の心移植患者では忍容性に応じてシクロスポリンを減量すること。腎機能障害が進行性である場合又は算出されたクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満である場合は，シクロスポリンの投与法を調節すること。心移植患者では，シクロスポリンの用量はシクロスポリンの血中トラフ濃度に基づく場合がある。減少したシクロスポリンの血中濃度時の使用経験は，薬力学的特性の項を参照すること。
心移植 12 ヵ月後，シクロスポリンのトラフ濃度が 50〜100 ng/mL の移植患者に Certican を投与したデータは限られている。
シクロスポリンを減量する前に，定常状態のエベロリムスの全血トラフ濃度が 3 ng/mL 以上であることを確認すること。

<u>肝移植におけるタクロリムスの推奨用量</u>
カルシニューリン関連の肝毒性を最小化するため，肝移植患者ではタクロリムスへの曝露量を減らすこと。タクロリムスの目標血中トラフ濃度（C_0）である 3〜5 ng/mL に基づき，Certican との併用を開始した約 3 週間後にタクロリムスの減量を開始すること。ある比較対照試験では，タクロリムスの完全な投与中止は急性拒絶反応のリスク増加に関与することを示している。
比較対照試験では Certican と標準量タクロリムスとの併用を検討していない。

<u>投与方法</u>
Certican は経口剤のみとして投与する。
Certican の 1 日量は，必ず 2 回に分けて経口投与し，食後又は空腹時の一定した条件下で，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と同時投与すること（治療薬物モニタリング参照）。
Certican 錠は，投与前に砕かずに，コップ 1 杯の水で噛まずに飲み込むこと。錠剤を飲み込むことが困難な患者には分散錠も入手可能である（Certican の製品情報概要，分散錠参照）。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>禁忌
Certican は，エベロリムス，シロリムス，又は Certican の添加物に対して過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

使用上の特別な警告・注意
<u>免疫抑制の管理</u></td></tr>
</table>

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets
	臨床試験において，Certican を（腎移植及び心臓移植患者では）シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤やバシリキシマブと同時投与し，又は（肝移植患者では）タクロリムスと併用し，及び（すべての対象疾患で）副腎皮質ホルモン剤と併用した。これら以外の免疫抑制剤と Certican の併用投与は十分に検討されていない。 免疫学的なリスクの高い患者では Certican は十分に検討されていない。 *サイモグロブリン誘導剤との併用* サイモグロブリン（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）誘導剤と Certican／シクロスポリン／ステロイドの投与法には厳重に注意する必要がある。心移植患者を対象とした臨床試験では，抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンによる導入剤を投与した部分集団で移植後の 3 ヵ月間に致死性の感染症を含む重篤な感染症の発現率が増加した。 *重篤な感染症・日和見感染症* Certican を含む免疫抑制療法を受けた患者では，日和見感染症（細菌感染，真菌感染，ウイルス感染，及び原虫感染）を発現する危険性が高い。これらの状態には，BK ウイルスに関連する腎症及び JC ウイルスに関連する進行性多巣性白質脳症（PML）がある。多くの場合，これらの感染症は総合的な免疫抑制による高負荷量と関連し，重篤又は致死的な状態につながるおそれがあるため，医師は，腎機能又は神経学的症状が悪化している患者には鑑別診断を考慮すること。Certican による投与を受けた患者では，致死性の感染症及び敗血症が報告されている（副作用を参照）。 Certican を用いた臨床試験では，特に日和見感染の危険性が高い患者に対してニューモシスチス・イロベチイ（カリニ）肺炎及びサイトメガロウイルスに対する抗菌予防を移植後に行うことが推奨された。 *肝機能障害* 肝機能障害を有する患者では，エベロリムスの全血トラフ濃度（C_0）の注意深いモニタリングを行い，エベロリムスの用量を調節することが推奨される（用法・用量を参照）。 肝機能障害を有する患者ではエベロリムスの消失半減期が長いことから，エベロリムスの投与開始後又は用量調節後は安定した濃度に達するまで治療薬物モニタリングを行うこと。 *経口 CYP3A4 の基質との薬物相互作用* Certican を治療係数の狭い CYP3A4 の基質と経口併用投与する場合，薬物相互作用の可能性のため，注意を深く投与すること。Certican を治療係数の狭い CYP3A4 の基質（ピモジド，テルフェナジン，アステミゾール，シサプリド，キニジン，又は麦角アルカロイド誘導体等）と経口併用投与する場合，経口投与する CYP3A4 の基質の製品情報に記載される副作用の患者をモニタリングすること（相互作用を参照）。 *強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との相互作用* 強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，リトナビル等）や CYP3A4 誘導剤（リファンピシン，リファブチン，カルバマゼピン，フェニトイン等）との併用投与は，有益性が危険性を上回らない限り推奨されない。CYP3A4 誘導剤又は阻害剤と併用投与する場合及び併用投与を中止した後は，エベロリムスの全血中トラフ濃度を測定することが推奨される（相互作用を参照）。 *リンパ腫・その他の悪性腫瘍*

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets
	Certican を含む免疫抑制剤を服用している患者は，リンパ腫又はその他の悪性腫瘍（特に皮膚）を発症する危険性が高い（副作用を参照）。その絶対リスクは，特定の医薬品の使用と比較して，免疫抑制剤の強さ及び使用期間に関連すると考えられる。定期的に皮膚新生物のモニタリングを行うこと。また，紫外線及び太陽光への曝露を最小限にし，適切な日焼け止めを使用するように指導すること。 *高脂血症* 移植患者では，Certican と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との併用は血清コレステロール及びトリグリセリド増加に関連しており，治療を必要とする場合がある。Certican を投与した患者では高脂血症のモニタリングを行い，必要に応じて，高脂血症用剤を投与し，適切に食事を調節すること（相互作用を参照）。高脂血症が確定した患者では，Certican を含む免疫抑制療法を開始する前にリスク／ベネフィットを検討すること。同様に，重度の難治性高脂血症を有する患者では，Certican を継続することのリスク／ベネフィットを再検討すること。HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び／又はフィブラート系薬剤を投与した患者では，該当する医薬品の製品情報概要に記載されるように，横紋筋融解症及びその他の副作用発現の可能性についてモニタリングを行うこと（相互作用を参照）。 *血管浮腫* Certican は血管浮腫の発現と関連がある。報告された大多数では，アンジオテンシン変換酵素阻害薬を併用投与していた。 *エベロリムス及びカルシニューリン阻害剤誘発性の腎機能障害* 腎移植及び心移植では，Certican は標準量シクロスポリンと併用すると腎機能障害の危険性を増大する。腎機能障害を避けるには Certican と併用するシクロスポリンを減量する必要がある。血清クレアチニン値の上昇を伴う患者では，免疫抑制療法の適切な調節，特に，シクロスポリンの減量を検討すること。 肝移植患者を対象とする試験では，標準量のタクロリムスを Certican と併用しない場合と比較して，減量したタクロリムスを Certican と併用した場合は腎機能の悪化が認められなかった。すべての移植患者で定期的に腎機能を測定することが推奨される。腎機能に悪影響を及ぼすことが知られている薬剤と併用する場合は注意深く投与すること。 *蛋白尿* 移植患者では，Certican とカルシニューリン阻害剤（CNI）との併用は蛋白尿の増加に関連する。エベロリムスの血中濃度の上昇に伴い，蛋白尿の危険性が高くなる。軽度の蛋白尿を有する腎移植患者では，CNI を含む免疫抑制療法の維持期中に，CNI を Certican に切り替えた際に蛋白尿が悪化すると報告されている。Certican の投与を中止し，CNI の投与を再開することにより可逆性が認められている。このような患者では，CNI から Certican への切替えに対する安全性及び有効性は確立していない。Certican を投与する患者では，蛋白尿のモニタリングを行うこと。 *移植腎血栓症* 多くは移植後 30 日以内に移植腎廃絶に至る，腎動脈及び腎静脈の血栓症のリスク増加が報告されている。 *創傷治癒の合併症*

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets
	Certican は，他の mTOR 阻害剤と同様，治癒不良を起こす可能性があり，創離開，体液貯留，及び創傷感染等，移植後の合併症が増加し，追加の外科的処置を要する場合がある。腎移植患者では，リンパ嚢腫は最も頻繁に報告される合併症であり，肥満度指数が高い患者ほど発生頻度が高くなる傾向にある。心移植患者では心嚢液貯留及び胸水の頻度が増加し，肝移植患者では瘢痕ヘルニアの頻度が増加する。 *血栓性微小血管症／血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群* Certican と CNI との併用は，溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病／血栓性微小血管症等，CNI 誘発事象のリスクを増大させるおそれがある。 *ワクチン接種* 免疫抑制剤はワクチン接種に対する反応に影響を及ぼすおそれがある。エベロリムスを含む免疫抑制剤による治療期間中は，ワクチン接種の効果が低くなるおそれがある。生ワクチンの使用は避けること。 *間質性肺疾患／非感染性肺臓炎* 感染性肺臓炎と一致する症状が認められながら抗生物質療法に反応しない患者で，適切な臨床検査で感染性，腫瘍性，及びその他の非薬剤性の原因が除外された患者は，間質性肺疾患（ILD）を考慮すること。Certican の投与に伴う間質性肺疾患が報告されており，通常，グルココルチコイド療法を行うか否かに関係なく，Certican の投与中止により回復する。ただし，死亡に至った症例も報告されている。（副作用を参照）。 *新規発症糖尿病* Certican は，移植後に糖尿病の新規発症のリスクを増加することが認められている。Certican を投与する患者では血糖濃度を注意深く測定すること。 *男性不妊症* 文献では，mTOR 阻害剤による投与を受けている患者における可逆性の無精子症及び精子減少症が報告されている。非臨床毒性試験で，エベロリムスは精子形成を減少させる可能性が認められたことから，Certican の長期治療に伴う潜在的なリスクとして男性不妊症を考慮する。 *賦形剤不耐性の危険性* Certican 錠は乳糖を含む。ガラクトース不耐症，高度のラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の希少遺伝性障害を有する患者には Certican を投与しないこと。 **相互作用** エベロリムスは主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され，一部は腸壁にある CYP3A4 によっても代謝される。また，エベロリムスは多剤排出ポンプである P 糖蛋白（Pgp）の基質でもある。そのため，吸収及び全身的な吸収後のエベロリムスの消失は，CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤からの影響を受ける可能性がある。強力な CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との併用投与は推奨されない。Pgp 阻害剤はエベロリムスの腸細胞からの排出を低下させ，エベロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。*In vitro* では，エベロリムスは CYP3A4 の競合的阻害剤であり，CYP2D6 の混合型阻害剤であった。すべての *in vivo* の薬物相互作用試験でシクロスポリンは併用されていない。

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets

表 3　　エベロリムスに及ぼすその他の活性物質の効果

相互作用による活性物質	相互作用 – エベロリムスの AUC/Cmax の幾何平均比の変化（範囲）	併用投与に関する推奨事項
***強力な* CYP3A4/PgP 阻害剤**		
ケトコナゾール	AUC 15.3 倍上昇 （範囲 11.2～22.5） Cmax 4.1 倍上昇 （範囲 2.6～7.0）	有益性が危険性を上回らない限り，強力な CYP3A4/PgP 阻害剤との併用投与は推奨されない。
イトラコナゾール ポサコナゾール ボリコナゾール	検討されていない。エベロリムスの濃度に大幅な上昇が予測される。	
テリスロマイシン クラリスロマイシン		
ネファゾドン		
リトナビル，アタザナビル，サキナビル，ダルナビル，インジナビル，ネルフィナビル		
***中等度の* CYP3A4/PgP 阻害剤**		
エリスロマイシン	AUC 4.4 倍上昇 （範囲 2.0～12.6） Cmax 2.0 倍上昇 （範囲 0.9～3.5）	CYP3A4/PgP 阻害剤と併用投与する場合及びこれらの阻害剤を投与中止した後は，エベロリムスの全血トラフ濃度を測定すること。 中等度の CYP3A4 阻害剤又は PgP 阻害剤との併用投与が避けられない場合，注意深く投与すること。
イマチニブ	AUC 3.7 倍上昇 Cmax 2.2 倍上昇	
ベラパミル	AUC 3.5 倍上昇 （範囲 2.2～6.3） Cmax 2.3 倍上昇 （範囲 1.3～3.8）	
経口シクロスポリン	AUC 2.7 倍上昇 （範囲 1.5～4.7） Cmax 1.8 倍上昇 （範囲 1.3～2.6）	
フルコナゾール	検討されていない。曝露量の増加が予測される。	
ジルチアゼム， ニカルジピン		
ドロネダロン	検討されていない。曝露量の増加が予測される。	
アンプレナビル， ホスアンプレナビル	検討されていない。曝露量の増加が予測される。	

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets

グレープフルーツジュース又は CYP3A4/PgP に影響を及ぼすその他の食品	検討されていない。曝露量の増加が予測される（影響は大きく異なる）。	併用投与を避けること。
強力及び中等度の CYP3A4 誘導剤		
リファンピシン	AUC 63%低下（範囲 0～80%） Cmax 58%低下（範囲 10～70%）	有益性が危険性を上回らない限り，強力な CYP3A4 誘導剤との併用投与は推奨されない。
リファブチン	検討されていない。曝露量の低下が予測される。	
カルバマゼピン	検討されていない。曝露量の低下が予測される。	
フェニトイン	検討されていない。曝露量の低下が予測される。	
フェノバルビタール	検討されていない。曝露量の低下が予測される。	CYP3A4 誘導剤と併用投与する場合及びこれらの誘導剤を投与中止した後は，エベロリムスの全血トラフ濃度を測定すること。
エファビレンツ，ネビラピン	検討されていない。曝露量の低下が予測される。	
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）	検討されていない。曝露量に大幅な低下が予測される。	エベロリムスの投与ではセイヨウオトギリソウを含有する製剤を併用しないこと。

エベロリムスにより血漿中濃度が変化する可能性のある医薬品：

オクトレオチド

エベロリムス（10 mg/日）とオクトレオチドのデポ剤との併用投与により，オクトレオチドの最低血中薬物濃度（Cmin）は幾何平均値比（エベロリムス／プラセボ）で 1.47 倍上昇した。

シクロスポリン

シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を投与している腎移植及び心移植患者では，Certican はシクロスポリンの薬物動態に軽微な臨床的影響を及ぼした。

アトルバスタチン（CYP3A4 の基質）及びプラバスタチン（Pgp の基質）

健康成人を対象に Certican とアトルバスタチン又はプラバスタチンのいずれかを単回併用投与した場合，アトルバスタチン，プラバスタチン，及びエベロリムスの薬物動態に影響は認められず，血漿中総 HMG-CoA 還元酵素の生物学的反応にも臨床的に意味のある影響は認められなかった。しかし，これらの結果を他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤に外挿することはできない。患者に対して，横紋筋融解症及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤の製品情報概要に記載されたその他の有害事象のモニタリングをすること。

経口 CYP3A4A の基質

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets
	In vitro 試験の結果から，10 mg/日経口投与後の全身濃度では PgP，CYP3A4，及び CYP2D6 は阻害されにくい。しかし，腸管での CYP3A4 及び PgP 阻害を除外することはできない。健康成人を対象とする相互作用試験で CYP3A4 の基質に対する感度の高いプローブであるミダゾラムを経口併用投与した場合，エベロリムスは，ミダゾラムの最高血液中薬物濃度（Cmax）を 25%上昇させ，ミダゾラムの血液中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）を 30%上昇させた。これは，エベロリムスによる腸管内の CYP3A4 阻害が原因である可能性が高い。したがって，エベロリムスは，経口併用投与した CYP3A4 の基質のバイオアベイラビリティに影響を及ぼすおそれがあると考えられる。しかし，全身投与された CYP3A4 の基質への曝露について臨床的に意味のある効果は期待できない。エベロリムスと治療係数の狭い CYP3A4 の基質（ピモジド，テルフェナジン，アステミゾール，シサプリド，キニジン又は麦角アルカロイド誘導体等）を経口併用投与した場合は，経口投与した CYP3A4 の基質の製品情報に記載される副作用についてモニタリングすること。 *ワクチン接種* 免疫抑制剤はワクチン接種の反応に影響を及ぼすおそれがあり，Certican 投与期間中はワクチン接種の効果が下がる可能性がある。生ワクチンの接種は避けること。 *小児* 相互作用試験は成人のみを対象に実施している。 **生殖能・妊娠・授乳** *妊娠* 妊婦に Certican を使用した適切なデータはない。動物試験では，胚毒性及び胎児毒性を含む生殖毒性への影響が認められた。ヒトへの生殖毒性リスクは不明である。胎児に対する有益性が危険性を上回ると判断されない限り，妊婦には Certican を投与しないこと。Certican 投与期間中及び投与中止後 8 週間までは，妊娠の可能性のある女性に有効な避妊法を使用するように指導すること。 *授乳* エベロリムスがヒトの乳汁中に排出されることは知られていない。ラットを用いた動物試験では，エベロリムス又はエベロリムスの代謝物又は両方が乳汁中に容易に移行することが報告されている。したがって，Certican 投与中は授乳を避けさせること。 *生殖能* 文献では，mTOR 阻害剤を投与している患者に可逆的な無精子症及び精子減少症が報告されている（使用上の特別な警告・注意，副作用を参照）。エベロリムスは，男性及び女性に不妊症を発現する可能性は知られていないが，男性不妊症及び続発性無月経は認められている。 **運転・機械操作への影響** 自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する試験は実施していない。 **副作用** a）安全性プロファイルの要約

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets
	下表に示す副作用の頻度は，成人移植患者を対象に Certican を CNI 及び副腎皮質ステロイドと併用投与する，多施設共同，ランダム化，比較対照試験で報告された事象の発現率の 12 ヵ月解析から得ている。 腎移植患者を対象とした 2 試験を除くすべての試験で，Certican 非投与で CNI を基礎とした標準治療投与群を設けた。Certican とシクロスポリンを併用投与した患者数は，腎移植患者を対象とした 5 試験で合計 2,497 名（Certican 非投与対照群を設けた 2 試験を含む）であり，心移植患者を対象とした 3 試験で合計 1,531 名であった（ITT 集団）。 Certican とタクロリムスの併用投与を検討した試験は 1 試験であり，719 名の肝移植患者を対象とした（ITT 集団）。 最も頻度の高い事象は，感染症，貧血，高脂血症，新規発症糖尿病，不眠症，頭痛，高血圧，咳嗽，便秘，悪心，末梢性浮腫，及び治癒不良（胸水及び心嚢液貯留を含む）である。 これらの有害事象の発現は，免疫抑制剤の投与法（すなわち，強さ及び期間）に依存すると考えられる。Certican をシクロスポリンと併用投与する試験では，対照薬を投与した患者と比較して，Certican を標準量のシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤と投与した患者で血清クレアチニン上昇の頻度が高かった。有害事象の総発現率は，減量シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を併用した患者で低かった。 第 III 相試験と比較して血清クレアチニン上昇の頻度が低く，血清クレアチニン値の平均値及び中央値が低かったこと以外は，Certican を減量シクロスポリンと併用投与した場合の安全性プロファイルは，標準量シクロスポリンと併用投与した主要な 3 試験で得られたプロファイルと同等であった。 b）副作用の一覧 表 4 は，第 III 相臨床試験で認められた，Certican との関連があるかもしれない又はおそらく関連がある副作用を含む。特に記載のない限り，これらの副作用は Certican を投与した患者と Certican 非投与で標準治療を受けた患者とを比較する第 III 相試験で発現率が増加した場合，又は腎移植及び心移植患者を対象とする試験でミコフェノール酸（MPA）の既知の副作用発現率が同じ場合に特定される。別途明記される場合を除き，副作用プロファイルはいずれの適応症も比較的一貫している。MedDRA の器官別大分類に沿って収集する。 *以下に定義する発現頻度に基づいて副作用を一覧表にする：極めて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度(1/1,000 以上 1/100 未満)，まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満），極めてまれ（1/10,000 未満）。* **表 4　Certican との関連があるかもしれない又はおそらく関連がある副作用** **器官別大分類** / **頻度** / **副作用** 感染症および寄生虫症 / 極めて高頻度 / 感染（ウイルス，細菌，真菌），上気道感染，下気道および肺感染（肺炎含む）[1]，尿路感染 [2] 高頻度 / 敗血症，創傷感染 良性，悪性および詳細不明の新生物 / 高頻度 / 悪性および詳細不明の腫瘍，悪性および詳細不明の皮膚新生物 低頻度 / リンパ腫／移植後リンパ増殖性障害（PTDL）

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets		
	血液およびリンパ系障害	極めて高頻度	白血球減少症，貧血／赤血球減少症，血小板減少症 [1]
		高頻度	汎血球減少症，血栓性微小血管症（血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群含む）
	内分泌障害	低頻度	男性性腺機能低下（テストステロン減少，FSH 及び LH 増加）
	代謝および栄養障害	極めて高頻度	高脂血症（コレステロール及びトリグリセリド），新規発症糖尿病，低カリウム血症
	精神障害	極めて高頻度	不眠症，不安
	神経系障害	極めて高頻度	頭痛
	心臓障害	極めて高頻度	心嚢液貯留 [3]
		高頻度	頻脈
	血管障害	極めて高頻度	高血圧，静脈血栓塞栓イベント
		高頻度	リンパ嚢腫 [4]，鼻出血，移植腎の血栓症
	呼吸器，胸郭および縦隔障害	極めて高頻度	胸水 [1]，咳嗽 [1]，呼吸困難 [1]
		低頻度	間質性肺疾患 [5]
	胃腸障害	極めて高頻度	腹痛，下痢，悪心，嘔吐
		高頻度	膵炎，口内炎／口腔内潰瘍形成，口腔咽頭痛
	肝胆道系障害	低頻度	非感染性肝炎，黄疸
	皮膚および皮下組織障害	高頻度	血管浮腫 [6]，ざ瘡，発疹
	筋骨格系および結合組織障害	高頻度	筋肉痛，関節痛
	腎および尿路障害	高頻度	蛋白尿 [2]，腎尿細管壊死 [7]
	生殖系および乳房障害	高頻度	勃起不全，月経障害（無月経及び月経過多含む）
		低頻度	卵巣嚢胞
	一般・全身障害および投与部位の状態	極めて高頻度	末梢性浮腫，疼痛，治癒不良，発熱
		高頻度	瘢痕ヘルニア
	臨床検査	高頻度	肝酵素異常 [8]
	[1] 腎移植及び心移植では高頻度に発現 [2] 心移植及び肝移植では高頻度に発現 [3] 心移植患者で発現 [4] 腎移植及び心移植患者で発現		

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets
	[5]SMQ に基づく間質性肺疾患を検索し，臨床試験で発現した間質性肺疾患の頻度を示した。この広範な検索には，感染症等の関連する事象で起こったものも含まれる。表中に示す頻度カテゴリは既知の症例の医学的評価から得ている。 [6] 主に ACE 阻害薬の併用投与時に発現 [7] 腎移植患者で発現 [8]γ-GT，AST，ALT 上昇 c）選択した副作用の説明 非臨床毒性試験では，エベロリムスにより精子形成が減少する可能性が示されており，Certican を長期投与する場合，男性不妊のリスクを考慮する必要がある。文献では，mTOR 阻害剤が投与された患者に可逆性の無精子症及び精子減少症が報告されている。 Certican を他の免疫抑制剤と併用投与した比較対照試験では，計 3,256 名の患者を 1 年以上モニタリングした結果，計 3.1%の患者が悪性腫瘍を発現し，そのうち 1.0%の患者が皮膚の悪性腫瘍を発現し，0.60%の患者がリンパ腫又はリンパ増殖性障害を発現した。 肺の実質内炎症（肺臓炎）及び／又は非感染性の原因による線維症を意味し，死亡に至る場合がある間質性肺疾患は，Certican を含むラパマイシン及び誘導体を投与した患者で発現している。多くの場合，Certican の投与中止及び／又はグルココルチコイドを追加することで状態は回復する。ただし，死亡に至った症例も報告されている。 d）市販後の自発報告からの副作用 以下の副作用は，Certican の市販後経験として自発症例報告及び公表文献から収集された。これらの副作用は症例数不明の集団から自発的に報告されたものであるため，発現頻度を正確に推定することは不可能である。このため，発現頻度は不明としている。副作用は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類別に一覧表示しており，各器官別大分類内では重症度の降順に示している。 **表 5　自発報告及び公表文献にみられた副作用（頻度不明）** **器官別大分類** / **頻度** / **副作用** 血管障害 / 不明 / 白血球破砕性血管炎 呼吸器，胸郭および縦隔障害 / 不明 / 肺胞蛋白症 皮膚および皮下組織障害 / 不明 / 紅皮症 関連が否定できない副作用に関する報告 医薬品承認後，関連が否定できない副作用を報告することは重要である。それにより医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的に監視することができる。医療従事者は Yellow Card Scheme（副作用情報報告システム，www.mhra.gov.uk/yellowcard）を介して関連が否定できないすべての副作用を報告するよう求められる。 **過量投与** 動物試験では，エベロリムスを投与した場合の急性毒性は可能性が低いことが示されている。マウス又はラットを用いた限度試験では，2000 mg/kg を単回経口投与した場合に致死性及び高度な毒性のいずれも認められなかった。

販売名	Certican® 0.25 mg tablets Certican® 0.5 mg tablets Certican® 0.75 mg tablets
	ヒトにおける過量投与の報告は非常に少ない。2 歳の小児がエベロリムス 1.5 mg を誤飲した症例が 1 名報告されているが，有害事象は認められなかった。腎移植患者に最大 25 mg が単回投与されているが，急性の忍容性は許容可能であった。 過量投与が発生した場合は，いかなる場合も一般的な処置と対症療法を行うこと。
改訂年月日	2016 年 12 月 9 日

Table 2-2 米国の添付文書の概略

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
剤型・含量	Zortress® 0.25 mg tablets 1 錠中にエベロリムス 0.25 mg を含有する。 Zortress® 0.5 mg tablets 1 錠中にエベロリムス 0.5 mg を含有する。 Zortress® 0.75 mg tablets 1 錠中にエベロリムス 0.75 mg を含有する。
効能・効果	**腎移植における臓器拒絶反応の予防** Zortress は腎移植を受ける軽度から中等度の免疫学的リスクを有する成人患者に対して，臓器拒絶反応の予防のために使用する。Zortress はバシリキシマブによる導入療法と併用し，用量を減量したシクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤と同時投与する。エベロリムス及びシクロスポリンを投与するすべての患者に対して，治療薬物モニタリングを実施することが推奨される。［*用法及び用量を参照*］ **肝移植における臓器拒絶反応の予防** Zortress は肝移植を受ける成人患者に対して，同種移植片拒絶反応の予防のために使用する。Zortress は移植から 30 日以上経過した後に，用量を減量したタクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤と併用する。［*警告及び使用上の注意を参照*］エベロリムス及びタクロリムスを投与するすべての患者に対して，治療薬物モニタリングを実施することが推奨される。［*用法及び用量を参照*］ **使用に関する制限事項** Zortress の安全性及び有効性は以下の集団においては確立されていない。 高度の免疫学的リスクを有する腎移植患者 腎臓及び肝臓以外の移植された臓器のレシピエント［*警告及び使用上の注意を参照*］ 小児患者（18 歳未満）
用法・用量	Zortress を投与する患者において，測定されたエベロリムスの血中濃度，忍容性，個々の反応性，併用薬剤の変化，及び臨床的状況に基づき用量調節を必要とする場合がある。Zortress の用量調節は，前回の用量変更から 4 又は 5 日経過してから測定したトラフ濃度に基づいて行うことが望ましい。トラフ濃度が 3 ng/mL 未満の場合は用量調節が必要である。Zortress の 1 日総投与量は，入手可能な錠剤の含量（0.25 mg，0.5 mg，又は 0.75 mg）を使用して 2 倍にすること。またトラフ濃度が 2 つの連続した測定値において 8 ng/mL を超える場合にも用量調節が必要である。その場合は，Zortress®の用量を 1 日 2 回 0.25 mg 減量すること。［*治療薬物モニタリングを参照*］ **腎移植成人患者に対する用量**

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	腎移植成人患者に対する Zortress の開始用量として，移植後のできる限り早い時期において，用量を減量したシクロスポリンとの併用で 0.75 mg を 1 日 2 回（1 日あたり 1.5 mg）経口投与することが推奨される。［*治療薬物モニタリングを参照*］ 経口剤の忍容性が認められた時点でプレドニゾンを経口投与すること。ステロイドの用量は，患者の臨床的状況及び移植片の機能によって個別にさらに漸減することが可能である。 **肝移植成人患者に対する用量** Zortress は移植から少なくとも 30 日経過した後に開始する。肝移植成人患者に対する開始用量として，用量を減量したタクロリムスとの併用で 1.0 mg を 1 日 2 回（1 日あたり 2.0 mg）経口投与することが推奨される。［*治療薬物モニタリングを参照*］ ステロイドの用量は，患者の臨床的状況及び移植片の機能によって個別にさらに漸減することが可能である。 **治療薬物モニタリング-エベロリムス** すべての患者に対し，エベロリムスの全血中濃度について治療薬物モニタリングを定期的に実施することが推奨される。推奨されるエベロリムスの治療域は 3～8 ng/mL である。臨床徴候及び症状，組織生検，及び臨床検査パラメータに注意すること。肝機能障害を有する患者において，CYP3A4 を誘導する薬剤又は阻害する薬剤を併用している間，シクロスポリン製剤の剤型の切替えを行う場合，又はシクロスポリンの用量を推奨される目標濃度に従って減量する場合は，エベロリムスの血中濃度を測定することは重要である。 シクロスポリンのエベロリムスに対する薬物相互作用が認められており，その結果，シクロスポリンの曝露量が減少するとエベロリムスの濃度は低下する場合がある。タクロリムスのエベロリムスに対する薬物動態学的薬物相互作用はわずかに認められているか，あるいは全く認められていないことから，タクロリムスの曝露量が減少してもエベロリムスの濃度は低下しない。［*薬物相互作用を参照*］ エベロリムスの推奨される治療域の 3～8 ng/mL は，LC/MS/MS 分析法に基づくものである。現在の臨床現場において，エベロリムスの全血中トラフ濃度はクロマトグラフィー測定法又は免疫測定法によって測定される場合がある。測定されるエベロリムスの全血中トラフ濃度は使用するアッセイによることから，異なるアッセイにより測定される個々の患者の検体の濃度は互換性がない場合がある。アッセイの結果は，使用した特定のアッセイについての知識を得た上で考慮しなければならない。したがって，アッセイを実施する検査室とのコミュニケーションを維持すること。 **治療薬物モニタリング-腎移植患者におけるシクロスポリン** 腎毒性のリスクを低減するために，Zortress との併用レジメンにおいて投与する場合は，シクロスポリンの用量及び全血中トラフ濃度の目標濃度とも低下が認められること。［*警告及び使用上の注意，薬物相互作用を参照*］ Zortress と併用する場合の推奨されるシクロスポリンの治療域は，移植後 1 ヵ月まででは 100～200 ng/mL，移植後 2 及び 3 ヵ月時点では 75～150 ng/mL，移植後 4 ヵ月時点では 50～100 ng/mL，移植後 6～12 ヵ月まででは 25～50 ng/mL である。臨床試験において認められたトラフ濃度の中央値は，移植後 1 ヵ月まででは 161～185 ng/mL，移植後 2 及び 3 ヵ月時点では 111～140 ng/mL であった。トラフ濃度の中央値は，移植後 4 ヵ月時点では 99 ng/mL，移植後 6～12 ヵ月まででは 46～75 ng/mL であった。

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	シクロスポリン経口液又はシクロスポリンの静脈内投与を避けることができない場合を除いて，米国薬局方シクロスポリンを経口カプセル剤として 1 日 2 回投与する。米国薬局方シクロスポリンは，移植片の再灌流後 48 時間以内のできる限り早い時期に投与を開始し，投与開始後の Day 5 以降は目標濃度へ用量調節を行うこと。 腎機能障害が進行している場合は，治療レジメンを調整すること。腎移植患者においては，シクロスポリンの用量はシクロスポリンの全血中トラフ濃度に基づくこと。 腎移植において，移植から 12 ヵ月後の減量シクロスポリンのトラフ濃度が 25～50 ng/mL の場合の Zortress の投与に関するデータは少ない。Zortress はシクロスポリンの他の剤型を使用した臨床試験においては評価されていない。シクロスポリンの用量を減量する前に，エベロリムスの定常状態の全血中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上であることを確認すること。シクロスポリンのエベロリムスに対する薬物相互作用が認められており，その結果，シクロスポリンの曝露量が減少するとエベロリムスの濃度は低下する場合がある。［*薬物相互作用を参照*］ **治療薬物モニタリング-肝移植患者におけるタクロリムス** 腎毒性の潜在的なリスクを低減するために，Zortress との併用レジメンにおいて投与する場合は，タクロリムスの用量及び全血中トラフ濃度の目標濃度とも低下が認められること。［*警告及び使用上の注意を参照*］ Zortress と併用する場合の推奨されるタクロリムスの治療域は，Zortress の投与開始後から 3 週間まで（Month 2 前後）及び移植後 Month 12 まででは全血中トラフ（C-0h）濃度は 3～5 ng/mL である。 臨床試験において認められたタクロリムスのトラフ濃度の中央値は，移植後 Week 2 及び 4（エベロリムスの投与開始前）の時点では 8.6～9.5 ng/mL であった。タクロリムスのトラフ濃度の中央値は，移植後 Week 5 及び 6 の時点では 7～8.1 ng/mL，移植後 Month 2 及び 3 の時点では 5.2～5.6 ng/mL，移植後 Month 4 及び 12 の時点では 4.3～4.9 ng/mL であった。 タクロリムスの静脈内投与を避けることができない場合を除いて，タクロリムスは経口カプセル剤として 1 日 2 回投与する。 肝移植患者においては，タクロリムスの用量はタクロリムスの全血中トラフ濃度に基づくこと。 肝移植において，移植から 12 ヵ月後の減量タクロリムスのトラフ濃度が 3～5 ng/mL の場合の Zortress の投与に関するデータは少ない。タクロリムスの用量を減量する前に，タクロリムスの定常状態の全血中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上であることを確認すること。シクロスポリンとエベロリムスとの薬物相互作用とは異なり，エベロリムスはエベロリムスのトラフ濃度に影響を与えないことから，その結果，タクロリムスの曝露量が減少してもエベロリムスの濃度は低下しない。 **投与** Zortress 錠剤はコップ一杯の水で飲み込み，使用前に噛み砕かないようにする。 Zortress は，吸収における可変性を最小限に抑えるために，食後又は空腹時のいずれかの一定の条件下で約 12 時間の間隔をあけ，かつシクロスポリン又はタクロリムスと同時に投与する。 **肝機能障害**

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	肝機能障害を有する患者においては，エベロリムスの全血中トラフ濃度を頻繁に測定すること。軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A）を有する患者に対する 1 日あたりの開始用量は，通常推奨される 1 日量の約 3 分の 1 の量に減量すること。中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）を有する患者に対する 1 日あたりの開始用量は，通常推奨される 1 日量の約半数量に減量すること。LC/MS/MS 分析法により測定した場合の患者のエベロリムスの全血中トラフ濃度が目標のトラフ濃度の 3～8 ng/mL でない場合は，さらなる用量調節又は用量増減を行うこと。
使用上の注意	**警告：悪性腫瘍及び重篤な感染症，移植腎血栓症，腎毒性，並びに心移植における死亡率** **悪性腫瘍及び重篤な感染症** 免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師のみが Zortress を処方すること。本剤の投与を受けている患者は，適切な検査室及び支持的な医療資源が配備され，かつ十分なスタッフが配置された施設において管理すること。維持療法を担当する医師は，患者の経過観察に必要な完全な情報を得ていること。［*警告及び使用上の注意を参照*］ 免疫抑制により，感染に対する感受性の増加，又はリンパ腫及び皮膚癌等の悪性腫瘍が発生するおそれがある。［*警告及び使用上の注意を参照*］ **移植腎血栓症** 腎の動脈及び静脈の血栓症のリスク増加により，多くは移植後 30 日以内に移植腎廃絶に至ったとの報告がある。［*警告及び使用上の注意を参照*］ **腎毒性** Zortress は標準用量のシクロスポリンと併用することで，腎毒性が増強するおそれがある。したがって，腎機能障害を抑制するために，Zortress との併用においてはシクロスポリンの用量を減量すること。シクロスポリン及びエベロリムスの全血中トラフ濃度を測定することが重要である。［*用法及び用量，警告及び使用上の注意を参照*］ **心移植における死亡率** 免疫抑制レジメンと導入療法との併用有り又は併用無しで受けた新規心移植患者を対象とした臨床試験において，多くは重篤な感染症に関連した死亡率の増加が移植後 3 ヵ月以内にみられた。心移植における本剤の使用は推奨されない。［*警告及び使用上の注意を参照*］ **禁忌** **過敏症** Zortress は，エベロリムス，シロリムス，又は本剤の成分に対して過敏症が発現したことがある患者には禁忌である。 **警告及び使用上の注意** **免疫抑制の管理** Zortress は，移植における全身性の免疫抑制療法の管理に精通している医師のみが処方すること。本剤の投与を受けている患者は，適切な検査室及び支持的な医療資源が配備され，かつ十分なスタッフが配置された施設において管理すること。維持療法を担当する医師は，患者の経過観察に必要な完全な情報を得ていること。限られたデータにおいて，カルシニューリン阻害剤（CNI）の完全な排泄によって急性拒絶反応のリスク上昇がみられた。 **リンパ腫及び他の悪性腫瘍**

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	Zortress を含む免疫抑制剤を投与する患者は，リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）を発症するリスクが高い。当該リスクは，特定の薬剤の使用との関連性よりもむしろ免疫抑制剤の強度及び投与期間に関連していると考えられる。 一般的に，皮膚癌のリスクが高い患者に対しては，保護衣の着用及び防御指数の高いサンスクリーンの使用によって太陽光及び紫外線への曝露を制限すること。 **重篤な感染症** Zortress を含む免疫抑制剤を投与する患者は，細菌，ウイルス，真菌あるいは原虫による感染症（日和見感染症を含む）を発症するリスクが高い。［*警告及び使用上の注意，副作用を参照*］これらの感染症は重篤な転帰（致死的転帰を含む）に至ることがある。感染感受性を増加させる過度の免疫抑制では危険が伴うため，免疫抑制剤の併用療法を行う際には注意すること。 移植患者においては，ニューモシスティスジロベシ（カリニ）肺炎に対する予防抗菌剤の使用及びサイトメガロウイルス（CMV）に対する予防処置が推奨される。 **移植腎血栓症** 腎の動脈及び静脈の血栓症のリスク増加により，通常は移植後 30 日以内に移植腎廃絶に至ったとの報告がある。［*枠組み警告を参照*］ **肝動脈血栓症** 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）阻害剤は，肝動脈血栓症（HAT）の発症増加に関連する。症例の多くは移植後 30 日以内に報告されており，その多くは移植片の廃絶又は死亡に至った。したがって，Zortress は移植から 30 日を経過しない時点では投与しないこと。 **Zortress 及びカルシニューリン阻害剤によって誘発される腎毒性** 腎移植レシピエントの場合は，Zortress と標準量シクロスポリンとの併用は腎毒性のリスクを増加させ，糸球体濾過量の低下をもたらす。腎機能障害の発症を抑制するために，Zortress と併用する場合はシクロスポリンの用量を減量する必要がある。［*枠組み警告，効能又は効果を参照*］ 肝移植レシピエントにおいては，Zortress と標準量タクロリムスとの併用についての研究は行われていない。腎毒性の潜在的なリスクを低減するために，Zortress と併用する場合はタクロリムスの用量を減量すること。［*用法及び用量を参照*］ Zortress の投与中は腎機能を測定すること。用量調節後に腎機能が改善しない場合，又は腎機能障害が薬剤に関連すると考えられる場合は，他の免疫抑制剤への切替えを考慮すること。腎機能への障害を発症するとされる他の薬剤を使用する場合は注意を払うこと。 **心移植** 新規の心移植患者を対象とした臨床試験において，免疫抑制レジメンと導入療法との併用有り又は併用無しにおける Zortress の投与は，対照レジメンと比較した場合，多くは重篤な感染症に関連した死亡率の増加が移植後 3 ヵ月以内にみられた。心移植における本剤の使用は推奨されない。 **血管浮腫** Zortress は血管浮腫の発症と関連する。アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤等の血管浮腫を発症するとされる他の薬剤と Zortress との併用により血管浮腫を発症するリスクが増加する場合がある。

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	創傷治癒及び液体貯留 Zortress は創傷治癒遅延のリスク，及び創傷披裂，創傷感染症，瘢痕ヘルニア，リンパ嚢腫，及び漿液腫等の創傷関連合併症の発症を増加させる。これらの創傷関連合併症にはさらなる外科的介入が必要になる場合がある。また，末梢性浮腫（リンパ浮腫等）を含む全身性の液体貯留，及び心膜液貯留，胸水貯留，胸水症等の他の種類の局所性の液体貯留も報告されている。 **間質性肺疾患／非感染性の肺臓炎** 感染性の肺炎と一致する症状を呈するが，抗生物質療法への反応性を示さず，かつ感染性，腫瘍性，及び他の非薬剤性の原因が適切な検査により否定された患者においては，間質性肺疾患（ILD）の診断を考慮すること。非感染性の原因による肺実質の炎症（肺臓炎）又は線維症を暗示する ILD の症例は，二次事象として肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症［PAH］を含む）の併発が報告されている場合もあり，ラパマイシン及び Zortress を含むラパマイシン誘導体を投与した患者において発症した。非感染性の原因による肺実質の炎症（肺臓炎）又は線維症を暗示する ILD の症例は，ラパマイシン及び Zortress を含むラパマイシン誘導体を投与した患者において発症した。一般的に，症例のほとんどは糖質コルチコイドの投与有り又は投与無しで Zortress の投与を中断することで回復した。しかし，致命的症例も発症した。 **高脂血症** Zortress 投与開始後に，高脂血症用剤の投与を必要とする血清コレステロール値及びトリグリセリド値の上昇が報告されており，高脂血症のリスクはエベロリムスの全血中トラフ濃度の上昇に伴い高脂血症のリスクは増加する。［*副作用を参照*］Zortress を投与している患者においては，高脂血症用剤の使用による脂肪値の正常値化はみられない場合がある。 Zortress を投与しているいずれの患者において高脂血症に対する測定を行うこと。高脂血症の発症がみられた場合は，米国の NCEP（National Cholesterol Education Program）ガイドラインで概説されているとおり，食事療法，運動療法，及び脂質降下剤等の介入を開始すること。高脂血症が確証された患者においては，Zortress を含む免疫抑制レジメンを開始する前にリスク及びベネフィットを考慮すること。同様に，重度の難治性高脂血症を有する患者においては，Zortress 継続療法のリスク及びベネフィットを再評価すること。ベースラインのコレステロール値が 350 mg/dL を超える患者においては，Zortress の研究は行われていない。 シクロスポリンとの薬物相互作用があることから，腎移植患者を対象に Zortress とシクロスポリンを併用投与した臨床試験においては，当該患者に対するシンバスタチン及びロバスタチンの HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用は強く否定された。シクロスポリンを併用した Zortress 療法の実施中は，HMG-CoA 還元酵素阻害剤又はフィブラート系薬剤を投与している患者においては，これらの薬剤の各添付文書に記載されているとおりに，横紋筋融解症及び他の有害作用の発生のおそれがあるためモニタリングを行うこと。［*薬物相互作用を参照*］ **蛋白尿** 移植患者における Zortress の使用は蛋白尿の増加と関連する。エベロリムスの全血中トラフ濃度の上昇に伴い蛋白尿のリスクは増加する。Zortress を投与している患者においては蛋白尿に対するモニタリングを行うこと。［*副作用を参照*］ **ポリオーマウイルス感染症**

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	Zortress を含む免疫抑制剤を投与している患者は，ポリオーマウイルス感染症等の日和見感染症のリスクが高い。移植患者におけるポリオーマウイルス感染症は，重篤な転帰，又は場合によっては致命的転帰に至る場合がある。これらの転帰には，多くは BK ウイルス感染症によるポリオーマウイルス関連腎症（PVAN）及び JC ウイルスに関連する進行性多巣性白質脳症（PML）がある。PVAN は Zortress を含む免疫抑制剤を投与している患者に認められている。PVAN は腎機能の悪化及び移植腎廃絶等の重篤な転帰に関連する。［*副作用を参照*］患者のモニタリングを行うことで PVAN リスクの有無の判定に役立つ場合がある。エビデンスに基づいた PVAN 又は PML を発症した患者に対して，免疫抑制剤の減量を考慮すること。医師は免疫抑制剤の減量により現れる同種移植片の機能のリスクについても考慮すること。 **CYP3A4 の強力な阻害剤及び誘導剤との薬物相互作用** Zortress と強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，リトナビル，ボセプレビル，テラプレビル等）及び強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピン［リファンピシン］，リファブチン等）との併用は，エベロリムスの全血中トラフ濃度を頻繁に測定しない場合は推奨されない。［*薬剤相互作用を参照*］ **血栓性微小血管症（TMA）／血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）／溶血性尿毒症症候群（HUS）** Zortress とシクロスポリンとの併用投与により，血栓性微小血管症／血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群のリスクが増加する場合がある。血液学的パラメータを測定すること。［*副作用を参照*］ **移植後の新たな糖尿病の発症** Zortress は移植後の新たな糖尿病の発症リスクを増加させることが示されている。Zortress を投与する患者においては，血糖値を頻繁に測定すること。 **男性不妊** 無精子症又は精子減少症が発生する場合がある。［*副作用を参照*］Zortress は抗増殖性剤であり生殖細胞等の急速に分裂する細胞に影響を与える。 **予防接種** Zortress の投与中は生ワクチンの接種は行わないこと。予防接種には以下を含むがこれらに限定されない：経鼻インフルエンザワクチン，麻疹ワクチン，流行性耳下腺炎ワクチン，風疹ワクチン，経口ポリオワクチン，BCG ワクチン，黄熱ワクチン，水痘ワクチン，及び Ty21a 株腸チフスワクチン。 **グレープジュースとの相互作用** グレープフルーツ及びグレープフルーツジュースは，CYP3A4 及び P 糖蛋白（P-gp）の活性を阻害することから，Zortress 及びシクロスポリン又はタクロリムスとの併用は避けること。 **遺伝性疾患／他を有する患者** ガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠損症，又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の稀な遺伝性障害を有する患者は，下痢及び吸収障害を発症する場合があるため Zortress を投与しないこと。

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	副作用 **重篤及び他の重大な副作用** 以下の副作用については，添付文書の他のセクションでより詳しく考察する。 • 過敏症［*禁忌を参照*］ • リンパ腫及び他の悪性腫瘍［*枠組み警告，警告及び使用上の注意を参照*］ • 重篤な感染症［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 移植腎血栓症［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 肝動脈血栓症［*警告及び使用上の注意を参照*］ • Zortress 及びカルシニューリン阻害剤によって誘発される腎毒性［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 心移植［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 血管浮腫［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 創傷治癒及び液体貯留［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 間質性肺疾患／非感染性の肺臓炎［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 高脂血症［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 蛋白尿［*警告及び使用上の注意を参照*］ • ポリオーマウイルス感染症［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 血栓性微小血管症（TMA）／血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）／溶血性尿毒症症候群（HUS）［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 移植後の新たな糖尿病の発症［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 男性不妊［*警告及び使用上の注意を参照*］ **臨床試験の経験** 臨床試験が実施される条件には大きなばらつきがあるため，ある臨床試験で認められた副作用の発現率は，別の臨床試験における発現率と直接比較することはできず，臨床現場で認められる発現率を反映しているとは限らない。 **腎移植** 以下に記載されたデータは，新規の腎移植患者を対象に，Zortress の 1 日あたりの開始用量を 1.5 mg（目標トラフ濃度 3～8 ng/mL で曝露量を減少させたシクロスポリンとの併用［N = 274］と，ミコフェノール酸と標準曝露量のシクロスポリンとの併用［N = 273］を比較）として濃度管理したエベロリムスのオープンラベル無作為化試験における Zortress の曝露量を反映している。すべての患者はバシリキシマブによる導入療法及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。患者集団の年齢は 18～70 歳，43%を超える患者が 50 歳以上（平均年齢は，Zortress 群：46 歳，対照群：47 歳），レシピエントの大多数は男性（Zortress 群：64%，対照群：69%），患者の大多数は白人（Zortress 群：70%，対照群：69%）であった。人口統計学的特性は両群間で同等であった。移植に至った最も発現頻度が高い疾患は両群間でバランスが取れており，高血圧／腎硬化症，糸球体腎炎／糸球体疾患，及び糖尿病であった。投与中止に至った患者は，1 日あたり Zortress 1.5 mg の投与を受けた患者（83/277，30%）の方が対照レジメンを受けた患者（60/277，22%）より有意に多かった。投与中止に至った患者の中で，最も多い中止理由は副作用で，Zortress 群では 18%であったのに対し，対照群では 9%であった（p 値=0.004）。この有意差は女性患者による治療群間でより著明であった。治験薬の投与中止に至った患者においては，副作用は治験薬投与中止から 7 日目まで，重篤な副作用は治験薬投与中止から 30 日目まで収集した。

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	高用量（3 mg/日）の Zortress 群における投与中止例は 279 例中 95 例（34%）であり，そのうち 20%は副作用による中止であったことから，当レジメンは推奨されない（以下参照）。 重篤な副作用全体の発現率は，Zortress 群では 57%（159/278）であったのに対しミコフェノール酸の投与群では 52%（141/273）であった。重篤な副作用として報告された「感染症および寄生虫症」は，両群において最も高い発現率を示した（Zortress 群：20%［54/274］，対照群：25%［69/273］）。両群における差は，主にミコフェノール酸の投与群におけるウイルス感染症，とりわけ CMV 及び BK ウイルス感染症の発現率が高かったことが主な理由である。重篤な副作用として報告された「傷害，中毒および処置合併症」は，両群において 2 番目に高い発現率を示し（Zortress 群：14%［39/274］，対照群：12%［32/273］），続いて「腎および尿路障害」（Zortress 群：10%［28/274］，対照群：13%［36/273］），「血管障害」（Zortress 群：10%［26/274］，対照群：7%［20/273］）であった。 試験開始から最初の 12 ヵ月間において計 13 例の患者が死亡した（Zortress 群：7 例［3%］，対照群：6 例［2%］）。試験投与群全体で最も多い死因は，心臓疾患及び感染症による関連死であった。 12 ヵ月間の試験期間において，移植腎廃絶は Zortress 群で 12 例（4%），対照群では 8 例（3%）にみられた。移植腎廃絶がみられた患者において，Zortress 群では 4 例が腎動脈血栓症，2 例が腎静脈血栓症によるものであったのに対し（2%），対照群では 2 例が腎動脈血栓症によるものであった（1%）。［*枠組み警告，警告及び使用上の注意を参照*］ Zortress 群で最も多く（20%以上）みられた副作用は，末梢性浮腫，便秘，高血圧，悪心，貧血，尿路感染，及び高脂血症であった。 感染症 副作用として報告された細菌，真菌，及びウイルス感染症の全体の発現率は，対照群（68%）の方が Zortress 群（64%）より高く，主にウイルス感染の発現率の上昇によるものだった（対照群：21%，Zortress 群：10%）。副作用として報告された CMV 感染症の発現率は，対照群では 8%であったのに対し，Zortress 群では 1%であった。対照群では重篤な CMV 感染症は 3%であったのに対し，Zortress 群では重篤と考えられたのは 0%であった。［*警告及び使用上の注意を参照*］ BK ウイルス BK ウイルス感染症の発現率は，Zortress 群（2 例，1%）の方が対照群（11 例，4%）に比べて低かった。Zortress 群における BK ウイルス感染症 2 件中 1 件，及び対照群における BK ウイルス感染症 11 件中 2 件は重篤な副作用としても報告された。BK ウイルス感染症は，臨床試験におけるいずれの治療群においても移植腎廃絶には至らなかった。 創傷治癒及び液体貯留 創傷治癒に関連する反応が後向き研究及ぶ補足的データの要求によって認められた。リンパ嚢腫，漿液腫，血腫，離開，瘢痕ヘルニア，及び感染症を含む創傷関連反応全体の発現率は，Zortress 群では 35%であったのに対し，対照群では 26%であった。術中修復／創傷郭清又は切開部創傷合併症のドレナージ，及びリンパ嚢腫及び漿液腫のドレナージを必要とした患者は，Zortress 群の方が対照群に比べて多かった。 浮腫等の主要な液体貯留及び他の種類の液体貯留による副作用は，Zortress 群では 45%であったのに対し，対照群では 40%であった。［*警告及び使用上の注意を参照*］ 新生物 悪性腫瘍及び良性腫瘍による副作用が，Zortress 群における患者の 3%に対し，対照群では 6%で報告された。対照群において最も多く報告された良性腫瘍は，基底細胞癌，扁平上皮癌，皮膚乳頭腫，及び脂漏性角化症であった。移植前にメラノーマ切除術を受けた Zortress 群の患者 1 例が，転移性メラノーマにより死亡した。［*枠組み警告，警告及び使用上の注意を参照*］ 新たに発症した糖尿病（NODM）

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets

副作用及びランダム血糖値に基づき報告された NODM は，Zortress 群では 9%であったのに対し，対照群では 7%であった。

男性における内分泌作用

Zortress 群において，血清テストステロン値が有意に低下したのに対し，FSH 値は有意に上昇したが，対照群においては有意な変化はみられなかった。Zortress 群及び対照群においては，テストステロン値及び FSH 値の平均値は正常範囲内を維持し，Zortress 群における平均 FSH 値は正常上限値（11.1 U/L）を示した。Zortress 群において勃起不全と報告された患者は，対照群に比べて多かった（それぞれ，5%，2%）。

表 2 では，Zortress と減量シクロスポリンとの併用投与，又はミコフェノール酸と標準量シクロスポリンとの併用投与を受けた患者の 10%以上でみられた治療下で発現した副作用の発現率を比較した。MedDRA の各器官別大分類において，副作用は発現率の高い順に示した。

表 2　プライマリー器官別大分類別及び基本語別に基づく腎移植後の（あらゆる治療群において 10%以上の）副作用の発現率（安全性集団*）

プライマリー器官別大分類 基本語	Zortress（エベロリムス）1.5 mg と曝露量を減量したシクロスポリンとの併用投与 N = 274 n (%)	ミコフェノール酸 1.44 g と標準曝露量シクロスポリンとの併用投与 N = 273 n (%)
あらゆる副作用*	271 (99)	270 (99)
血液およびリンパ系障害	93 (34)	111 (41)
貧血	70 (26)	68 (25)
白血球減少症	8 (3)	33 (12)
胃腸障害	196 (72)	207 (76)
便秘	105 (38)	117 (43)
悪心	79 (29)	85 (31)
下痢	51 (19)	54 (20)
嘔吐	40 (15)	60 (22)
腹痛	36 (13)	42 (15)
消化不良	12 (4)	31 (11)
上腹部痛	9 (3)	30 (11)
一般・全身障害および投与部位の状態	181 (66)	160 (59)
末梢性浮腫	123 (45)	108 (40)
発熱	51 (19)	40 (15)
疲労	25 (9)	28 (10)
感染症および寄生虫症	169 (62)	185 (68)
尿路感染	60 (22)	63 (23)
上気道感染	44 (16)	49 (18)
傷害，中毒および処置合併症	163 (60)	163 (60)
切開部位痛	45 (16)	47 (17)

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets

処置による疼痛	40 (15)	37 (14)
臨床検査	137 (50)	133 (49)
血中クレアチニン増加	48 (18)	59 (22)
代謝および栄養障害	222 (81)	199 (73)
高脂血症	57 (21)	43 (16)
高カリウム血症	49 (18)	48 (18)
高コレステロール血症	47 (17)	34 (13)
脂質異常症	41 (15)	24 (9)
低マグネシウム血症	37 (14)	40 (15)
低リン酸血症	35 (13)	35 (13)
高血糖	34 (12)	38 (14)
低カリウム血症	32 (12)	32 (12)
筋骨格系および結合組織障害	112 (41)	105 (39)
四肢痛	32 (12)	29 (11)
背部痛	30 (11)	28 (10)
神経系障害	92 (34)	109 (40)
頭痛	49 (18)	40 (15)
振戦	23 (8)	38 (14)
精神障害	90 (33)	72 (26)
不眠症	47 (17)	43 (16)
腎および尿路障害	112 (41)	124 (45)
血尿	33 (12)	33 (12)
排尿困難	29 (11)	28 (10)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	86 (31)	93 (34)
咳嗽	20 (7)	30 (11)
血管障害	122 (45)	124 (45)
高血圧	81 (30)	82 (30)

* 安全性解析集団：治療を最低 1 回以上受け，かつベースライン後の安全性評価を最低 1 回以上行ったすべての無作為化された腎移植患者。

対照群と比較した場合，Zortress 1.5 mg 群において 5%以上の発現率でみられた副作用は，末梢性浮腫（45% vs. 40%），高脂血症（21% vs. 16%），脂質異常症（15% vs. 9%），及び口内炎／口腔内潰瘍形成（8% vs. 3%）であった。

3 つ目の治療群である Zortress 3.0 mg/日（1.5 mg を 1 日 2 回，目標トラフ濃度：6～12 ng/mL）と曝露量を減量したシクロスポリンとの併用投与のデータも，上記の試験内容に含まれている。低用量 Zortress 群と同様の効果は認められたものの，全体の安全性は不良であったことから，Zortress の高用量は推奨できない。患者 279 例中，95 例（34%）が治験薬の投与を中止し，そのうち 57 例（20%）が副作用のため投与中止に至った。この高用量で投与した場合に Zortress の投与中止に至った最も発現頻度が高い副作用は，「傷害，中毒および処置合併症」（Zortress 1.5 mg 群：5%，Zortress 3.0 mg 群：7%，対照群：2%），感染症（それぞれ，2%，6%，3%），「腎および尿路障害」（それぞれ，4%，7%，4%），及び「胃腸障害」（それぞれ，1%，3%，2%）であった。

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	過去に実施された腎移植患者を対象とした臨床試験において，固定量 Zortress と標準量シクロスポリンとの併用投与によって，曝露量を減量したシクロスポリンとの併用による現行の試験においてみられた血清クレアチニン値の平均値及び中央値よりも高い血清クレアチニン値の上昇がみられた。これらの結果から，Zortress はシクロスポリン誘導による腎毒性の発生を上昇させることが示されたことから，曝露量を減量したシクロスポリンを使用する濃度管理レジメンにおいてのみ使用すること。［*枠組み警告，用法及び用量，警告及び使用上の注意を参照*］ **肝移植** 以下に記載されたデータは，肝移植患者を対象としたオープンラベル無作為化試験において，移植後 30 日に投与開始した Zortress の曝露量を反映している。選択基準を満たし，除外基準に抵触していない患者 719 例を，試験の 3 つの治療群の 1 群に無作為に割り付けた。無作為化前の 30 日間において，患者にタクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤を，ミコフェノール酸モフェチル（MMF）との併用有り又は併用無しで投与した（70～80%が MMF を投与）。抗体の導入は実施しなかった。無作為化の時点で MMF の投与を中止し，Zortress 開始用量 1.0 mg を 1 日 2 回（1 日量：2.0 mg）投与した後，治験実施計画書で設定された目標トラフ濃度の 3～8 ng/mL へ用量調節し，曝露量を減量したタクロリムス［治験実施計画書で設定された目標トラフ濃度の 3～5 ng/mL］と併用する群（N = 245），又は標準曝露量タクロリムスの対照群［移植後 4 ヵ月まで治験実施計画書で設定された目標トラフ濃度の 8～12 ng/mL，その後，移植後 Month 4～Month 12 は 6～10 ng/mL］（N = 241）。無作為化された 3 つ目の群は早期に投与中止となったため，その内容は本項においては記載されていない。 患者集団の年齢は 18～70 歳，50%を超える患者が 50 歳以上（平均年齢は，Zortress 群：54 歳，タクロリムス対照群：55 歳），Zortress 群及び対照群における患者のそれぞれ 74%は男性，患者の大多数は白人（Zortress 群：86%，対照群：80%）であった。人口統計学的特性は両群間で同等であった。移植に至った最も発現頻度が高い疾患は両群間でバランスが取れていた。最も多くみられた末期肝疾患（ESLD）の原因は，アルコール性肝硬変，C 型肝炎，及び肝細胞癌であり，両群間でバランスが取れていた。 試験の最初の 12 ヵ月間において，Zortress 群では 27%が治験薬の投与を中止したのに対し，タクロリムス対照群では 22%であった。治験薬の投与中止に対する最も多い理由は，Zortress 群でみられた蛋白尿，C 型肝炎の再発，及び汎血球減少症を含む副作用によるものであった（それぞれ，19%，11%）。24 ヵ月の時点において，肝移植患者における治験薬の投与中止率は Zortress 群（42%）の方がタクロリムス対照群（33%）よりも高かった。 重篤な副作用全体の発現率は，12 ヵ月時点では，Zortress 群では 50%（122/245）であったのに対し対照群では 43%（104/241）であり，24 ヵ月時点においても発現率は同様であった（それぞれ，56%，54%）。「感染症および寄生虫症」が最も高い発現率が認められた重篤な副作用として報告されており，続いて「胃腸障害」，「肝胆道系障害」であった。 試験の最初の 12 ヵ月間において，Zortress 群では 13 例の死亡が報告された（1 例は Zortress 無投与）。この同一の 12 ヵ月間において，タクロリムス対照群では 7 例の死亡が報告された。死亡は両群において異なる死因により発生し，多くは肝臓に関連する問題，感染症，及び敗血症に関連していた。試験の次の 12 ヵ月間において，追加で 4 例の死亡が各投与群で報告された。 最も発現頻度が高い副作用は（どちらの群においても患者の 10%以上で報告された副作用は），下痢，頭痛，末梢性浮腫，高血圧，悪心，発熱，腹痛，及び白血球減少症であった（*表 3 を参照*）。 <u>感染症</u> 副作用として報告された感染症全体の発現率は，Zortress 群では 50%，対照群では 44%であり，24 ヵ月時点で発現率は同様であった（それぞれ，56%，52%）。報告された感染症の種類は，Zortress 群及び対照群でそれぞれ，細菌感染（16% vs. 12%），ウイルス感染（17% vs. 13%），及び真菌感染（2% vs. 5%）であった。［*警告及び使用上の注意を参照*］

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets

創傷治癒及び液体貯留

創傷治癒合併症が副作用として報告されたのは，24 ヵ月までの間において Zortress 群では患者の 11%であったのに対し，対照群では 8%であった。胸水は両群において 5%で報告されており，腹水は Zortress 群では 4%，対照群では 3%であった。

新生物

悪性腫瘍及び良性腫瘍が副作用として報告されたのは，12 ヵ月までの間において Zortress 群では患者の 4%であったのに対し，対照群では 7%であった。Zortress 群では 3 件の悪性腫瘍が報告されたのに対し，対照群では 9 件であった。Zortress 群では，これらにはリンパ腫，リンパ増殖性障害，及び肝細胞癌が含まれ，対照群では，カポジ肉腫（2 件），転移性大腸癌，神経膠芽細胞腫，肝の悪性新生物，膵神経内分泌腫瘍，血球貪食性リンパ組織球症，及び扁平上皮癌であった。24 ヵ月時点では，悪性腫瘍の発現率は同様であった（それぞれ，10%，11%）。［*枠組み警告，警告及び使用上の注意を参照*］

脂質異常症

12 ヵ月の時点において，高脂血症の副作用（基本語を含む：高脂血症，高コレステロール血症，血中コレステロール増加，血中トリグリセリド増加，高トリグリセリド血症，脂質増加，総コレステロール／HDL 比増加，及び脂質異常症）が報告されたのは，Zortress 群では 24%，対照群では 10%であった。24 ヵ月時点での結果も同様であった（それぞれ，28%，12%）。

移植後の新たな糖尿病の発症（NODAT）

無作為化時に糖尿病を発生していなかった患者中，12 ヵ月時点における NODAT は Zortress 群では 32%で報告されているのに対し，対照群では 29%であり，24 ヵ月時点における発現率も同様であった。

表 3 では，無作為化から 24 ヵ月目までにおいて，Zortress と曝露量を減量したタクロリムスとの併用投与又は標準量タクロリムスとの併用投与を受けた患者の 10%以上でみられた治療下で発現した副作用の発現率を比較した。MedDRA の各器官別大分類において，副作用は発現率の高い順に示した。

表 3　プライマリー器官別大分類別及び基本語別に基づく肝移植後の 12 ヵ月及び 24 ヵ月において最も発現頻度が高い（あらゆる治療群において 10%以上の）副作用の発現率（安全性集団*）

プライマリー器官別大分類 **基本語**	**12 ヵ月**		**24 ヵ月**	
	Zortress と曝露量を減量したタクロリムス **N = 245** **n (%)**	**標準曝露量タクロリムス** **N = 241** **n (%)**	**Zortress と曝露量を減量したタクロリムス** **N = 245** **n (%)**	**標準曝露量タクロリムス** **N = 242** **n (%)**
あらゆる副作用／感染症	232 (95)	229 (95)	236 (96)	237 (98)
血液およびリンパ系障害	66 (27)	47 (20)	79 (32)	58 (24)
-白血球減少症	29 (12)	12 (5)	31 (13)	12 (5)
胃腸障害	136 (56)	121 (50)	148 (60)	138 (57)
-下痢	47 (19)	50 (21)	59 (24)	61 (25)
-悪心	33 (14)	28 (12)	36 (15)	33 (14)
-腹痛	32 (13)	22 (9)	37 (15)	31 (13)

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets

一般・全身障害および投与部位の状態	94 (38)	85 (35)	113 (46)	98 (41)
- 末梢性浮腫	43 (18)	26 (11)	49 (20)	31 (13)
- 発熱	32 (13)	25 (10)	43 (18)	28 (12)
- 疲労	22 (9)	26 (11)	27 (11)	28 (12)
感染症および寄生虫症	123 (50)	105 (44)	135 (56)	125 (52)
- C 型肝炎**	28 (11)	19 (8)	33 (14)	24 (10)
臨床検査	81 (33)	78 (32)	92 (38)	98 (41)
- 肝機能検査異常	16 (7)	24 (10)	19 (8)	25 (10)
代謝および栄養障害	111 (45)	92 (38)	134 (55)	106 (44)
- 高コレステロール血症	23 (9)	6 (3)	27 (11)	9 (4)
神経系障害	89 (36)	85 (35)	99 (40)	101 (42)
- 頭痛	47 (19)	46 (19)	53 (22)	54 (22)
- 振戦	23 (9)	29 (12)	25 (10)	37 (15)
- 不眠症	14 (6)	19 (8)	17 (7)	24 (10)
腎および尿路障害	49 (20)	53 (22)	67 (27)	73 (30)
- 腎不全	13 (5)	17 (7)	24 (10)	37 (15)
血管障害	56 (23)	57 (24)	72 (29)	68 (28)
- 高血圧	42 (17)	38 (16)	52 (21)	44 (18)

プライマリー器官別大分類はアルファベッド順に記載した。

* 安全性解析集団は，治療を最低 1 回以上受け，かつベースライン後の安全性評価を最低 1 回以上行ったすべての無作為化された肝移植患者と定義した。

** 新規の C 型肝炎の症例は報告されていない。

Zortress を投与した腎移植又は肝移植患者において，全体で 1%以上～10%未満にみられた発現頻度の低い副作用は以下のとおりである。

血液およびリンパ系障害：貧血，白血球増加症，リンパ節症，好中球減少症，汎血球減少症，本態性血小板血症，血小板減少症

心臓障害：狭心症，心房細動，うっ血性心不全，動悸，洞性頻脈，肺高血圧クリーゼを含む高血圧，低血圧，深部静脈血栓症

内分泌障害：クッシング様症状，副甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症

眼障害：白内障，結膜炎，霧視

胃腸障害：腹部膨満，腹部ヘルニア，腹水，便秘，消化不良，嚥下障害，心窩部不快感，放屁，胃炎，胃食道逆流性疾患，歯肉肥厚，吐血，痔核，イレウス，口腔内潰瘍形成，腹膜炎，口内炎

一般・全身障害および投与部位の状態：胸部不快感，胸痛，悪寒，疲労，瘢痕ヘルニア，臍径ヘルニア，倦怠感，全身性浮腫を含む浮腫，疼痛

肝胆道系障害：肝酵素上昇，胆管狭窄，血中ビリルビン増加，胆管炎，胆汁うっ滞，肝炎（非感染性）

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	感染症および寄生虫症：BK ウイルス感染［*警告及び使用上の注意を参照*］，菌血症，気管支炎，カンジダ症，蜂巣炎，サイトメガロウイルス感染，毛包炎，胃腸炎，ヘルペス感染，インフルエンザ，下気道感染，鼻咽頭炎，爪真菌症，口腔カンジダ症，口腔ヘルペス，骨髄炎，肺炎，腎盂腎炎，敗血症，副鼻腔炎，足部白癬，上気道感染，尿道炎，尿路感染，創傷感染［*枠組み警告，警告及び使用上の注意を参照*］ ***傷害，中毒および処置合併症：***感染を含む切開部位合併症，腎周囲液貯留，漿液腫，創離開，瘢痕ヘルニア，腎周囲血腫，限局性腹腔内液貯留，治癒不良，リンパ嚢腫，リンパ漏 ***臨床検査：***血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニン増加，血中ブドウ糖増加，ヘモグロビン減少，白血球数減少，トランスアミナーゼ上昇 ***代謝および栄養障害：***血中尿素増加，アシドーシス，食欲不振，脱水，糖尿病［*警告及び使用上の注意を参照*］，食欲減退，体液貯留，痛風，高カルシウム血症，高トリグリセリド血症，高尿酸血症，低カルシウム血症，低カリウム血症，低血糖，低マグネシウム血症，低ナトリウム血症，鉄欠乏，新たに発症した糖尿病，ビタミン B12 欠乏 ***筋骨格系および結合組織障害：***関節痛，関節腫脹，筋痙縮，筋力低下，筋骨格痛，筋肉痛，変形性関節症，骨壊死，骨減少症，骨粗鬆症，脊椎炎 ***神経系障害：***浮動性めまい，不全片麻痺，感覚鈍麻，嗜眠，片頭痛，神経痛，錯感覚，傾眠，失神，振戦 ***精神障害：***激越，不安，うつ病，幻覚 ***腎および尿路障害：***膀胱痙縮，水腎症，尿意切迫，間質性腎炎，夜間頻尿，頻尿，多尿，蛋白尿［*警告及び使用上の注意を参照*］，膿尿，腎動脈血栓症［*枠組み警告，警告及び使用上の注意を参照*］，急性腎不全，腎機能障害［*警告及び使用上の注意を参照*］，腎尿細管壊死，尿閉 ***生殖系および乳房障害：***無月経，良性前立腺肥大症，勃起不全，卵巣嚢胞，陰嚢浮腫 ***呼吸器，胸郭および縦隔障害：***無気肺，気管支炎，呼吸困難，咳嗽，鼻出血，下気道感染，鼻閉，口腔咽頭痛，胸水，肺水腫，鼻漏，副鼻腔うっ血，喘鳴 ***皮膚および皮下組織障害：***ざ瘡，脱毛症，ざ瘡様皮膚炎，斑状出血，男性型多毛症，多汗症，多毛症，寝汗，そう痒症，発疹 ***血管障害：***静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症を含む），静脈炎，肺塞栓症 Zortress を投与した腎移植又は肝移植患者において，全体で 1%未満にみられた発現頻度の低い重篤な副作用は以下のとおりである。 • 血管浮腫［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 間質性肺疾患／非感染性肺臓炎［*警告及び使用上の注意及び副作用を参照*］ • 心嚢液貯留［*警告及び使用上の注意を参照*］ • 膵炎，血栓性微小血管症（TMA），血栓性血小板減少性紫斑病（TTP），溶血性尿毒症症候群（HUS）［*警告及び使用上の注意を参照*］ **市販後の経験** Zortress とシクロスポリンとの併用レジメンの市販後の使用から認められた副作用で，移植の適応に対して特異的ではないものは，血管浮腫［*警告及び使用上の注意を参照*］，紅皮症，白血球破壊性血管炎，膵炎，肺胞蛋白症，及び肺塞栓症であった。さらに，Zortress を含む mTOR 阻害剤による男性不妊症が報告されている。［*警告及び使用上の注意を参照*］ **薬物相互作用** **CYP3A4 の強力な阻害剤又は誘導剤，及び P 糖蛋白との薬物相互作用**

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	エベロリムスは主として肝臓においてCYP3A4によって代謝され，また腸壁においてもある程度代謝される。本剤は多剤排出ポンプであるP糖蛋白（P-gp）の基質である。したがって，吸収及び全身で吸収されたエベロリムスの消失は，CYP3A4又はP-gpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。CYP3A4の強力な阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，リトナビル，ボセプレビル，テラプレビル等）及び誘導剤（リファンピン［リファンピシン］，リファブチン等）との併用は推奨されない。P-gpの阻害剤（ジゴキシン，シクロスポリン等）は腸壁からエベロリムスの排出を低下させ，エベロリムスの血中濃度を上昇させると考えられる。*In vitro*において，エベロリムスはCYP3A4及びCYP2D6に対して競合的に阻害する作用を示したことから，これらの酵素によって消失される薬剤の濃度を上昇させると考えられる。したがって，ZortressとCYP3A4及びCYP2D6の基質で治療域が狭い薬剤との併用においては注意すること。［*治療薬物モニタリングを参照*］ すべての*in vivo*相互作用試験は，シクロスポリンとの併用無しで実施されている。Zortressと併用した薬剤との薬物動態学的相互作用について以下に記載した。以下に記載した薬剤以外の薬剤との薬物相互作用試験は実施されていない。 **シクロスポリン（CYP3A4／P-gp阻害剤及びCYP3A4の基質）** エベロリムスの定常状態におけるC_{max}及びAUCの予測値は，シクロスポリンの単回併用投与によって有意に増加した。シクロスポリンの用量を変更する場合には，Zortressの用量調節が必要であると考えられる。［*用法及び用量を参照*］シクロスポリン（ネオーラル）を投与した移植患者において，シクロスポリンの薬物動態に対するZortressの臨床的に大きな影響はみられなかった。 **ケトコナゾール及び他の強力なCYP3A4阻害剤** 健康被験者に対してケトコナゾールを反復投与した時，エベロリムスの単回投与におけるC_{max}，AUC，及び半減期の予測値を有意に増加した。強力なCYP3A4阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，リトナビル，ボセプレビル，テラプレビル等）とZortressとの併用投与は推奨されない。［*警告及び使用上の注意を参照*］ **エリスロマイシン（中等度のCYP3A4阻害剤）** 健康被験者に対してエリスロマイシンを反復投与した時，エベロリムスの単回投与におけるC_{max}，AUC，及び半減期の予測値を有意に増加した。エリスロマイシンを併用投与する場合は，エベロリムスの血中濃度を測定し，必要に応じて用量調節を行うこと。 **ベラパミル（CYP3A4及びP-gpの基質）** 健康被験者に対してベラパミルを反復投与した時，エベロリムスの単回投与におけるC_{max}及びAUCの予測値を有意に増加した。エベロリムスの半減期に変化はみられなかった。ベラパミルを併用投与する場合は，エベロリムスの血中濃度を測定し，必要に応じて用量調節を行うこと。 **アトルバスタチン（CYP3A4の基質）及びプラバスタチン（P-gpの基質）** 健康被験者に対してアトルバスタチン又はプラバスタチンとの併用でZortressを単回投与した時，アトルバスタチン，プラバスタチン，及びエベロリムスの薬物動態への影響はみられず，また血漿中の全HMG-CoA還元酵素の生体反応性も臨床的に意義がある範囲において影響はみられなかった。しかしこれらの結果は他のHMG-CoA還元酵素阻害薬に外挿することはできない。これらの製品のそれぞれの添付文書に記載されているとおりに，横紋筋融解症及び他の副作用の発生について患者に対してモニタリングを行うこと。

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	シンバスタチン及びロバスタチン シクロスポリンとの薬物相互作用があることから，腎移植患者を対象に Zortress とシクロスポリンを併用投与した臨床試験において，シンバスタチン及びロバスタチン等の HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用は強く否定された。［*警告及び使用上の注意を参照*］ **リファンピン［リファンピシン］（強力な CYP3A4／P-gp 誘導剤）** リファンピン［リファンピシン］の反復投与で前治療を行った健康な被験者に対して Zortress を単回投与した時，エベロリムスのクリアランスの上昇及びエベロリムスの C_{max} 及び AUC の予測値の低下が認められた。リファンピン［リファンピシン］との併用は推奨されない。［*警告及び使用上の注意を参照*］ **ミダゾラム（CYP3A4/5 の基質）** 健康被験者に対して Zortress の反復投与を行った後にミダゾラムの単回投与を行った時，エベロリムスの CYP3A4/5 に対する阻害作用は弱かった。Zortress とミダゾラム又は CYP3A4/5 の他の基質を併用する際には，ミダゾラム又は CYP3A4/5 の他の基質の用量調節は必要ない。 **考えられる他の相互作用** 中等度の CYP3A4 及び P-gp 阻害剤（フルコナゾール，マクロライド系抗生物質［ニカルジピン，ジルチアゼム］，ネルフィナビル，インジナビル，アンプレナビル等）は，エベロリムスの濃度を上昇させると考えられる。CYP3A4 誘導剤（セント・ジョーンズ・ワート［*セイヨウオトギリソウ*］，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］，エファビレンツ，ネビラピン等）は，エベロリムスの代謝を上昇させ，エベロリムスの血中濃度を上昇させると考えられる。 **オクトレオチド** エベロリムスとデポ剤のオクトレオチドを併用した時，オクトレオチドの C_{min} は約 50%上昇した。 **タクロリムス** タクロリムスのエベロリムスに対する薬物動態学的薬物相互作用はわずかに認められているか，あるいは全く認められていないことから，Zortress とタクロリムスを併用する際には Zortress の用量調節は必要ない。 **特別な集団への投与** **妊婦** **薬剤胎児危険度分類 C** 妊婦における Zortress の試験に関して，適切な対照を置き，よく管理された試験は実施していない。ラット及びウサギにおいて，エベロリムスは胎盤を通過し受胎産物に毒性が認められた。ヒトに対する潜在的なリスクについては知られていない。Zortress は，母親への潜在的なベネフィットが胎児への潜在的なリスクに対して正当化される場合のみに妊婦へ投与すること。妊娠の可能性のある女性については，Zortress の投与期間及び投与中止後 8 週間は効果の高い避妊法を使用すること。

販売名	Zortress® 0.25 mg tablets Zortress ® 0.5 mg tablets Zortress ® 0.75 mg tablets
	妊娠ラットを用いて交配前から器官形成期を通してエベロリムス 0.1 mg/kg を 1 日 1 回強制経口投与した結果，着床前胚損失率及び早期吸収胚数の増加がみられた。当該用量でのラットにおける AUC は，開始用量（0.75 mg を 1 日 2 回）で投与したヒトにおける AUC の約 3 分の 1 であった。妊娠ウサギを用いて器官形成期中にエベロリムス 0.8 mg/kg を 1 日 1 回強制経口投与した結果，後期吸収胚数の増加がみられた。当該用量でのウサギにおける AUC は，開始用量の臨床用量で投与したヒトにおける AUC よりわずかに低かった。 **授乳婦** エベロリムスがヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは知られていない。エベロリムス又はその代謝物は，母体血清中のエベロリムス濃度の 3.5 倍の濃度で授乳中のラットの乳汁中へ速やかに移行した。多くの薬剤がヒトの乳汁中に排泄され，また乳児においてエベロリムスによる重篤な副作用の発生のおそれがあることから，Zortress の投与中は授乳を避けること。 **小児** 18 歳未満の腎移植又は肝移植患者における Zortress の安全かつ有効な投与は確立されていない。 **高齢者** 65 歳以上の患者における Zortress の臨床使用経験は少ない。高齢者の患者に対して若年層の成人患者とは異なる用量の推奨が必要であることを示唆するエビデンスはない。 **肝機能障害患者** 肝機能障害を有する患者においては，エベロリムスの全血中トラフ濃度を頻繁に測定すること。軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A）を有する患者に対する用量は，通常推奨される 1 日量の約 3 分の 1 の量に減量すること。中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）を有する患者に対する 1 日あたりの開始用量は，通常推奨される 1 日量の約半数量に減量すること。LC/MS/MS 分析法により測定した場合の患者のエベロリムスの全血中トラフ濃度が目標のトラフ濃度の 3～8 ng/mL でない場合は，さらなる用量調節又は用量増減を行うこと。 **腎機能障害患者** 腎機能障害を有する患者においては，用量調節は必要ない。 **過量投与** ヒトにおける過量投与の報告は非常に少ない。2 歳の小児がエベロリムス 1.5 mg を誤飲した症例が 1 例報告されているが，副作用は認められなかった。移植患者に最大用量 25 mg が単回投与されているが，急性期の忍容性は容認できるものであった。最大用量 70 mg が（シクロスポリンとの併用無しで）単回投与されているが，急性期の忍容性は容認できるものであった。過量投与のすべての症例において，一般的な支持処置を行うこと。エベロリムスには関連のある程度での透析性があるとは考えられていない（6 時間の血液透析時間内にエベロリムスの 10%未満が除去された）。動物試験において，エベロリムスのわずかな急性毒性のおそれが認められた。マウス及びラットのどちらにおいても，2000 mg/kg（限度試験）の単回経口投与後に致死性又は重大な毒性は認められなかった。
改訂年月日	2016 年 10 月 12 日

NOVARTIS

[redacted]

CERTICAN® (everolimus)

[redacted]

Core Data Sheet (CDS)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

以下，非公開のため省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ZORTRESS® (everolimus) safely and effectively. See full prescribing information for ZORTRESS.

ZORTRESS (everolimus) tablets for oral use
Initial U.S. Approval: 2010

WARNING: MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS, KIDNEY GRAFT THROMBOSIS; NEPHROTOXICITY; AND MORTALITY IN HEART TRANSPLANTATION

See Full Prescribing Information for Complete Boxed Warning.

- **Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of transplant patients should use Zortress. (5.1)**
- **Increased susceptibility to infection and the possible development of malignancies may result from immunosuppression. (5.2, 5.3)**
- **Increased incidence of kidney graft thrombosis. (5.4)**
- **Reduced doses of cyclosporine are required for use in combination with Zortress in order to reduce nephrotoxicity. (2.4, 2.5, 5.6, 12.7, 12.8)**
- **Increased mortality in a heart transplant clinical trial. Use in heart transplantation is not recommended. (5.7)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------
• Zortress is a mTor inhibitor immunosuppressant indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients:
• Kidney transplant: at low-moderate immunologic risk. Use in combination with basiliximab, cyclosporine (reduced doses) and corticosteroids. (1.1)
• Liver transplant: Administer no earlier than 30 days post-transplant. Use in combination with tacrolimus (reduced doses) and corticosteroids. (1.2, 5.5)

Limitations of Use (1.3)
Safety and efficacy has not been established in the following:
• Kidney transplant patients at high immunologic risk.
• Recipients of transplanted organs other than kidney or liver
• Pediatric patients (<18 years)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
• Kidney transplantation: starting oral dose of 0.75 mg twice daily as soon as possible after transplantation. (2.1)
• Liver transplantation: starting oral dose of 1.0 mg twice daily starting 30 days after transplantation. (2.2)
• Monitor everolimus concentrations: Adjust maintenance dose to achieve trough concentrations within the 3-8 ng/mL target range (using LC/MS/MS assay method (2.1, 2.2, 2.3)
• Administer consistently with or without food at the same time as cyclosporine or tacrolimus. (2.6, 12.3)
• Mild hepatic impairment: Reduce initial daily dose by one-third (2.7)
• Moderate or Severe hepatic impairment: Reduce initial daily dose by one-half. (2.7, 12.6)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Zortress is available as 0.25 mg, 0.5 mg, and 0.75 mg tablets. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
• Hypersensitivity to everolimus, sirolimus, or to components of the drug product. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
• Angioedema (increased risk with concomitant ACE inhibitors): Monitor for symptoms and treat promptly. (5.8)
• Delayed Wound Healing/Fluid Accumulation: Monitor symptoms; treat promptly to minimize complications. (5.9)
• Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis: Monitor for symptoms or radiologic changes; manage by dose reduction or discontinuation until symptoms resolve; consider use of corticosteroids. (5.10)
• Hyperlipidemia (elevations of serum cholesterol and triglycerides): Monitor and consider anti-lipid therapy. (5.11)
• Proteinuria (increased risk with higher trough concentrations): Monitor urine protein. (5.12)
• Polyoma Virus Infections (activation of latent viral infections; BK- virus associated nephropathy): Consider reducing immunosuppression. (5.13)
• TMA/TTP/HUS (concomitant use with cyclosporine may increase risk): Monitor for hematological changes or symptoms. (5.15)
• New Onset Diabetes After Transplantation: Monitor serum glucose. (5.16)
• Male Infertility: Azospermia or oligospermia may occur. (5.17, 13.1)
• Immunizations: Avoid live vaccines. (5.18)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions were as follows:
Kidney transplantation (incidence ≥20%): peripheral edema, constipation, hypertension, nausea, anemia, UTI, and hyperlipidemia. (6.1);
Liver transplantation (incidence>10%): diarrhea, headache, peripheral edema, hypertension, nausea, pyrexia, abdominal pain, leukopenia and hypercholesterolemia (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
Strong-moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., cyclosporine, ketoconazole, erythromycin, verapamil) and CYP3A4 inducers (e.g., rifampin) may affect everolimus concentrations. (7.1) Consider Zortress dose adjustment (5.14)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
• Pregnancy: Based on animal data may cause fetal harm. (8.1)
• Nursing Mothers: Discontinue drug or nursing. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 10/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS, KIDNEY GRAFT THROMBOSIS; NEPHROTOXICITY; AND MORTALITY IN HEART TRANSPLANTATION
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney Transplantation
1.2 Prophylaxis of Organ Rejection in Liver Transplantation
1.3 Limitations of Use
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage in Adult Kidney Transplant Patients
2.2 Dosage in Adult Liver Transplant Patients
2.3 Therapeutic Drug Monitoring - Everolimus
2.4 Therapeutic Drug Monitoring- Cyclosporine in Kidney Transplant Patients
2.5 Therapeutic Drug Monitoring- Tacrolimus in Liver Transplant Patients
2.6 Administration
2.7 Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
4.1 Hypersensitivity Reactions
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Management of Immunosuppression
5.2 Lymphomas and Other Malignancies
5.3 Serious Infections
5.4 Kidney Graft Thrombosis
5.5 Hepatic Artery Thrombosis
5.6 Zortress and Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity
5.7 Heart Transplantation
5.8 Angioedema
5.9 Wound Healing and Fluid Accumulation
5.10 Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis
5.11 Hyperlipidemia
5.12 Proteinuria
5.13 Polyoma Virus Infections
5.14 Interaction with Strong Inhibitors and Inducers of CYP3A4
5.15 Thrombotic Microangiopathy/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndrome (TMA/TTP/HUS)
5.16 New Onset Diabetes after Transplant
5.17 Male Infertility
5.18 Immunizations
5.19 Interaction with Grapefruit Juice
5.20 Patients with Hereditary Disorders/Other
6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Serious and Otherwise Important Adverse Reactions
6.2 Clinical Studies Experience
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Interactions with Strong Inhibitors or Inducers of CYP3A4 and P-glycoprotein
7.2 Cyclosporine (CYP3A4/P-gp Inhibitor and CYP3A4 Substrate)
7.3 Ketoconazole and Other Strong CYP3A4 Inhibitors
7.4 Erythromycin (Moderate CYP3A4 Inhibitor)
7.5 Verapamil (CYP3A4 and P-gp Substrate)
7.6 Atorvastatin (CYP3A4 substrate) and Pravastatin (P-gp substrate)
7.7 Simvastatin and Lovastatin
7.8 Rifampin (Strong CYP3A4/P-gp Inducers)
7.9 Midazolam (CYP3A4/5 substrate)
7.10 Other Possible Interactions
7.11 Octreotide
7.12 Tacrolimus
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
12.5 Drug-Drug Interactions
12.6 Specific Populations
12.7 Everolimus Whole Blood Concentrations Observed in Kidney and in Liver Transplant Patients
12.8 Cyclosporine Concentrations Observed in Kidney Transplant Patients
12.9 Tacrolimus Concentrations in Liver Transplant
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Prevention of Organ Rejection after Renal Transplantation
14.2 Prevention of Organ Rejection after Liver Transplantation
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS, KIDNEY GRAFT THROMBOSIS; NEPHROTOXICITY; AND MORTALITY IN HEART TRANSPLANTATION

Malignancies and Serious Infections

- Only physicians experienced in immunosuppressive therapy and management of transplant patients should prescribe Zortress. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient. [*See Warnings and Precautions (5.1)*]
- Increased susceptibility to infection and the possible development of malignancies such as lymphoma and skin cancer may result from immunosuppression. [*See Warnings and Precautions (5.2 and 5.3)*]

Kidney Graft Thrombosis

- An increased risk of kidney arterial and venous thrombosis, resulting in graft loss, was reported, mostly within the first 30 days post-transplantation. [*See Warnings and Precautions (5.4)*]

Nephrotoxicity

- Increased nephrotoxicity can occur with use of standard doses of cyclosporine in combination with Zortress. Therefore reduced doses of cyclosporine should be used in combination with Zortress in order to reduce renal dysfunction. It is important to monitor the cyclosporine and everolimus whole blood trough concentrations. [*See Dosage and Administration (2.4 and 2.5) and Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Pharmacology (12.7 and 12.8)*]

Mortality in Heart Transplantation

- Increased mortality, often associated with serious infections, within the first three months post-transplantation was observed in a clinical trial of *de novo* heart transplant patients receiving immunosuppressive regimens with or without induction therapy. Use in heart transplantation is not recommended. [*See Warnings and Precautions* (5.7)]

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney Transplantation

Zortress is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low-moderate immunologic risk receiving a kidney transplant. [*See Clinical Studies (14.1)*] Zortress is to be administered in combination with basiliximab induction and concurrently with reduced doses of cyclosporine and with corticosteroids. Therapeutic drug monitoring of everolimus and cyclosporine is recommended for all patients receiving these products. [*See Dosage and Administration (2.2 and 2.3)*]

1.2 Prophylaxis of Organ Rejection in Liver Transplantation

Zortress is indicated for the prophylaxis of allograft rejection in adult patients receiving a liver transplant. Zortress is to be administered no earlier than 30 days post-transplant concurrently in combination with reduced doses of tacrolimus and with corticosteroids [*See Warnings and Precautions (5.5) and Clinical Studies (14.2)*]. Therapeutic drug monitoring of everolimus and tacrolimus is recommended for all patients receiving these products. [*See Dosage and Administration (2.3 and 2.5)*]

1.3 Limitations of Use

The safety and efficacy of Zortress has not been established in the following populations:

Kidney transplant patients at high immunologic risk
Recipients of transplanted organs other than kidney and liver [*See Warnings and Precautions (5.7)*]
Pediatric patients (<18 years).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Patients receiving Zortress may require dose adjustments based on everolimus blood concentrations achieved, tolerability, individual response, change in concomitant medications and the clinical situation. Optimally, dose adjustments of Zortress should be based on trough concentrations obtained 4 or 5 days after a previous dosing change. Dose adjustment is required if the trough concentration is below 3 ng/mL. The total daily dose of Zortress should be doubled using the available tablet strengths (0.25 mg, 0.5 mg or 0.75 mg). Dose adjustment is also required if the trough concentration is >8

ng/mL on 2 consecutive measures; the dose of Zortress® should be decreased by 0.25 mg b.i.d. [*See Therapeutic Drug Monitoring (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*]

2.1 Dosage in Adult Kidney Transplant Patients

An initial Zortress dose of 0.75 mg orally twice daily (1.5 mg per day) is recommended for adult kidney transplant patients in combination with reduced dose cyclosporine, administered as soon as possible after transplantation. [*See Therapeutic Drug Monitoring (2.3, 2.4), Clinical Studies (14.1)*]

Oral prednisone should be initiated once oral medication is tolerated. Steroid doses may be further tapered on an individualized basis depending on the clinical status of patient and function of graft.

2.2 Dosage in Adult Liver Transplant Patients

Start Zortress at least 30 days post-transplant. An initial dose of 1.0 mg orally twice daily (2.0 mg per day) is recommended for adult liver transplant patients in combination with reduced dose tacrolimus. [*See Therapeutic Drug Monitoring (2.3 and 2.5), Clinical Studies (14.2)*]

Steroid doses may be further tapered on an individualized basis depending on the clinical status of patient and function of graft.

2.3 Therapeutic Drug Monitoring - Everolimus

Routine everolimus whole blood therapeutic drug concentration monitoring is recommended for all patients. The recommended everolimus therapeutic range is 3 to 8 ng/mL. [*See Clinical Pharmacology (12.7)*] Careful attention should be made to clinical signs and symptoms, tissue biopsies, and laboratory parameters. It is important to monitor everolimus blood concentrations, in patients with hepatic impairment, during concomitant administration of CYP3A4 inducers or inhibitors, when switching cyclosporine formulations and/or when cyclosporine dosing is reduced according to recommended target concentrations. [*See Clinical Pharmacology (12.7, 12.8)*]

There is an interaction of cyclosporine on everolimus, and consequently, everolimus concentrations may decrease if cyclosporine exposure is reduced. There is little to no pharmacokinetic interaction of tacrolimus on everolimus, and thus, everolimus concentrations do not decrease if the tacrolimus exposure is reduced. [*See Drug Interactions (7.2)*]

The everolimus recommended therapeutic range of 3 to 8 ng/mL is based on an LC/MS/MS assay method. Currently in clinical practice, everolimus whole blood trough concentrations may be measured by chromatographic or immunoassay methodologies. Because the measured everolimus whole blood trough concentrations depend on the assay used, individual patient sample concentration values from different assays may not be interchangeable. Consideration of assay results must be made with knowledge of the specific assay used. Therefore, communication should be maintained with the laboratory performing the assay.

2.4 Therapeutic Drug Monitoring- Cyclosporine in Kidney Transplant Patients

Both cyclosporine doses and the target range for whole blood trough concentrations should be reduced, when given in a regimen with Zortress, in order to minimize the risk of nephrotoxicity. [*See Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7.2), Clinical Pharmacology (12.8)*]

The recommended cyclosporine therapeutic ranges when administered with Zortress are 100 to 200 ng/mL through Month 1 post-transplant, 75 to 150 ng/mL at Months 2 and 3 post-transplant, 50 to 100 ng/mL at Month 4 post-transplant, and 25 to 50 ng/mL from Month 6 through Month 12 post-transplant. The median trough concentrations observed in the clinical trial ranged between 161 to 185 ng/mL through Month 1 post-transplant and between 111 to 140 ng/mL at Months 2 and 3 post-transplant. The median trough concentration was 99 ng/mL at Month 4 post-transplant and ranged between 46 to 75 ng/mL from Months 6 through Month 12 post-transplant. [*See Clinical Pharmacology (12.8) and Clinical Studies (14.1)*]

Cyclosporine, USP Modified is to be administered as oral capsules twice daily unless cyclosporine oral solution or intravenous administration of cyclosporine cannot be avoided. Cyclosporine, USP Modified should be initiated as soon as possible - and no later than 48 hours - after reperfusion of the graft and dose adjusted to target concentrations from Day 5 onwards.

If impairment of renal function is progressive the treatment regimen should be adjusted. In renal transplant patients, the cyclosporine dose should be based on cyclosporine whole blood trough concentrations. [*See Clinical Pharmacology (12.8)*]

In renal transplantation, there are limited data regarding dosing Zortress with reduced cyclosporine trough concentrations of 25 to 50 ng/mL after 12 months. Zortress has not been evaluated in clinical trials with other formulations of

cyclosporine. Prior to dose reduction of cyclosporine it should be ascertained that steady-state everolimus whole blood trough concentration is at least 3 ng/mL. There is an interaction of cyclosporine on everolimus, and consequently, everolimus concentrations may decrease if cyclosporine exposure is reduced. [*See Drug Interactions (7.2)*]

2.5 Therapeutic Drug Monitoring- Tacrolimus in Liver Transplant Patients

Both tacrolimus doses and the target range for whole blood trough concentrations should be reduced, when given in a regimen with Zortress, in order to minimize the potential risk of nephrotoxicity. [*See Warnings and Precautions (5.6), Clinical Pharmacology (12.9)*]

The recommended tacrolimus therapeutic range when administered with Zortress are whole blood trough (C-0h) concentrations of 3 to 5 ng/mL by three weeks after the first dose of Zortress (approximately Month 2) and through Month 12 post transplant.

The median tacrolimus trough concentrations observed in the clinical trial ranged between 8.6 to 9.5 ng/mL at Weeks 2 and 4 post-transplant (prior to initiation of everolimus). The median tacrolimus trough concentrations ranged between 7 to 8.1 ng/mL at Weeks 5 and 6 post-transplant, between 5.2 to 5.6 ng/mL at Months 2 and 3 post-transplant, and between 4.3 to 4.9 ng/mL between Months 4 and 12 post-transplant. [*See Clinical Pharmacology (12.9), Clinical Studies (14.2)*]

Tacrolimus is to be administered as oral capsules twice daily unless intravenous administration of tacrolimus cannot be avoided.

In liver transplant patients, the tacrolimus dose should be based on tacrolimus whole blood trough concentrations. [*See Clinical Pharmacology (12.9)*]

In liver transplantation, there are limited data regarding dosing Zortress with reduced tacrolimus trough concentrations of 3 to 5 ng/mL after 12 months. Prior to dose reduction of tacrolimus it should be ascertained that the steady-state everolimus whole blood trough concentration is at least 3 ng/mL. Unlike the interaction between cyclosporine and everolimus, tacrolimus does not affect everolimus trough concentrations, and consequently, everolimus concentrations do not decrease if the tacrolimus exposure is reduced.

2.6 Administration

Zortress tablets should be swallowed whole with a glass of water and not crushed before use.

Administer Zortress consistently approximately 12 hours apart with or without food to minimize variability in absorption and at the same time as cyclosporine or tacrolimus. [*See Clinical Pharmacology (12.3)*]

2.7 Hepatic Impairment

Whole blood trough concentrations of everolimus should be closely monitored in patients with impaired hepatic function. For patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), the initial daily dose should be reduced by approximately one-third of the normally recommended daily dose. For patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C), the initial daily dose should be reduced to approximately one-half of the normally recommended daily dose. Further dose adjustment and/or dose titration should be made if a patient's whole blood trough concentration of everolimus, as measured by an LC/MS/MS assay, is not within the target trough concentration range of 3 to 8 ng/mL. [*See Clinical Pharmacology (12.6)*]

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Zortress is available as 0.25 mg, 0.5 mg, and 0.75 mg tablets.

Table 1. Description of Zortress (everolimus) Tablets

Dosage Strength	**0.25 mg**	**0.5 mg**	**0.75 mg**
Appearance	White to yellowish, marbled, round, flat tablets with bevelled edge		
Imprint	"C" on one side and "NVR" on the other	"CH" on one side and "NVR" on the other	"CL" on one side and "NVR" on the other

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity Reactions

Zortress is contraindicated in patients with known hypersensitivity to everolimus, sirolimus, or to components of the drug product.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Management of Immunosuppression

Only physicians experienced in management of systemic immunosuppressant therapy in transplantation should prescribe Zortress. Patients receiving the drug should be managed in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for the maintenance therapy should have complete information requisite for the follow-up of the patient. In limited data with the complete elimination of CNI (calcineurin inhibition), there was an increased risk of acute rejection.

5.2 Lymphomas and Other Malignancies

Patients receiving immunosuppressants, including Zortress, are at increased risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly of the skin. The risk appears to be related to the intensity and duration of immunosuppression rather than to the use of any specific agent.

As usual for patients with increased risk for skin cancer, exposure to sunlight and ultraviolet light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor.

5.3 Serious Infections

Patients receiving immunosuppressants, including Zortress, are at increased risk of developing bacterial, viral, fungal, and protozoal infections, including opportunistic infections. [*See Warnings and Precautions (5.13), Adverse Reactions (6.1, 6.2)*] These infections may lead to serious, including fatal, outcomes. Because of the danger of over immunosuppression, which can cause increased susceptibility to infection, combination immunosuppressant therapy should be used with caution.

Antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) pneumonia and prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) is recommended in transplant recipients.

5.4 Kidney Graft Thrombosis

An increased risk of kidney arterial and venous thrombosis, resulting in graft loss, has been reported, usually within the first 30 days post-transplantation. [*See Boxed Warning*]

5.5 Hepatic Artery Thrombosis

Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors are associated with an increase in hepatic artery thrombosis (HAT). Reported cases mostly have occurred within the first 30 days post-transplant and most also lead to graft loss or death. Therefore, Zortress should not be administered earlier than 30 days after liver transplant.

5.6 Zortress and Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity

In kidney transplant recipients, Zortress with standard dose cyclosporine increases the risk of nephrotoxicity resulting in a lower glomerular filtration rate. Reduced doses of cyclosporine are required for use in combination with Zortress in order to reduce renal dysfunction. [*See Boxed Warning, Indications and Usage (1.1), Clinical Pharmacology (12.8)*]

In liver transplant recipients, Zortress has not been studied with standard dose tacrolimus. Reduced doses of tacrolimus should be used in combination with Zortress in order to minimize the potential risk of nephrotoxicity. [*See Indications and Usage (1.2), Clinical Pharmacology (12.9)*]

Renal function should be monitored during the administration of Zortress. Consider switching to other immunosuppressive therapies if renal function does not improve after dose adjustments or if the dysfunction is thought to be drug related. Caution should be exercised when using other drugs which are known to impair renal function.

5.7 Heart Transplantation

In a clinical trial of *de novo* heart transplant patients, Zortress in an immunosuppressive regimen with or without induction therapy, resulted in an increased mortality often associated with serious infections within the first three months post-transplantation compared to the control regimen. Use of Zortress in heart transplantation is not recommended.

5.8 Angioedema

Zortress has been associated with the development of angioedema. The concomitant use of Zortress with other drugs known to cause angioedema, such as angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors may increase the risk of developing angioedema.

5.9 Wound Healing and Fluid Accumulation

Zortress increases the risk of delayed wound healing and increases the occurrence of wound-related complications like wound dehiscence, wound infection, incisional hernia, lymphocele and seroma. These wound-related complications may require more surgical intervention. Generalized fluid accumulation, including peripheral edema (e.g., lymphoedema) and other types of localized fluid collection, such as pericardial and pleural effusions and ascites have also been reported.

5.10 Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis

A diagnosis of interstitial lung disease (ILD) should be considered in patients presenting with symptoms consistent with infectious pneumonia but not responding to antibiotic therapy and in whom infectious, neoplastic and other non-drug causes have been ruled-out through appropriate investigations. Cases of ILD, implying lung intraparenchymal inflammation (pneumonitis) and/or fibrosis of non-infectious etiology, some reported with pulmonary hypertension (including pulmonary arterial hypertension (PAH)) as a secondary event, have occurred in patients receiving rapamycins and their derivatives, including Zortress. Cases of ILD, implying lung intraparenchymal inflammation (pneumonitis) and/or fibrosis of non-infectious etiology, have occurred in patients receiving rapamycins and their derivatives, including Zortress. Most cases generally resolve on drug interruption with or without glucocorticoid therapy. However, fatal cases have also occurred**.**

5.11 Hyperlipidemia

Increased serum cholesterol and triglycerides, requiring the need for anti-lipid therapy, have been reported to occur following initiation of Zortress and the risk of hyperlipidemia is increased with higher everolimus whole blood trough concentrations. [*See Adverse Reactions (6.2)*] Use of anti-lipid therapy may not normalize lipid levels in patients receiving Zortress.

Any patient who is administered Zortress should be monitored for hyperlipidemia. If detected, interventions, such as diet, exercise, and lipid-lowering agents should be initiated as outlined by the National Cholesterol Education Program guidelines. The risk/benefit should be considered in patients with established hyperlipidemia before initiating an immunosuppressive regimen containing Zortress. Similarly, the risk/benefit of continued Zortress therapy should be re-evaluated in patients with severe refractory hyperlipidemia. Zortress has not been studied in patients with baseline cholesterol levels >350 mg/dL.

Due to an interaction with cyclosporine, clinical trials of Zortress and cyclosporine in kidney transplant patients strongly discouraged patients from receiving the HMG-CoA reductase inhibitors simvastatin and lovastatin. During Zortress therapy with cyclosporine, patients administered an HMG-CoA reductase inhibitor and/or fibrate should be monitored for the possible development of rhabdomyolysis and other adverse effects, as described in the respective labeling for these agents. [*See Drug Interactions (7.7)*]

5.12 Proteinuria

The use of Zortress in transplant patients has been associated with increased proteinuria. The risk of proteinuria increased with higher everolimus whole blood trough concentrations. Patients receiving Zortress should be monitored for proteinuria. [*See Adverse Reactions (6.2)*]

5.13 Polyoma Virus Infections

Patients receiving immunosuppressants, including Zortress, are at increased risk for opportunistic infections; including polyoma virus infections. Polyoma virus infections in transplant patients may have serious, and sometimes fatal, outcomes. These include polyoma virus-associated nephropathy (PVAN), mostly due to BK virus infection, and JC virus associated progressive multiple leukoencephalopathy (PML). PVAN has been observed in patients receiving immunosuppressants, including Zortress. PVAN is associated with serious outcomes; including deteriorating renal function and kidney graft loss. [*See Adverse Reactions (6.2)*] Patient monitoring may help detect patients at risk for PVAN. Reductions in immunosuppression should be considered for patients who develop evidence of PVAN or PML. Physicians should also consider the risk that reduced immunosuppression represents to the functioning allograft.

5.14 Interaction with Strong Inhibitors and Inducers of CYP3A4

Co-administration of Zortress with strong CYP3A4-inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir, boceprevir, telaprevir) and strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampin, rifabutin) is not recommended without close monitoring of everolimus whole blood trough concentrations. [*See Drug Interactions (7)*]

5.15 Thrombotic Microangiopathy/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndrome (TMA/TTP/HUS)

The concomitant use of Zortress with cyclosporine may increase the risk of thrombotic microangiopathy/thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. Monitor hematologic parameters. [*See Adverse Reactions (6.2)*]

5.16 New Onset Diabetes after Transplant

Zortress has been shown to increase the risk of new onset diabetes mellitus after transplant. Blood glucose concentrations should be monitored closely in patients using Zortress.

5.17 Male Infertility

Azospermia or oligospermia may be observed. [*See* Adverse Reactions *(6.2) and Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility (13.1)*] Zortress is an anti-proliferative drug and affects rapidly dividing cells like the germ cells.

5.18 Immunizations

The use of live vaccines should be avoided during treatment with Zortress; examples include (not limited to) the following: intranasal influenza, measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid vaccines.

5.19 Interaction with Grapefruit Juice

Grapefruit and grapefruit juice inhibit cytochrome P450 3A4 and P-gp activity and should therefore be avoided with concomitant use of Zortress and cyclosporine or tacrolimus.

5.20 Patients with Hereditary Disorders/Other

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take Zortress as this may result in diarrhea and malabsorption.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Serious and Otherwise Important Adverse Reactions

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label.

- Hypersensitivity Reactions [*See Contraindications (4.1)*]
- Lymphomas and Other Malignancies [*See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)*]
- Serious Infections [*See Warnings and Precautions (5.3)*]
- Kidney Graft Thrombosis [*See Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hepatic Artery Thrombosis [*See Warnings and Precautions (5.5)*]
- Zortress and Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity [*See Warnings and Precautions (5.6)*]
- Heart Transplantation [*See Warnings and Precautions (5.7)*]
- Angioedema [*See Warnings and Precautions (5.8)*]
- Wound Healing and Fluid Accumulation [*See Warnings and Precautions (5.9)*]
- Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis [*See Warnings and Precautions (5.10)*]
- Hyperlipidemia [*See Warnings and Precautions (5.11)*]
- Proteinuria [*See Warnings and Precautions (5.12)*]
- Polyoma Virus Infections [*See Warnings and Precautions (5.13)*]
- Thrombotic Microangiopathy/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndrome (TMA/TTP/HUS) [*See Warnings and Precautions (5.15)*]
- New Onset Diabetes After Transplant [*See Warnings and Precautions (5.16)*]
- Male Infertility [*See Warnings and Precautions (5.17)*]

6.2 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Kidney transplantation

The data described below reflect exposure to Zortress in an open-label, randomized trial of *de novo* kidney transplant patients of concentration-controlled everolimus at an initial Zortress starting dose of 1.5 mg per day [target trough concentrations 3 to 8 ng/mL with reduced exposure cyclosporine (N=274) compared to mycophenolic acid (N=273) with standard exposure cyclosporine]. All patients received basiliximab induction therapy and corticosteroids. The population was between 18 and 70 years, more than 43% were 50 years of age or older (mean age was 46 years in the Zortress group, 47 years control group); a majority of recipients were male (64% in the Zortress group, 69% control group); and a majority of patients were Caucasian (70% in the Zortress group, 69% control group). Demographic characteristics were comparable between treatment groups. The most frequent diseases leading to transplantation were balanced between groups and included hypertension/nephrosclerosis, glomerulonephritis/glomerular disease and diabetes mellitus. Significantly more patients discontinued Zortress 1.5 mg per day treatment (83/277, 30%) than discontinued the control regimen (60/277, 22%). Of those patients who prematurely discontinued treatment, most discontinuations were due to adverse reactions: 18% in the Zortress group compared to 9% in the control group (p-value = 0.004). This difference was more prominent between treatment groups among female patients. In those patients discontinuing study medication, adverse reactions were collected up to 7 days after study medication discontinuation and serious adverse reactions up to 30 days after study medication discontinuation.

Discontinuation of Zortress at a higher dose (3 mg per day) was 95/279, 34%, including 20% due to adverse reactions, and this regimen is not recommended (see below).

The overall incidences of serious adverse reactions were 57% (159/278) in the Zortress group and 52% (141/273) in the mycophenolic acid group. Infections and infestations reported as serious adverse reactions had the highest incidence in both groups [20% (54/274) in the Zortress group and 25% (69/273) in the control group]. The difference was mainly due to the higher incidence of viral infections in the mycophenolic acid group, mainly CMV and BK virus infections. Injury, poisoning and procedural complications reported as serious adverse reactions had the second highest incidence in both groups [14% (39/274) in the Zortress group and 12% (32/273) in the control group] followed by renal and urinary disorders [10% (28/274) in the Zortress group and 13% (36/273) in the control group] and vascular disorders [10% (26/274) in the Zortress group and 7% (20/273) in the control group].

A total of 13 patients died during the first 12 months of study; 7 (3%) in the Zortress group and 6 (2%) in the control group. The most common causes of death across the study groups were related to cardiac conditions and infections.

There were 12 (4%) graft losses in the Zortress group and 8 (3%) in the control group over the 12 month study period. Of the graft losses, 4 were due to renal artery and two due to renal vein thrombosis in the Zortress group (2%) compared to two renal artery thromboses in the control group (1%). [*See Boxed Warning* and *Warnings and Precautions (5.4)*]

The most common (≥20%) adverse reactions observed in the Zortress group were: peripheral edema, constipation, hypertension, nausea, anemia, urinary tract infection, and hyperlipidemia.

Infections

The overall incidence of bacterial, fungal and viral infections reported as adverse reactions was higher in the control group (68%) compared to the Zortress group (64%) and was primarily due to an increased number of viral infections (21% in the control group and 10% in the Zortress group). The incidence of cytomegalovirus (CMV) infections reported as adverse reactions was 8% in the control group compared to 1% in the Zortress group; and 3% of the serious CMV infections in the control group versus 0% in the Zortress group were considered serious. [*See Warnings and Precautions (5.3)*]

BK Virus

BK virus infections were lower in incidence in the Zortress group (2 patients, 1%) compared to the control group (11 patients, 4%). One of the two BK virus infections in the Zortress group and two of the 11 BK virus infections in the control group were also reported as serious adverse reactions. BK virus infections did not result in graft loss in any of the groups in the clinical trial.

Wound Healing and Fluid Collections

Wound healing-related reactions were identified through a retrospective search and request for additional data. The overall incidence of wound-related reactions, including lymphocele, seroma, hematoma, dehiscence, incisional hernia, and

infections was 35% in the Zortress group compared to 26% in the control group. More patients required intraoperative repair debridement or drainage of incisional wound complications and more required drainage of lymphoceles and seromas in the Zortress group compared to control.

Adverse reactions due to major fluid collections such as edema and other types of fluid collections was 45% in the Zortress group and 40% in the control group. [*See Warnings and Precautions (5.9)*]

Neoplasms

Adverse reactions due to malignant and benign neoplasms were reported in 3% of patients in the Zortress group and 6% in the control group. The most frequently reported neoplasms in the control group were basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, skin papilloma and seborrheic keratosis. One patient in the Zortress group who underwent a melanoma excision prior to transplantation died due to metastatic melanoma. [*See Boxed Warning* and *Warnings and Precautions (5.2)*]

New Onset Diabetes Mellitus (NODM)

NODM reported based on adverse reactions and random serum glucose values, was 9% in the Zortress group compared to 7% in the control group.

Endocrine Effects in Males

In the Zortress group, serum testosterone levels significantly decreased while the FSH levels significantly increased without significant changes being observed in the control group. In both the Zortress and the control groups mean testosterone and FSH levels remained within the normal range with the mean FSH level in the Zortress group being at the upper limit of the normal range (11.1 U/L). More patients were reported with erectile dysfunction in the Zortress treatment group compared to the control group (5% compared to 2%, respectively).

Table 2 compares the incidence of treatment-emergent adverse reactions reported with an incidence of ≥10% for patients receiving Zortress with reduced dose cyclosporine or mycophenolic acid with standard dose cyclosporine. Within each MedDRA system organ class, the adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 2. Incidence Rates of Frequent (≥10% in Any Treatment Group) Adverse Reactions by Primary System Organ Class and Preferred Term after Kidney Transplantation (Safety Population*)

Primary System Organ Class Preferred Term	**Zortress (everolimus) 1.5 mg With reduced exposure cyclosporine N=274 n (%)**	**Mycophenolic acid 1.44 g With standard exposure cyclosporine N=273 n (%)**
Any Adverse Reactions*	271 (99)	270 (99)
Blood lymphatic system disorders	93 (34)	111 (41)
Anemia	70 (26)	68 (25)
Leukopenia	8 (3)	33 (12)
Gastrointestinal disorders	196 (72)	207 (76)
Constipation	105 (38)	117 (43)
Nausea	79 (29)	85 (31)
Diarrhea	51 (19)	54 (20)
Vomiting	40 (15)	60 (22)
Abdominal pain	36 (13)	42 (15)
Dyspepsia	12 (4)	31 (11)
Abdominal pain upper	9 (3)	30 (11)

General disorders and administrative site conditions	181 (66)	160 (59)
Edema peripheral	123 (45)	108 (40)
Pyrexia	51 (19)	40 (15)
Fatigue	25 (9)	28 (10)
Infections and infestations	169 (62)	185 (68)
Urinary tract infection	60 (22)	63 (23)
Upper respiratory tract infection	44 (16)	49 (18)
Injury, poisoning and procedural complications	163 (60)	163 (60)
Incision site pain	45 (16)	47 (17)
Procedural pain	40 (15)	37 (14)
Investigations	137 (50)	133 (49)
Blood creatinine increased	48 (18)	59 (22)
Metabolism and nutrition disorders	222 (81)	199 (73)
Hyperlipidemia	57 (21)	43 (16)
Hyperkalemia	49 (18)	48 (18)
Hypercholesterolemia	47 (17)	34 (13)
Dyslipidemia	41 (15)	24 (9)
Hypomagnesemia	37 (14)	40 (15)
Hypophosphatemia	35 (13)	35 (13)
Hyperglycemia	34 (12)	38 (14)
Hypokalemia	32 (12)	32 (12)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	112 (41)	105 (39)
Pain in extremity	32 (12)	29 (11)
Back pain	30 (11)	28 (10)
Nervous system disorders	92 (34)	109 (40)
Headache	49 (18)	40 (15)
Tremor	23 (8)	38 (14)
Psychiatric disorders	90 (33)	72 (26)
Insomnia	47 (17)	43 (16)
Renal and urinary disorders	112 (41)	124 (45)
Hematuria	33 (12)	33 (12)
Dysuria	29 (11)	28 (10)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	86 (31)	93 (34)
Cough	20 (7)	30 (11)

Vascular disorders	122 (45)	124 (45)
Hypertension	81 (30)	82 (30)

* The safety analysis population defined as all randomized kidney transplant patients who received at least one dose of treatment and had at least one post-baseline safety assessment.

Adverse reaction that occurred with at least a 5% higher frequency in the Zortress 1.5 mg group compared to the control group were: peripheral edema (45% compared to 40%), hyperlipidemia (21% compared to 16%), dyslipidemia (15% compared to 9%), and stomatitis/mouth ulceration (8% compared to 3%).

A third treatment group of Zortress 3.0 mg per day (1.5 mg twice daily; target trough concentrations 6 to 12 ng/mL) with reduced exposure cyclosporine was included in the study described above. Although as effective as the lower dose Zortress group, the overall safety was worse and consequently higher doses of Zortress cannot be recommended. Out of 279 patients, 95 (34%) discontinued the study medication with 57 (20%) doing so because of adverse reactions. The most frequent adverse reactions leading to discontinuation of Zortress when used at this higher dose were injury, poisoning and procedural complications (Zortress 1.5 mg: 5%, Zortress 3.0 mg: 7%, and control: 2%), infections (2%, 6%, and 3%, respectively), renal and urinary disorders (4%, 7%, and 4%, respectively) and gastrointestinal disorders (1%, 3%, and 2%).

The combination of fixed dose Zortress and standard doses of cyclosporine in previous kidney clinical trials resulted in frequent elevations of serum creatinine with higher mean and median serum creatinine values observed than in the current study with reduced exposure cyclosporine. These results indicate that Zortress increases the cyclosporine-induced nephrotoxicity; and therefore should only be used in a concentration-controlled regimen with reduced exposure cyclosporine. [S*ee Boxed Warnings, Indications and Usage (1.1), Warnings and Precautions (5.6)*]

Liver transplantation

The data described below reflect exposure to Zortress starting 30 days after transplantation in an open-label, randomized trial of liver transplant patients. Seven hundred and nineteen (719) patients who fulfilled the inclusion/exclusion criteria [*See Clinical Studies section (14.2*)] were randomized into one of the three treatment groups of the study. During the first 30 days prior to randomization patients received tacrolimus and corticosteroids, with or without mycophenolate mofetil (about 70 to 80% received MMF). No induction antibody was administered. At randomization, MMF was discontinued and patients were randomized to Zortress initial dose of 1.0 mg twice per day (2.0 mg daily) and adjusted to protocol specified target trough concentrations of 3 to 8 ng/mL with reduced exposure tacrolimus [protocol specified target troughs 3 to 5 ng/mL] (N=245) [*See Clinical Pharmacology (12.7, 12.9)*] or to a control group of standard exposure tacrolimus [protocol specified target troughs 8 to 12 ng/mL up to Month 4 post-transplant, then 6 to 10 ng/mL Month 4 through Month 12 post-transplant] (N=241). A third randomized group was discontinued prematurely [*See Clinical Studies (14.2)*] and is not described in this section.

The population was between 18 and 70 years, more than 50% were 50 years of age (mean age was 54 years in the Zortress group, 55 years in the tacrolimus control group); 74% were male in both Zortress and control groups, respectively, and a majority were Caucasian (86% Zortress group, 80% control group). Demographic characteristics were comparable between treatment groups. The most frequent diseases leading to transplantation were balanced between groups. The most frequent causes of end-stage liver disease (ESLD) were alcoholic cirrhosis, hepatitis C, and hepatocellular carcinoma and were balanced between groups.

Twenty-seven percent discontinued study drug in the Zortress group compared with 22% for the tacrolimus control group during the first 12 months of study. The most common reason for discontinuation of study medication was due to adverse reactions (19% and 11%, respectively), including proteinuria, recurrent hepatitis C, and pancytopenia in the Zortress group. At 24 months, the rate of discontinuation of study medication in liver transplant patients was greater for the Zortress group (42%) compared to tacrolimus control group (33%).

The overall incidences of serious adverse reactions were 50% (122/245) in the Zortress group and 43% (104/241) in the control group at 12 months and similar at 24 months (56% and 54% respectively). Infections and infestations were reported as serious adverse reactions with the highest incidence followed by Gastrointestinal disorders and Hepatobiliary disorders.

During the first 12 months of study, 13 deaths were reported in the Zortress group (one patient never took Zortress). In the same 12 month period, 7 deaths were reported in the tacrolimus control group. Deaths occurred in both groups for a

variety of reasons and were mostly associated with liver-related issues, infections and sepsis. In the following 12 months of study, four additional deaths were reported in each treatment group.

The most common adverse reactions (reported for ≥10% patients in any group) in the Zortress group were: diarrhea, headache, peripheral edema, hypertension, nausea, pyrexia, abdominal pain, and leukopenia (*see Table 3*).

Infections

The overall incidence of infections reported as adverse reactions was 50% for Zortress and 44% in the control group and similar at 24 months (56% and 52% respectively). The types of infections were reported as follows: bacterial 16% vs 12%, viral 17% vs 13%; and fungal infections 2% vs 5% for Zortress and control, respectively. [*See Warnings and Precautions (5.3)*]

Wound Healing and Fluid Collections

Wound healing complications were reported as adverse reactions for 11% of patients in the Zortress group compared to 8% of patients in the control group up to 24 months. Pleural effusions were reported in 5% in both groups, and ascites in 4% of patients in the Zortress group and 3% in the control arm.

Neoplasms

Malignant and benign neoplasms were reported as adverse reactions in 4% of patients in the Zortress group and 7% in the control group at 12 months. In the Zortress group 3 malignant tumors were reported compared to 9 cases in the control group. For the Zortress group this included lymphoma, lymphoproliferative disorder and a hepatocellular carcinoma, and for the control group included Kaposi's sarcoma (2), metastatic colorectal cancer, glioblastoma, malignant hepatic neoplasm, pancreatic neuroendocrine tumor, hemophagocytic histiocytosis, and squamous cell carcinomas. At 24 months the rates of malignancies were similar (10% and 11% respectively) [*See Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)*]

Lipid Abnormalities

Hyperlipidemia adverse reactions (including the preferred terms: hyperlipidemia, hypercholesterolemia, blood cholesterol increased, blood triglycerides increased, hypertriglyceridemia lipids increased, total cholesterol/HDL ratio increased, and dyslipidemia) were reported for 24% Zortress patients, and 10% control patients at 12 months. Results were similar at 24 months (28% and 12%, respectively).

New Onset of Diabetes After Transplant (NODAT)

Of the patients without diabetes mellitus at randomization, NODAT was reported in 32% in the Zortress group compared to 29% in the control group at 12 months and similar at 24 months.

Table 3 compares the incidence of treatment-emergent adverse reactions reported with an incidence of ≥10% for patients receiving Zortress with reduced exposure tacrolimus or standard dose tacrolimus from randomization to 24 months. Within each MedDRA system organ class, the adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 3. Incidence Rates of most Frequent (≥ 10% in Any Treatment Group) Adverse Reactions by Primary System Organ Class and Preferred Term and Treatment at 12 Months and 24 Months after Liver Transplantation (Safety population *)

Preferred System Organ Class **Preferred Term**	**12 month**		**24 month**	
	Zortress with reduced exposure tacrolimus **N=245** **n (%)**	**Tacrolimus standard exposure** **N=241** **n (%)**	**Zortress with reduced exposure tacrolimus** **N=245** **n (%)**	**Tacrolimus standard exposure** **N=242** **n (%)**
Any Adverse Reaction/Infection	232 (95)	229 (95)	236 (96)	237 (98)
Blood & lymphatic system disorders	66 (27)	47 (20)	79 (32)	58 (24)
-Leucopenia	29 (12)	12 (5)	31 (13)	12 (5)

Gastrointestinal disorders	136 (56)	121 (50)	148 (60)	138 (57)
-Diarrhea	47 (19)	50 (21)	59 (24)	61 (25)
-Nausea	33 (14)	28 (12)	36 (15)	33 (14)
-Abdominal pain	32 (13)	22 (9)	37 (15)	31(13)
General disorders and administration site conditions	94 (38)	85 (35)	113 (46)	98 (41)
-Peripheral edema	43 (18)	26 (11)	49 (20)	31 (13)
-Pyrexia	32 (13)	25 (10)	43 (18)	28 (12)
-Fatigue	22 (9)	26 (11)	27 (11)	28 (12)
Infections and infestations	123 (50)	105 (44)	135 (56)	125 (52)
-Hepatitis C**	28 (11)	19 (8)	33 (14)	24 (10)
Investigations	81 (33)	78 (32)	92 (38)	98 (41)
-Liver function test abnormal	16 (7)	24 (10)	19 (8)	25 (10)
Metabolism and nutrition disorders	111(45)	92(38)	134(55)	106(44)
-Hypercholesterolemia	23(9)	6(3)	27(11)	9(4)
Nervous system disorders	89 (36)	85 (35)	99 (40)	101 (42)
-Headache	47 (19)	46 (19)	53 (22)	54 (22)
-Tremor	23 (9)	29 (12)	25 (10)	37(15)
-Insomnia	14 (6)	19 (8)	17 (7)	24 (10)
Renal and urinary disorder	49(20)	53(22)	67(27)	73(30)
-Renal failure	13(5)	17(7)	24(10)	37(15)
Vascular disorders	56 (23)	57 (24)	72 (29)	68 (28)
-Hypertension	42 (17)	38 (16)	52 (21)	44 (18)

Primary system organ classes are presented alphabetically.

* The safety analysis population is defined as all randomized liver transplant patients who received at least one dose of treatment and had at least one post-baseline safety assessment.

**No *de novo* hepatitis C cases were reported

Less common adverse reactions, occurring overall in ≥1% to <10% of either kidney or liver transplant patients treated with Zortress include:

***Blood and Lymphatic System Disorders*:** anemia, leukocytosis, lymphadenopathy, neutropenia, pancytopenia, thrombocythemia, thrombocytopenia

Cardiac and Vascular Disorders: angina pectoris, atrial fibrillation, cardiac failure congestive, palpitations, tachycardia, hypertension including hypertensive crisis, hypotension, deep vein thrombosis

Endocrine Disorders: Cushingoid, hyperparathyroidism, hypothyroidism

Eye Disorders: cataract, conjunctivitis, vision blurred

Gastrointestinal Disorders: abdominal distention, abdominal hernia, ascites, constipation, dyspepsia, dysphagia, epigastric discomfort, flatulence, gastritis, gastroesophageal reflux disease, gingival hypertrophy, hematemesis, hemorrhoids, ileus, mouth ulceration, peritonitis, stomatitis

General Disorders and Administrative Site Conditions: chest discomfort, chest pain, chills, fatigue, incisional hernia, inguinal hernia, malaise, edema including generalized edema, pain

Hepatobiliary Disorders: hepatic enzyme increased, bile duct stenosis, bilirubin increased, cholangitis, cholestasis, hepatitis (non-infectious)

Infections and Infestations: BK virus infection [*See Warnings and Precautions (5.13)*], bacteremia, bronchitis, candidiasis, cellulitis, cytomegalovirus, folliculitis, gastroenteritis, herpes infections, influenza, lower respiratory tract, nasopharyngitis, onychomycosis, oral candidiasis, oral herpes, osteomyelitis, pneumonia, pyelonephritis, sepsis, sinusitis, tinea pedis, upper respiratory tract infection, urethritis, urinary tract infection, wound infection [*See Boxed Warning* and *Warnings and Precautions (5.3)*]

Injury Poisoning and Procedural Complications: incision site complications including infections, perinephric collection, seroma, wound dehiscence, incisional hernia, perinephric hematoma, localized intraabdominal fluid collection, impaired healing, lymophocele, lymphorrhea

Investigations: blood alkaline phosphatase increased, blood creatinine increased, blood glucose increased, hemoglobin decreased, white blood cell count decreased, transaminases increased

Metabolism and Nutrition Disorders: blood urea increased, acidosis, anorexia, dehydration, diabetes mellitus [*See Warnings and Precautions (5.16)*], decreased appetite, fluid retention, gout, hypercalcemia, hypertriglyceridemia, hyperuricemia, hypocalcemia, hypokalemia, hypoglycemia, hypomagnesemia, hyponatremia, iron deficiency, new onset diabetes mellitus, vitamin B12 deficiency

Musculoskeletal and Connective Tissues Disorders: arthralgia, joint swelling, muscle spasms, muscular weakness, musculoskeletal pain, myalgia, osteoarthritis, osteonecrosis, osteopenia, osteoporosis, spondylitis

Nervous System Disorders: dizziness, hemiparesis, hypoesthesia, lethargy, migraine, neuralgia, paresthesia, somnolence, syncope, tremor

Psychiatric Disorders: agitation, anxiety, depression, hallucination

Renal and Urinary Disorders: bladder spasm, hydronephrosis, micturation urgency, nephritis interstitial, nocturia, pollakiuria, polyuria, proteinuria [*See Warnings and Precautions (5.12)*], pyuria, renal artery thrombosis [*See Boxed Warning* and *Warnings and Precautions (5.4)*], acute renal failure, renal impairment [*See Warnings and Precautions (5.6)*], renal tubular necrosis, urinary retention

Reproductive System and Breast Disorders: amenorrhea, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, ovarian cyst, scrotal edema

Respiratory, Thoracic, Mediastinal Disorders: atelectasis, bronchitis, dyspnea, cough, epistaxis, lower respiratory tract infection, nasal congestion, oropharyngeal pain, pleural effusions, pulmonary edema, rhinorrhea, sinus congestion, wheezing

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: acne, alopecia, dermatitis acneiform, ecchymosis, hirsutism, hyperhydrosis, hypertrichosis, night sweats, pruritus, rash

Vascular Disorders: venous thromboembolism (including deep vein thrombosis), phlebitis, pulmonary embolism

Less common, serious adverse reactions occurring overall in <1% of either kidney or liver transplant patients treated with Zortress include:

- Angioedema [*See Warnings and Precautions (5.8)*]
- Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis [*See Warnings and Precautions (5.10) and Adverse Reactions (6.1)*]
- Pericardial effusions [*See Warnings and Precautions (5.9)*]

- PancreatitisThrombotic Microangiopathy (TMA), Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP), and Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) [*See Warnings and Precautions (5.15)*]

6.3 Postmarketing Experience

Adverse reactions identified from the postmarketing use of the combination regimen of Zortress and cyclosporine that are not specific to any one transplant indication include angioedema [*See Warnings and Precautions (5.8)*], erythroderma, leukocytoclastic vasculitis, pancreatitis, pulmonary alveolar proteinosis, and pulmonary embolism. There have also been reports of male infertility with mTOR inhibitors including Zortress. [*See Warnings and Precautions (5.17)*]

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Interactions with Strong Inhibitors or Inducers of CYP3A4 and P-glycoprotein

Everolimus is mainly metabolized by CYP3A4 in the liver and to some extent in the intestinal wall and is a substrate for the multidrug efflux pump, P-glycoprotein (P-gp). Therefore, absorption and subsequent elimination of systemically absorbed everolimus may be influenced by medicinal products that affect CYP3A4 and/or P-gp. Concurrent treatment with strong inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir, boceprevir, telaprevir) and inducers (e.g., rifampin, rifabutin) of CYP3A4 is not recommended. Inhibitors of P-gp (e.g., digoxin, cyclosporine) may decrease the efflux of everolimus from intestinal cells and increase everolimus blood concentrations. *In vitro*, everolimus was a competitive inhibitor of CYP3A4 and of CYP2D6, potentially increasing the concentrations of medicinal products eliminated by these enzymes. Thus, caution should be exercised when co-administering Zortress with CYP3A4 and CYP2D6 substrates with a narrow therapeutic index. [*See Therapeutic Drug Monitoring (2.3)*]

All *in vivo* interaction studies were conducted without concomitant cyclosporine. Pharmacokinetic interactions between Zortress and concomitantly administered drugs are discussed below. Drug interaction studies have not been conducted with drugs other than those described below.

7.2 Cyclosporine (CYP3A4/P-gp Inhibitor and CYP3A4 Substrate)

The steady-state C_{max} and AUC estimates of everolimus were significantly increased by co-administration of single dose cyclosporine. [*See Clinical Pharmacology (12.5)*] Dose adjustment of Zortress might be needed if the cyclosporine dose is altered. [*See Dosage and Administration (2.3)*] Zortress had a clinically minor influence on cyclosporine pharmacokinetics in transplant patients receiving cyclosporine (Neoral).

7.3 Ketoconazole and Other Strong CYP3A4 Inhibitors

Multiple-dose ketoconazole administration to healthy volunteers significantly increased single dose estimates of everolimus C_{max}, AUC, and half-life. It is recommended that strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir, boceprevir, telaprevir) should not be co-administered with Zortress. [*See Warnings and Precautions (5.14), and Clinical Pharmacology (12.5)*]

7.4 Erythromycin (Moderate CYP3A4 Inhibitor)

Multiple-dose erythromycin administration to healthy volunteers significantly increased single dose estimates of everolimus C_{max}, AUC, and half-life. If erythromycin is co-administered, everolimus blood concentrations should be monitored and a dose adjustment made as necessary. [*See* Clinical *Pharmacology (12.5)*]

7.5 Verapamil (CYP3A4 and P-gp Substrate)

Multiple-dose verapamil administration to healthy volunteers significantly increased single dose estimates of everolimus C_{max} and AUC. Everolimus half-life was not changed. If verapamil is co-administered, everolimus blood concentrations should be monitored and a dose adjustment made as necessary. [*See Clinical Pharmacology (12.5)*]

7.6 Atorvastatin (CYP3A4 substrate) and Pravastatin (P-gp substrate)

Single-dose administration of Zortress with either atorvastatin or pravastatin to healthy subjects did not influence the pharmacokinetics of atorvastatin, pravastatin and everolimus, as well as total HMG-CoA reductase bioreactivity in plasma to a clinically relevant extent. However, these results cannot be extrapolated to other HMG-CoA reductase inhibitors. Patients should be monitored for the development of rhabdomyolysis and other adverse reactions as described in the respective labeling for these products.

7.7 Simvastatin and Lovastatin

Due to an interaction with cyclosporine, clinical studies of Zortress with cyclosporine conducted in kidney transplant patients strongly discouraged patients with receiving HMG-CoA reductase inhibitors such as simvastatin and lovastatin. [*See Warnings and Precautions (5.11)*]

7.8 Rifampin (Strong CYP3A4/P-gp Inducers)

Pretreatment of healthy subjects with multiple-dose rifampin followed by a single dose of Zortress increased everolimus clearance and decreased the everolimus C_{max} and AUC estimates. Combination with rifampin is not recommended. [*See Warnings and Precautions (5.14), Clinical Pharmacology (12.5)*]

7.9 Midazolam (CYP3A4/5 substrate)

Single-dose administration of midazolam to healthy volunteers following administration of multiple-dose Zortress indicated that everolimus is a weak inhibitor of CYP3A4/5. Dose adjustment of midazolam or other CYP3A4/5 substrates is not necessary when Zortress is coadministered with midazolam or other CYP3A4/5 substrates. [*See Clinical Pharmacology (12.5)*]

7.10 Other Possible Interactions

Moderate inhibitors of CYP3A4 and P-gp may increase everolimus blood concentrations (e.g., fluconazole; macrolide antibiotics; nicardipine, diltiazem; nelfinavir, indinavir, amprenavir). Inducers of CYP3A4 may increase the metabolism of everolimus and decrease everolimus blood concentrations (e.g., St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]; anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin; efavirenz, nevirapine).

7.11 Octreotide

Coadministration of everolimus and depot octreotide increased octreotide C_{min} by approximately 50%.

7.12 Tacrolimus

There is little to no pharmacokinetic interaction of tacrolimus on everolimus, and consequently, dose adjustment of Zortress is not necessary when Zortress is co-administered with tacrolimus.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well controlled studies of Zortress in pregnant women. In rats and rabbits, everolimus crossed the placenta and was toxic to the conceptus. The potential risk for humans is unknown. Zortress should be given to pregnant women only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to use highly effective contraception methods while they are receiving Zortress and up to 8 weeks after treatment has been stopped.

Everolimus administered daily to pregnant rats by oral gavage at 0.1 mg/kg from before mating through organogenesis resulted in increased preimplantation loss and early resorptions of fetal implants. AUCs in rats at this dose were approximately one-third those in humans administered the starting dose (0.75 mg twice daily). Everolimus administered daily by oral gavage at 0.8 mg/kg to pregnant rabbits during organogenesis resulted in increased late resorptions of fetal implants. At this dose, AUCs in rabbits were slightly less than the AUCs in humans administered the starting clinical dose.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether everolimus is excreted in human milk. Everolimus and/or its metabolites readily transferred into milk of lactating rats at a concentration 3.5 times higher than in maternal serum. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from everolimus, women should avoid breast-feeding during treatment with Zortress.

8.4 Pediatric Use

The safe and effective use of Zortress in kidney or liver transplant patients younger than 18 years of age has not been established.

8.5 Geriatric Use

There is limited clinical experience on the use of Zortress in patients of age 65 years or older. There is no evidence to suggest that elderly patients will require a different dosage recommendation from younger adult patients. [*See Clinical Pharmacology (12.5)*]

8.6 Hepatic Impairment

Everolimus whole blood trough concentrations should be closely monitored in patients with impaired hepatic function. For patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), the dose should be reduced by approximately one-third of the normally recommended daily dose. For patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C), the initial daily dose should be reduced to approximately half of the normally recommended daily dose. Further dose adjustment and/or dose titration should be made if a patient's whole blood trough concentration of everolimus, as measured by an LC/MS/MS assay, is not within the target trough concentration range of 3 to 8 ng/mL. [*See Clinical Pharmacology (12.6)*]

8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is needed in patients with renal impairment. [*See Clinical Pharmacology (12.6)*]

10 OVERDOSAGE

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

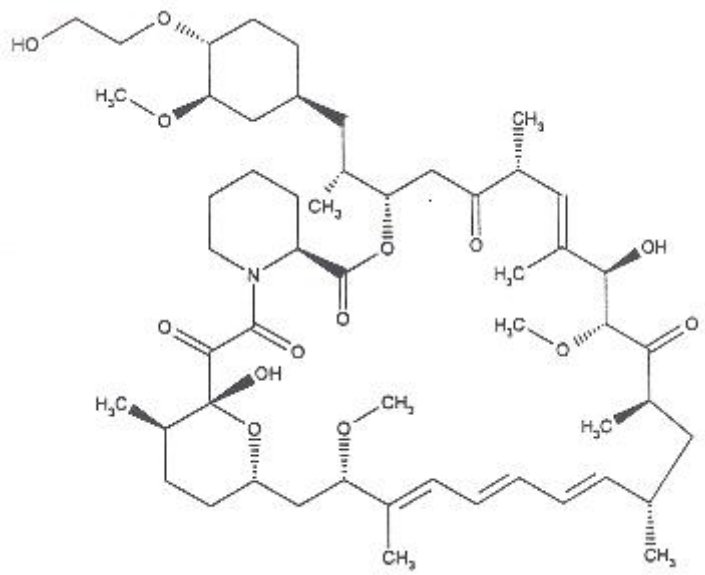
11 DESCRIPTION

Zortress (everolimus) is a macrolide immunosuppressant.

The chemical name of everolimus is

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

The molecular formula is $C_{53}H_{83}NO_{14}$ and the molecular weight is 958.25. The structural formula is:



Zortress is supplied as tablets for oral administration containing 0.25 mg, 0.5 mg, and 0.75 mg of everolimus together with butylated hydroxytoluene, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone and lactose anhydrous as inactive ingredients.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Everolimus inhibits antigenic and interleukin (IL-2 and IL-15) stimulated activation and proliferation of T and B lymphocytes.

In cells, everolimus binds to a cytoplasmic protein, the FK506 Binding Protein-12 (FKBP-12), to form an immunosuppressive complex (everolimus: FKBP-12) that binds to and inhibits the mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), a key regulatory kinase. In the presence of everolimus phosphorylation of p70 S6 ribosomal protein kinase (p70S6K), a substrate of mTOR, is inhibited. Consequently, phosphorylation of the ribosomal S6 protein and subsequent protein synthesis and cell proliferation are inhibited. The everolimus: FKBP-12 complex has no effect on calcineurin activity.

In rats and nonhuman primate models, everolimus effectively reduces kidney allograft rejection resulting in prolonged graft survival.

12.3 Pharmacokinetics

Everolimus pharmacokinetics have been characterized after oral administration of single and multiple doses to adult kidney transplant patients, hepatically-impaired patients, and healthy subjects.

Absorption

After oral dosing, peak everolimus concentrations occur 1 to 2 hours post dose. Over the dose range of 0.5 mg to 2 mg twice daily, everolimus C_{max} and AUC are dose proportional in transplant patients at steady-state.

Food Effect

In 24 healthy subjects, a high-fat breakfast (44.5 g fat) reduced everolimus C_{max} by 60%, delayed T_{max} by a median 1.3 hours, and reduced AUC by 16% compared with a fasting administration. To minimize variability, everolimus should be taken consistently with or without food. [*See Dosage and Administration (2.6)*]

Distribution

The blood-to-plasma ratio of everolimus is concentration dependent ranging from 17% to 73% over the range of 5 ng/mL to 5000 ng/mL. Plasma protein binding is approximately 74% in healthy subjects and in patients with moderate hepatic impairment. The apparent distribution volume associated with the terminal phase (Vz/F) from a single-dose pharmacokinetic study in maintenance kidney transplant patients is 342 to 107 L (range 128 to 589 L).

Metabolism

Everolimus is a substrate of CYP3A4 and P-gp. Following oral administration, everolimus is the main circulating component in human blood. Six main metabolites of everolimus have been detected in human blood, including three monohydroxylated metabolites, two hydrolytic ring-opened products, and a phosphatidylcholine conjugate of everolimus. These metabolites were also identified in animal species used in toxicity studies, and showed approximately 100-times less activity than everolimus itself.

Excretion

After a single dose of radiolabeled everolimus was given to transplant patients receiving cyclosporine, the majority (80%) of radioactivity was recovered from the feces and only a minor amount (5%) was excreted in urine. Parent drug was not detected in urine and feces.

Pharmacokinetics in Kidney Transplant Patients

Steady-state is reached by Day 4 with an accumulation in blood concentrations of 2- to 3-fold compared with the exposure after the first dose. Table 4 below provides a summary of the steady-state pharmacokinetic parameters.

Table 4. Steady-State Pharmacokinetic Parameters (mean +/- SD) Following the Administration of 0.75 mg Twice Daily

C_{max}	T_{max}	AUC	CL/F[1]	Vc/F[1]	Half-life ($T_{1/2}$)
11.1 $\pm$ 4.6 ng/mL	1-2 h	75 + 31 ng·h/mL	8.8 L/h	110 L	30 ± 11h

[1] population pharmacokinetic analysis

The half-life estimates from 12 maintenance renal transplant patients who received single doses of everolimus capsules at 0.75 mg or 2.5 mg with their maintenance cyclosporine regimen indicate that the pharmacokinetics of everolimus are linear over the clinically-relevant dose range. Results indicate the half-life of everolimus in maintenance renal transplant patients receiving single doses of 0.75 mg or 2.5 mg Zortress during steady-state cyclosporine treatment was 30 ± 11 hours (range 19 to 53 hours).

12.5 Drug-Drug Interactions

Everolimus is known to be a substrate for both cytochrome CYP3A4 and P-gp. The pharmacokinetic interaction between everolimus and concomitantly administered drugs is discussed below. Drug interaction studies have not been conducted with drugs other than those described below. [*See Warnings and Precautions (5.14), Drug Interactions (7)*]

Cyclosporine (CYP3A4/P-gp Inhibitor and CYP3A4 Substrate): Zortress should be taken concomitantly with cyclosporine in kidney transplant patients. Everolimus concentrations may decrease when doses of cyclosporine are reduced, unless the Zortress dose is increased. [*See Dosage and Administration (2.1), Drug Interactions (7.2)*]

In a single-dose study in healthy subjects, cyclosporine (Neoral) administered at a dose of 175 mg increased everolimus AUC by 168% (range, 46% to 365%) and C_{max} by 82% (range, 25% to 158%) when administered with 2 mg Zortress compared with administration of Zortress alone. [*See Drug Interactions (7.2)*]

Ketoconazole and Other Strong CYP3A4 Inhibitors: Multiple-dose administration of 200 mg ketoconazole twice daily for 5 days to 12 healthy volunteers significantly increased everolimus C_{max}, AUC, and half-life by 3.9-fold, 15-fold, and 89%, respectively, when co-administered with 2 mg Zortress. It is recommended that strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir, boceprevir, telaprevir) should not be co-administered with Zortress. [*See Warnings and Precautions (5.14), Drug Interactions (7.3)*]

Erythromycin *(Moderate CYP3A4 Inhibitor)***:** Multiple-dose administration of 500 mg erythromycin 3 times daily for 5 days to 16 healthy volunteers significantly increased everolimus C_{max}, AUC, and half-life by 2.0-fold, 4.4-fold, and 39%, respectively, when co-administered with 2 mg Zortress. If erythromycin is co-administered, everolimus blood concentrations should be monitored and a dose adjustment made as necessary. [*See Drug Interactions (7.4)*]

Verapamil *(CYP3A4 Inhibitor and P-gp Substrate)***:** Multiple-dose administration of 80 mg verapamil 3 times daily for 5 days to 16 healthy volunteers significantly increased everolimus C_{max} and AUC by 2.3-fold and 3.5-fold, respectively, when co-administered with 2 mg Zortress. Everolimus half-life was not changed. If verapamil is co-administered, everolimus blood concentrations should be monitored and a dose adjustment made as necessary. [*See Drug Interactions (7.5)*]

Atorvastatin *(CYP3A4 Substrate) and* ***Pravastatin*** *(P-gp Substrate)*: Following administration of a single dose of 2 mg Zortress to 12 healthy subjects, the concomitant administration of a single oral dose administration of atorvastatin 20 mg or pravastatin 20 mg only slightly decreased everolimus C_{max} and AUC by 9% and 10%, respectively. There was no apparent change in the mean $T_{1/2}$ or median T_{max}. In the same study, the concomitant Zortress dose slightly increased the mean C_{max} of atorvastatin by 11% and slightly decreased the AUC by 7%. The concomitant Zortress dose decreased the mean C_{max} and AUC of pravastatin by 10% and 5%, respectively. No dosage adjustments are needed for concomitant administration of Zortress and atorvastatin and pravastatin. [*See Drug Interactions (7.6)*]

Midazolam (*CYP3A4/5 Substrate*): In 25 healthy male subjects, co-administration of a single dose of midazolam 4 mg oral solution with steady-state everolimus (10 mg daily dose for 5 days) resulted in a 25% increase in midazolam C_{max} and a 30% increase in midazolam AUC; whereas, the terminal half-life of midazolam and the metabolic AUC-ratio (1-hydroxymidazolam/midazolam) were not affected. [*See Drug Interactions (7.9)*]

Rifampin (*Strong CYP3A4 and P-gp Inducer)*: Pretreatment of 12 healthy subjects with multiple-dose rifampin (600 mg once-daily for 8 days) followed by a single dose of 4 mg Zortress increased everolimus clearance nearly 3-fold, and decreased C_{max} by 58% and AUC by 63%. Combination with rifampin is not recommended. [*See Drug Interactions (7.8)*]

12.6 Specific Populations

Hepatic Impairment

Relative to the AUC of everolimus in subjects with normal hepatic function, the average AUC in 6 patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) was 1.6-fold higher following administration of a 10 mg single-dose. In 2 independently studied groups of 8 and 9 patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) the average AUC was 2.1-fold and 3.3-fold higher following administration of a 2 mg or a 10 mg single-dose, respectively; and in 6 patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) the average AUC was 3.6-fold higher following

administration of a 10 mg single-dose. For patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), the dose should be reduced by approximately one-third of the normally recommended daily dose. For patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C), the initial daily dose should be reduced to approximately one-half of the normally recommended daily dose. Further dose adjustment and/or dose titration should be made if a patient's whole blood trough concentration of everolimus, as measured by an LC/MS/MS assay, is not within the target trough concentration range of 3 to 8 ng/mL. [*See Dosage and Administration (2.7)*]

Renal Impairment

No pharmacokinetic studies in patients with renal impairment were conducted. Post-transplant renal function (creatinine clearance range 11 to 107 mL/min) did not affect the pharmacokinetics of everolimus, therefore, no dosage adjustments are needed in patients with renal impairment.

Geriatrics

A limited reduction in everolimus oral CL of 0.33% per year was estimated in adults (age range studied was 16 to 70 years). There is no evidence to suggest that elderly patients will require a different dosage recommendation from younger adult patients.

Race

Based on analysis of population pharmacokinetics, oral clearance (CL/F) is, on average, 20% higher in black transplant patients.

12.7 Everolimus Whole Blood Concentrations Observed in Kidney and in Liver Transplant Patients

Everolimus in Kidney Transplantation

Based on exposure-efficacy and exposure-safety analyses of clinical trials and using an LC/MS/MS assay method, kidney transplant patients achieving everolimus whole blood trough concentrations ≥3.0 ng/mL have been found to have a lower incidence of treated biopsy-proven acute rejection compared with patients whose trough concentrations were below 3.0 ng/mL. Patients who attained everolimus trough concentrations within the range of 6 to 12 ng/mL had similar efficacy and more adverse reactions than patients who attained lower trough concentrations between 3 to 8 ng/mL. [*See Dosage and Administration (2.3)*]

In the kidney clinical trial [*See Clinical Studies (14.1)*], everolimus whole blood trough concentrations were measured at Days 3, 7, and 14 and Months 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, and 12. The proportion of patients receiving 0.75 mg twice daily Zortress treatment regimen who had everolimus whole blood trough concentrations within the protocol specified target range of 3 to 8 ng/mL at Days 3, 7, and 14 were 55%, 71% and 69%, respectively. Approximately 80% of patients had everolimus whole blood trough concentrations within the 3 to 8 ng/mL target range by Month 1 and remained stable within range through Month 12 post-transplant. The median everolimus trough concentration for the 0.75 mg twice daily treatment group was between 3 and 8 ng/mL throughout the study duration.

Everolimus in Liver Transplantation

In the liver clinical trial [*See Clinical Studies (14.2)*] Zortress dosing was initiated after 30 days following transplantation. Whole blood trough everolimus concentrations were measured within 5 days after first dose, followed by weekly intervals for 3 to 4 weeks, and then monthly thereafter. Approximately 49%, 37%, and 18% of patients, respectively, were below 3 ng/mL at 1, 2, and 4 weeks after initiation of Zortress dosing. The majority of patients (approximately 80%) had everolimus trough blood concentrations within the target range of 3 to 8 ng/mL from Month 2 through Month 24 post-transplant.

12.8 Cyclosporine Concentrations Observed in Kidney Transplant Patients

In the kidney transplant clinical trial [S*ee Clinical Studies (14.1)*], the target cyclosporine whole blood trough concentration for the Zortress treatment arm of 0.75 mg twice daily were 100 to 200 ng/mL through Month 1 post-transplant, 75 to 150 ng/mL at Months 2 and 3 post-transplant, 50 to 100 ng/mL at Month 4 post-transplant, and 25 to 50 ng/mL from Month 6 through Month 12 post-transplant. Table 5 below provides a summary of the observed cyclosporine whole blood trough concentrations during the study.

Table 5. Cyclosporine Trough Concentrations Over 12 Months Post-Transplant – Kidney Study Median Values (ng/mL) with 10^{th} and 90^{th} Percentiles

Treatment group	Visit	N	Target	Median	10^{th}	90^{th}

			(ng/mL)		Percentile	Percentile
Zortress 0.75 mg twice daily	Day 3	242	100-200	172	46	388
	Day 7	265	100-200	185	75	337
	Day 14	243	100-200	182	97	309
	Month 1	245	100-200	161	85	274
	Month 2	232	75-150	140	84	213
	Month 3	220	75-150	111	68	187
	Month 4	208	50-100	99	56	156
	Month 6	200	25-50	75	43	142
	Month 7	199	25-50	59	36	117
	Month 9	194	25-50	49	28	91
	Month 12	186	25-50	46	25	100

12.9 Tacrolimus Concentrations in Liver Transplant

In the liver transplant clinical trial [*See Clinical Studies (14.2)*], the target tacrolimus whole blood trough concentrations were greater than or equal to 8 ng/mL in the first 30 days post-transplant. The protocol required that patients had a tacrolimus trough concentration of at least 8 ng/mL in the week prior to initiation of Zortress. Zortress was initiated after 30 days post-transplant. At that time, the target tacrolimus trough concentrations were reduced to 3 to 5 ng/mL. Table 6 below provides a summary of the tacrolimus whole blood trough concentrations observed during the study through Month 24 post-transplant.

Table 6. Tacrolimus Trough Concentrations Over 24 Months Post-Transplant– Liver Study Median Values (ng/mL) with 10^{th} and 90^{th} Percentiles

Treatment group	Visit	N	Target (ng/mL)	Median	10^{th} Percentile	90^{th} Percentile
Predose group	Week 4	234	3-5	9.5	5.8	14.6
	Week 5	219	3-5	8.1	4.5	13.8
Zortress 1.0 mg twice daily (initiated at Month 1)	Week 6	233	3-5	7.0	4.1	12.0
	Month 2	219	3-5	5.6	3.4	10.3
	Month 3	218	3-5	5.2	3.1	9.7
	Month 4	196	3-5	4.9	2.9	7.7
	Month 5	195	3-5	4.8	2.7	7.3
	Month 6	200	3-5	4.6	3.0	7.5
	Month 9	186	3-5	4.4	2.9	8.0
	Month 12	175	3-5	4.3	2.6	7.3
	Month 24	109	3-5	3.8	2.3	5.5

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Everolimus was not carcinogenic in mice or rats when administered daily by oral gavage for 2 years at doses of 0.9 mg/kg. In these studies, AUCs in mice were much higher (at least 20 times) than those in humans receiving 0.75 mg twice daily, and AUCs in rats were in the same range as those in humans receiving 0.75 mg twice daily.

Everolimus was not mutagenic in the bacterial reverse mutation, the mouse lymphoma thymidine kinase assay, or the chromosome aberration assay using V79 Chinese hamster cells, or *in vivo* following two daily doses of 500 mg/kg in the mouse micronucleus assay.

In a 13-week male fertility oral gavage study in rats, testicular morphology was affected at 0.5 mg/kg and above, and sperm motility, sperm head count and plasma testosterone concentrations were diminished at 5 mg/kg which caused a decrease in male fertility. There was evidence of reversibility of these findings in animals examined after 13 weeks post-dosing. The 0.5 mg/kg dose in male rats resulted in AUCs in the range of clinical exposures, and the 5 mg/kg dose resulted in AUCs approximately 5 times the AUCs in humans receiving 0.75 mg twice daily. Everolimus did not affect female fertility in nonclinical studies, but everolimus crossed the placenta and was toxic to the conceptus. [*See Pregnancy (8.1)*]

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Prevention of Organ Rejection after Kidney Transplantation

A 24-month, multi-national, open-label, randomized (1:1:1) trial was conducted comparing two concentration-controlled Zortress regimens of 1.5 mg per day starting dose (targeting 3 to 8 ng/mL using an LC/MS/MS assay method and 3.0 mg per day starting dose (targeting 6 to 12 ng/mL using an LC/MS/MS assay method) with reduced exposure cyclosporine and corticosteroids, to 1.44 g per day of mycophenolic acid with standard exposure cyclosporine and corticosteroids. The mean cyclosporine starting dose was 5.2, 5.0 and 5.7 mg/kg body weight/day in the Zortress 1.5 mg, 3.0 mg and in mycophenolic acid groups, respectively. The cyclosporine dose in the Zortress group was then adjusted to the blood trough concentration ranges indicated in Table 5, whereas in the mycophenolic acid group the target ranges were 200 to 300 ng/mL starting Day 5: 200 to 300 ng/mL, and 100 to 250 ng/mL from Month 2 to Month 12.

All patients received basiliximab induction therapy. The study population consisted of 18 to 70 year old male and female low to moderate risk renal transplant recipients undergoing their first transplant. Low to moderate immunologic risk was defined in the study as an ABO blood type compatible first organ or tissue transplant recipient with anti-HLA Class I PRA <20% by a complement dependent cytotoxicity-based assay, or <50% by a flow cytometry or ELISA-based assay, and with a negative T-cell cross match. Eight hundred thirty-three (833) patients were randomized after transplantation; 277 randomized to the Zortress 1.5 mg per day group, 279 to the Zortress 3.0 mg per day group and 277 to the mycophenolic acid 1.44 g per day group. The study was conducted at 79 renal transplant centers across Europe, South Africa, North and South America, and Asia-Pacific. There were no major baseline differences between treatment groups with regard to recipient or donor disease characteristics. The majority of transplant recipients in all groups (70% to 76%) had three or more HLA mismatches; mean percentage of panel reactive antibodies ranged from 1% to 2%. The rate of premature treatment discontinuation at 12 months was 30% and 22% in the Zortress 1.5 mg and control groups, respectively, (p=0.03, Fisher's exact test) and was more prominent between groups among female patients. Results at 12 months indicated that Zortress 1.5 mg per day is comparable to control with respect to efficacy failure, defined as treated biopsy-proven acute rejection*, graft loss, death or loss to follow-up. The percentage of patients experiencing this endpoint and each individual variable in the Zortress and control groups is shown in Table 7.

Table 7. Efficacy Failure by Treatment Group (ITT Population) at 12 Months after Kidney Transplantation

	Zortress (everolimus) 1.5 mg per day With reduced exposure CsA N=277 n (%)	**Mycophenolic Acid 1.44 g per day With standard exposure CsA N=277 n (%)**
Efficacy Endpoints[1]		
Efficacy Failure Endpoint[2]	70 (25.3)	67 (24.2)
Treated Biopsy Proven Acute Rejection	45 (16.2)	47 (17.0)
Death	7 (2.5)	6 (2.2)
Graft Loss	12 (4.3)	9 (3.2)
Loss to Follow-up	12 (4.3)	9 (3.2)
Graft Loss or Death or Loss to Follow-up[3]	32 (11.6)	26 (9.4)

Graft Loss or Death	18 (6.5)	15 (5.4)
Loss to Follow-up[3]	14 (5.1)	11 (4.0)

* Treated biopsy-proven acute rejection (tBPAR) was defined as a histologically confirmed acute rejection with a biopsy graded as IA, IB, IIA, IIB, or III according to 1997 Banff criteria that were treated with anti-rejection medication.

[1] The difference in rates (Zortress–mycophenolic acid) with 95% CI for primary efficacy failure endpoint is 1.1% (-6.1%, 8.3%); and for the graft loss, death or loss to follow-up endpoint is 2.2% (-2.9%, 7.3%).

[2] Includes treated BPAR, graft loss, death or loss to follow-up by Month 12 where loss to follow-up represents patient who did not experience treated BPAR, graft loss or death and whose last contact date is prior to 12 month visit

[3] Loss to follow-up (for Graft Loss, Death, or Loss to Follow-up) represents patient who did not experience death or graft loss and whose last contact date is prior to 12 month visit

The estimated mean glomerular filtration rate (using the MDRD equation) for Zortress 1.5 mg (target trough concentrations 3 to 8 ng/mL) and mycophenolic acid groups were comparable at Month 12 in the ITT population (Table 8).

Table 8. Estimated Glomerular Filtration Rates (mL/min/1.73m^2) by MDRD at 12 Months after Kidney Transplantation*

Month 12 GFR (MDRD)	Zortress (everolimus) 1.5 mg per day with reduced exposure CsA N=276	Mycophenolic Acid 1.44 g per day with standard exposure CsA N=277
Mean (SD)**	54.6 (21.7)	52.3 (26.5)
Median (Range)	55.0 (0-140.9)	50.1 (0.0-366.4)

* Analysis based on using a subject's last observation carried forward for missing data at 12 months due to death or lost to follow-up data, a value of zero is used for subjects who experienced a graft loss.

** SD=standard deviation

Two earlier studies compared fixed doses of Zortress 1.5 mg per day and 3 mg per day, without therapeutic drug monitoring, combined with standard exposure cyclosporine and corticosteroids to mycophenolate mofetil 2.0 g per day and corticosteroids. Antilymphocyte antibody induction was prohibited in both studies. Both were multicenter, double-blind (for first 12 months), randomized trials (1:1:1) of 588 and 583 *de novo* renal transplant patients, respectively. The 12-month analysis of GFR showed increased rates of renal impairment in both the Zortress groups compared to the mycophenolate mofetil group in both studies. Therefore, reduced exposure cyclosporine should be used in combination with Zortress in order to avoid renal dysfunction and everolimus trough concentrations should be adjusted using therapeutic drug monitoring to maintain trough concentrations between 3 to 8 ng/mL. [*See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.6)*]

14.2 Prevention of Organ Rejection after Liver Transplantation

A 24-month, multinational, open-label, randomized (1:1:1) trial was conducted in liver transplant patients starting 30 days post-transplant. During the first 30 days, after transplant and prior to randomization, patients received tacrolimus and corticosteriods, with or without mycophenolate mofetil. No induction antibody was administered. Approximately 70% to 80% of patients received at least one dose of mycophenolate mofetil at a median total daily dose of 1.5 g during the first 30 days. For eligibility, patients had to have a tacrolimus trough concentration of at least 8 ng/mL in the week prior to randomization.

At randomization, mycophenolate mofetil was discontinued and patients were randomized to one of two Zortress treatment groups [initial dose of 1 mg twice per day (2 mg daily) and adjusted to target trough concentrations using an LC/MS/MS assay of 3 to 8 ng/mL] either with reduced exposure of tacrolimus (target trough whole blood concentrations of 3 to 5 ng/mL) or tacrolimus elimination. In the tacrolimus elimination group, at Month 4 post-transplant, once the everolimus trough concentrations were within the target range of 6 to 10 ng/mL, reduced exposure tacrolimus was eliminated. The Zortress with tacrolimus elimination group was discontinued early due to higher incidence of acute rejection. In the control group, patients received standard exposure tacrolimus (target trough whole blood concentrations

of 8 to 12 ng/mL tapered to 6 to 10 ng/mL by month 4 post-transplant). All patients received corticosteroids during the trial.

The study population consisted of 18 to 70 year old male and female liver transplant recipients undergoing their first transplant, mean age was approximately 54 years, more than 70% of patients were male, and the majority of patients were Caucasian, with approximately 89% of patients per treatment group completing the study. Key stratification parameters of HCV status (31 to 32% HCV positive across groups) and renal function (mean baseline eGFR range 79 to 83 mL/min/1.73 m^2) were also balanced between groups.

A total of 1147 patients were enrolled into the run-in period of this trial. At 30 days post-transplant a total 719 patients, who were eligible according to study inclusion/exclusion criteria, were randomized into one of three treatment groups: Zortress with reduced exposure tacrolimus; N=245, Zortress with tacrolimus elimination (tacrolimus elimination group); N=231, or standard dose/exposure tacrolimus (tacrolimus control); N=243. The study was conducted at 89 liver transplant centers across Europe, including the United Kingdom and Ireland, North and South America, and Australia.

Key inclusion criteria were recipients 18 to 70 years of age, eGFR ≥30 mL/min/1.73 m^2, tacrolimus trough level of ≥8 ng/mL in the week prior to randomization, and the ability to take oral medication.

Key exclusion criteria were recipients of multiple solid organ transplants, history of malignancy (except hepatocellular carcinoma within Milan criteria), human immunodeficiency virus, and any surgical or medical condition which significantly alter the absorption, distribution, metabolism and excretion of study drug.

There were no major baseline differences between treatment groups with regard to recipient or donor disease characteristics. Mean MELD scores at time of transplantation, cold ischemia times (CIT), and ABO matching were similar across groups. Overall the treatment groups were comparable with respect to the key determinants of liver transplantation.

The tacrolimus elimination group was stopped prematurely due to a higher incidence of acute rejection and adverse reactions leading to treatment discontinuation reported during the elimination phase of tacrolimus. Therefore, a treatment regimen of Zortress with tacrolimus elimination is not recommended.

Results up to 24 months are presented indicating that Zortress with reduced exposure tacrolimus is comparable to standard exposure tacrolimus with respect to efficacy failure, defined as treated biopsy-proven acute rejection, graft loss, death or loss to follow-up throughout 12-24 months of treatment. The percentage of patients experiencing this endpoint and each individual variable in the Zortress and control group for each time interval is shown in Table 9.

Table 9. Efficacy Failure by Treatment Group (ITT Population) at 12 and 24 Months after Liver Transplantation

	Zortress (everolimus) With reduced Exposure Tacrolimus N=245 n (%)	**Tacrolimus (standard exposure) N=243 n (%)**
Efficacy Endpoints[1] at 12 months		
Composite Efficacy Failure Endpoint[1,2]	22 (9.0)	33 (13.6)
Treated Biopsy Proven Acute Rejection*	7 (2.9)	17 (7.0)
Death	13 (5.3)	7 (2.9)
Graft Loss	6 (2.4)	3 (1.2)
Loss to Follow-up[2]	4 (1.6)	9 (3.7)
Graft Loss or Death or Loss to Follow-up[3]	18 (7.3)	18 (7.4)
Graft Loss or Death	14 (5.7)	8 (3.3)
Loss to Follow-up[3]	4 (1.6)	10 (4.1)
Efficacy Endpoints at 24 months		
Composite Efficacy Failure Endpoint[2]	45 (18.4)	53 (21.8)

Treated Biopsy Proven Acute Rejection	11 (4.5)	18 (7.4)
Death	17 (6.9)	11 (4.5)
Graft loss	9 (3.7)	7 (2.9)
Loss to follow-up[2]	18 (7.3)	23 (9.5)
Graft loss or Death or Loss to follow-up[3]	38 (15.5)	39 (16.0)
Graft loss or Death	20 (8.2)	15 (6.2)
Loss to follow-up[3]	18 (7.3)	24 (9.9)

* Treated biopsy-proven acute rejection (tBPAR) was defined as histologically confirmed acute rejection with a rejection activity index (RAI) ≥ RAI score 3 that received anti-rejection treatment.

[1] The difference in rates (Zortress – control) at 12 months with 97.5% CI for efficacy failure endpoint based on normal approximation with Yates continuity correction is -4.6% (-11.4%, 2.2%); and for the graft loss, death or loss to follow-up endpoint is -0.1% (-5.4%, 5.3%).

[2] Loss to follow-up (for treated BPAR, graft loss, death or loss to follow-up) represents patients who did not experience treated BPAR, graft loss or death and whose last contact date is prior to 12- or 24-month visit.

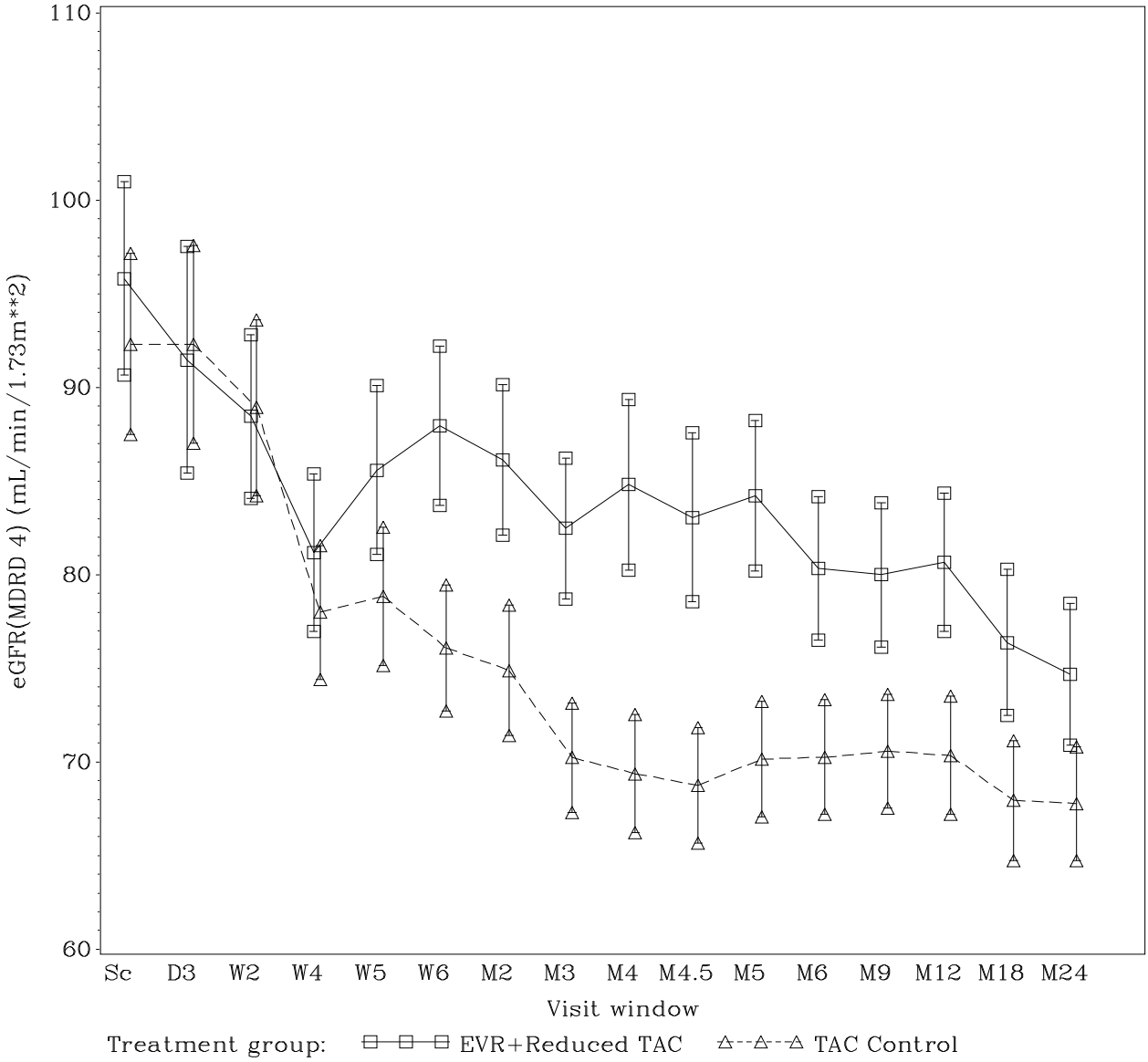
[3] Loss to follow-up (for Graft Loss, Death, or Loss to Follow-up) represents patients who did not experience death or graft loss and whose last contact date is prior to 12- or 24- month visit.

At 12 months, the estimated mean glomerular filtration rate eGFR (using the MDRD equation) for the Zortress group was 80.9 mL/min/1.73m^2 and the tacrolimus control was 70.3 mL/min/1.73 m^2 in the ITT population. At Month 24, the estimated mean glomerular filtration rate eGFR (using the MDRD equation) for the Zortress group was 74.7 mL/min/1.73m^2 and the tacrolimus control was 67.8 mL/min/1.73 m^2 (Table 10).

Table10. Estimated Glomerular Filtration Rates (mL/min/1.73m^2) bMDRD at 12 and 24 Months after Liver Transplantation

eGFR (MDRD)	**Zortress (everolimus) with reduced exposure Tacrolimus**	**Tacrolimus (standard exposure)**
Month 12	N=215	N=209
Mean (SD)	80.9 (27.3)	70.3 (23.1)
Median (Range)	78.3 (28.4-153.1)	66.4 (27.9-155.8)
Month 24	N=184	N=186
Mean (SD)	74.7 (26.1)	67.8 (21.0)
Median (Range)	72.9 (20.3-151.6)	65.2 (27.0-148.9)

Figure 1. Mean and 95% CI of eGFR (MDRD 4) [mL/min/1.73m^2] by Visit Window and Treatment after Liver Transplantation (ITT population 24 Month Analysis)*



* Zortress dosing was initiated 30 days after transplantation

Although the initial protocol was designed for 24 months, the study was subsequently extended to 36 months. One hundred six patients (43%) in the Zortress group and 125 patients (51%) in the control group participated in the extension study from Month 24 to Month 36 after transplantation. The results for the Zortress group at 36 months were consistent with the results at 24 months in terms of tBPAR, graft loss, death and eGFR.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Zortress (everolimus) Tablets are packed in child-resistant blisters.

Table 11. Description of Zortress (everolimus) Tablets

Dosage Strength	**0.25 mg**	**0.5 mg**	**0.75 mg**
Appearance	White to yellowish, marbled, round, flat tablets with beveled edge		
Imprint	"C" on one side and "NVR" on the other	"CH" on one side and "NVR" on the other	"CL" on one side and "NVR" on the other
NDC Number	0078-0417-20	0078-0414-20	0078-0415-20

Each strength is available in boxes of 60 tablets (6 blister strips of 10 tablets each).

Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F). [see USP Controlled Room Temperature]

Protect from light and moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Administration

Inform patients that Zortress should be taken orally twice a day approximately 12 hours apart consistently either with or without food.

Inform patients to avoid grapefruit and grapefruit juice which increase blood drug concentrations of Zortress. [*See Warnings and Precautions (5.19)*]

Advise patients that Zortress should be used concurrently with reduced doses of cyclosporine and that any change in doses of these medications should be made under physician supervision. A change in the cyclosporine dose may also require a change in the dosage of Zortress.

Inform patients of the necessity of repeated laboratory tests according to physician recommendations while they are taking Zortress.

Development of Lymphomas and Other Malignancies

Inform patients they are at risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly of the skin, due to immunosuppression. Advise patients to limit exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor. [*See Warnings and Precautions (5.2)*]

Increased Risk of Infection

Inform patients they are at increased risk of developing a variety of infections, including opportunistic infections, due to immunosuppression. Advise patients to contact their physician if they develop any symptoms of infection. [*See Warnings and Precautions (5.3, 5.13)*]

Kidney Graft Thrombosis

Inform patients that Zortress has been associated with an increased risk of kidney arterial and venous thrombosis, resulting in graft loss, usually within the first 30 days post-transplantation. [*See Warnings and Precautions (5.4)*]

Zortress and Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity

Advise patients of the risks of impaired kidney function with the combination of Zortress and cyclosporine as well as the need for routine blood concentration monitoring for both drugs. Advise patients of the importance of serum creatinine monitoring. [*See Warnings and Precautions (5.6)*]

Angioedema

Inform patients of the risk of angioedema and that concomitant use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors may increase this risk. Advise patients to seek prompt medical attention if symptoms occur. ［*See Warnings and Precautions (5.8)*］

Wound Healing Complications and Fluid Accumulation

Inform patients the use of Zortress has been associated with impaired or delayed wound healing, fluid accumulation and the need for careful observation of their incision site. [*See Warnings and Precautions (5.9)*]

Interstitial Lung Disease/Non-Infectious Pneumonitis

Inform patients the use of Zortress may increase the risk of non-infectious pneumonitis. Advise patients to seek medical attention if they develop clinical symptoms consistent with pneumonia. [*See Warnings and Precautions (5.10)*]

Hyperlipidemia

Inform patients the use of Zortress has been associated with increased serum cholesterol and triglycerides that may require treatment and the need for monitoring of blood lipid concentrations. [*See Warnings and Precautions (5.11)*]

Proteinuria

Inform patients the use of Zortress has been associated with an increased risk of proteinuria. ［*See Warnings and Precautions (5.12)*］

Pregnancy

Advise women of childbearing age to avoid becoming pregnant throughout treatment and for 8 weeks after Zortress therapy has stopped.

Medications that Interfere with Zortress

Some medications can increase or decrease blood concentrations of Zortress. Advise patients to inform their physician if they are taking any of the following: antifungals, antibiotics, antivirals, anti-epileptic medicines including carbamazepine, phenytoin and barbiturates, herbal/dietary supplements (St. John's Wort), and/or rifampin. [*See Warnings and Precautions (5.14)*]

New Onset Diabetes

Inform patients the use of Zortress may increase the risk of diabetes mellitus and to contact their physician if they develop symptoms. [*See Warnings and Precautions (5.16)*]

Immunizations

Inform patients that vaccinations may be less effective while they are being treated with Zortress. Advise patients live vaccines should be avoided. [*See Warnings and Precautions (5.18)*]

Patient with Hereditary Disorders

Advise patients to inform their physicians that if they have hereditary disorders of galactose intolerance (Lapp-lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption) not to take Zortress. [*See Warnings and Precautions (5.20)*]

Manufactured by:
Novartis Pharma Stein AG
Stein, Switzerland

Distributed by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2016-20

October 2016

MEDICATION GUIDE

ZORTRESS (ZOR-tres)

(everolimus)

Tablets

Read this Medication Guide before you start using ZORTRESS and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about ZORTRESS?

ZORTRESS can cause serious side effects, including:

- **Increased risk of getting certain cancers.** People who take ZORTRESS have a higher chance of getting lymphoma and other cancers, especially skin cancer. Talk to your doctor about your risk for cancer.
- **Increased risk of serious infections.** ZORTRESS weakens the body's immune system and affects your ability to fight infections. Serious infections can happen with ZORTRESS that may lead to death. People taking ZORTRESS have a higher chance of getting infections caused by viruses, bacteria, and fungi (yeast).
    - Call your doctor if you have symptoms of infection including fever or chills.
- **Blood clot in the blood vessels of your transplanted kidney.** If this happens, it usually occurs within the first 30 days after your kidney transplant. Tell your doctor right away if you:
    - have pain in your groin, lower back, side or stomach (abdomen)
    - make less urine or you do not pass any urine
    - have blood in your urine or dark colored urine (tea-colored)
    - have fever, nausea, or vomiting
- **Serious problems with your transplanted kidney (nephrotoxicity)**. You will need to start with a lower dose of cyclosporine when you take it with ZORTRESS. Your Doctor should do regular blood tests to check your levels of both ZORTRESS and cyclosporine.
- **Increased risk of death that can be related to infection, in people who have had a heart transplant**. You should not take Zortress if you have had a heart transplant without talking to your doctor.

See the section "What are the possible side effects of ZORTRESS?" for information about other serious side effects.

What is ZORTRESS?

ZORTRESS is a prescription medicine used to prevent transplant rejection (antirejection medicine) in people who have received a kidney transplant or liver transplant. Transplant rejection happens when the body's immune system perceives the new transplanted kidney as "foreign" and attacks it.

ZORTRESS is used with other medicines called cyclosporine, corticosteroids and certain other transplant medicines to prevent rejection of your transplanted kidney. Zortress is used with other medicines called tacrolimus and corticosteroids to prevent rejection of your transplanted liver.

It is not known if ZORTRESS is safe and effective in transplanted organs other than the kidney and liver.

It is not known if ZORTRESS is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not take ZORTRESS?

Do not take ZORTRESS if you are allergic to:

- everolimus (ZORTRESS/AFINITOR®) or any of the ingredients in ZORTRESS. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in ZORTRESS.

- sirolimus (Rapamune®)

What should I tell my doctor before taking ZORTRESS?

Before taking ZORTRESS, tell your doctor if you:

- have liver problems
- have skin cancer or it runs in your family
- have high cholesterol or triglycerides (fat in your blood)
- have Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption. You should not take ZORTRESS if you have this disorder.
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. ~~It is not known if~~ ZORTRESS will harm your unborn baby. Talk with your doctor if you are pregnant or plan to become pregnant .Women who may become pregnant should use effective birth control (contraception) while taking ZORTRESS and for 8 weeks after stopping ZORTRESS
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ZORTRESS passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take ZORTRESS or breastfeed. You should not do both.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. ZORTRESS may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how ZORTRESS works.

Especially tell your doctor if you take:

- antifungal medicine
- antibiotic medicine
- heart medicine
- high blood pressure medicine
- a medicine to lower cholesterol or triglycerides
- cyclosporine (Sandimmune, Gengraf, Neoral)
- tuberculosis (TB) medicine
- HIV medicine
- St. John's Wort
- seizure (anticonvulsant) medicine

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine. Do not take any new medicine without talking with your doctor first.

How should I take ZORTRESS?

- Take ZORTRESS exactly as your doctor tells you.
- **Do not** stop taking ZORTRESS or change your dose unless your doctor tells you to.
- Take ZORTRESS at the same time as your dose of cyclosporine medicine.
- **Do not** stop taking or change your dose of cyclosporine or tacrolimus medicine unless your doctor tells you to.
- If your doctor changes your dose of cyclosporine your dose of ZORTRESS may change.
- Take ZORTRESS 2 times a day about 12 hours apart.
- Swallow ZORTRESS tablets whole with a glass of water. Do not crush or chew ZORTRESS tablets.
- Take ZORTRESS tablets with or without food. If you take ZORTRESS tablets **with food**, always take ZORTRESS tablets **with food**. If you take ZORTRESS tablets **without food**, always take ZORTRESS tablets **without food**.
- **Your doctor will do regular blood tests to check your kidney function while you take ZORTRESS. It is important that you get these tests done when your doctor tells you to. Blood tests will monitor how your kidneys are working and make sure you are getting the right dose of ZORTRESS and other transplant medications they may be on (cyclosporine and tacrolimus).**
- If you take too much ZORTRESS, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking ZORTRESS?

- Avoid receiving any live vaccines while taking ZORTRESS. Some vaccines may not work as well while you are taking ZORTRESS.
- Do not eat grapefruit or drink grapefruit juice while you are taking ZORTRESS. Grapefruit may increase your blood level of ZORTRESS.

- Limit the amount of time you spend in the sunlight. Avoid using tanning beds or sunlamps. People who take ZORTRESS have a higher risk of getting skin cancer. See the section **"What is the most important information I should know about ZORTRESS?"** Wear protective clothing when you are in the sun and use a sunscreen with a high protection factor (SPF 30 and above). This is especially important if you have fair skin or if you have a family history of skin cancer.
- Avoid becoming pregnant. See the section **"What should I tell my doctor before taking ZORTRESS?"**

What are possible side effects of ZORTRESS?

ZORTRESS can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about ZORTRESS?"**
- **swelling under your skin especially around your mouth, eyes and in your throat (angioedema)**. Your chance of having swelling under your skin is higher if you take ZORTRESS along with certain other medicines. Tell your doctor right away or go to the nearest emergency room if you have any of these symptoms of angioedema:
    - sudden swelling of your face, mouth, throat, tongue or hands
    - hives or welts
    - itchy or painful swollen skin
    - trouble breathing
- **delayed wound healing.** ZORTRESS can cause your incision to heal slowly or not heal well. Call your doctor right away if you have any of the following symptoms:
    - your incision is red, warm or painful
    - blood, fluid, or pus in your incision
    - your incision opens up
    - swelling of your incision
- **lung or breathing problems**. Tell your doctor right away if you have new or worsening cough, shortness of breath, difficulty breathing or wheezing. In some patients lung or breathing problems have been severe, and can even lead to death. Your doctor may need to stop ZORTRESS or lower your dose.
- **increased cholesterol and triglycerides (fat in your blood).** If your cholesterol and triglyceride levels are high your doctor may want to lower them with diet, exercise and certain medicines.
- **protein in your urine (proteinuria).**
- **change in kidney function.** ZORTRESS may cause kidney problems when taken along with a standard dose of cyclosporine medicine instead of a lower dose.

Your doctor should do blood and urine tests to monitor your cholesterol, triglycerides and kidney function.

- **viral infections.** Certain viruses can live in your body and cause active infections when your immune system is weak. Viral infections that can happen with ZORTRESS include BK virus-associated nephropathy. BK virus can affect how your kidney works and cause your transplanted kidney to fail.
- **blood clotting problems.**
- **diabetes.** Tell your doctor if you have frequent urination, increased thirst or hunger.
- **male infertility (low or no sperm count).**

The most common side effects of ZORTRESS in people who have had a kidney or liver transplant include:

These common side effects have been reported in both kidney and liver transplant patients:

- nausea
- swelling of the lower legs, ankles and feet
- high blood pressure

The most common side effects of ZORTRESS in people who have had a kidney transplant include:

- constipation
- low red blood cell count (anemia)
- urinary tract infection
- increased fat in the blood (cholesterol and triglycerides)

The most common side effects of ZORTRESS in people who have had a liver transplant include:

- diarrhea
- headache

- fever
- abdominal pain
- low white blood cells

These are not all of the possible side effects of ZORTRESS. Tell your doctor about any side effect that bothers you or that does not go away.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088.

How do I store ZORTRESS?

- Store ZORTRESS tablets between 59°F to 86°F (15°C to 30°C).
- Keep ZORTRESS out of the light.
- Keep ZORTRESS tablets dry.

Keep ZORTRESS and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ZORTRESS.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use ZORTRESS for a condition for which it was not prescribed. Do not give ZORTRESS to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about ZORTRESS. For more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about ZORTRESS that is written for healthcare professionals. For more information, call 1-888-669-6682 or visit **www.zortress.com**.

What are the ingredients in ZORTRESS?

Active ingredient: everolimus

Inactive ingredients: butylated hydroxytoluene, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone and lactose anhydrous.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Any other trademarks in this document are the property of their respective owners.

Manufactured by:
Novartis Pharma Stein AG
Stein, Switzerland

Distributed by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

Rapamune® is a registered trademark of Pfizer Inc
Gengraf® is a registered trademark of Abbott Laboratories

T2015-144/T2016-21
October 2015/October 2016

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Certican® 0.25 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 0.25 mg everolimus.

Excipient(s) with known effect:
Each tablet contains 2 mg lactose monohydrate and 51 mg Anhydrous lactose.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet
Tablets are white to yellowish, marbled, round, flat with a bevelled edge.
0.25 mg (diameter of 6 mm): engraved with "C" on one side and "NVR" on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kidney and heart transplantation
Certican is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low to moderate immunological risk receiving an allogeneic renal or cardiac transplant. In kidney and heart transplantation, Certican should be used in combination with ciclosporin for microemulsion and corticosteroids.

Liver transplantation
Certican is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients receiving a hepatic transplant. In liver transplantation, Certican should be used in combination with tacrolimus and corticosteroids.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Certican should only be initiated and maintained by physicians who are experienced in immunosuppressive therapy following organ transplantation and who have access to everolimus whole blood concentration monitoring.

Posology
Adults
An initial dose regimen of 0.75 mg twice daily in co-administration with ciclosporin is recommended for the general kidney and heart transplant population, administered as soon as possible after transplantation.

The dose of 1.0 mg twice daily in co-administration with tacrolimus is recommended for the hepatic transplant population with the initial dose approximately 4 weeks after transplantation.

Patients receiving Certican may require dose adjustments based on blood concentrations achieved, tolerability, individual response, change in co-medications and the clinical situation. Dose adjustments can be made at 4-5 day intervals (see *Therapeutic drug monitoring*).

Special population

Black patients

The incidence of biopsy-proven acute rejection episodes was significantly higher in black renal transplant patients compared with non-black patients. There is limited information indicating that black patients may require a higher Certican dose to achieve similar efficacy to non-black patients (see section 5.2). Currently, the efficacy and safety data are too limited to allow specific recommendations for use of everolimus in black patients.

Paediatric population

There is insufficient data in children and adolescents to recommend the use of Certican in renal transplantation (see section 5.1 and 5.2) and no recommendation on a posology can be made. In hepatic transplant paediatric patients, Certican should not be used (see section 5.1).

Elderly patients (≥65 years)

Clinical experience in patients >65 years of age is limited. Although data are limited, there are no apparent differences in the pharmacokinetics of everolimus in patients ≥65-70 years of age (see section 5.2).

Patients with renal impairment

No dosage adjustment is required (see section 5.2).

Patients with impaired hepatic function

Everolimus whole blood trough concentrations should be closely monitored in patients with impaired hepatic function. The dose should be reduced to approximately two thirds of the normal dose for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), to approximately one half of the normal dose for patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh Class B), and to approximately one third of the normal dose for patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C). Further dose titration should be based on therapeutic drug monitoring (see section 5.2). Reduced doses rounded to the nearest tablet strength are tabulated below:

Table 1 Certican dose reduction in patients with hepatic impairment

	Normal hepatic function	**Mild hepatic impairment (Child-Pugh A)**	**Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B)**	**Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)**
Renal and cardiac transplantation	0.75 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*	0.25 mg *b.i.d.*
Hepatic transplantation	1 mg *b.i.d.*	0.75 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*

Therapeutic drug monitoring

The use of drug assays with adequate performance characteristics when targeting low concentrations of ciclosporin or tacrolimus is recommended.

Certican has a narrow therapeutic index which may require adjustments in dosing to maintain therapeutic response. Routine everolimus whole blood therapeutic drug concentration monitoring is recommended. Based on exposure-efficacy and exposure-safety analysis, patients achieving everolimus whole blood trough concentrations ≥3.0 ng/ml have been found to have a lower incidence of biopsy-proven acute rejection in renal, cardiac and hepatic transplantation compared with patients whose trough concentrations are below 3.0 ng/ml. The recommended upper limit of the therapeutic range is 8 ng/ml. Exposure above 12 ng/ml has not been studied. These recommended ranges for everolimus are based on chromatographic methods.

It is especially important to monitor everolimus blood concentrations in patients with hepatic impairment during concomitant administration of strong CYP3A4 inducers and inhibitors, when switching formulation, and/or if ciclosporin dosing is markedly reduced (see section 4.5). Everolimus concentrations might be slightly lower following dispersible tablet administration.

Ideally, dose adjustments of Certican should be based on trough concentrations obtained >4-5 days after the previous dosing change. There is an interaction between ciclosporin and everolimus, and everolimus concentrations may therefore decrease if ciclosporin exposure is markedly reduced (i.e. trough concentration <50 ng/ml).

Patients with hepatic impairment should preferably have trough concentrations in the upper part of the 3-8 ng/ml exposure range.

After starting treatment or after a dose adjustment, monitoring should be performed every 4 to 5 days until 2 consecutive trough concentrations show stable everolimus concentrations, as the prolonged half-lives in hepatically impaired patients delay the time to reach steady state (see sections 4.4 and 5.2). Dose adjustments should be based on stable everolimus trough concentrations.

Ciclosporin dose recommendation in renal transplantation
Certican should not be used long-term together with full doses of ciclosporin. Reduced exposure to ciclosporin in Certican-treated renal transplant patients improves renal function. Based on experience gained from study A2309, ciclosporin exposure reduction should be started immediately after transplantation with the following recommended whole blood trough concentration windows:

Table 2 Renal transplantation: recommended target ciclosporin blood trough concentration windows

Target ciclosporin C_0 (ng/ml)	**Month 1**	**Months 2-3**	**Months 4-5**	**Months 6-12**
Certican groups	100-200	75-150	50-100	25-50

(Measured C_0 and C2 concentrations are shown in section 5.1).

Prior to dose reduction of ciclosporin it should be ascertained that steady-state everolimus whole blood trough concentrations are equal to or above 3 ng/ml.

There are limited data regarding dosing Certican with ciclosporin trough concentrations below 50 ng/ml, or C2 concentrations below 350 ng/ml, in the maintenance phase. If the patient cannot tolerate reduction of ciclosporin exposure, the continued use of Certican should be reconsidered.

Ciclosporin dose recommendation in cardiac transplantation
Cardiac transplant patients in the maintenance phase should have their ciclosporin dose reduced as tolerated in order to improve kidney function. If impairment of renal function is progressive or if the calculated creatinine clearance is <60 ml/min, the treatment regimen should be adjusted. In cardiac transplant patients, the ciclosporin dose may be based on ciclosporin blood trough concentrations. See section 5.1 for experience with reduced ciclosporin blood concentrations.

In cardiac transplantation, there are limited data regarding dosing Certican with ciclosporin trough concentrations of 50-100 ng/ml after 12 months.

Prior to dose reduction of ciclosporin it should be ascertained that steady-state everolimus whole blood trough concentrations are equal to or above 3 ng/ml.

Tacrolimus dose recommendation in hepatic transplantation
Hepatic transplant patients should have their tacrolimus exposure reduced to minimise calcineurin-related renal toxicity. The tacrolimus dose should be reduced starting approximately 3 weeks after initiating co-administration with Certican, based on targeted tacrolimus blood trough concentrations (C_0) of 3-5 ng/ml. In a controlled clinical trial, complete withdrawal of tacrolimus has been associated

with an increased risk of acute rejections.

Certican has not been evaluated with full-dose tacrolimus in controlled clinical trials.

Method of administration
Certican is for oral use only.

The daily dose of Certican should always be given orally in two divided doses consistently either with or without food (see section 5.2) and at the same time as ciclosporin for microemulsion or tacrolimus (see *Therapeutic drug monitoring*).

Certican tablets should be swallowed whole with a glass of water and not crushed before use. For patients unable to swallow whole tablets, Certican dispersible tablets are also available (see Certican dispersible tablets Summary of Product Characteristics).

4.3 Contraindications

Certican is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to everolimus, sirolimus, or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Management of immunosuppression
In clinical trials, Certican has been administered concurrently with ciclosporin for microemulsion, basiliximab, or with tacrolimus, and corticosteroids. Certican in combination with immunosuppressive agents other than these has not been adequately investigated.

Certican has not been adequately studied in patients at high immunological risk.

Combination with thymoglobulin induction
Strict caution is advised with the use of thymoglobulin (rabbit anti-thymocyte globulin) induction and the Certican/ciclosporin/steroid regimen. In a clinical study in heart transplant recipients (Study A2310, see section 5.1), an increased incidence of serious infections including fatal infections was observed within the first three months after transplantation in the subgroup of patients who had received induction with rabbit anti-thymocyte globulin**.**

Serious and opportunistic infections
Patients treated with immunosuppressants, including Certican, are at increased risk for opportunistic infections (bacterial, fungal, viral and protozoal). Among these conditions are BK virus-associated nephropathy and JC virus-associated progressive multiple leukoencephalopathy (PML). These infections are often related to a high total immunosuppressive burden and may lead to serious or fatal conditions that physicians should consider in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with deteriorating renal function or neurological symptoms. Fatal infections and sepsis have been reported in patients treated with Certican (see section 4.8).

In clinical trials with Certican, antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci (carinii)* pneumonia and Cytomegalovirus (CMV) was recommended following transplantation, particularly for patients at increased risk for opportunistic infections.

Liver function impairment
Close monitoring of everolimus whole blood trough concentrations (C_0) and everolimus dose adjustment is recommended in patients with impaired hepatic function (see section 4.2).

Because of longer everolimus half-lives in patients with hepatic impairment (see section 5.2), everolimus therapeutic monitoring after starting treatment or after a dose adjustment should be performed until stable concentrations are reached.

Interaction with oral CYP3A4 substrates
Caution should be exercised when Certican is taken in combination with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index due to the potential for drug interactions. If Certican is taken with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. pimozide, terfenadine, astemizole, cisapride, quinidine or ergot alkaloid derivatives), the patient should be monitored for undesirable effects described in the product information of the orally administered CYP3A4 substrate (see section 4.5).

Interaction with strong inhibitors or inducers of CYP3A4
Co-administration with strong CYP3A4-inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) and inducers (e.g. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin) is not recommended unless the benefit outweighs the risk. It is recommended that everolimus whole blood trough concentrations be monitored whenever inducers or inhibitors of CYP3A4 are concurrently administered and after their discontinuation (see section 4.5).

Lymphomas and other malignancies
Patients receiving a regimen of immunosuppressive medicinal products, including Certican, are at increased risk of developing lymphomas or other malignancies, particularly of the skin (see section 4.8). The absolute risk seems related to the duration and intensity of immunosuppression rather than to the use of a specific medicinal product. Patients should be monitored regularly for skin neoplasms and advised to minimise exposure to UV light and sunlight, and to use appropriate sunscreen.

Hyperlipidaemia
The use of Certican with ciclosporin for microemulsion or tacrolimus in transplant patients has been associated with increased serum cholesterol and triglycerides that may require treatment. Patients receiving Certican should be monitored for hyperlipidaemia and, if necessary, treated with lipid-lowering medicinal products and have appropriate dietary adjustments made (see section 4.5). The risk/benefit should be considered in patients with established hyperlipidaemia before initiating an immunosuppressive regimen including Certican. Similarly, the risk/benefit of continued Certican therapy should be re-evaluated in patients with severe refractory hyperlipidaemia. Patients administered a HMG-CoA reductase inhibitor and/or fibrate should be monitored for the possible development of rhabdomyolysis and other adverse effects as described in the Summary of Product Characteristics for the medicinal product(s) concerned (see section 4.5).

Angioedema
Certican has been associated with the development of angioedema. In the majority of cases reported, patients were receiving ACE inhibitors as co-medication.

Everolimus and calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction
In renal and cardiac transplantation, Certican with full-dose ciclosporin increases the risk of renal dysfunction. Reduced doses of ciclosporin are required for use in combination with Certican in order to avoid renal dysfunction. Appropriate adjustment of the immunosuppressive regimen, in particular reduction of the ciclosporin dose, should be considered in patients with elevated serum creatinine levels.

In a liver transplant study, Certican with reduced tacrolimus exposure has not been found to worsen renal function in comparison to standard exposure tacrolimus without Certican. Regular monitoring of renal function is recommended in all patients. Caution should be exercised when co-administering other medicinal products that are known to have a negative effect on renal function.

Proteinuria
The use of Certican with calcineurin inhibitors in transplant recipients has been associated with increased proteinuria. The risk increases with higher everolimus blood concentrations. In renal transplant patients with mild proteinuria while on maintenance immunosuppressive therapy including a calcineurin inhibitor (CNI), there have been reports of worsening proteinuria when the CNI is replaced by Certican. Reversibility has been observed with interruption of Certican and reintroduction of the CNI. The safety and efficacy of switching from a CNI to Certican in such patients have not been

established. Patients receiving Certican should be monitored for proteinuria.

Renal graft thrombosis
An increased risk of kidney arterial and venous thrombosis, resulting in graft loss, has been reported, mostly within the first 30 days post-transplantation.

Wound-healing complications
Certican, like other mTOR inhibitors, can impair healing, increasing the occurrence of post-transplant complications such as wound dehiscence, fluid accumulation and wound infection, which may require further surgical attention. Lymphocele is the most frequently reported such event in renal transplant recipients and tends to be more frequent in patients with a higher body mass index. The frequency of pericardial and pleural effusion is increased in cardiac transplant recipients and the frequency of incisional hernias is increased in liver transplant recipients.

Thrombotic microangiopathy/Thrombotic thrombocytopenic purpura/Haemolytic uraemic syndrome
The concomitant administration of Certican with a calcineurin inhibitor (CNI) may increase the risk of CNI-induced haemolytic uraemic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura/thrombotic microangiopathy.

Vaccinations
Immunosuppressants may affect the response to vaccination. During treatment with immunosuppressants, including everolimus, vaccination may be less effective. The use of live vaccines should be avoided.

Interstitial lung disease/non-infectious pneumonitis
A diagnosis of interstitial lung disease (ILD) should be considered in patients presenting with symptoms consistent with infectious pneumonia but not responding to antibiotic therapy and in whom infectious, neoplastic and other non-drug causes have been ruled out through appropriate investigations. Cases of ILD have been reported with Certican, which generally resolve on drug interruption with or without glucocorticoid therapy. However, fatal cases have also occurred (see section 4.8).

New onset diabetes mellitus
Certican has been shown to increase the risk of new onset diabetes mellitus after transplantation. Blood glucose concentrations should be monitored closely in patients treated with Certican.

Male infertility
There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors. As preclinical toxicology studies have shown that everolimus can reduce spermatogenesis, male infertility must be considered a potential risk of prolonged Certican therapy.

Risk of intolerance of excipients
Certican tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, severe lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Everolimus is mainly metabolised by CYP3A4 in the liver and to some extent in the intestinal wall and is a substrate for the multidrug efflux pump, P-glycoprotein (PgP). Therefore, absorption and subsequent elimination of systemically absorbed everolimus may be influenced by medicinal products that affect CYP3A4 and/or P-glycoprotein. Concurrent treatment with strong 3A4 inhibitors and inducers is not recommended. Inhibitors of P-glycoprotein may decrease the efflux of everolimus from intestinal cells and increase everolimus blood concentrations. *In vitro*, everolimus was a competitive inhibitor of CYP3A4 and a mixed inhibitor of CYP2D6. All *in vivo* interaction studies were conducted without concomitant ciclosporin.

Table 3 Effects of other active substances on everolimus

Active substance by interaction	**Interaction – Change in Everolimus AUC/C_{max} Geometric mean ratio (observed range)**	**Recommendations concerning co-administration**
***Strong* CYP3A4/PgP inhibitors**		
Ketoconazole	AUC ↑15.3-fold (range 11.2-22.5) C_{max} ↑4.1-fold (range 2.6-7.0)	Co-administration with strong CYP3A4/PgP-inhibitors is not recommended unless the benefit outweighs the risk.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Not studied. Large increase in everolimus concentration is expected.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
***Moderate* CYP3A4/PgP inhibitors**		
Erythromycin	AUC ↑4.4-fold (range 2.0-12.6) C_{max} ↑2.0-fold (range 0.9-3.5)	Everolimus whole blood trough concentrations should be monitored whenever inhibitors of CYP3A4/PgP are concurrently administered and after their discontinuation. Use caution when co-administration of moderate CYP3A4 inhibitors or PgP inhibitors cannot be avoided.
Imatinib	AUC ↑3.7-fold C_{max} ↑2.2-fold	
Verapamil	AUC ↑3.5-fold (range 2.2-6.3) C_{max} ↑2.3-fold (range1.3-3.8)	
Ciclosporin oral	AUC ↑2.7-fold (range 1.5-4.7) C_{max} ↑1.8-fold (range 1.3-2.6)	
Fluconazole	Not studied. Increased exposure expected.	
Diltiazem, nicardipine		
Dronedarone	Not studied. Increased exposure expected.	
Amprenavir, fosamprenavir	Not studied. Increased exposure expected.	

Grapefruit juice or other food affecting CYP3A4/PgP	Not studied. Increased exposure expected (the effect varies widely).	Combination should be avoided.
Strong and moderate CYP3A4 inducers		
Rifampicin	AUC ↓63% (range 0-80%) C_{max} ↓58% (range 10-70%)	Co-administration with strong CYP3A4-inducers is not recommended unless the benefit outweighs the risk.
Rifabutin	Not studied. Decreased exposure expected.	
Carbamazepine	Not studied. Decreased exposure expected.	
Phenytoin	Not studied. Decreased exposure expected.	
Phenobarbital	Not studied. Decreased exposure expected.	Everolimus whole blood trough concentrations should be monitored whenever inducers of CYP3A4 are concurrently administered and after their discontinuation.
Efavirenz, nevirapine	Not studied. Decreased exposure expected.	
St John's Wort (*Hypericum perforatum*)	Not studied. Large decrease in exposure expected.	Preparations containing St John's Wort should not be used during treatment with everolimus

Agents whose plasma concentrations may be altered by everolimus:

Octreotide
Co-administration of everolimus (10 mg daily) with depot octreotide increased octreotide C_{min} with a geometric mean ratio (everolimus/placebo) of 1.47-fold.

Ciclosporin
Certican had a minor clinical influence on ciclosporin pharmacokinetics in renal and heart transplant patients receiving ciclosporin for microemulsion.

Atorvastatin (CYP3A4substrate) and pravastatin (PgPsubstrate)
Single-dose administration of Certican with either atorvastatin or pravastatin to healthy subjects did not influence the pharmacokinetics of atorvastatin, pravastatin and everolimus, as well as total HMG-CoA reductase bioreactivity in plasma to a clinically relevant extent. However, these results cannot be extrapolated to other HMG-CoA reductase inhibitors. Patients should be monitored for the development of rhabdomyolysis and other adverse events as described in the Summary of Product Characteristics of HMG-CoA reductase inhibitors.

Oral CYP3A4A substrates
Based on in vitro results, the systemic concentrations obtained after oral daily doses of 10 mg make inhibition of PgP, CYP3A4 and CYP2D6 unlikely. However, inhibition of CYP3A4 and PgP in the gut cannot be excluded. An interaction study in healthy subjects demonstrated that co-administration of an oral dose of midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate probe, with everolimus resulted in a 25% increase in midazolam C_{max} and a 30% increase in midazolam AUC. The effect is likely to be due to inhibition of intestinal CYP3A4 by everolimus. Hence, everolimus may affect the bioavailability of orally co-administered CYP3A4 substrates. However, a clinically relevant effect on the exposure of systemically administered CYP3A4 substrates is not expected. If everolimus is taken with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. pimozide, terfenadine,

astemizole, cisapride, quinidine or ergot alkaloid derivatives), the patient should be monitored for undesirable effects described in the product information of the orally administered CYP3A4 substrate.

Vaccinations
Immunosuppressants may affect the response to vaccination and vaccination during treatment with Certican may be less effective. The use of live vaccines should be avoided.

Paediatric population
Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no adequate data from the use of Certican in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity effects including embryo/foetotoxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Certican should not be given to pregnant women unless the potential benefit outweighs the potential risk for the foetus. Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception methods while they are receiving Certican and up to 8 weeks after treatment has been stopped.

Breast-feeding
It is not known whether everolimus is excreted in human milk. In animal studies, everolimus and/or its metabolites were readily transferred into the milk of lactating rats. Therefore, women who are taking Certican should not breast feed.

Fertility
There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors (see section 4.4, 4.8, and 5.3). The potential for everolimus to cause infertility in male and female patients is unknown, however, male infertility and secondary amenorrhoea have been observed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

a) Summary of the safety profile
The frequencies of adverse reactions listed below are derived from analysis of the 12-month incidences of events reported in multicentre, randomised, controlled trials investigating Certican in combination with calcineurin inhibitors (CNI) and corticosteroids in adult transplant recipients. All but two of the trials (in renal transplantation) included non-Certican, CNI-based standard-therapy arms. Certican combined with ciclosporin was studied in five trials in renal transplant recipients totalling 2,497 patients (including two studies without a non-Certican control group), and three trials in heart transplant recipients totalling 1,531 patients (ITT populations, see section 5.1).

Certican combined with tacrolimus was studied in one trial, which included 719 liver transplant recipients (ITT population, see section 5.1).

The most common events are: infections, anaemia, hyperlipidaemia, new onset of diabetes mellitus, insomnia, headache, hypertension, cough, constipation, nausea, peripheral oedema, impaired healing (including pleural and pericardial effusion).

The occurrence of the adverse events may depend on the immunosuppressive regimen (i.e. degree and duration). In the studies combining Certican with ciclosporin, elevated serum creatinine was observed more frequently in patients administered Certican in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in control patients. The overall incidence of adverse events was lower with reduced-dose ciclosporin for microemulsion (see section 5.1).

The safety profile of Certican administered with reduced-dose ciclosporin was similar to that described in the 3 pivotal studies in which full-dose ciclosporin was administered, except that elevation of serum creatinine was less frequent, and mean and median serum creatinine values were lower, than in the Phase III studies.

b) Tabulated summary of adverse reactions

Table 4 contains adverse drug reactions possibly or probably related to Certican seen in Phase III clinical trials. Unless noted otherwise, these disorders have been identified by an increased incidence in the Phase III studies comparing Certican-treated patients with patients on a non-Certican, standard-therapy regimen, or the same incidence in case the event is a known ADR of the comparator MPA in renal and heart transplant studies (see section 5.1). Except where noted otherwise, the adverse reaction profile is relatively consistent across all transplant indications. It is compiled according to MedDRA standard organ classes.

Adverse reactions are listed according to their frequencies, which are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000).

Table 4 Adverse drug reactions possibly or probably related to Certican

Body system	**Incidence**	**Adverse reaction**
Infections and infestations	Very common	Infections (viral, bacterial, fungal), upper respiratory tract infection, lower respiratory tract and lung infections (including pneumonia)[1], urinary tract infections[2]
	Common	Sepsis, wound infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified	Common	Malignant or unspecified tumours, malignant and unspecified skin neoplasms
	Uncommon	Lymphomas/post-transplant lymphoproliferative disorders (PTDL)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Leukopaenia, anaemia/erythropenia, thrombocytopenia[1]
	Common	Pancytopenia, thrombotic microangiopathies (including thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome)
Endocrine disorders	Uncommon	Hypogonadism male (testosterone decreased, FSH and LH increased)
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperlipidaemia (cholesterol and triglycerides), new onset diabetes mellitus, hypokalaemia
Psychiatric disorders	Very common	Insomnia, anxiety
Nervous system disorders	Very common	Headache

Cardiac disorders	Very common	Pericardial effusion[3]
	Common	Tachycardia
Vascular disorders	Very common	Hypertension, venous thromboembolic events
	Common	Lymphocoele[4], epistaxis, renal graft thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Pleural effusion[1], cough[1], dyspnoea[1]
	Uncommon	Interstitial lung disease[5]
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain, diarrhoea ,nausea, vomiting
	Common	Pancreatitis, stomatitis/mouth ulceration, oropharyngeal pain
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Non infectious hepatitis, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Angiooedema[6], acne, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia, arthralgia
Renal and urinary disorders	Common	Proteinuria[2], renal tubular necrosis[7]
Reproductive system and breast disorders	Common	Erectile dysfunction, menstrual disorder (including amenorrhoea and menorrhagia)
	Uncommon	Ovarian cyst
General disorders and administration site conditions	Very common	Peripheral oedema, pain, healing impaired, pyrexia
	Common	Incisional hernia
Investigations	Common	Hepatic enzyme abnormal[8]

[1]common in renal and liver transplantation

[2]common in cardiac and liver transplantation

[3]in cardiac transplantation

[4]in renal and cardiac transplantation[5]the SMQ-based search for ILD showed the frequency of ILD in the clinical trials. This broad search also included cases caused by related events, e.g. by infections. The frequency category given here is derived from the medical review of the known cases.

[6]predominantly in patients receiving concomitant ACE inhibitors

[7]in renal transplantation

[8]γ-GT, AST, ALT elevated

c) Description of selected adverse reactions
As preclinical toxicology studies have shown that everolimus can reduce spermatogenesis, male infertility must be considered a potential risk of prolonged Certican therapy. There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors.

In controlled clinical trials in which a total of 3,256 patients receiving Certican in combination with other immunosuppressants were monitored for at least 1 year, a total of 3.1% developed malignancies, with 1.0% developing skin malignancies and 0.60% developing lymphomas or lymphoproliferative disorders.

Cases of interstitial lung disease, implying lung intraparenchymal inflammation (pneumonitis) and/or fibrosis of non-infectious aetiology, some fatal, have occurred in patients receiving rapamycin and derivatives, including Certican. Mostly, the condition resolves after discontinuation of Certican and/or addition of glucocorticoids. However, fatal cases have also occurred.

d) Adverse drug reactions from post-marketing spontaneous reports
The following adverse drug reactions have been derived from post-marketing experience with Certican via spontaneous case reports and literature cases. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency, which is therefore categorised as not known. Adverse drug reactions are listed according to system organ classes in MedDRA. Within each system organ class, ADRs are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5 Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature (frequency not known)

Body system	**Incidence**	**Adverse reaction**
Vascular disorders	Not known	Leukocytoclastic vasculitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Not known	Pulmonary alveolar proteinosis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Not known	Erythroderma

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

In animal studies, everolimus showed low acute toxic potential. No lethality or severe toxicity was observed after single oral doses of 2000 mg/kg (limit test) in either mice or rats.

Reported experience with overdose in humans is very limited; there is a single case of accidental ingestion of 1.5 mg everolimus in a 2-year-old child where no adverse events were observed. Single doses up to 25 mg have been administered to transplant patients with acceptable acute tolerability.

General supportive measures should be initiated in all cases of overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective immunosuppressive agents. ATC code: LO4AA18.

Mechanism of action
Everolimus, a proliferation signal inhibitor, prevents allograft rejection in rodent and non-human primate models of allotransplantation. It exerts its immunosuppressive effect by inhibiting the proliferation, and thus clonal expansion, of antigen-activated T cells, which is driven by T cell-specific interleukins, e.g. interleukin-2 and interleukin-15. Everolimus inhibits an intracellular signalling pathway, which is triggered upon binding of these T cell growth factors to their respective receptors, and which normally leads to cell proliferation. The blockage of this signal by everolimus leads to an arrest of the cells at the G_1 stage of the cell cycle.

At the molecular level, everolimus forms a complex with the cytoplasmic protein FKBP-12. In the presence of everolimus, the growth factor-stimulated phosphorylation of the p70 S6 kinase is inhibited. Since p70 S6 kinase phosphorylation is under the control of FRAP (also called mTOR), this finding suggests that the everolimus-FKBP-12 complex binds to and thus interferes with the function of FRAP. FRAP is a key regulatory protein that governs cell metabolism, growth and proliferation; disabling FRAP function thus explains the cell cycle arrest caused by everolimus.

Everolimus thus has a different mode of action to ciclosporin. In preclinical models of allotransplantation, the combination of everolimus and ciclosporin was more effective than either compound alone.

The effect of everolimus is not restricted to T cells. It inhibits growth factor-stimulated proliferation of hematopoietic as well as non-hematopoietic cells in general, such as vascular smooth muscle cells. Growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation, triggered by injury to endothelial cells and leading to neointima formation, plays a key role in the pathogenesis of chronic rejection. Preclinical studies with everolimus have shown inhibition of neointima formation in a rat aorta allotransplantation model.

Clinical efficacy and safety
Renal transplantation
Certican in fixed doses of 1.5 mg/day and 3 mg/day, in combination with standard doses of ciclosporin for microemulsion and corticosteroids, was investigated in two Phase III *de novo* adult renal transplant trials (B201 and B251). Mycophenolate mofetil (MMF) 1 g *b.i.d* was used as comparator. The co-primary composite endpoints were efficacy failure (biopsy-proven acute rejection, graft loss, death or loss to follow-up) at 6 months, and graft loss, death or loss to follow-up at 12 months. Certican was, overall, non-inferior to MMF in these trials. The incidence of biopsy-proven acute rejection at 6 months in the B201 study was 21.6%, 18.2%, and 23.5% for the Certican 1.5 mg/day, Certican 3 mg/day and MMF groups, respectively. In study B251, the incidences were 17.1%, 20.1%, and 23.5% for the Certican 1.5 mg/day, Certican 3 mg/day and MMF groups, respectively.

Reduced allograft function with elevated serum creatinine was observed more frequently among subjects using Certican in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in MMF patients. This effect suggests that Certican increases ciclosporin nephrotoxicity. Drug concentration-pharmacodynamic analysis showed that renal function was not impaired with reduced exposure to ciclosporin, while conserving efficacy for as long as the blood trough everolimus concentration was maintained above 3 ng/ml. This concept was subsequently confirmed in two further Phase III studies (A2306 and A2307, including 237 and 256 patients, respectively), which evaluated the efficacy and safety of Certican 1.5 mg and 3 mg per day (initial dosing; subsequent dosing based on target trough concentration $\geq$3 ng/ml) in combination with reduced exposure to ciclosporin. In both studies, renal function was preserved without compromising efficacy. In these studies, however, there was no non-Certican comparative arm. A Phase III, multicentre, randomised, open-label, controlled trial (A2309) has been completed in which 833 *de novo* renal transplant recipients were randomised to one of two

Certican regimens, differing by dosage, and combined with reduced-dose ciclosporin or a standard regimen of sodium mycophenolate (MPA) + ciclosporin, and treated for 12 months. All patients received induction therapy with basiliximab pre-transplant, and on Day 4 post-transplant. Steroids were given as required post-transplant.

Starting dosages in the two Certican groups were 1.5 mg/d and 3 mg, given *b.i.d.*, subsequently modified from Day 5 onwards to maintain target blood trough everolimus concentrations of 3-8 ng/ml and 6-12 ng/ml, respectively. Sodium mycophenolate dosage was 1.44 g/d. Ciclosporin dosages were adapted to maintain target blood trough concentration windows as shown in Table6. The actual measured values for blood concentrations of everolimus and ciclosporin (C_0 and C2) are shown in Table7.

Although the higher-dosage Certican regimen was as effective as the lower-dosage regimen, the overall safety was poorer, and so the higher-dosage regimen is not recommended.

The lower-dosage regimen for Certican is recommended (see section 4.2).

Table 6 Study A2309: Target ciclosporin blood trough concentration windows

Target ciclosporin C_0 (ng/ml)	**Mo 1**	**Mo 2-3**	**Mo 4-5**	**Mo 6-12**
Certican groups	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA group	200-300	100-250	100-250	100-250

Table 7 Study A2309: Measured trough blood concentrations of ciclosporin and everolimus

Trough concentrations (ng/ml)	**Certican groups** (low-dose ciclosporin)				**MPA** (standard ciclosporin)	
	Certican 1.5 mg		**Certican 3.0 mg**		**Myfortic 1.44 g**	
Ciclosporin	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*
Day 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Month 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Month 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Month 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Month 9	55± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Month 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587± 241
Everolimus	(Target C_o 3-8)		(Target C_o 6-12)		-	
Day 7	4.5 ± 2.3		8.3 ± 4.8		-	
Month 1	5.3 ± 2.2		8.6 ± 3.9		-	
Month 3	6.0 ± 2.7		8.8 ± 3.6		-	
Month 6	5.3 ± 1.9		8.0 ± 3.1		-	
Month 9	5.3 ± 1.9		7.7 ± 2.6		-	
Month 12	5.3 ± 2.3		7.9 ± 3.5		-	

Numbers are mean ± SD of measured values with C_0 = trough concentration, C2 = value 2 hours post-dose.

The primary efficacy endpoint was a composite failure variable (biopsy-proven acute rejection, graft loss, death or loss to follow-up). The outcome is shown in Table 8.

Table 8 Study A2309: Composite and individual efficacy endpoints at 6 and 12 months (incidence in ITT population)

	Certican 1.5 mg N=277 % (n)		Certican 3.0 mg N=279 % (n)		MPA 1.44 g N=277 % (n)	
	6 mo	**12 mo**	**6 mo**	**12 mo**	**6 mo**	**12 mo**
Composite endpoint (1^0 criterion)	**19.1** (53)	**25.3** (70)	**16.8** (47)	**21.5** (60)	**18.8** (52)	**24.2** (67)
Difference % *(Certican - MPA)*	0.4%	1.1%	-1.9%	-2.7%	-	-
95% CI	(-6.2, 6.9)	(-6.1, 8.3)	(-8.3, 4.4)	(-9.7, 4.3)	-	-
Individual endpoints (2^0 criteria)						
Treated BPAR	**10.8** (30)	**16.2** (45)	**10.0** (28)	**13.3** (37)	**13.7** (38)	**17.0** (47)
Graft loss	**4.0** (11)	**4.3** (12)	**3.9** (11)	**4.7** (13)	**2.9** (8)	**3.2** (9)
Death	**2.2** (6)	**2.5** (7)	**1.8** (5)	**3.2** (9)	**1.1** (3)	**2.2** (6)
Loss to follow-up	**3.6** (10)	**4.3** (12)	**2.5** (7)	**2.5** (7)	**1.8** (5)	**3.2** (9)
Combined endpoints (2^0 criteria)						
Graft loss / Death	**5.8** (16)	**6.5** (18)	**5.7** (16)	**7.5** (21)	**4.0** (11)	**5.4** (15)
Graft loss / Death / Loss to FU	**9.4** (26)	**10.8** (30)	**8.2** (23)	**10.0** (28)	**5.8** (16)	**8.7** (24)

mo = months, 1^0 = primary, 2^0 = secondary, CI = confidence interval, non-inferiority margin was 10%
Composite endpoint: treated biopsy-proven acute rejection (BPAR), graft loss, death, or loss to follow-up (FU)

Changes in renal function, as shown by calculated glomerular filtration rate (GFR) using the MDRD formula, are shown in Table9.

Proteinuria was assessed at scheduled visits by spot analysis of urinary protein/creatinine (see Table10). A concentration effect was shown relating proteinuria levels to everolimus trough concentrations, particularly at C_{min} values above 8 ng/ml.

Adverse events reported more frequently in the recommended (lower-dosage) Certican regimen than in the MPA control group have been included in Table4. A lower frequency of viral infections was reported for Certican-treated patients, resulting principally from lower reporting rates for CMV infection (0.7% vs. 5.95%) and BK virus infection (1.5% vs. 4.8%).

Table 9 Study A2309: Renal function (MDRD-calculated GFR) at 12 months (ITT population)

	Certican 1.5 mg N=277	Certican 3.0 mg N=279	MPA 1.44 g N=277
12-month mean GFR (ml/min/1.73 m^2)	54.6	51.3	52.2
Difference in mean (everolimus - MPA)	2.37	-0.89	-
95% CI	(-1.7, 6.4)	(-5.0, 3.2)	-

12-month GFR missing value imputation: graft loss = 0; death or loss to follow-up for renal function = LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: End of Treatment (up to Month 12)).
MDRD: modification of diet in renal disease

Table 10 Study A2309: Urinary protein to creatinine ratio

		Category of proteinuria (mg/mmol)			
	Treatment	**normal%**(n) (<3.39)	**mild%**(n) (3.39-<33.9)	**sub-nephrotic%**(n) (33.9-<339)	**nephrotic%**(n) (>339)
Month 12 (TED)	Certican 1.5 mg	**0.4** (1)	**64.2** (174)	**32.5** (88)	**3.0** (8)
	Certican 3 mg	**0.7** (2)	**59.2** (164)	**33.9** (94)	**5.8** (16)
	MPA 1.44 g	**1.8** (5)	**73.1** (198)	**20.7** (56)	**4.1** (11)

1 mg/mmol = 8.84 mg/g
TED: Treatment endpoint (Mo 12 value or last observation carried forward)

Cardiac transplantation
In the Phase III cardiac study (B253), both Certican 1.5 mg/day and 3 mg/day, in combination with standard doses of ciclosporin for microemulsion and corticosteroids, was investigated vs. azathioprine (AZA) 1-3 mg/kg/day. The primary endpoint was a composite of the incidence of acute rejection ≥ISHLT grade 3A, acute rejection associated with haemodynamic compromise, graft loss, patient death or loss to follow-up at 6, 12 and 24 months. Both doses of Certican were superior to AZA at 6, 12 and 24 months. The incidence of biopsy-proven acute rejection ≥ISHLT grade 3A at month 6 was 27.8% for the 1.5 mg/day group, 19% for the 3 mg/day group and 41.6% for the AZA group, respectively (p = 0.003 for 1.5 mg vs. control, <0.001 for 3 mg vs. control).

Based on coronary artery intravascular ultrasound data obtained from a subset of the study population, both Certican doses were statistically significantly more effective than AZA in preventing allograft vasculopathy (defined as an increase in maximum intimal thickness from baseline ≥0.5 mm in at least one matched slice of an automated pullback sequence), an important risk factor for long-term graft loss.

Elevated serum creatinine was observed more frequently among subjects using Certican in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in AZA patients. These results indicated that Certican increases ciclosporin-induced nephrotoxicity.

Study A2411 was a randomised, 12-month, open-label study comparing Certican in combination with reduced doses of ciclosporin microemulsion and corticosteroids to mycophenolic mofetil (MMF) and standard doses of ciclosporin microemulsion and corticosteroids in *de novo* cardiac transplant patients. Certican was initiated at 1.5 mg/day and the dose was adjusted to maintain target blood everolimus trough concentrations of 3-8 ng/ml. MMF dosage was initiated at 1500 mg *b.i.d.* Ciclosporin microemulsion doses were adjusted to the following target trough concentrations (ng/ml):

Table 11 Target ciclosporin trough concentrations by month

Target ciclosporin C_0	Mo 1	Mo 2	Mo 3-4	Mo 5-6	Mo 7-12
Certican group	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
MMF group	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Actual blood concentrations measured are shown in Table 12.

Table 12 Study A2411: Summary statistics for CsA blood concentrations* (mean ± SD)

	Certican group (N=91)	**MMF group (N=83)**
Visit	**C_0**	**C_0**
Day 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Mo 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Mo 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Mo 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Mo 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Mo 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*:whole blood trough concentrations (C_0)

Changes in renal function are shown in Table 13. Efficacy outcome is shown in Table 14.

Table13 Study A2411: Changes in creatinine clearance during study (patients with paired values)

		Estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault)* ml/mn		
		Baseline Mean (± SD)	**Value at timepoint Mean (± SD)**	**Difference between groups Mean (95% CI)**
Month 1	Certican (n=87)	73.8 (± 27.8)	68.5 (± 31.5)	-7.3 (-18.1, 3.4)
	MMF (n=78)	77.4 (± 32.6)	79.4 (± 36.0)	
Month 6	Certican (n=83)	74.4 (± 28.2)	65.4 (± 24.7)	-5.0 (-13.6, 2.9)
	MMF (n=72)	76.0 (± 31.8)	72.4 (± 26.4)	
Month 12	Certican (n=71)	74.8 (± 28.3)	68.7 (± 27.7)	-1.8 (-11.2, 7.5)
	MMF (n=71)	76.2 (± 32.1)	71.9 (± 30.0)	

* includes patients with value at both baseline and visit

Table 14 Study A2411: Efficacy event rates (incidence in ITT population)

Efficacy endpoint	**Certican n=92**	**MMF n=84**	**Difference in event rates Mean (95% CI)**
At 6 months			
Biopsy-proven acute rejection ≥ ISHLT grade 3A	18 (19.6%)	23 (27.4%)	-7.8 (-20.3, 4.7)
Composite efficacy failure *	26 (28.3%)	31 (36.9%)	-8.6 (-22.5, 5.2)
At 12 months			
Biopsy-proven acute rejection ≥ ISHLT grade 3A	21 (22.8%)	25 (29.8%)	-6.9 (-19.9, 6.1)
Composite efficacy failure*	30 (32.6%)	35 (41.7%)	-9.1 (-23.3, 5.2)
Death or graft loss/re-transplant	10 (10.9%)	10 (11.9%)	-

* Composite efficacy failure: any of the following – acute rejection ≥ grade 3A, acute rejection

with haemodynamic compromise, graft loss, death or loss to follow-up.

Study A2310 is a Phase III, multicentre, randomised, open-label study comparing two Certican/reduced-dose ciclosporin regimens against a standard mycophenolate mofetil (MMF)/ciclosporin regimen over 24 months. The use of induction therapy was centre-specific (no-induction or basiliximab or thymoglobulin). All patients received corticosteroids.

Starting doses in the Certican groups were 1.5 mg/d and 3 mg/d, and were adjusted to target blood trough everolimus concentrations of 3-8 ng/ml and 6-12 ng/ml, respectively. The MMF dose was 3 g/d. Ciclosporin dosages targeted the same blood trough concentration as in study A2411. Blood concentrations of everolimus and ciclosporin are shown in Table 15.

Recruitment to the experimental, higher-dosage Certican treatment arm was prematurely discontinued because of an increased rate of fatalities, due to infection and cardiovascular disorders, occurring within the first 90 days post-randomisation.

Table 15 Study A2310: Measured trough blood concentrations of ciclosporin (CsA) and everolimus

Visit window	**Certican 1.5 mg/reduced-dose CsA N=279**		**MMF 3 g/std-dose CsA N=268**
	everolimus ($C_{0\ ng}$/ml)	ciclosporin ($C_{0\ ng}$/ml)	
Day 4	5.7 (4.6)	153 (103)	151 (101)
Month 1	5.2 (2.4)	247 (91)	269 (99)
Month 3	5.4 (2.6)	209 (86)	245 (90)
Month 6	5.7 (2.3)	151 (76)	202 (72)
Month 9	5.5 (2.2)	117 (77)	176 (64)
Month 12	5.4 (2.0)	102 (48)	167 (66)

Numbers are the mean (standard deviation) of measured values of C_0=trough concentration

Efficacy outcome at 12 months is shown in Table16.

Table 16 Study A2310: Incidence rates of efficacy endpoints by treatment group (ITT population – 12-month analysis)

	Certican 1.5 mg N=279	**MMF N=271**
Efficacy endpoints	n (%)	n (%)
Primary: Composite efficacy failure	99 (35.1)	91 (33.6)
- AR associated with HDC	11 (3.9)	7 (2.6)
- BPAR of ISHLT grade ≥ 3A	63 (22.3)	67 (24.7)
- Death	22 (7.8)	13 (4.8)
- Graft loss/re-transplant	4 (1.4)	5 (1.8)
- Loss to follow-up	9 (3.2)	10 (3.7)

Composite efficacy failure: biopsy-proven acute rejection (BPAR) episodes of ISHLT grade ≥ 3A, acute rejection (AR) associated with haemodynamic compromise (HDC), graft loss/re-transplant, death, or loss to follow-up.

The higher fatality rate in the Certican arm relative to the MMF arm was mainly the result of an increased rate of fatalities from infection in the first three months among Certican patients receiving thymoglobulin induction therapy. The imbalance in fatalities within the thymoglobulin subgroup was particularly evident among patients hospitalised prior to transplantation and with L-ventricular assistance devices (see section 4.4).

Renal function over the course of study A2310, assessed by calculated glomerular filtration rate (GFR) using the MDRD formula, was 5.5 ml/min/1.73 m^2 (97.5% CI -10.9, -0.2) lower for the everolimus 1.5 mg group at Month 12.

This difference was mainly observed in centres where the mean ciclosporin concentrations were similar throughout the study period in patients receiving Certican and in patients randomised to the control arm. This finding underlines the importance of reducing the ciclosporin concentrations when combined with everolimus as indicated in Table 17 (see also section 4.2):

Table 17 Target ciclosporin trough concentrations per month

Target ciclosporin C_0	Mo 1	Mo 2	Mo 3-4	Mo 5-6	Mo7-12
Certican group	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
MMF group	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Additionally, the difference was mainly driven by a difference developed during the first month post-transplantation when patients are still in an unstable haemodynamic situation, possibly confounding the analysis of renal function. Thereafter, the decrease in mean GFR from Month 1 to Month 12 was significantly smaller in the everolimus group than in the control group (-6.4 vs. -13.7 ml/min, p=0.002).

Proteinuria, expressed as urinary protein: creatinine levels measured in spot urine samples, tended to be higher in the Certican-treated patients. Sub-nephrotic values were observed in 22% of the patients receiving Certican compared to MMF patients (8.6%). Nephrotic levels were also reported (0.8%), representing 2 patients in each treatment group (see section 4.4).

The adverse reactions for the everolimus 1.5 mg group in Study A2310 are consistent with the adverse drug reactions presented in Table4. A lower rate of viral infections was reported for Certican-treated patients, resulting principally from a lower reporting rate for CMV infection compared to MMF (7.2% vs. 19.4%).

Hepatic transplantation
In the Phase III adult hepatic transplant study (H2304), reduced exposure tacrolimus and Certican 1.0 mg twice daily was administered to patients, with the initial Certican dose 4 weeks after transplantation, and was investigated versus standard exposure tacrolimus. Certican was dose adjusted to maintain target blood everolimus trough concentrations between 3-8 ng/ml for the Certican + reduced tacrolimus arm. Tacrolimus doses were subsequently adjusted to achieve target trough concentrations between 3-5 ng/ml during 12 months in the Certican + reduced tacrolimus arm.

Only 2.6% of study participants in H2304 were black so this study provides only limited efficacy and safety data on this population (see section 4.2)

Overall, in the 12-month analysis, the incidence of the composite endpoint (tBPAR, graft loss or death) was lower in the Certican + reduced tacrolimus arm (6.7%) compared to the tacrolimus control arm (9.7%) and consistent results were observed at 24 months (see Table 18).

The results of individual components of the composite endpoint are shown in Table 19.

Table 18 Study H2304: Comparison between treatment groups for Kaplan-Meier incidence rates of primary efficacy endpoints (ITT population – 12 and 24-month analysis)

Statistic	EVR+Reduced TAC N=245		TAC control N=243	
	12-month	24-month	12-month	24-month
Number of composite efficacy failures (tBPAR, graft loss or death) from randomisation till Month 24/12	16	24	23	29
KM estimate of incidence rate of composite efficacy failure (tBPAR*, graft loss or death) at Month 24/12	6.7%	10.3%	9.7%	12.5%
Difference in KM estimates (vs. control)	-3.0%	2.2%		
97.5% CI for difference	(-8.7%, 2.6%)	(-8.8%, 4.4%)		
P-value Z-test (EVR+Reduced TAC - Control = 0) (No difference test)	0.230	0.452		
P-value* Z-test (EVR+Reduced TAC - Control ≥0.12) (Non-inferiority test)	<0.001	<0.001		

*tBPAR = treated biopsy-proven acute rejection

Table 19 Study H2304: Comparison between treatment groups for incidence rates of secondary efficacy endpoints (ITT population – 12 and 24-month analysis)

Efficacy endpoints	EVR/Reduced TAC N=245 n (%)	TAC control N=243 n (%)	Risk diff. (95% CI)	P-value*
Graft loss				
12-month	6 (2.4)	3 (1.2)	1.2 (-7.8, 10.2)	0.5038
24-month	9 (3.9)	7 (3.2)	0.8% (-3.2, 4.7)	0.661
Death				
12-month	9 (3.7)	6 (2.5)	1.2 (-7.8, 10.1)	0.6015
24-month	12 (5.2)	10 (4.4)	0.8% (-3.7, 5.2)	0.701
BPAR[1]				
12-month	10 (4.1)	26 (10.7)	-6.6 (-11.2, -2.0)	0.0052
24-month	14 (6.1)	30 (13.3)	-7.2% (-13.5, -0.9)	0.010
tBPAR[2]				
12-month	7 (2.9)	17 (7.0)	-4.1 (-8.0, -0.3)	0.0345
24-month	11 (4.8)	18 (7.7)	-2.9% (-7.9, 2.2)	0.203

1. BPAR = biopsy-proven acute rejection; 2. tBPAR = treated biopsy-proven acute rejection
*All p-values are for two-sided test and were compared to 0.05 significance level.

Comparison between treatment groups for change in eGFR (MDRD4) [ml/min/1.73 m^2] from time of randomisation (day 30) to Month 12 and 24 demonstrated superior renal function for the Certican + reduced tacrolimus arm (see Table 20).

Table 20 Study H2304: Comparison between treatment groups for eGFR (MDRD 4) at Month 12 (ITT population – 12 and 24-month analysis)

Difference vs. control						
Treatment	N	LS mean (SE)	LSM mean (SE)	97.5% CI	P-value(1)	P-value(2)
EVR+Reduced TAC						
12-month	244	-2.23 (1.54)	8.50 (2.12)	(3.74, 13.27)	<0.001	<0.001
24-month	245	-7.94 (1.53)	6.66 (2.12)	(1.9, 11.42)	<0.0001	0.0018
TAC control						
12-month	243	-10.73 (1.54)				
24-month	243	-14.60 (1.54)				

Least squares means, 97.5% confidence intervals and p-values are from an ANCOVA model containing treatment and HCV status as factors, and baseline eGFR as a covariate.
P-value (1): Non-inferiority test with NI margin = -6 ml/min/1.73m^2, at one-sided 0.0125 level.
P-value (2): Superiority test at two-sided 0.025 levels.

Paediatric population
There is insufficient data in children and adolescents to recommend the use of Certican in renal transplantation (see section 4.2). In hepatic transplant paediatric patients, Certican should not be used (see section 4.2).

Renal transplantation
In paediatric renal allograft recipients (1-18 years of age; n=30), Certican was assessed in a 12-month, multi-center, randomized, open-label trial with two parallel groups (1:1) evaluating the use of Certican in combination with reduced tacrolimus and corticosteroid withdrawal at 6 months post transplantation in comparison to mycophenolate mofetil with standard tacrolimus. The efficacy for Certican with reduced tacrolimus and steroid withdrawal was comparable to mycophenolate mofetil with standard tacrolimus 13.3% (2/15) vs 6.7% (1/15) for the primary efficacy composite failure endpoint of biopsy proven acute rejection, graft loss and death. There were no deaths or graft losses. Extrapolation from Certican adult kidney transplant data to Certican paediatric study data and literature showed that the primary efficacy composite endpoint was lower than that observed in adults. Renal function calculated by estimated glomerular filtration rate (eGFR) was numerically better with Certican compared to mycophenolate mofetil with standard tacrolimus. The mean difference in eGFR from randomization to 12-months between groups was 7.2 mL/min/1.73m^2.

Altogether 6/15 patients in the Certican group vs. 1/15 in the control group were withdrawn from study therapy. Reasons for study drug discontinuation were in the Certican group: 1 aphthous stomatitis, 1 PTLD, 1 increased blood triglycerides, 1 rejection, 1 withdrawal of consent, 1 administrative reason; in the control group:1 increased creatinine/tacrolimus toxicity. This affects the possibility to evaluate efficacy in terms of long-term renal function. Two patients in the Certican group vs. one in the control had a biopsy proven rejection.

Hepatic transplantation
In paediatric hepatic transplant recipients (month 1-18 years of age; n=25) receiving either a full-size liver allograft or a technically modified liver allograft from a deceased or living donor, Certican with reduced tacrolimus or ciclosporin was evaluated in a 12-month, multi-center, single arm study. Based on this study with extrapolation to adult study data, the efficacy of Certican with reduced tacrolimus or ciclosporin is comparable to that observed in adults for the primary efficacy composite endpoint of treated biopsy-proven acute rejection, graft loss and death (0% vs. 6.7%). The gain in estimated glomerular filtration rate (eGFR) from randomization to 12-monthswas higher in Certican pediatric patients (9.1 mL/min/1.73m2) to that observed in adults treated with Certican (8.50 mL/min/1.73m^2 vs. control (see Table 20)).

In paediatric hepatic transplant recipients, there was no negative impact in growth or sexual maturation observed, however, compared to adults and published literature, there were higher rates of serious infections, and GI disorders (particularly gastroenteritis, vomiting, diarrhoea, and stomatitis). Incidence rates for post-transplant lymphoproliferative disorder in the group of children under 7 years of age, and notably in EBV negative children under 2 years of age, were higher compared to adults and published literature. Based on the safety data the benefit/risk profile does not support recommendations for use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
After oral administration, peak everolimus concentrations occur 1 to 2 hours post-dose. Everolimus blood concentrations are dose proportional over the dose range of 0.25 to 15 mg in transplant patients. The relative bioavailability of the dispersible tablet compared with the tablet is 0.90 (90% CI 0.76-1.07) based on the AUC ratio.

Food effect
Everolimus C_{max} and AUC are reduced by 60% and 16% when the tablet formulation is given with a high-fat meal. To minimise variability, Certican should be taken consistently with or without food.

Distribution
The blood-to-plasma ratio of everolimus is concentration-dependent, ranging from 17% to 73% over the range of 5 to 5,000 ng/ml. Plasma protein binding is approximately 74% in healthy subjects and patients with moderate hepatic impairment. The distribution volume associated with the terminal phase (Vz/F) in maintenance renal transplant patients is 342 ± 107 litres.

Biotransformation
Everolimus is a substrate of CYP3A4 and P-glycoprotein. Following oral administration, it is the main circulating component in human blood. Six main metabolites of everolimus have been detected in human blood, including three monohydroxylated metabolites, two hydrolytic ring-opened products, and a phosphatidylcholine conjugate of everolimus. These metabolites were also identified in animal species used in toxicity studies, and showed approximately 100 times less activity than everolimus itself. Hence, the parent substance is considered to contribute the majority of the overall pharmacological activity of everolimus.

Elimination
After a single dose of radiolabelled everolimus to transplant patients receiving ciclosporin, the majority (80%) of radioactivity was recovered from the faeces, and only a minor amount (5%) was excreted in urine. Parent drug was not detected in urine and faeces.

Steady-state pharmacokinetics
Pharmacokinetics were comparable for kidney and heart transplant patients receiving everolimus twice daily simultaneously with ciclosporin for microemulsion. Steady-state is reached by day 4 with an accumulation in blood concentrations of 2 to 3-fold compared with exposure after the first dose. T_{max} occurs at 1 to 2 hours post-dose. C_{max} averages 11.1 ± 4.6 and 20.3 ± 8.0 ng/ml and AUC averages 75 ± 31 and 131 ± 59 ng.h/ml at 0.75 and 1.5 mg *b.i.d.*, respectively. Pre-dose trough blood concentrations (C_{min}) average 4.1 ± 2.1 and 7.1 ± 4.6 ng/ml at 0.75 and 1.5 mg *b.i.d.*, respectively. Everolimus exposure remains stable over time in the first post-transplant year. C_{min} is significantly correlated with AUC, yielding a correlation coefficient between 0.86 and 0.94. Based on a population pharmacokinetic analysis, oral clearance (CL/F) is 8.8 litres/hour (27% interpatient variation) and the central distribution volume (Vc/F) is 110 litres (36% interpatient variation). Residual variability in blood concentrations is 31%. The elimination half-life is 28 ± 7 hours.

Special populations
Hepatic impairment
Relative to the AUC of everolimus in subjects with normal hepatic function, the average AUC in 6 patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) was 1.6-fold higher; in two

independently studied groups of 8 and 9 patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), the average AUC was 2.1-fold and 3.3-fold higher, respectively; and in 6 patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), the average AUC was 3.6-fold higher. Mean half-lives were 52, 59 and 78 hours in mild, moderate and severe hepatic impairment. The prolonged half-lives delay the time to reach steady-state everolimus blood concentrations.

Renal impairment
Post-transplant renal impairment (C_{Cr} range 11-107 ml/min) did not affect the pharmacokinetics of everolimus.

Paediatric population
Fourteen paediatric *de novo* renal transplant patients (2 to 16 years) received Certican dispersible tablets at a starting dose of 0.8 mg/m^2 (maximum 1.5 mg) twice daily with ciclosporin for microemulsion. Their doses were subsequently individualised based on therapeutic drug monitoring to maintain everolimus pre-dose trough concentrations ≥3 ng/ml. At steady state, the everolimus trough level was 6.2 ± 2.4 ng/ml, C_{max} was 18.2 ± 5.5 ng/ml, and AUC was 118 ± 28 ng.h/ml, which are comparable to adults receiving Certican targeted to similar pre-dose trough concentrations. The steady-state CL/F was 7.1 ± 1.7 l/h/m^2 and the elimination half-life was 30 ± 11 h in paediatric patients.

Elderly patients
A limited reduction in everolimus oral clearance by 0.33% per year was estimated in adults (age range studied was 16-70 years). No dose adjustment is considered necessary.

Ethnicity
Based on a population pharmacokinetic analysis, oral clearance (CL/F) is, on average, 20% higher in black transplant patients. See section 4.2.

Exposure-response relationships
The average everolimus trough concentration over the first 6 months post-transplant was related to the incidence of biopsy-confirmed acute rejection and of thrombocytopenia in renal and cardiac transplant patients (see Table 21). In hepatic transplant patients, the relationship between average everolimus trough concentrations and the incidence of biopsy-proven acute rejection is less well defined. No correlation between higher everolimus exposure and adverse events such as thrombocytopenia has been observed (see Table21).

Table 21 Exposure-response relationships for everolimus in transplant patients

Renal transplantation:					
Trough concentration (ng/ml)	≤3.4	3.5 - 4.5	4.6 - 5.7	5.8 - 7.7	7.8 - 15.0
Freedom from rejection	68%	81%	86%	81%	91%
Thrombocytopenia (<100 x 10^9/l)	10%	9%	7%	14%	17%
Cardiac transplantation:					
Trough concentration (ng/ml)	≤3.5	3.6 - 5.3	5.4 - 7.3	7.4 - 10.2	10.3 - 21.8
Freedom from rejection	65%	69%	80%	85%	85%
Thrombocytopenia (<75 x 10^9/l)	5%	5%	6%	8%	9%
Hepatic transplantation:					
Trough concentration (ng/ml)	≤3	3-8			≥8
Freedom from treated BPAR	88%	98%			92%
Thrombocytopenia (≤75 x 10^9/l)	35%	13%			18%

5.3 Preclinical safety data

The preclinical safety profile of everolimus was assessed in mice, rats, minipigs, monkeys and rabbits. The major target organs were male and female reproductive systems (testicular tubular degeneration, reduced sperm content in epididymides and uterine atrophy) in several species, and, in rats only, lungs (increased alveolar macrophages) and eyes (lenticular anterior suture line opacities). Minor kidney changes were seen in the rat (exacerbation of age-related lipofuscin in tubular epithelium) and the mouse (exacerbation of background lesions). There was no indication of kidney toxicity in monkeys or minipigs.

Spontaneously occurring background diseases (chronic myocarditis in the rat, Coxsackie virus infection in plasma and heart in monkeys, coccidial infestation of GI tract in minipigs, skin lesions in mice and monkeys) appeared to be exacerbated by treatment with everolimus. These findings were generally observed at systemic exposure concentrations within the range of therapeutic exposure or above, with the exception of findings in rats, which occurred below therapeutic exposure due to high tissue distribution.

Ciclosporin in combination with everolimus caused higher systemic exposure to everolimus and increased toxicity. There were no new target organs in the rat. Monkeys showed haemorrhage and arteritis in several organs.

In a male fertility study in rats, testicular morphology was affected at 0.5 mg/kg and above, and sperm motility, sperm count and plasma testosterone levels were diminished at 5 mg/kg, which is within the range of therapeutic exposure and caused a decrease in male fertility. There was evidence of reversibility. Female fertility was not affected, but everolimus crossed the placenta and was toxic to the conceptus. In rats, everolimus caused embryo/foetotoxicity at systemic exposure below the therapeutic exposure, which was manifested as mortality and reduced foetal weight. The incidence of skeletal variations and malformations at 0.3 and 0.9 mg/kg (e.g. sternal cleft) was increased. In rabbits, embryotoxicity was evident by an increase in late resorptions.

Genotoxicity studies covering relevant genotoxicity endpoints showed no evidence of clastogenic or mutagenic activity. Administration of everolimus for up to 2 years did not indicate any oncogenic potential in mice and rats up to the highest doses, corresponding respectively to 8.6 and 0.3 times the estimated clinical exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Butylated hydroxytoluene (E321)
Magnesium stearate (E470 B)
Lactose monohydrate
Hypromellose Type 2910
Crospovidone Type A
Lactose anhydrous

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/polyamide/aluminium/PVC blister.
Packs containing 50/60/100/250 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

PL 00101/0961

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 November 2014
Date of latest renewal: 02 September 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

09 December 2016

LEGAL CATEGORY:

POM

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Certican® 0.5 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 0.5 mg everolimus.

Excipient(s) with known effect:
Each tablet contains 4 mg lactose monohydrate and 74 mg Anhydrous lactose.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet
Tablets are white to yellowish, marbled, round, flat with a bevelled edge.
0.5 mg (diameter of 7 mm): engraved with "CH" on one side and "NVR" on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kidney and heart transplantation
Certican is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low to moderate immunological risk receiving an allogeneic renal or cardiac transplant. In kidney and heart transplantation, Certican should be used in combination with ciclosporin for microemulsion and corticosteroids.

Liver transplantation
Certican is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients receiving a hepatic transplant. In liver transplantation, Certican should be used in combination with tacrolimus and corticosteroids.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Certican should only be initiated and maintained by physicians who are experienced in immunosuppressive therapy following organ transplantation and who have access to everolimus whole blood concentration monitoring.

Posology
Adults
An initial dose regimen of 0.75 mg twice daily in co-administration with ciclosporin is recommended for the general kidney and heart transplant population, administered as soon as possible after transplantation.

The dose of 1.0 mg twice daily in co-administration with tacrolimus is recommended for the hepatic transplant population with the initial dose approximately 4 weeks after transplantation.

Patients receiving Certican may require dose adjustments based on blood concentrations achieved, tolerability, individual response, change in co-medications and the clinical situation. Dose adjustments can be made at 4-5 day intervals (see *Therapeutic drug monitoring*).

Special population

Black patients

The incidence of biopsy-proven acute rejection episodes was significantly higher in black renal transplant patients compared with non-black patients. There is limited information indicating that black patients may require a higher Certican dose to achieve similar efficacy to non-black patients (see section 5.2). Currently, the efficacy and safety data are too limited to allow specific recommendations for use of everolimus in black patients.

Paediatric population

There is insufficient data in children and adolescents to recommend the use of Certican in renal transplantation (see section 5.1 and 5.2) and no recommendation on a posology can be made. In hepatic transplant paediatric patients, Certican should not be used (see section 5.1).

Elderly patients (≥65 years)

Clinical experience in patients >65 years of age is limited. Although data are limited, there are no apparent differences in the pharmacokinetics of everolimus in patients ≥65-70 years of age (see section 5.2).

Patients with renal impairment

No dosage adjustment is required (see section 5.2).

Patients with impaired hepatic function

Everolimus whole blood trough concentrations should be closely monitored in patients with impaired hepatic function. The dose should be reduced to approximately two thirds of the normal dose for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), to approximately one half of the normal dose for patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh Class B), and to approximately one third of the normal dose for patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C). Further dose titration should be based on therapeutic drug monitoring (see section 5.2). Reduced doses rounded to the nearest tablet strength are tabulated below:

Table 1 Certican dose reduction in patients with hepatic impairment

	Normal hepatic function	**Mild hepatic impairment (Child-Pugh A)**	**Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B)**	**Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)**
Renal and cardiac transplantation	0.75 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*	0.25 mg *b.i.d.*
Hepatic transplantation	1 mg *b.i.d.*	0.75 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*

Therapeutic drug monitoring

The use of drug assays with adequate performance characteristics when targeting low concentrations of ciclosporin or tacrolimus is recommended.

Certican has a narrow therapeutic index which may require adjustments in dosing to maintain therapeutic response. Routine everolimus whole blood therapeutic drug concentration monitoring is recommended. Based on exposure-efficacy and exposure-safety analysis, patients achieving everolimus whole blood trough concentrations ≥3.0 ng/ml have been found to have a lower incidence of biopsy-proven acute rejection in renal, cardiac and hepatic transplantation compared with patients whose trough concentrations are below 3.0 ng/ml. The recommended upper limit of the therapeutic range is 8 ng/ml. Exposure above 12 ng/ml has not been studied. These recommended ranges for everolimus are based on chromatographic methods.

It is especially important to monitor everolimus blood concentrations in patients with hepatic impairment during concomitant administration of strong CYP3A4 inducers and inhibitors, when switching formulation, and/or if ciclosporin dosing is markedly reduced (see section 4.5). Everolimus concentrations might be slightly lower following dispersible tablet administration.

Ideally, dose adjustments of Certican should be based on trough concentrations obtained >4-5 days after the previous dosing change. There is an interaction between ciclosporin and everolimus, and everolimus concentrations may therefore decrease if ciclosporin exposure is markedly reduced (i.e. trough concentration <50 ng/ml).

Patients with hepatic impairment should preferably have trough concentrations in the upper part of the 3-8 ng/ml exposure range.

After starting treatment or after a dose adjustment, monitoring should be performed every 4 to 5 days until 2 consecutive trough concentrations show stable everolimus concentrations, as the prolonged half-lives in hepatically impaired patients delay the time to reach steady state (see sections 4.4 and 5.2). Dose adjustments should be based on stable everolimus trough concentrations.

Ciclosporin dose recommendation in renal transplantation
Certican should not be used long-term together with full doses of ciclosporin. Reduced exposure to ciclosporin in Certican-treated renal transplant patients improves renal function. Based on experience gained from study A2309, ciclosporin exposure reduction should be started immediately after transplantation with the following recommended whole blood trough concentration windows:

Table 2 Renal transplantation: recommended target ciclosporin blood trough concentration windows

Target ciclosporin C_0 (ng/ml)	**Month 1**	**Months 2-3**	**Months 4-5**	**Months 6-12**
Certican groups	100-200	75-150	50-100	25-50

(Measured C_0 and C2 concentrations are shown in section 5.1).

Prior to dose reduction of ciclosporin it should be ascertained that steady-state everolimus whole blood trough concentrations are equal to or above 3 ng/ml.

There are limited data regarding dosing Certican with ciclosporin trough concentrations below 50 ng/ml, or C2 concentrations below 350 ng/ml, in the maintenance phase. If the patient cannot tolerate reduction of ciclosporin exposure, the continued use of Certican should be reconsidered.

Ciclosporin dose recommendation in cardiac transplantation
Cardiac transplant patients in the maintenance phase should have their ciclosporin dose reduced as tolerated in order to improve kidney function. If impairment of renal function is progressive or if the calculated creatinine clearance is <60 ml/min, the treatment regimen should be adjusted. In cardiac transplant patients, the ciclosporin dose may be based on ciclosporin blood trough concentrations. See section 5.1 for experience with reduced ciclosporin blood concentrations.

In cardiac transplantation, there are limited data regarding dosing Certican with ciclosporin trough concentrations of 50-100 ng/ml after 12 months.

Prior to dose reduction of ciclosporin it should be ascertained that steady-state everolimus whole blood trough concentrations are equal to or above 3 ng/ml.

Tacrolimus dose recommendation in hepatic transplantation
Hepatic transplant patients should have their tacrolimus exposure reduced to minimise calcineurin-related renal toxicity. The tacrolimus dose should be reduced starting approximately 3 weeks after initiating co-administration with Certican, based on targeted tacrolimus blood trough concentrations (C_0) of 3-5 ng/ml. In a controlled clinical trial, complete withdrawal of tacrolimus has been associated

with an increased risk of acute rejections.

Certican has not been evaluated with full-dose tacrolimus in controlled clinical trials.

Method of administration
Certican is for oral use only.

The daily dose of Certican should always be given orally in two divided doses consistently either with or without food (see section 5.2) and at the same time as ciclosporin for microemulsion or tacrolimus (see *Therapeutic drug monitoring*).

Certican tablets should be swallowed whole with a glass of water and not crushed before use. For patients unable to swallow whole tablets, Certican dispersible tablets are also available (see Certican dispersible tablets Summary of Product Characteristics).

4.3 Contraindications

Certican is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to everolimus, sirolimus, or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Management of immunosuppression
In clinical trials, Certican has been administered concurrently with ciclosporin for microemulsion, basiliximab, or with tacrolimus, and corticosteroids. Certican in combination with immunosuppressive agents other than these has not been adequately investigated.

Certican has not been adequately studied in patients at high immunological risk.

Combination with thymoglobulin induction
Strict caution is advised with the use of thymoglobulin (rabbit anti-thymocyte globulin) induction and the Certican/ciclosporin/steroid regimen. In a clinical study in heart transplant recipients (Study A2310, see section 5.1), an increased incidence of serious infections including fatal infections was observed within the first three months after transplantation in the subgroup of patients who had received induction with rabbit anti-thymocyte globulin**.**

Serious and opportunistic infections
Patients treated with immunosuppressants, including Certican, are at increased risk for opportunistic infections (bacterial, fungal, viral and protozoal). Among these conditions are BK virus-associated nephropathy and JC virus-associated progressive multiple leukoencephalopathy (PML). These infections are often related to a high total immunosuppressive burden and may lead to serious or fatal conditions that physicians should consider in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with deteriorating renal function or neurological symptoms. Fatal infections and sepsis have been reported in patients treated with Certican (see section 4.8).

In clinical trials with Certican, antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci (carinii)* pneumonia and Cytomegalovirus (CMV) was recommended following transplantation, particularly for patients at increased risk for opportunistic infections.

Liver function impairment
Close monitoring of everolimus whole blood trough concentrations (C_0) and everolimus dose adjustment is recommended in patients with impaired hepatic function (see section 4.2).

Because of longer everolimus half-lives in patients with hepatic impairment (see section 5.2), everolimus therapeutic monitoring after starting treatment or after a dose adjustment should be performed until stable concentrations are reached.

Interaction with oral CYP3A4 substrates
Caution should be exercised when Certican is taken in combination with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index due to the potential for drug interactions. If Certican is taken with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. pimozide, terfenadine, astemizole, cisapride, quinidine or ergot alkaloid derivatives), the patient should be monitored for undesirable effects described in the product information of the orally administered CYP3A4 substrate (see section 4.5).

Interaction with strong inhibitors or inducers of CYP3A4
Co-administration with strong CYP3A4-inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) and inducers (e.g. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin) is not recommended unless the benefit outweighs the risk. It is recommended that everolimus whole blood trough concentrations be monitored whenever inducers or inhibitors of CYP3A4 are concurrently administered and after their discontinuation (see section 4.5).

Lymphomas and other malignancies
Patients receiving a regimen of immunosuppressive medicinal products, including Certican, are at increased risk of developing lymphomas or other malignancies, particularly of the skin (see section 4.8). The absolute risk seems related to the duration and intensity of immunosuppression rather than to the use of a specific medicinal product. Patients should be monitored regularly for skin neoplasms and advised to minimise exposure to UV light and sunlight, and to use appropriate sunscreen.

Hyperlipidaemia
The use of Certican with ciclosporin for microemulsion or tacrolimus in transplant patients has been associated with increased serum cholesterol and triglycerides that may require treatment. Patients receiving Certican should be monitored for hyperlipidaemia and, if necessary, treated with lipid-lowering medicinal products and have appropriate dietary adjustments made (see section 4.5). The risk/benefit should be considered in patients with established hyperlipidaemia before initiating an immunosuppressive regimen including Certican. Similarly, the risk/benefit of continued Certican therapy should be re-evaluated in patients with severe refractory hyperlipidaemia. Patients administered a HMG-CoA reductase inhibitor and/or fibrate should be monitored for the possible development of rhabdomyolysis and other adverse effects as described in the Summary of Product Characteristics for the medicinal product(s) concerned (see section 4.5).

Angioedema
Certican has been associated with the development of angioedema. In the majority of cases reported, patients were receiving ACE inhibitors as co-medication.

Everolimus and calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction
In renal and cardiac transplantation, Certican with full-dose ciclosporin increases the risk of renal dysfunction. Reduced doses of ciclosporin are required for use in combination with Certican in order to avoid renal dysfunction. Appropriate adjustment of the immunosuppressive regimen, in particular reduction of the ciclosporin dose, should be considered in patients with elevated serum creatinine levels.

In a liver transplant study, Certican with reduced tacrolimus exposure has not been found to worsen renal function in comparison to standard exposure tacrolimus without Certican. Regular monitoring of renal function is recommended in all patients. Caution should be exercised when co-administering other medicinal products that are known to have a negative effect on renal function.

Proteinuria
The use of Certican with calcineurin inhibitors in transplant recipients has been associated with increased proteinuria. The risk increases with higher everolimus blood concentrations. In renal transplant patients with mild proteinuria while on maintenance immunosuppressive therapy including a calcineurin inhibitor (CNI), there have been reports of worsening proteinuria when the CNI is replaced by Certican. Reversibility has been observed with interruption of Certican and reintroduction of the CNI. The safety and efficacy of switching from a CNI to Certican in such patients have not been

established. Patients receiving Certican should be monitored for proteinuria.

Renal graft thrombosis
An increased risk of kidney arterial and venous thrombosis, resulting in graft loss, has been reported, mostly within the first 30 days post-transplantation.

Wound-healing complications
Certican, like other mTOR inhibitors, can impair healing, increasing the occurrence of post-transplant complications such as wound dehiscence, fluid accumulation and wound infection, which may require further surgical attention. Lymphocele is the most frequently reported such event in renal transplant recipients and tends to be more frequent in patients with a higher body mass index. The frequency of pericardial and pleural effusion is increased in cardiac transplant recipients and the frequency of incisional hernias is increased in liver transplant recipients.

Thrombotic microangiopathy/Thrombotic thrombocytopenic purpura/Haemolytic uraemic syndrome
The concomitant administration of Certican with a calcineurin inhibitor (CNI) may increase the risk of CNI-induced haemolytic uraemic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura/thrombotic microangiopathy.

Vaccinations
Immunosuppressants may affect the response to vaccination. During treatment with immunosuppressants, including everolimus, vaccination may be less effective. The use of live vaccines should be avoided.

Interstitial lung disease/non-infectious pneumonitis
A diagnosis of interstitial lung disease (ILD) should be considered in patients presenting with symptoms consistent with infectious pneumonia but not responding to antibiotic therapy and in whom infectious, neoplastic and other non-drug causes have been ruled out through appropriate investigations. Cases of ILD have been reported with Certican, which generally resolve on drug interruption with or without glucocorticoid therapy. However, fatal cases have also occurred (see section 4.8).

New onset diabetes mellitus
Certican has been shown to increase the risk of new onset diabetes mellitus after transplantation. Blood glucose concentrations should be monitored closely in patients treated with Certican.

Male infertility
There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors. As preclinical toxicology studies have shown that everolimus can reduce spermatogenesis, male infertility must be considered a potential risk of prolonged Certican therapy.

Risk of intolerance of excipients
Certican tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, severe lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Everolimus is mainly metabolised by CYP3A4 in the liver and to some extent in the intestinal wall and is a substrate for the multidrug efflux pump, P-glycoprotein (PgP). Therefore, absorption and subsequent elimination of systemically absorbed everolimus may be influenced by medicinal products that affect CYP3A4 and/or P-glycoprotein. Concurrent treatment with strong 3A4 inhibitors and inducers is not recommended. Inhibitors of P-glycoprotein may decrease the efflux of everolimus from intestinal cells and increase everolimus blood concentrations. *In vitro*, everolimus was a competitive inhibitor of CYP3A4 and a mixed inhibitor of CYP2D6. All *in vivo* interaction studies were conducted without concomitant ciclosporin.

Table 3 Effects of other active substances on everolimus

Active substance by interaction	**Interaction – Change in Everolimus AUC/C_{max} Geometric mean ratio (observed range)**	**Recommendations concerning co-administration**
***Strong* CYP3A4/PgP inhibitors**		
Ketoconazole	AUC ↑15.3-fold (range 11.2-22.5) C_{max} ↑4.1-fold (range 2.6-7.0)	Co-administration with strong CYP3A4/PgP-inhibitors is not recommended unless the benefit outweighs the risk.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Not studied. Large increase in everolimus concentration is expected.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
***Moderate* CYP3A4/PgP inhibitors**		
Erythromycin	AUC ↑4.4-fold (range 2.0-12.6) C_{max} ↑2.0-fold (range 0.9-3.5)	Everolimus whole blood trough concentrations should be monitored whenever inhibitors of CYP3A4/PgP are concurrently administered and after their discontinuation. Use caution when co-administration of moderate CYP3A4 inhibitors or PgP inhibitors cannot be avoided.
Imatinib	AUC ↑3.7-fold C_{max} ↑2.2-fold	
Verapamil	AUC ↑3.5-fold (range 2.2-6.3) C_{max} ↑2.3-fold (range1.3-3.8)	
Ciclosporin oral	AUC ↑2.7-fold (range 1.5-4.7) C_{max} ↑1.8-fold (range 1.3-2.6)	
Fluconazole	Not studied. Increased exposure expected.	
Diltiazem, nicardipine		
Dronedarone	Not studied. Increased exposure expected.	
Amprenavir, fosamprenavir	Not studied. Increased exposure expected.	

Grapefruit juice or other food affecting CYP3A4/PgP	Not studied. Increased exposure expected (the effect varies widely).	Combination should be avoided.
Strong and moderate CYP3A4 inducers		
Rifampicin	AUC ↓63% (range 0-80%) C_{max} ↓58% (range 10-70%)	Co-administration with strong CYP3A4-inducers is not recommended unless the benefit outweighs the risk.
Rifabutin	Not studied. Decreased exposure expected.	
Carbamazepine	Not studied. Decreased exposure expected.	
Phenytoin	Not studied. Decreased exposure expected.	
Phenobarbital	Not studied. Decreased exposure expected.	Everolimus whole blood trough concentrations should be monitored whenever inducers of CYP3A4 are concurrently administered and after their discontinuation.
Efavirenz, nevirapine	Not studied. Decreased exposure expected.	
St John's Wort (*Hypericum perforatum*)	Not studied. Large decrease in exposure expected.	Preparations containing St John's Wort should not be used during treatment with everolimus

Agents whose plasma concentrations may be altered by everolimus:

Octreotide
Co-administration of everolimus (10 mg daily) with depot octreotide increased octreotide C_{min} with a geometric mean ratio (everolimus/placebo) of 1.47-fold.

Ciclosporin
Certican had a minor clinical influence on ciclosporin pharmacokinetics in renal and heart transplant patients receiving ciclosporin for microemulsion.

Atorvastatin (CYP3A4substrate) and pravastatin (PgPsubstrate)
Single-dose administration of Certican with either atorvastatin or pravastatin to healthy subjects did not influence the pharmacokinetics of atorvastatin, pravastatin and everolimus, as well as total HMG-CoA reductase bioreactivity in plasma to a clinically relevant extent. However, these results cannot be extrapolated to other HMG-CoA reductase inhibitors. Patients should be monitored for the development of rhabdomyolysis and other adverse events as described in the Summary of Product Characteristics of HMG-CoA reductase inhibitors.

Oral CYP3A4A substrates
Based on in vitro results, the systemic concentrations obtained after oral daily doses of 10 mg make inhibition of PgP, CYP3A4 and CYP2D6 unlikely. However, inhibition of CYP3A4 and PgP in the gut cannot be excluded. An interaction study in healthy subjects demonstrated that co-administration of an oral dose of midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate probe, with everolimus resulted in a 25% increase in midazolam C_{max} and a 30% increase in midazolam AUC. The effect is likely to be due to inhibition of intestinal CYP3A4 by everolimus. Hence, everolimus may affect the bioavailability of orally co-administered CYP3A4 substrates. However, a clinically relevant effect on the exposure of systemically administered CYP3A4 substrates is not expected. If everolimus is taken with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. pimozide, terfenadine,

astemizole, cisapride, quinidine or ergot alkaloid derivatives), the patient should be monitored for undesirable effects described in the product information of the orally administered CYP3A4 substrate.

Vaccinations
Immunosuppressants may affect the response to vaccination and vaccination during treatment with Certican may be less effective. The use of live vaccines should be avoided.

Paediatric population
Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no adequate data from the use of Certican in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity effects including embryo/foetotoxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Certican should not be given to pregnant women unless the potential benefit outweighs the potential risk for the foetus. Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception methods while they are receiving Certican and up to 8 weeks after treatment has been stopped.

Breast-feeding
It is not known whether everolimus is excreted in human milk. In animal studies, everolimus and/or its metabolites were readily transferred into the milk of lactating rats. Therefore, women who are taking Certican should not breast feed.

Fertility
There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors (see section 4.4, 4.8, and 5.3). The potential for everolimus to cause infertility in male and female patients is unknown, however, male infertility and secondary amenorrhoea have been observed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

a) Summary of the safety profile
The frequencies of adverse reactions listed below are derived from analysis of the 12-month incidences of events reported in multicentre, randomised, controlled trials investigating Certican in combination with calcineurin inhibitors (CNI) and corticosteroids in adult transplant recipients. All but two of the trials (in renal transplantation) included non-Certican, CNI-based standard-therapy arms. Certican combined with ciclosporin was studied in five trials in renal transplant recipients totalling 2,497 patients (including two studies without a non-Certican control group), and three trials in heart transplant recipients totalling 1,531 patients (ITT populations, see section 5.1).

Certican combined with tacrolimus was studied in one trial, which included 719 liver transplant recipients (ITT population, see section 5.1).

The most common events are: infections, anaemia, hyperlipidaemia, new onset of diabetes mellitus, insomnia, headache, hypertension, cough, constipation, nausea, peripheral oedema, impaired healing (including pleural and pericardial effusion).

The occurrence of the adverse events may depend on the immunosuppressive regimen (i.e. degree and duration). In the studies combining Certican with ciclosporin, elevated serum creatinine was observed more frequently in patients administered Certican in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in control patients. The overall incidence of adverse events was lower with reduced-dose ciclosporin for microemulsion (see section 5.1).

The safety profile of Certican administered with reduced-dose ciclosporin was similar to that described in the 3 pivotal studies in which full-dose ciclosporin was administered, except that elevation of serum creatinine was less frequent, and mean and median serum creatinine values were lower, than in the Phase III studies.

b) Tabulated summary of adverse reactions

Table 4 contains adverse drug reactions possibly or probably related to Certican seen in Phase III clinical trials. Unless noted otherwise, these disorders have been identified by an increased incidence in the Phase III studies comparing Certican-treated patients with patients on a non-Certican, standard-therapy regimen, or the same incidence in case the event is a known ADR of the comparator MPA in renal and heart transplant studies (see section 5.1). Except where noted otherwise, the adverse reaction profile is relatively consistent across all transplant indications. It is compiled according to MedDRA standard organ classes.

Adverse reactions are listed according to their frequencies, which are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000).

Table 4 Adverse drug reactions possibly or probably related to Certican

Body system	**Incidence**	**Adverse reaction**
Infections and infestations	Very common	Infections (viral, bacterial, fungal), upper respiratory tract infection, lower respiratory tract and lung infections (including pneumonia)[1], urinary tract infections[2]
	Common	Sepsis, wound infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified	Common	Malignant or unspecified tumours, malignant and unspecified skin neoplasms
	Uncommon	Lymphomas/post-transplant lymphoproliferative disorders (PTDL)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Leukopaenia, anaemia/erythropenia, thrombocytopenia[1]
	Common	Pancytopenia, thrombotic microangiopathies (including thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome)
Endocrine disorders	Uncommon	Hypogonadism male (testosterone decreased, FSH and LH increased)
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperlipidaemia (cholesterol and triglycerides), new onset diabetes mellitus, hypokalaemia
Psychiatric disorders	Very common	Insomnia, anxiety
Nervous system disorders	Very common	Headache

Cardiac disorders	Very common	Pericardial effusion[3]
	Common	Tachycardia
Vascular disorders	Very common	Hypertension, venous thromboembolic events
	Common	Lymphocoele[4], epistaxis, renal graft thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Pleural effusion[1], cough[1], dyspnoea[1]
	Uncommon	Interstitial lung disease[5]
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain, diarrhoea ,nausea, vomiting
	Common	Pancreatitis, stomatitis/mouth ulceration, oropharyngeal pain
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Non infectious hepatitis, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Angiooedema[6], acne, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia, arthralgia
Renal and urinary disorders	Common	Proteinuria[2], renal tubular necrosis[7]
Reproductive system and breast disorders	Common	Erectile dysfunction, menstrual disorder (including amenorrhoea and menorrhagia)
	Uncommon	Ovarian cyst
General disorders and administration site conditions	Very common	Peripheral oedema, pain, healing impaired, pyrexia
	Common	Incisional hernia
Investigations	Common	Hepatic enzyme abnormal[8]

[1]common in renal and liver transplantation

[2]common in cardiac and liver transplantation

[3]in cardiac transplantation

[4]in renal and cardiac transplantation[5]the SMQ-based search for ILD showed the frequency of ILD in the clinical trials. This broad search also included cases caused by related events, e.g. by infections. The frequency category given here is derived from the medical review of the known cases.

[6]predominantly in patients receiving concomitant ACE inhibitors

[7]in renal transplantation

[8]γ-GT, AST, ALT elevated

c) Description of selected adverse reactions
As preclinical toxicology studies have shown that everolimus can reduce spermatogenesis, male infertility must be considered a potential risk of prolonged Certican therapy. There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors.

In controlled clinical trials in which a total of 3,256 patients receiving Certican in combination with other immunosuppressants were monitored for at least 1 year, a total of 3.1% developed malignancies, with 1.0% developing skin malignancies and 0.60% developing lymphomas or lymphoproliferative disorders.

Cases of interstitial lung disease, implying lung intraparenchymal inflammation (pneumonitis) and/or fibrosis of non-infectious aetiology, some fatal, have occurred in patients receiving rapamycin and derivatives, including Certican. Mostly, the condition resolves after discontinuation of Certican and/or addition of glucocorticoids. However, fatal cases have also occurred.

d) Adverse drug reactions from post-marketing spontaneous reports
The following adverse drug reactions have been derived from post-marketing experience with Certican via spontaneous case reports and literature cases. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency, which is therefore categorised as not known. Adverse drug reactions are listed according to system organ classes in MedDRA. Within each system organ class, ADRs are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5 Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature (frequency not known)

Body system	**Incidence**	**Adverse reaction**
Vascular disorders	Not known	Leukocytoclastic vasculitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Not known	Pulmonary alveolar proteinosis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Not known	Erythroderma

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

In animal studies, everolimus showed low acute toxic potential. No lethality or severe toxicity was observed after single oral doses of 2000 mg/kg (limit test) in either mice or rats.

Reported experience with overdose in humans is very limited; there is a single case of accidental ingestion of 1.5 mg everolimus in a 2-year-old child where no adverse events were observed. Single doses up to 25 mg have been administered to transplant patients with acceptable acute tolerability.

General supportive measures should be initiated in all cases of overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective immunosuppressive agents. ATC code: LO4AA18.

Mechanism of action
Everolimus, a proliferation signal inhibitor, prevents allograft rejection in rodent and non-human primate models of allotransplantation. It exerts its immunosuppressive effect by inhibiting the proliferation, and thus clonal expansion, of antigen-activated T cells, which is driven by T cell-specific interleukins, e.g. interleukin-2 and interleukin-15. Everolimus inhibits an intracellular signalling pathway, which is triggered upon binding of these T cell growth factors to their respective receptors, and which normally leads to cell proliferation. The blockage of this signal by everolimus leads to an arrest of the cells at the G_1 stage of the cell cycle.

At the molecular level, everolimus forms a complex with the cytoplasmic protein FKBP-12. In the presence of everolimus, the growth factor-stimulated phosphorylation of the p70 S6 kinase is inhibited. Since p70 S6 kinase phosphorylation is under the control of FRAP (also called mTOR), this finding suggests that the everolimus-FKBP-12 complex binds to and thus interferes with the function of FRAP. FRAP is a key regulatory protein that governs cell metabolism, growth and proliferation; disabling FRAP function thus explains the cell cycle arrest caused by everolimus.

Everolimus thus has a different mode of action to ciclosporin. In preclinical models of allotransplantation, the combination of everolimus and ciclosporin was more effective than either compound alone.

The effect of everolimus is not restricted to T cells. It inhibits growth factor-stimulated proliferation of hematopoietic as well as non-hematopoietic cells in general, such as vascular smooth muscle cells. Growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation, triggered by injury to endothelial cells and leading to neointima formation, plays a key role in the pathogenesis of chronic rejection. Preclinical studies with everolimus have shown inhibition of neointima formation in a rat aorta allotransplantation model.

Clinical efficacy and safety
Renal transplantation
Certican in fixed doses of 1.5 mg/day and 3 mg/day, in combination with standard doses of ciclosporin for microemulsion and corticosteroids, was investigated in two Phase III *de novo* adult renal transplant trials (B201 and B251). Mycophenolate mofetil (MMF) 1 g *b.i.d* was used as comparator. The co-primary composite endpoints were efficacy failure (biopsy-proven acute rejection, graft loss, death or loss to follow-up) at 6 months, and graft loss, death or loss to follow-up at 12 months. Certican was, overall, non-inferior to MMF in these trials. The incidence of biopsy-proven acute rejection at 6 months in the B201 study was 21.6%, 18.2%, and 23.5% for the Certican 1.5 mg/day, Certican 3 mg/day and MMF groups, respectively. In study B251, the incidences were 17.1%, 20.1%, and 23.5% for the Certican 1.5 mg/day, Certican 3 mg/day and MMF groups, respectively.

Reduced allograft function with elevated serum creatinine was observed more frequently among subjects using Certican in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in MMF patients. This effect suggests that Certican increases ciclosporin nephrotoxicity. Drug concentration-pharmacodynamic analysis showed that renal function was not impaired with reduced exposure to ciclosporin, while conserving efficacy for as long as the blood trough everolimus concentration was maintained above 3 ng/ml. This concept was subsequently confirmed in two further Phase III studies (A2306 and A2307, including 237 and 256 patients, respectively), which evaluated the efficacy and safety of Certican 1.5 mg and 3 mg per day (initial dosing; subsequent dosing based on target trough concentration $\geq$3 ng/ml) in combination with reduced exposure to ciclosporin. In both studies, renal function was preserved without compromising efficacy. In these studies, however, there was no non-Certican comparative arm. A Phase III, multicentre, randomised, open-label, controlled trial (A2309) has been completed in which 833 *de novo* renal transplant recipients were randomised to one of two

Certican regimens, differing by dosage, and combined with reduced-dose ciclosporin or a standard regimen of sodium mycophenolate (MPA) + ciclosporin, and treated for 12 months. All patients received induction therapy with basiliximab pre-transplant, and on Day 4 post-transplant. Steroids were given as required post-transplant.

Starting dosages in the two Certican groups were 1.5 mg/d and 3 mg, given *b.i.d.*, subsequently modified from Day 5 onwards to maintain target blood trough everolimus concentrations of 3-8 ng/ml and 6-12 ng/ml, respectively. Sodium mycophenolate dosage was 1.44 g/d. Ciclosporin dosages were adapted to maintain target blood trough concentration windows as shown in Table6. The actual measured values for blood concentrations of everolimus and ciclosporin (C_0 and C2) are shown in Table7.

Although the higher-dosage Certican regimen was as effective as the lower-dosage regimen, the overall safety was poorer, and so the higher-dosage regimen is not recommended.

The lower-dosage regimen for Certican is recommended (see section 4.2).

Table 6 Study A2309: Target ciclosporin blood trough concentration windows

Target ciclosporin C_0 (ng/ml)	**Mo 1**	**Mo 2-3**	**Mo 4-5**	**Mo 6-12**
Certican groups	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA group	200-300	100-250	100-250	100-250

Table 7 Study A2309: Measured trough blood concentrations of ciclosporin and everolimus

Trough concentrations (ng/ml)	**Certican groups** (low-dose ciclosporin)				**MPA** (standard ciclosporin)	
	Certican 1.5 mg		**Certican 3.0 mg**		**Myfortic 1.44 g**	
Ciclosporin	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*
Day 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Month 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Month 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Month 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Month 9	55± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Month 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587± 241
Everolimus	(Target C_o 3-8)		(Target C_o 6-12)		-	
Day 7	4.5 ± 2.3		8.3 ± 4.8		-	
Month 1	5.3 ± 2.2		8.6 ± 3.9		-	
Month 3	6.0 ± 2.7		8.8 ± 3.6		-	
Month 6	5.3 ± 1.9		8.0 ± 3.1		-	
Month 9	5.3 ± 1.9		7.7 ± 2.6		-	
Month 12	5.3 ± 2.3		7.9 ± 3.5		-	

Numbers are mean ± SD of measured values with C_0 = trough concentration, C2 = value 2 hours post-dose.

The primary efficacy endpoint was a composite failure variable (biopsy-proven acute rejection, graft loss, death or loss to follow-up). The outcome is shown in Table 8.

Table 8 Study A2309: Composite and individual efficacy endpoints at 6 and 12 months (incidence in ITT population)

	Certican 1.5 mg N=277 % (n)		**Certican 3.0 mg N=279 % (n)**		**MPA 1.44 g N=277 % (n)**	
	6 mo	**12 mo**	**6 mo**	**12 mo**	**6 mo**	**12 mo**
Composite endpoint (1^0 criterion)	**19.1** (53)	**25.3** (70)	**16.8** (47)	**21.5** (60)	**18.8** (52)	**24.2** (67)
Difference % *(Certican - MPA)*	0.4%	1.1%	-1.9%	-2.7%	-	-
95% CI	(-6.2, 6.9)	(-6.1, 8.3)	(-8.3, 4.4)	(-9.7, 4.3)	-	-
Individual endpoints (2^0 criteria)						
Treated BPAR	**10.8** (30)	**16.2** (45)	**10.0** (28)	**13.3** (37)	**13.7** (38)	**17.0** (47)
Graft loss	**4.0** (11)	**4.3** (12)	**3.9** (11)	**4.7** (13)	**2.9** (8)	**3.2** (9)
Death	**2.2** (6)	**2.5** (7)	**1.8** (5)	**3.2** (9)	**1.1** (3)	**2.2** (6)
Loss to follow-up	**3.6** (10)	**4.3** (12)	**2.5** (7)	**2.5** (7)	**1.8** (5)	**3.2** (9)
Combined endpoints (2^0 criteria)						
Graft loss / Death	**5.8** (16)	**6.5** (18)	**5.7** (16)	**7.5** (21)	**4.0** (11)	**5.4** (15)
Graft loss / Death / Loss to FU	**9.4** (26)	**10.8** (30)	**8.2** (23)	**10.0** (28)	**5.8** (16)	**8.7** (24)

mo = months, 1^0 = primary, 2^0 = secondary, CI = confidence interval, non-inferiority margin was 10%
Composite endpoint: treated biopsy-proven acute rejection (BPAR), graft loss, death, or loss to follow-up (FU)

Changes in renal function, as shown by calculated glomerular filtration rate (GFR) using the MDRD formula, are shown in Table9.

Proteinuria was assessed at scheduled visits by spot analysis of urinary protein/creatinine (see Table10). A concentration effect was shown relating proteinuria levels to everolimus trough concentrations, particularly at C_{min} values above 8 ng/ml.

Adverse events reported more frequently in the recommended (lower-dosage) Certican regimen than in the MPA control group have been included in Table4. A lower frequency of viral infections was reported for Certican-treated patients, resulting principally from lower reporting rates for CMV infection (0.7% vs. 5.95%) and BK virus infection (1.5% vs. 4.8%).

Table 9 Study A2309: Renal function (MDRD-calculated GFR) at 12 months (ITT population)

	Certican 1.5 mg N=277	**Certican 3.0 mg N=279**	**MPA 1.44 g N=277**
12-month mean GFR (ml/min/1.73 m^2)	54.6	51.3	52.2
Difference in mean (everolimus - MPA) 95% CI	2.37 (-1.7, 6.4)	-0.89 (-5.0, 3.2)	- -

12-month GFR missing value imputation: graft loss = 0; death or loss to follow-up for renal function = LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: End of Treatment (up to Month 12)).
MDRD: modification of diet in renal disease

Table 10 Study A2309: Urinary protein to creatinine ratio

		Category of proteinuria (mg/mmol)			
	Treatment	**normal%**(n) (<3.39)	**mild%**(n) (3.39-<33.9)	**sub-nephrotic%**(n) (33.9-<339)	**nephrotic%**(n) (>339)
Month 12 (TED)	Certican 1.5 mg	**0.4** (1)	**64.2** (174)	**32.5** (88)	**3.0** (8)
	Certican 3 mg	**0.7** (2)	**59.2** (164)	**33.9** (94)	**5.8** (16)
	MPA 1.44 g	**1.8** (5)	**73.1** (198)	**20.7** (56)	**4.1** (11)

1 mg/mmol = 8.84 mg/g
TED: Treatment endpoint (Mo 12 value or last observation carried forward)

Cardiac transplantation
In the Phase III cardiac study (B253), both Certican 1.5 mg/day and 3 mg/day, in combination with standard doses of ciclosporin for microemulsion and corticosteroids, was investigated vs. azathioprine (AZA) 1-3 mg/kg/day. The primary endpoint was a composite of the incidence of acute rejection ≥ISHLT grade 3A, acute rejection associated with haemodynamic compromise, graft loss, patient death or loss to follow-up at 6, 12 and 24 months. Both doses of Certican were superior to AZA at 6, 12 and 24 months. The incidence of biopsy-proven acute rejection ≥ISHLT grade 3A at month 6 was 27.8% for the 1.5 mg/day group, 19% for the 3 mg/day group and 41.6% for the AZA group, respectively (p = 0.003 for 1.5 mg vs. control, <0.001 for 3 mg vs. control).

Based on coronary artery intravascular ultrasound data obtained from a subset of the study population, both Certican doses were statistically significantly more effective than AZA in preventing allograft vasculopathy (defined as an increase in maximum intimal thickness from baseline ≥0.5 mm in at least one matched slice of an automated pullback sequence), an important risk factor for long-term graft loss.

Elevated serum creatinine was observed more frequently among subjects using Certican in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in AZA patients. These results indicated that Certican increases ciclosporin-induced nephrotoxicity.

Study A2411 was a randomised, 12-month, open-label study comparing Certican in combination with reduced doses of ciclosporin microemulsion and corticosteroids to mycophenolic mofetil (MMF) and standard doses of ciclosporin microemulsion and corticosteroids in *de novo* cardiac transplant patients. Certican was initiated at 1.5 mg/day and the dose was adjusted to maintain target blood everolimus trough concentrations of 3-8 ng/ml. MMF dosage was initiated at 1500 mg *b.i.d.* Ciclosporin microemulsion doses were adjusted to the following target trough concentrations (ng/ml):

Table 11 Target ciclosporin trough concentrations by month

Target ciclosporin C_0	Mo 1	Mo 2	Mo 3-4	Mo 5-6	Mo 7-12
Certican group	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
MMF group	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Actual blood concentrations measured are shown in Table 12.

Table 12 Study A2411: Summary statistics for CsA blood concentrations* (mean ± SD)

	Certican group (N=91)	**MMF group (N=83)**
Visit	**C_0**	**C_0**
Day 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Mo 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Mo 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Mo 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Mo 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Mo 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*:whole blood trough concentrations (C_0)

Changes in renal function are shown in Table 13. Efficacy outcome is shown in Table 14.

Table13 Study A2411: Changes in creatinine clearance during study (patients with paired values)

		Estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault)* ml/mn		
		Baseline Mean (± SD)	**Value at timepoint Mean (± SD)**	**Difference between groups Mean (95% CI)**
Month 1	Certican (n=87)	73.8 (± 27.8)	68.5 (± 31.5)	-7.3 (-18.1, 3.4)
	MMF (n=78)	77.4 (± 32.6)	79.4 (± 36.0)	
Month 6	Certican (n=83)	74.4 (± 28.2)	65.4 (± 24.7)	-5.0 (-13.6, 2.9)
	MMF (n=72)	76.0 (± 31.8)	72.4 (± 26.4)	
Month 12	Certican (n=71)	74.8 (± 28.3)	68.7 (± 27.7)	-1.8 (-11.2, 7.5)
	MMF (n=71)	76.2 (± 32.1)	71.9 (± 30.0)	

* includes patients with value at both baseline and visit

Table 14 Study A2411: Efficacy event rates (incidence in ITT population)

Efficacy endpoint	Certican n=92	MMF n=84	Difference in event rates Mean (95% CI)
At 6 months			
Biopsy-proven acute rejection ≥ ISHLT grade 3A	18 (19.6%)	23 (27.4%)	-7.8 (-20.3, 4.7)
Composite efficacy failure *	26 (28.3%)	31 (36.9%)	-8.6 (-22.5, 5.2)
At 12 months			
Biopsy-proven acute rejection ≥ ISHLT grade 3A	21 (22.8%)	25 (29.8%)	-6.9 (-19.9, 6.1)
Composite efficacy failure*	30 (32.6%)	35 (41.7%)	-9.1 (-23.3, 5.2)
Death or graft loss/re-transplant	10 (10.9%)	10 (11.9%)	-

* Composite efficacy failure: any of the following – acute rejection ≥ grade 3A, acute rejection with haemodynamic compromise, graft loss, death or loss to follow-up.

Study A2310 is a Phase III, multicentre, randomised, open-label study comparing two Certican/reduced-dose ciclosporin regimens against a standard mycophenolate mofetil (MMF)/ciclosporin regimen over 24 months. The use of induction therapy was centre-specific (no-induction or basiliximab or thymoglobulin). All patients received corticosteroids.

Starting doses in the Certican groups were 1.5 mg/d and 3 mg/d, and were adjusted to target blood trough everolimus concentrations of 3-8 ng/ml and 6-12 ng/ml, respectively. The MMF dose was 3 g/d. Ciclosporin dosages targeted the same blood trough concentration as in study A2411. Blood concentrations of everolimus and ciclosporin are shown in Table 15.

Recruitment to the experimental, higher-dosage Certican treatment arm was prematurely discontinued because of an increased rate of fatalities, due to infection and cardiovascular disorders, occurring within the first 90 days post-randomisation.

Table 15 Study A2310: Measured trough blood concentrations of ciclosporin (CsA) and everolimus

Visit window	Certican 1.5 mg/reduced-dose CsA N=279		MMF 3 g/std-dose CsA N=268
	everolimus ($C_{0\ ng}$/ml)	ciclosporin ($C_{0\ ng}$/ml)	
Day 4	5.7 (4.6)	153 (103)	151 (101)
Month 1	5.2 (2.4)	247 (91)	269 (99)
Month 3	5.4 (2.6)	209 (86)	245 (90)
Month 6	5.7 (2.3)	151 (76)	202 (72)
Month 9	5.5 (2.2)	117 (77)	176 (64)
Month 12	5.4 (2.0)	102 (48)	167 (66)

Numbers are the mean (standard deviation) of measured values of C_0=trough concentration

Efficacy outcome at 12 months is shown in Table16.

Table 16 Study A2310: Incidence rates of efficacy endpoints by treatment group (ITT population – 12-month analysis)

	Certican 1.5 mg N=279	**MMF N=271**
Efficacy endpoints	n (%)	n (%)
Primary: Composite efficacy failure	99 (35.1)	91 (33.6)
- AR associated with HDC	11 (3.9)	7 (2.6)
- BPAR of ISHLT grade ≥ 3A	63 (22.3)	67 (24.7)
- Death	22 (7.8)	13 (4.8)
- Graft loss/re-transplant	4 (1.4)	5 (1.8)
- Loss to follow-up	9 (3.2)	10 (3.7)

Composite efficacy failure: biopsy-proven acute rejection (BPAR) episodes of ISHLT grade ≥ 3A, acute rejection (AR) associated with haemodynamic compromise (HDC), graft loss/re-transplant, death, or loss to follow-up.

The higher fatality rate in the Certican arm relative to the MMF arm was mainly the result of an increased rate of fatalities from infection in the first three months among Certican patients receiving thymoglobulin induction therapy. The imbalance in fatalities within the thymoglobulin subgroup was particularly evident among patients hospitalised prior to transplantation and with L-ventricular assistance devices (see section 4.4).

Renal function over the course of study A2310, assessed by calculated glomerular filtration rate (GFR) using the MDRD formula, was 5.5 ml/min/1.73 m^2 (97.5% CI -10.9, -0.2) lower for the everolimus 1.5 mg group at Month 12.

This difference was mainly observed in centres where the mean ciclosporin concentrations were similar throughout the study period in patients receiving Certican and in patients randomised to the control arm. This finding underlines the importance of reducing the ciclosporin concentrations when combined with everolimus as indicated in Table 17 (see also section 4.2):

Table 17 Target ciclosporin trough concentrations per month

Target ciclosporin C_0	Mo 1	Mo 2	Mo 3-4	Mo 5-6	Mo7-12
Certican group	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
MMF group	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Additionally, the difference was mainly driven by a difference developed during the first month post-transplantation when patients are still in an unstable haemodynamic situation, possibly confounding the analysis of renal function. Thereafter, the decrease in mean GFR from Month 1 to Month 12 was significantly smaller in the everolimus group than in the control group (-6.4 vs. -13.7 ml/min, p=0.002).

Proteinuria, expressed as urinary protein: creatinine levels measured in spot urine samples, tended to be higher in the Certican-treated patients. Sub-nephrotic values were observed in 22% of the patients receiving Certican compared to MMF patients (8.6%). Nephrotic levels were also reported (0.8%), representing 2 patients in each treatment group (see section 4.4).

The adverse reactions for the everolimus 1.5 mg group in Study A2310 are consistent with the adverse drug reactions presented in Table4. A lower rate of viral infections was reported for Certican-treated patients, resulting principally from a lower reporting rate for CMV infection compared to MMF (7.2% vs. 19.4%).

Hepatic transplantation
In the Phase III adult hepatic transplant study (H2304), reduced exposure tacrolimus and Certican

1.0 mg twice daily was administered to patients, with the initial Certican dose 4 weeks after transplantation, and was investigated versus standard exposure tacrolimus. Certican was dose adjusted to maintain target blood everolimus trough concentrations between 3-8 ng/ml for the Certican + reduced tacrolimus arm. Tacrolimus doses were subsequently adjusted to achieve target trough concentrations between 3-5 ng/ml during 12 months in the Certican + reduced tacrolimus arm.

Only 2.6% of study participants in H2304 were black so this study provides only limited efficacy and safety data on this population (see section 4.2)

Overall, in the 12-month analysis, the incidence of the composite endpoint (tBPAR, graft loss or death) was lower in the Certican + reduced tacrolimus arm (6.7%) compared to the tacrolimus control arm (9.7%) and consistent results were observed at 24 months (see Table 18).

The results of individual components of the composite endpoint are shown in Table 19.

Table 18 Study H2304: Comparison between treatment groups for Kaplan-Meier incidence rates of primary efficacy endpoints (ITT population – 12 and 24-month analysis)

Statistic	**EVR+Reduced TAC N=245**		**TAC control N=243**	
	12-month	**24-month**	**12-month**	**24-month**
Number of composite efficacy failures (tBPAR, graft loss or death) from randomisation till Month 24/12	16	24	23	29
KM estimate of incidence rate of composite efficacy failure (tBPAR*, graft loss or death) at Month 24/12	6.7%	10.3%	9.7%	12.5%
Difference in KM estimates (vs. control)	-3.0%	2.2%		
97.5% CI for difference	(-8.7%, 2.6%)	(-8.8%, 4.4%)		
P-value Z-test (EVR+Reduced TAC - Control = 0) (No difference test)	0.230	0.452		
P-value* Z-test (EVR+Reduced TAC - Control ≥0.12) (Non-inferiority test)	<0.001	<0.001		

*tBPAR = treated biopsy-proven acute rejection

Table 19 Study H2304: Comparison between treatment groups for incidence rates of secondary efficacy endpoints (ITT population – 12 and 24-month analysis)

Efficacy endpoints	**EVR/Reduced TAC N=245 n (%)**	**TAC control N=243 n (%)**	**Risk diff. (95% CI)**	**P-value***
Graft loss				
12-month	6 (2.4)	3 (1.2)	1.2 (-7.8, 10.2)	0.5038
24-month	9 (3.9)	7 (3.2)	0.8% (-3.2, 4.7)	0.661
Death				
12-month	9 (3.7)	6 (2.5)	1.2 (-7.8, 10.1)	0.6015
24-month	12 (5.2)	10 (4.4)	0.8% (-3.7, 5.2)	0.701
BPAR[1]				
12-month	10 (4.1)	26 (10.7)	-6.6 (-11.2, -2.0)	0.0052
24-month	14 (6.1)	30 (13.3)	-7.2% (-13.5, -0.9)	0.010
tBPAR[2]				
12-month	7 (2.9)	17 (7.0)	-4.1 (-8.0, -0.3)	0.0345
24-month	11 (4.8)	18 (7.7)	-2.9% (-7.9, 2.2)	0.203

1. BPAR = biopsy-proven acute rejection; 2. tBPAR = treated biopsy-proven acute rejection
*All p-values are for two-sided test and were compared to 0.05 significance level.

Comparison between treatment groups for change in eGFR (MDRD4) [ml/min/1.73 m^2] from time of randomisation (day 30) to Month 12 and 24 demonstrated superior renal function for the Certican + reduced tacrolimus arm (see Table 20).

Table 20 Study H2304: Comparison between treatment groups for eGFR (MDRD 4) at Month 12 (ITT population – 12 and 24-month analysis)

Difference vs. control						
Treatment	N	LS mean (SE)	LSM mean (SE)	97.5% CI	P-value(1)	P-value(2)
EVR+Reduced TAC						
12-month	244	-2.23 (1.54)	8.50 (2.12)	(3.74, 13.27)	<0.001	<0.001
24-month	245	-7.94 (1.53)	6.66 (2.12)	(1.9, 11.42)	<0.0001	0.0018
TAC control						
12-month	243	-10.73 (1.54)				
24-month	243	-14.60 (1.54)				

Least squares means, 97.5% confidence intervals and p-values are from an ANCOVA model containing treatment and HCV status as factors, and baseline eGFR as a covariate.
P-value (1): Non-inferiority test with NI margin = -6 ml/min/1.73m^2, at one-sided 0.0125 level.
P-value (2): Superiority test at two-sided 0.025 levels.

Paediatric population
There is insufficient data in children and adolescents to recommend the use of Certican in renal transplantation (see section 4.2). In hepatic transplant paediatric patients, Certican should not be used (see section 4.2).

Renal transplantation
In paediatric renal allograft recipients (1-18 years of age; n=30), Certican was assessed in a 12-month, multi-center, randomized, open-label trial with two parallel groups (1:1) evaluating the use of Certican in combination with reduced tacrolimus and corticosteroid withdrawal at 6 months post transplantation in comparison to mycophenolate mofetil with standard tacrolimus. The efficacy for Certican with reduced tacrolimus and steroid withdrawal was comparable to mycophenolate mofetil with standard

tacrolimus 13.3% (2/15) vs 6.7% (1/15) for the primary efficacy composite failure endpoint of biopsy proven acute rejection, graft loss and death. There were no deaths or graft losses. Extrapolation from Certican adult kidney transplant data to Certican paediatric study data and literature showed that the primary efficacy composite endpoint was lower than that observed in adults. Renal function calculated by estimated glomerular filtration rate (eGFR) was numerically better with Certican compared to mycophenolate mofetil with standard tacrolimus. The mean difference in eGFR from randomization to 12-months between groups was 7.2 mL/min/1.73m^2.

Altogether 6/15 patients in the Certican group vs. 1/15 in the control group were withdrawn from study therapy. Reasons for study drug discontinuation were in the Certican group: 1 aphthous stomatitis, 1 PTLD, 1 increased blood triglycerides, 1 rejection, 1 withdrawal of consent, 1 administrative reason; in the control group:1 increased creatinine/tacrolimus toxicity. This affects the possibility to evaluate efficacy in terms of long-term renal function. Two patients in the Certican group vs. one in the control had a biopsy proven rejection.

Hepatic transplantation
In paediatric hepatic transplant recipients (month 1-18 years of age; n=25) receiving either a full-size liver allograft or a technically modified liver allograft from a deceased or living donor, Certican with reduced tacrolimus or ciclosporin was evaluated in a 12-month, multi-center, single arm study. Based on this study with extrapolation to adult study data, the efficacy of Certican with reduced tacrolimus or ciclosporin is comparable to that observed in adults for the primary efficacy composite endpoint of treated biopsy-proven acute rejection, graft loss and death (0% vs. 6.7%). The gain in estimated glomerular filtration rate (eGFR) from randomization to 12-monthswas higher in Certican pediatric patients (9.1 mL/min/1.73m2) to that observed in adults treated with Certican (8.50 mL/min/1.73m^2 vs. control (see Table 20)).

In paediatric hepatic transplant recipients, there was no negative impact in growth or sexual maturation observed, however, compared to adults and published literature, there were higher rates of serious infections, and GI disorders (particularly gastroenteritis, vomiting, diarrhoea, and stomatitis). Incidence rates for post-transplant lymphoproliferative disorder in the group of children under 7 years of age, and notably in EBV negative children under 2 years of age, were higher compared to adults and published literature. Based on the safety data the benefit/risk profile does not support recommendations for use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
After oral administration, peak everolimus concentrations occur 1 to 2 hours post-dose. Everolimus blood concentrations are dose proportional over the dose range of 0.25 to 15 mg in transplant patients. The relative bioavailability of the dispersible tablet compared with the tablet is 0.90 (90% CI 0.76-1.07) based on the AUC ratio.

Food effect
Everolimus C_{max} and AUC are reduced by 60% and 16% when the tablet formulation is given with a high-fat meal. To minimise variability, Certican should be taken consistently with or without food.

Distribution
The blood-to-plasma ratio of everolimus is concentration-dependent, ranging from 17% to 73% over the range of 5 to 5,000 ng/ml. Plasma protein binding is approximately 74% in healthy subjects and patients with moderate hepatic impairment. The distribution volume associated with the terminal phase (Vz/F) in maintenance renal transplant patients is 342 ± 107 litres.

Biotransformation
Everolimus is a substrate of CYP3A4 and P-glycoprotein. Following oral administration, it is the main circulating component in human blood. Six main metabolites of everolimus have been detected in human blood, including three monohydroxylated metabolites, two hydrolytic ring-opened products,

and a phosphatidylcholine conjugate of everolimus. These metabolites were also identified in animal species used in toxicity studies, and showed approximately 100 times less activity than everolimus itself. Hence, the parent substance is considered to contribute the majority of the overall pharmacological activity of everolimus.

Elimination
After a single dose of radiolabelled everolimus to transplant patients receiving ciclosporin, the majority (80%) of radioactivity was recovered from the faeces, and only a minor amount (5%) was excreted in urine. Parent drug was not detected in urine and faeces.

Steady-state pharmacokinetics
Pharmacokinetics were comparable for kidney and heart transplant patients receiving everolimus twice daily simultaneously with ciclosporin for microemulsion. Steady-state is reached by day 4 with an accumulation in blood concentrations of 2 to 3-fold compared with exposure after the first dose. T_{max} occurs at 1 to 2 hours post-dose. C_{max} averages 11.1 ± 4.6 and 20.3 ± 8.0 ng/ml and AUC averages 75 ± 31 and 131 ± 59 ng.h/ml at 0.75 and 1.5 mg *b.i.d.*, respectively. Pre-dose trough blood concentrations (C_{min}) average 4.1 ± 2.1 and 7.1 ± 4.6 ng/ml at 0.75 and 1.5 mg *b.i.d.*, respectively. Everolimus exposure remains stable over time in the first post-transplant year. C_{min} is significantly correlated with AUC, yielding a correlation coefficient between 0.86 and 0.94. Based on a population pharmacokinetic analysis, oral clearance (CL/F) is 8.8 litres/hour (27% interpatient variation) and the central distribution volume (Vc/F) is 110 litres (36% interpatient variation). Residual variability in blood concentrations is 31%. The elimination half-life is 28 ± 7 hours.

Special populations
Hepatic impairment
Relative to the AUC of everolimus in subjects with normal hepatic function, the average AUC in 6 patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) was 1.6-fold higher; in two independently studied groups of 8 and 9 patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), the average AUC was 2.1-fold and 3.3-fold higher, respectively; and in 6 patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), the average AUC was 3.6-fold higher. Mean half-lives were 52, 59 and 78 hours in mild, moderate and severe hepatic impairment. The prolonged half-lives delay the time to reach steady-state everolimus blood concentrations.

Renal impairment
Post-transplant renal impairment (C_{Cr} range 11-107 ml/min) did not affect the pharmacokinetics of everolimus.

Paediatric population
Fourteen paediatric *de novo* renal transplant patients (2 to 16 years) received Certican dispersible tablets at a starting dose of 0.8 mg/m^2 (maximum 1.5 mg) twice daily with ciclosporin for microemulsion. Their doses were subsequently individualised based on therapeutic drug monitoring to maintain everolimus pre-dose trough concentrations ≥3 ng/ml. At steady state, the everolimus trough level was 6.2 ± 2.4 ng/ml, C_{max} was 18.2 ± 5.5 ng/ml, and AUC was 118 ± 28 ng.h/ml, which are comparable to adults receiving Certican targeted to similar pre-dose trough concentrations. The steady-state CL/F was 7.1 ± 1.7 l/h/m^2 and the elimination half-life was 30 ± 11 h in paediatric patients.

Elderly patients
A limited reduction in everolimus oral clearance by 0.33% per year was estimated in adults (age range studied was 16-70 years). No dose adjustment is considered necessary.

Ethnicity
Based on a population pharmacokinetic analysis, oral clearance (CL/F) is, on average, 20% higher in black transplant patients. See section 4.2.

Exposure-response relationships
The average everolimus trough concentration over the first 6 months post-transplant was related to the

incidence of biopsy-confirmed acute rejection and of thrombocytopenia in renal and cardiac transplant patients (see Table 21). In hepatic transplant patients, the relationship between average everolimus trough concentrations and the incidence of biopsy-proven acute rejection is less well defined. No correlation between higher everolimus exposure and adverse events such as thrombocytopenia has been observed (see Table21).

Table 21 Exposure-response relationships for everolimus in transplant patients

Renal transplantation:					
Trough concentration (ng/ml)	≤3.4	3.5 - 4.5	4.6 - 5.7	5.8 - 7.7	7.8 - 15.0
Freedom from rejection	68%	81%	86%	81%	91%
Thrombocytopenia (<100 x 10^9/l)	10%	9%	7%	14%	17%
Cardiac transplantation:					
Trough concentration (ng/ml)	≤3.5	3.6 - 5.3	5.4 - 7.3	7.4 - 10.2	10.3 - 21.8
Freedom from rejection	65%	69%	80%	85%	85%
Thrombocytopenia (<75 x 10^9/l)	5%	5%	6%	8%	9%
Hepatic transplantation:					
Trough concentration (ng/ml)	≤3	3-8			≥8
Freedom from treated BPAR	88%	98%			92%
Thrombocytopenia (≤75 x 10^9/l)	35%	13%			18%

5.3 Preclinical safety data

The preclinical safety profile of everolimus was assessed in mice, rats, minipigs, monkeys and rabbits. The major target organs were male and female reproductive systems (testicular tubular degeneration, reduced sperm content in epididymides and uterine atrophy) in several species, and, in rats only, lungs (increased alveolar macrophages) and eyes (lenticular anterior suture line opacities). Minor kidney changes were seen in the rat (exacerbation of age-related lipofuscin in tubular epithelium) and the mouse (exacerbation of background lesions). There was no indication of kidney toxicity in monkeys or minipigs.

Spontaneously occurring background diseases (chronic myocarditis in the rat, Coxsackie virus infection in plasma and heart in monkeys, coccidial infestation of GI tract in minipigs, skin lesions in mice and monkeys) appeared to be exacerbated by treatment with everolimus. These findings were generally observed at systemic exposure concentrations within the range of therapeutic exposure or above, with the exception of findings in rats, which occurred below therapeutic exposure due to high tissue distribution.

Ciclosporin in combination with everolimus caused higher systemic exposure to everolimus and increased toxicity. There were no new target organs in the rat. Monkeys showed haemorrhage and arteritis in several organs.

In a male fertility study in rats, testicular morphology was affected at 0.5 mg/kg and above, and sperm motility, sperm count and plasma testosterone levels were diminished at 5 mg/kg, which is within the range of therapeutic exposure and caused a decrease in male fertility. There was evidence of reversibility. Female fertility was not affected, but everolimus crossed the placenta and was toxic to the conceptus. In rats, everolimus caused embryo/foetotoxicity at systemic exposure below the therapeutic exposure, which was manifested as mortality and reduced foetal weight. The incidence of skeletal variations and malformations at 0.3 and 0.9 mg/kg (e.g. sternal cleft) was increased. In rabbits, embryotoxicity was evident by an increase in late resorptions.

Genotoxicity studies covering relevant genotoxicity endpoints showed no evidence of clastogenic or mutagenic activity. Administration of everolimus for up to 2 years did not indicate any oncogenic

potential in mice and rats up to the highest doses, corresponding respectively to 8.6 and 0.3 times the estimated clinical exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Butylated hydroxytoluene (E321)
Magnesium stearate (E470 B)
Lactose monohydrate
Hypromellose Type 2910
Crospovidone Type A
Lactose anhydrous

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/polyamide/aluminium/PVC blister.
Packs containing 50/60/100/250 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

PL 00101/0962

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 November 2014
Date of latest renewal: 02 September 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

09 December 2016

LEGAL CATEGORY:

POM

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Certican® 0.75 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 0.75 mg everolimus.

Excipient(s) with known effect:
Each tablet contains 7 mg lactose monohydrate and 112 mg Anhydrous lactose.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet
Tablets are white to yellowish, marbled, round, flat with a bevelled edge.
0.75 mg (diameter of 8.5 mm): engraved with "CL" on one side and "NVR" on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kidney and heart transplantation
Certican is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients at low to moderate immunological risk receiving an allogeneic renal or cardiac transplant. In kidney and heart transplantation, Certican should be used in combination with ciclosporin for microemulsion and corticosteroids.

Liver transplantation
Certican is indicated for the prophylaxis of organ rejection in adult patients receiving a hepatic transplant. In liver transplantation, Certican should be used in combination with tacrolimus and corticosteroids.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Certican should only be initiated and maintained by physicians who are experienced in immunosuppressive therapy following organ transplantation and who have access to everolimus whole blood concentration monitoring.

Posology
Adults
An initial dose regimen of 0.75 mg twice daily in co-administration with ciclosporin is recommended for the general kidney and heart transplant population, administered as soon as possible after transplantation.

The dose of 1.0 mg twice daily in co-administration with tacrolimus is recommended for the hepatic transplant population with the initial dose approximately 4 weeks after transplantation.

Patients receiving Certican may require dose adjustments based on blood concentrations achieved, tolerability, individual response, change in co-medications and the clinical situation. Dose adjustments can be made at 4-5 day intervals (see *Therapeutic drug monitoring*).

Special population

Black patients

The incidence of biopsy-proven acute rejection episodes was significantly higher in black renal transplant patients compared with non-black patients. There is limited information indicating that black patients may require a higher Certican dose to achieve similar efficacy to non-black patients (see section 5.2). Currently, the efficacy and safety data are too limited to allow specific recommendations for use of everolimus in black patients.

Paediatric population

There is insufficient data in children and adolescents to recommend the use of Certican in renal transplantation (see section 5.1 and 5.2) and no recommendation on a posology can be made. In hepatic transplant paediatric patients, Certican should not be used (see section 5.1).

Elderly patients (≥65 years)

Clinical experience in patients >65 years of age is limited. Although data are limited, there are no apparent differences in the pharmacokinetics of everolimus in patients ≥65-70 years of age (see section 5.2).

Patients with renal impairment

No dosage adjustment is required (see section 5.2).

Patients with impaired hepatic function

Everolimus whole blood trough concentrations should be closely monitored in patients with impaired hepatic function. The dose should be reduced to approximately two thirds of the normal dose for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), to approximately one half of the normal dose for patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh Class B), and to approximately one third of the normal dose for patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C). Further dose titration should be based on therapeutic drug monitoring (see section 5.2). Reduced doses rounded to the nearest tablet strength are tabulated below:

Table 1 Certican dose reduction in patients with hepatic impairment

	Normal hepatic function	**Mild hepatic impairment (Child-Pugh A)**	**Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B)**	**Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)**
Renal and cardiac transplantation	0.75 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*	0.25 mg *b.i.d.*
Hepatic transplantation	1 mg *b.i.d.*	0.75 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*	0.5 mg *b.i.d.*

Therapeutic drug monitoring

The use of drug assays with adequate performance characteristics when targeting low concentrations of ciclosporin or tacrolimus is recommended.

Certican has a narrow therapeutic index which may require adjustments in dosing to maintain therapeutic response. Routine everolimus whole blood therapeutic drug concentration monitoring is recommended. Based on exposure-efficacy and exposure-safety analysis, patients achieving everolimus whole blood trough concentrations ≥3.0 ng/ml have been found to have a lower incidence of biopsy-proven acute rejection in renal, cardiac and hepatic transplantation compared with patients whose trough concentrations are below 3.0 ng/ml. The recommended upper limit of the therapeutic range is 8 ng/ml. Exposure above 12 ng/ml has not been studied. These recommended ranges for everolimus are based on chromatographic methods.

It is especially important to monitor everolimus blood concentrations in patients with hepatic impairment during concomitant administration of strong CYP3A4 inducers and inhibitors, when switching formulation, and/or if ciclosporin dosing is markedly reduced (see section 4.5). Everolimus concentrations might be slightly lower following dispersible tablet administration.

Ideally, dose adjustments of Certican should be based on trough concentrations obtained >4-5 days after the previous dosing change. There is an interaction between ciclosporin and everolimus, and everolimus concentrations may therefore decrease if ciclosporin exposure is markedly reduced (i.e. trough concentration <50 ng/ml).

Patients with hepatic impairment should preferably have trough concentrations in the upper part of the 3-8 ng/ml exposure range.

After starting treatment or after a dose adjustment, monitoring should be performed every 4 to 5 days until 2 consecutive trough concentrations show stable everolimus concentrations, as the prolonged half-lives in hepatically impaired patients delay the time to reach steady state (see sections 4.4 and 5.2). Dose adjustments should be based on stable everolimus trough concentrations.

Ciclosporin dose recommendation in renal transplantation
Certican should not be used long-term together with full doses of ciclosporin. Reduced exposure to ciclosporin in Certican-treated renal transplant patients improves renal function. Based on experience gained from study A2309, ciclosporin exposure reduction should be started immediately after transplantation with the following recommended whole blood trough concentration windows:

Table 2 Renal transplantation: recommended target ciclosporin blood trough concentration windows

Target ciclosporin C_0 (ng/ml)	**Month 1**	**Months 2-3**	**Months 4-5**	**Months 6-12**
Certican groups	100-200	75-150	50-100	25-50

(Measured C_0 and C2 concentrations are shown in section 5.1).

Prior to dose reduction of ciclosporin it should be ascertained that steady-state everolimus whole blood trough concentrations are equal to or above 3 ng/ml.

There are limited data regarding dosing Certican with ciclosporin trough concentrations below 50 ng/ml, or C2 concentrations below 350 ng/ml, in the maintenance phase. If the patient cannot tolerate reduction of ciclosporin exposure, the continued use of Certican should be reconsidered.

Ciclosporin dose recommendation in cardiac transplantation
Cardiac transplant patients in the maintenance phase should have their ciclosporin dose reduced as tolerated in order to improve kidney function. If impairment of renal function is progressive or if the calculated creatinine clearance is <60 ml/min, the treatment regimen should be adjusted. In cardiac transplant patients, the ciclosporin dose may be based on ciclosporin blood trough concentrations. See section 5.1 for experience with reduced ciclosporin blood concentrations.

In cardiac transplantation, there are limited data regarding dosing Certican with ciclosporin trough concentrations of 50-100 ng/ml after 12 months.

Prior to dose reduction of ciclosporin it should be ascertained that steady-state everolimus whole blood trough concentrations are equal to or above 3 ng/ml.

Tacrolimus dose recommendation in hepatic transplantation
Hepatic transplant patients should have their tacrolimus exposure reduced to minimise calcineurin-related renal toxicity. The tacrolimus dose should be reduced starting approximately 3 weeks after initiating co-administration with Certican, based on targeted tacrolimus blood trough concentrations (C_0) of 3-5 ng/ml. In a controlled clinical trial, complete withdrawal of tacrolimus has been associated

with an increased risk of acute rejections.

Certican has not been evaluated with full-dose tacrolimus in controlled clinical trials.

Method of administration
Certican is for oral use only.

The daily dose of Certican should always be given orally in two divided doses consistently either with or without food (see section 5.2) and at the same time as ciclosporin for microemulsion or tacrolimus (see *Therapeutic drug monitoring*).

Certican tablets should be swallowed whole with a glass of water and not crushed before use. For patients unable to swallow whole tablets, Certican dispersible tablets are also available (see Certican dispersible tablets Summary of Product Characteristics).

4.3 Contraindications

Certican is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to everolimus, sirolimus, or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Management of immunosuppression
In clinical trials, Certican has been administered concurrently with ciclosporin for microemulsion, basiliximab, or with tacrolimus, and corticosteroids. Certican in combination with immunosuppressive agents other than these has not been adequately investigated.

Certican has not been adequately studied in patients at high immunological risk.

Combination with thymoglobulin induction
Strict caution is advised with the use of thymoglobulin (rabbit anti-thymocyte globulin) induction and the Certican/ciclosporin/steroid regimen. In a clinical study in heart transplant recipients (Study A2310, see section 5.1), an increased incidence of serious infections including fatal infections was observed within the first three months after transplantation in the subgroup of patients who had received induction with rabbit anti-thymocyte globulin**.**

Serious and opportunistic infections
Patients treated with immunosuppressants, including Certican, are at increased risk for opportunistic infections (bacterial, fungal, viral and protozoal). Among these conditions are BK virus-associated nephropathy and JC virus-associated progressive multiple leukoencephalopathy (PML). These infections are often related to a high total immunosuppressive burden and may lead to serious or fatal conditions that physicians should consider in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with deteriorating renal function or neurological symptoms. Fatal infections and sepsis have been reported in patients treated with Certican (see section 4.8).

In clinical trials with Certican, antimicrobial prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci (carinii)* pneumonia and Cytomegalovirus (CMV) was recommended following transplantation, particularly for patients at increased risk for opportunistic infections.

Liver function impairment
Close monitoring of everolimus whole blood trough concentrations (C_0) and everolimus dose adjustment is recommended in patients with impaired hepatic function (see section 4.2).

Because of longer everolimus half-lives in patients with hepatic impairment (see section 5.2), everolimus therapeutic monitoring after starting treatment or after a dose adjustment should be performed until stable concentrations are reached.

Interaction with oral CYP3A4 substrates
Caution should be exercised when Certican is taken in combination with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index due to the potential for drug interactions. If Certican is taken with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. pimozide, terfenadine, astemizole, cisapride, quinidine or ergot alkaloid derivatives), the patient should be monitored for undesirable effects described in the product information of the orally administered CYP3A4 substrate (see section 4.5).

Interaction with strong inhibitors or inducers of CYP3A4
Co-administration with strong CYP3A4-inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) and inducers (e.g. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin) is not recommended unless the benefit outweighs the risk. It is recommended that everolimus whole blood trough concentrations be monitored whenever inducers or inhibitors of CYP3A4 are concurrently administered and after their discontinuation (see section 4.5).

Lymphomas and other malignancies
Patients receiving a regimen of immunosuppressive medicinal products, including Certican, are at increased risk of developing lymphomas or other malignancies, particularly of the skin (see section 4.8). The absolute risk seems related to the duration and intensity of immunosuppression rather than to the use of a specific medicinal product. Patients should be monitored regularly for skin neoplasms and advised to minimise exposure to UV light and sunlight, and to use appropriate sunscreen.

Hyperlipidaemia
The use of Certican with ciclosporin for microemulsion or tacrolimus in transplant patients has been associated with increased serum cholesterol and triglycerides that may require treatment. Patients receiving Certican should be monitored for hyperlipidaemia and, if necessary, treated with lipid-lowering medicinal products and have appropriate dietary adjustments made (see section 4.5). The risk/benefit should be considered in patients with established hyperlipidaemia before initiating an immunosuppressive regimen including Certican. Similarly, the risk/benefit of continued Certican therapy should be re-evaluated in patients with severe refractory hyperlipidaemia. Patients administered a HMG-CoA reductase inhibitor and/or fibrate should be monitored for the possible development of rhabdomyolysis and other adverse effects as described in the Summary of Product Characteristics for the medicinal product(s) concerned (see section 4.5).

Angioedema
Certican has been associated with the development of angioedema. In the majority of cases reported, patients were receiving ACE inhibitors as co-medication.

Everolimus and calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction
In renal and cardiac transplantation, Certican with full-dose ciclosporin increases the risk of renal dysfunction. Reduced doses of ciclosporin are required for use in combination with Certican in order to avoid renal dysfunction. Appropriate adjustment of the immunosuppressive regimen, in particular reduction of the ciclosporin dose, should be considered in patients with elevated serum creatinine levels.

In a liver transplant study, Certican with reduced tacrolimus exposure has not been found to worsen renal function in comparison to standard exposure tacrolimus without Certican. Regular monitoring of renal function is recommended in all patients. Caution should be exercised when co-administering other medicinal products that are known to have a negative effect on renal function.

Proteinuria
The use of Certican with calcineurin inhibitors in transplant recipients has been associated with increased proteinuria. The risk increases with higher everolimus blood concentrations. In renal transplant patients with mild proteinuria while on maintenance immunosuppressive therapy including a calcineurin inhibitor (CNI), there have been reports of worsening proteinuria when the CNI is replaced by Certican. Reversibility has been observed with interruption of Certican and reintroduction of the CNI. The safety and efficacy of switching from a CNI to Certican in such patients have not been

established. Patients receiving Certican should be monitored for proteinuria.

Renal graft thrombosis
An increased risk of kidney arterial and venous thrombosis, resulting in graft loss, has been reported, mostly within the first 30 days post-transplantation.

Wound-healing complications
Certican, like other mTOR inhibitors, can impair healing, increasing the occurrence of post-transplant complications such as wound dehiscence, fluid accumulation and wound infection, which may require further surgical attention. Lymphocele is the most frequently reported such event in renal transplant recipients and tends to be more frequent in patients with a higher body mass index. The frequency of pericardial and pleural effusion is increased in cardiac transplant recipients and the frequency of incisional hernias is increased in liver transplant recipients.

Thrombotic microangiopathy/Thrombotic thrombocytopenic purpura/Haemolytic uraemic syndrome
The concomitant administration of Certican with a calcineurin inhibitor (CNI) may increase the risk of CNI-induced haemolytic uraemic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura/thrombotic microangiopathy.

Vaccinations
Immunosuppressants may affect the response to vaccination. During treatment with immunosuppressants, including everolimus, vaccination may be less effective. The use of live vaccines should be avoided.

Interstitial lung disease/non-infectious pneumonitis
A diagnosis of interstitial lung disease (ILD) should be considered in patients presenting with symptoms consistent with infectious pneumonia but not responding to antibiotic therapy and in whom infectious, neoplastic and other non-drug causes have been ruled out through appropriate investigations. Cases of ILD have been reported with Certican, which generally resolve on drug interruption with or without glucocorticoid therapy. However, fatal cases have also occurred (see section 4.8).

New onset diabetes mellitus
Certican has been shown to increase the risk of new onset diabetes mellitus after transplantation. Blood glucose concentrations should be monitored closely in patients treated with Certican.

Male infertility
There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors. As preclinical toxicology studies have shown that everolimus can reduce spermatogenesis, male infertility must be considered a potential risk of prolonged Certican therapy.

Risk of intolerance of excipients
Certican tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, severe lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Everolimus is mainly metabolised by CYP3A4 in the liver and to some extent in the intestinal wall and is a substrate for the multidrug efflux pump, P-glycoprotein (PgP). Therefore, absorption and subsequent elimination of systemically absorbed everolimus may be influenced by medicinal products that affect CYP3A4 and/or P-glycoprotein. Concurrent treatment with strong 3A4 inhibitors and inducers is not recommended. Inhibitors of P-glycoprotein may decrease the efflux of everolimus from intestinal cells and increase everolimus blood concentrations. *In vitro*, everolimus was a competitive inhibitor of CYP3A4 and a mixed inhibitor of CYP2D6. All *in vivo* interaction studies were conducted without concomitant ciclosporin.

Table 3 Effects of other active substances on everolimus

Active substance by interaction	**Interaction – Change in Everolimus AUC/C_{max} Geometric mean ratio (observed range)**	**Recommendations concerning co-administration**
***Strong* CYP3A4/PgP inhibitors**		
Ketoconazole	AUC ↑15.3-fold (range 11.2-22.5) C_{max} ↑4.1-fold (range 2.6-7.0)	Co-administration with strong CYP3A4/PgP-inhibitors is not recommended unless the benefit outweighs the risk.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Not studied. Large increase in everolimus concentration is expected.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
***Moderate* CYP3A4/PgP inhibitors**		
Erythromycin	AUC ↑4.4-fold (range 2.0-12.6) C_{max} ↑2.0-fold (range 0.9-3.5)	Everolimus whole blood trough concentrations should be monitored whenever inhibitors of CYP3A4/PgP are concurrently administered and after their discontinuation. Use caution when co-administration of moderate CYP3A4 inhibitors or PgP inhibitors cannot be avoided.
Imatinib	AUC ↑3.7-fold C_{max} ↑2.2-fold	
Verapamil	AUC ↑3.5-fold (range 2.2-6.3) C_{max} ↑2.3-fold (range1.3-3.8)	
Ciclosporin oral	AUC ↑2.7-fold (range 1.5-4.7) C_{max} ↑1.8-fold (range 1.3-2.6)	
Fluconazole	Not studied. Increased exposure expected.	
Diltiazem, nicardipine		
Dronedarone	Not studied. Increased exposure expected.	
Amprenavir, fosamprenavir	Not studied. Increased exposure expected.	
Grapefruit juice or other food affecting CYP3A4/PgP	Not studied. Increased exposure expected (the effect varies widely).	Combination should be avoided.

Strong and moderate CYP3A4 inducers		
Rifampicin	AUC ↓63% (range 0-80%) C_{max} ↓58% (range 10-70%)	Co-administration with strong CYP3A4-inducers is not recommended unless the benefit outweighs the risk.
Rifabutin	Not studied. Decreased exposure expected.	
Carbamazepine	Not studied. Decreased exposure expected.	
Phenytoin	Not studied. Decreased exposure expected.	
Phenobarbital	Not studied. Decreased exposure expected.	Everolimus whole blood trough concentrations should be monitored whenever inducers of CYP3A4 are concurrently administered and after their discontinuation.
Efavirenz, nevirapine	Not studied. Decreased exposure expected.	
St John's Wort (*Hypericum perforatum*)	Not studied. Large decrease in exposure expected.	Preparations containing St John's Wort should not be used during treatment with everolimus

Agents whose plasma concentrations may be altered by everolimus:

Octreotide
Co-administration of everolimus (10 mg daily) with depot octreotide increased octreotide C_{min} with a geometric mean ratio (everolimus/placebo) of 1.47-fold.

Ciclosporin
Certican had a minor clinical influence on ciclosporin pharmacokinetics in renal and heart transplant patients receiving ciclosporin for microemulsion.

Atorvastatin (CYP3A4substrate) and pravastatin (PgPsubstrate)
Single-dose administration of Certican with either atorvastatin or pravastatin to healthy subjects did not influence the pharmacokinetics of atorvastatin, pravastatin and everolimus, as well as total HMG-CoA reductase bioreactivity in plasma to a clinically relevant extent. However, these results cannot be extrapolated to other HMG-CoA reductase inhibitors. Patients should be monitored for the development of rhabdomyolysis and other adverse events as described in the Summary of Product Characteristics of HMG-CoA reductase inhibitors.

Oral CYP3A4A substrates
Based on in vitro results, the systemic concentrations obtained after oral daily doses of 10 mg make inhibition of PgP, CYP3A4 and CYP2D6 unlikely. However, inhibition of CYP3A4 and PgP in the gut cannot be excluded. An interaction study in healthy subjects demonstrated that co-administration of an oral dose of midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate probe, with everolimus resulted in a 25% increase in midazolam C_{max} and a 30% increase in midazolam AUC. The effect is likely to be due to inhibition of intestinal CYP3A4 by everolimus. Hence, everolimus may affect the bioavailability of orally co-administered CYP3A4 substrates. However, a clinically relevant effect on the exposure of systemically administered CYP3A4 substrates is not expected. If everolimus is taken with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. pimozide, terfenadine, astemizole, cisapride, quinidine or ergot alkaloid derivatives), the patient should be monitored for undesirable effects described in the product information of the orally administered CYP3A4 substrate.

Vaccinations
Immunosuppressants may affect the response to vaccination and vaccination during treatment with Certican may be less effective. The use of live vaccines should be avoided.

Paediatric population
Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no adequate data from the use of Certican in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity effects including embryo/foetotoxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Certican should not be given to pregnant women unless the potential benefit outweighs the potential risk for the foetus. Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception methods while they are receiving Certican and up to 8 weeks after treatment has been stopped.

Breast-feeding
It is not known whether everolimus is excreted in human milk. In animal studies, everolimus and/or its metabolites were readily transferred into the milk of lactating rats. Therefore, women who are taking Certican should not breast feed.

Fertility
There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors (see section 4.4, 4.8, and 5.3). The potential for everolimus to cause infertility in male and female patients is unknown, however, male infertility and secondary amenorrhoea have been observed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

a) Summary of the safety profile
The frequencies of adverse reactions listed below are derived from analysis of the 12-month incidences of events reported in multicentre, randomised, controlled trials investigating Certican in combination with calcineurin inhibitors (CNI) and corticosteroids in adult transplant recipients. All but two of the trials (in renal transplantation) included non-Certican, CNI-based standard-therapy arms. Certican combined with ciclosporin was studied in five trials in renal transplant recipients totalling 2,497 patients (including two studies without a non-Certican control group), and three trials in heart transplant recipients totalling 1,531 patients (ITT populations, see section 5.1).

Certican combined with tacrolimus was studied in one trial, which included 719 liver transplant recipients (ITT population, see section 5.1).

The most common events are: infections, anaemia, hyperlipidaemia, new onset of diabetes mellitus, insomnia, headache, hypertension, cough, constipation, nausea, peripheral oedema, impaired healing (including pleural and pericardial effusion).

The occurrence of the adverse events may depend on the immunosuppressive regimen (i.e. degree and duration). In the studies combining Certican with ciclosporin, elevated serum creatinine was observed more frequently in patients administered Certican in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in control patients. The overall incidence of adverse events was lower with reduced-dose ciclosporin for microemulsion (see section 5.1).

The safety profile of Certican administered with reduced-dose ciclosporin was similar to that described in the 3 pivotal studies in which full-dose ciclosporin was administered, except that

elevation of serum creatinine was less frequent, and mean and median serum creatinine values were lower, than in the Phase III studies.

b) Tabulated summary of adverse reactions

Table 4 contains adverse drug reactions possibly or probably related to Certican seen in Phase III clinical trials. Unless noted otherwise, these disorders have been identified by an increased incidence in the Phase III studies comparing Certican-treated patients with patients on a non-Certican, standard-therapy regimen, or the same incidence in case the event is a known ADR of the comparator MPA in renal and heart transplant studies (see section 5.1). Except where noted otherwise, the adverse reaction profile is relatively consistent across all transplant indications. It is compiled according to MedDRA standard organ classes.

Adverse reactions are listed according to their frequencies, which are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000).

Table 4 Adverse drug reactions possibly or probably related to Certican

Body system	**Incidence**	**Adverse reaction**
Infections and infestations	Very common	Infections (viral, bacterial, fungal), upper respiratory tract infection, lower respiratory tract and lung infections (including pneumonia)[1], urinary tract infections[2]
	Common	Sepsis, wound infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified	Common	Malignant or unspecified tumours, malignant and unspecified skin neoplasms
	Uncommon	Lymphomas/post-transplant lymphoproliferative disorders (PTDL)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Leukopaenia, anaemia/erythropenia, thrombocytopenia[1]
	Common	Pancytopenia, thrombotic microangiopathies (including thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome)
Endocrine disorders	Uncommon	Hypogonadism male (testosterone decreased, FSH and LH increased)
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperlipidaemia (cholesterol and triglycerides), new onset diabetes mellitus, hypokalaemia
Psychiatric disorders	Very common	Insomnia, anxiety
Nervous system disorders	Very common	Headache
Cardiac disorders	Very common	Pericardial effusion[3]

	Common	Tachycardia
Vascular disorders	Very common	Hypertension, venous thromboembolic events
	Common	Lymphocoele[4], epistaxis, renal graft thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Pleural effusion[1], cough[1], dyspnoea[1]
	Uncommon	Interstitial lung disease[5]
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain, diarrhoea ,nausea, vomiting
	Common	Pancreatitis, stomatitis/mouth ulceration, oropharyngeal pain
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Non infectious hepatitis, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Angiooedema[6], acne, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia, arthralgia
Renal and urinary disorders	Common	Proteinuria[2], renal tubular necrosis[7]
Reproductive system and breast disorders	Common	Erectile dysfunction, menstrual disorder (including amenorrhoea and menorrhagia)
	Uncommon	Ovarian cyst
General disorders and administration site conditions	Very common	Peripheral oedema, pain, healing impaired, pyrexia
	Common	Incisional hernia
Investigations	Common	Hepatic enzyme abnormal[8]

[1]common in renal and liver transplantation

[2]common in cardiac and liver transplantation

[3]in cardiac transplantation

[4]in renal and cardiac transplantation[5]the SMQ-based search for ILD showed the frequency of ILD in the clinical trials. This broad search also included cases caused by related events, e.g. by infections. The frequency category given here is derived from the medical review of the known cases.

[6]predominantly in patients receiving concomitant ACE inhibitors

[7]in renal transplantation

[8]γ-GT, AST, ALT elevated

c) Description of selected adverse reactions

As preclinical toxicology studies have shown that everolimus can reduce spermatogenesis, male

infertility must be considered a potential risk of prolonged Certican therapy. There are literature reports of reversible azoospermia and oligospermia in patients treated with mTOR inhibitors.

In controlled clinical trials in which a total of 3,256 patients receiving Certican in combination with other immunosuppressants were monitored for at least 1 year, a total of 3.1% developed malignancies, with 1.0% developing skin malignancies and 0.60% developing lymphomas or lymphoproliferative disorders.

Cases of interstitial lung disease, implying lung intraparenchymal inflammation (pneumonitis) and/or fibrosis of non-infectious aetiology, some fatal, have occurred in patients receiving rapamycin and derivatives, including Certican. Mostly, the condition resolves after discontinuation of Certican and/or addition of glucocorticoids. However, fatal cases have also occurred.

d) Adverse drug reactions from post-marketing spontaneous reports
The following adverse drug reactions have been derived from post-marketing experience with Certican via spontaneous case reports and literature cases. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency, which is therefore categorised as not known. Adverse drug reactions are listed according to system organ classes in MedDRA. Within each system organ class, ADRs are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5 Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature (frequency not known)

Body system	**Incidence**	**Adverse reaction**
Vascular disorders	Not known	Leukocytoclastic vasculitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Not known	Pulmonary alveolar proteinosis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Not known	Erythroderma

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

In animal studies, everolimus showed low acute toxic potential. No lethality or severe toxicity was observed after single oral doses of 2000 mg/kg (limit test) in either mice or rats.

Reported experience with overdose in humans is very limited; there is a single case of accidental ingestion of 1.5 mg everolimus in a 2-year-old child where no adverse events were observed. Single doses up to 25 mg have been administered to transplant patients with acceptable acute tolerability.

General supportive measures should be initiated in all cases of overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective immunosuppressive agents. ATC code: LO4AA18.

Mechanism of action
Everolimus, a proliferation signal inhibitor, prevents allograft rejection in rodent and non-human primate models of allotransplantation. It exerts its immunosuppressive effect by inhibiting the

proliferation, and thus clonal expansion, of antigen-activated T cells, which is driven by T cell-specific interleukins, e.g. interleukin-2 and interleukin-15. Everolimus inhibits an intracellular signalling pathway, which is triggered upon binding of these T cell growth factors to their respective receptors, and which normally leads to cell proliferation. The blockage of this signal by everolimus leads to an arrest of the cells at the G_1 stage of the cell cycle.

At the molecular level, everolimus forms a complex with the cytoplasmic protein FKBP-12. In the presence of everolimus, the growth factor-stimulated phosphorylation of the p70 S6 kinase is inhibited. Since p70 S6 kinase phosphorylation is under the control of FRAP (also called mTOR), this finding suggests that the everolimus-FKBP-12 complex binds to and thus interferes with the function of FRAP. FRAP is a key regulatory protein that governs cell metabolism, growth and proliferation; disabling FRAP function thus explains the cell cycle arrest caused by everolimus.

Everolimus thus has a different mode of action to ciclosporin. In preclinical models of allotransplantation, the combination of everolimus and ciclosporin was more effective than either compound alone.

The effect of everolimus is not restricted to T cells. It inhibits growth factor-stimulated proliferation of hematopoietic as well as non-hematopoietic cells in general, such as vascular smooth muscle cells. Growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation, triggered by injury to endothelial cells and leading to neointima formation, plays a key role in the pathogenesis of chronic rejection. Preclinical studies with everolimus have shown inhibition of neointima formation in a rat aorta allotransplantation model.

Clinical efficacy and safety

Renal transplantation

Certican in fixed doses of 1.5 mg/day and 3 mg/day, in combination with standard doses of ciclosporin for microemulsion and corticosteroids, was investigated in two Phase III *de novo* adult renal transplant trials (B201 and B251). Mycophenolate mofetil (MMF) 1 g *b.i.d* was used as comparator. The co-primary composite endpoints were efficacy failure (biopsy-proven acute rejection, graft loss, death or loss to follow-up) at 6 months, and graft loss, death or loss to follow-up at 12 months. Certican was, overall, non-inferior to MMF in these trials. The incidence of biopsy-proven acute rejection at 6 months in the B201 study was 21.6%, 18.2%, and 23.5% for the Certican 1.5 mg/day, Certican 3 mg/day and MMF groups, respectively. In study B251, the incidences were 17.1%, 20.1%, and 23.5% for the Certican 1.5 mg/day, Certican 3 mg/day and MMF groups, respectively.

Reduced allograft function with elevated serum creatinine was observed more frequently among subjects using Certican in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in MMF patients. This effect suggests that Certican increases ciclosporin nephrotoxicity. Drug concentration-pharmacodynamic analysis showed that renal function was not impaired with reduced exposure to ciclosporin, while conserving efficacy for as long as the blood trough everolimus concentration was maintained above 3 ng/ml. This concept was subsequently confirmed in two further Phase III studies (A2306 and A2307, including 237 and 256 patients, respectively), which evaluated the efficacy and safety of Certican 1.5 mg and 3 mg per day (initial dosing; subsequent dosing based on target trough concentration ≥3 ng/ml) in combination with reduced exposure to ciclosporin. In both studies, renal function was preserved without compromising efficacy. In these studies, however, there was no non-Certican comparative arm. A Phase III, multicentre, randomised, open-label, controlled trial (A2309) has been completed in which 833 *de novo* renal transplant recipients were randomised to one of two Certican regimens, differing by dosage, and combined with reduced-dose ciclosporin or a standard regimen of sodium mycophenolate (MPA) + ciclosporin, and treated for 12 months. All patients received induction therapy with basiliximab pre-transplant, and on Day 4 post-transplant. Steroids were given as required post-transplant.

Starting dosages in the two Certican groups were 1.5 mg/d and 3 mg, given *b.i.d.*, subsequently modified from Day 5 onwards to maintain target blood trough everolimus concentrations of 3-8 ng/ml and 6-12 ng/ml, respectively. Sodium mycophenolate dosage was 1.44 g/d. Ciclosporin dosages were adapted to maintain target blood trough concentration windows as shown in Table6. The actual

measured values for blood concentrations of everolimus and ciclosporin (C_0 and C2) are shown in Table7.

Although the higher-dosage Certican regimen was as effective as the lower-dosage regimen, the overall safety was poorer, and so the higher-dosage regimen is not recommended.

The lower-dosage regimen for Certican is recommended (see section 4.2).

Table 6 Study A2309: Target ciclosporin blood trough concentration windows

Target ciclosporin C_0 (ng/ml)	**Mo 1**	**Mo 2-3**	**Mo 4-5**	**Mo 6-12**
Certican groups	100-200	75-150	50-100	25-50
MPA group	200-300	100-250	100-250	100-250

Table 7 Study A2309: Measured trough blood concentrations of ciclosporin and everolimus

Trough concentrations (ng/ml)	**Certican groups** (low-dose ciclosporin)				**MPA** (standard ciclosporin)	
	Certican 1.5 mg		**Certican 3.0 mg**		**Myfortic 1.44 g**	
Ciclosporin	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*	*C_o*	*C2*
Day 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Month 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Month 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Month 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Month 9	55± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Month 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587± 241
Everolimus	(Target C_o 3-8)		(Target C_o 6-12)		-	
Day 7	4.5 ± 2.3		8.3 ± 4.8		-	
Month 1	5.3 ± 2.2		8.6 ± 3.9		-	
Month 3	6.0 ± 2.7		8.8 ± 3.6		-	
Month 6	5.3 ± 1.9		8.0 ± 3.1		-	
Month 9	5.3 ± 1.9		7.7 ± 2.6		-	
Month 12	5.3 ± 2.3		7.9 ± 3.5		-	

Numbers are mean ± SD of measured values with C_0 = trough concentration, C2 = value 2 hours post-dose.

The primary efficacy endpoint was a composite failure variable (biopsy-proven acute rejection, graft loss, death or loss to follow-up). The outcome is shown in Table 8.

Table 8 Study A2309: Composite and individual efficacy endpoints at 6 and 12 months (incidence in ITT population)

	Certican 1.5 mg N=277 % (n)		Certican 3.0 mg N=279 % (n)		MPA 1.44 g N=277 % (n)	
	6 mo	**12 mo**	**6 mo**	**12 mo**	**6 mo**	**12 mo**
Composite endpoint (1^0 criterion)	**19.1** (53)	**25.3** (70)	**16.8** (47)	**21.5** (60)	**18.8** (52)	**24.2** (67)
Difference % *(Certican - MPA)*	0.4%	1.1%	-1.9%	-2.7%	-	-
95% CI	(-6.2, 6.9)	(-6.1, 8.3)	(-8.3, 4.4)	(-9.7, 4.3)	-	-
Individual endpoints (2^0 criteria)						
Treated BPAR	**10.8** (30)	**16.2** (45)	**10.0** (28)	**13.3** (37)	**13.7** (38)	**17.0** (47)
Graft loss	**4.0** (11)	**4.3** (12)	**3.9** (11)	**4.7** (13)	**2.9** (8)	**3.2** (9)
Death	**2.2** (6)	**2.5** (7)	**1.8** (5)	**3.2** (9)	**1.1** (3)	**2.2** (6)
Loss to follow-up	**3.6** (10)	**4.3** (12)	**2.5** (7)	**2.5** (7)	**1.8** (5)	**3.2** (9)
Combined endpoints (2^0 criteria)						
Graft loss / Death	**5.8** (16)	**6.5** (18)	**5.7** (16)	**7.5** (21)	**4.0** (11)	**5.4** (15)
Graft loss / Death / Loss to FU	**9.4** (26)	**10.8** (30)	**8.2** (23)	**10.0** (28)	**5.8** (16)	**8.7** (24)

mo = months, 1^0 = primary, 2^0 = secondary, CI = confidence interval, non-inferiority margin was 10%
Composite endpoint: treated biopsy-proven acute rejection (BPAR), graft loss, death, or loss to follow-up (FU)

Changes in renal function, as shown by calculated glomerular filtration rate (GFR) using the MDRD formula, are shown in Table9.

Proteinuria was assessed at scheduled visits by spot analysis of urinary protein/creatinine (see Table10). A concentration effect was shown relating proteinuria levels to everolimus trough concentrations, particularly at C_{min} values above 8 ng/ml.

Adverse events reported more frequently in the recommended (lower-dosage) Certican regimen than in the MPA control group have been included in Table4. A lower frequency of viral infections was reported for Certican-treated patients, resulting principally from lower reporting rates for CMV infection (0.7% vs. 5.95%) and BK virus infection (1.5% vs. 4.8%).

Table 9 Study A2309: Renal function (MDRD-calculated GFR) at 12 months (ITT population)

	Certican 1.5 mg N=277	Certican 3.0 mg N=279	MPA 1.44 g N=277
12-month mean GFR (ml/min/1.73 m^2)	54.6	51.3	52.2
Difference in mean (everolimus - MPA)	2.37	-0.89	-
95% CI	(-1.7, 6.4)	(-5.0, 3.2)	-

12-month GFR missing value imputation: graft loss = 0; death or loss to follow-up for renal function = LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: End of Treatment (up to Month 12)).
MDRD: modification of diet in renal disease

Table 10 Study A2309: Urinary protein to creatinine ratio

		Category of proteinuria (mg/mmol)			
	Treatment	**normal%**(n) (<3.39)	**mild%**(n) (3.39-<33.9)	**sub-nephrotic%**(n) (33.9-<339)	**nephrotic%**(n) (>339)
Month 12 (TED)	Certican 1.5 mg	**0.4** (1)	**64.2** (174)	**32.5** (88)	**3.0** (8)
	Certican 3 mg	**0.7** (2)	**59.2** (164)	**33.9** (94)	**5.8** (16)
	MPA 1.44 g	**1.8** (5)	**73.1** (198)	**20.7** (56)	**4.1** (11)

1 mg/mmol = 8.84 mg/g
TED: Treatment endpoint (Mo 12 value or last observation carried forward)

Cardiac transplantation
In the Phase III cardiac study (B253), both Certican 1.5 mg/day and 3 mg/day, in combination with standard doses of ciclosporin for microemulsion and corticosteroids, was investigated vs. azathioprine (AZA) 1-3 mg/kg/day. The primary endpoint was a composite of the incidence of acute rejection ≥ISHLT grade 3A, acute rejection associated with haemodynamic compromise, graft loss, patient death or loss to follow-up at 6, 12 and 24 months. Both doses of Certican were superior to AZA at 6, 12 and 24 months. The incidence of biopsy-proven acute rejection ≥ISHLT grade 3A at month 6 was 27.8% for the 1.5 mg/day group, 19% for the 3 mg/day group and 41.6% for the AZA group, respectively (p = 0.003 for 1.5 mg vs. control, <0.001 for 3 mg vs. control).

Based on coronary artery intravascular ultrasound data obtained from a subset of the study population, both Certican doses were statistically significantly more effective than AZA in preventing allograft vasculopathy (defined as an increase in maximum intimal thickness from baseline ≥0.5 mm in at least one matched slice of an automated pullback sequence), an important risk factor for long-term graft loss.

Elevated serum creatinine was observed more frequently among subjects using Certican in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion than in AZA patients. These results indicated that Certican increases ciclosporin-induced nephrotoxicity.

Study A2411 was a randomised, 12-month, open-label study comparing Certican in combination with reduced doses of ciclosporin microemulsion and corticosteroids to mycophenolic mofetil (MMF) and standard doses of ciclosporin microemulsion and corticosteroids in *de novo* cardiac transplant patients. Certican was initiated at 1.5 mg/day and the dose was adjusted to maintain target blood everolimus trough concentrations of 3-8 ng/ml. MMF dosage was initiated at 1500 mg *b.i.d.* Ciclosporin microemulsion doses were adjusted to the following target trough concentrations (ng/ml):

Table 11 Target ciclosporin trough concentrations by month

Target ciclosporin C_0	Mo 1	Mo 2	Mo 3-4	Mo 5-6	Mo 7-12
Certican group	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
MMF group	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Actual blood concentrations measured are shown in Table 12.

Table 12 Study A2411: Summary statistics for CsA blood concentrations* (mean ± SD)

	Certican group (N=91)	**MMF group (N=83)**
Visit	**C_0**	**C_0**
Day 4	154 ± 71 n=79	155 ± 96 n=74
Mo 1	245 ± 99 n=76	308 ± 96 n=71
Mo 3	199 ± 96 n=70	256 ± 73 n=70
Mo 6	157 ± 61 n=73	219 ± 83 n=67
Mo 9	133 ± 67 n=72	187 ± 58 n=64
Mo 12	110 ± 50 n=68	180 ± 55 n=64

*:whole blood trough concentrations (C_0)

Changes in renal function are shown in Table 13. Efficacy outcome is shown in Table 14.

Table13 Study A2411: Changes in creatinine clearance during study (patients with paired values)

		Estimated creatinine clearance (Cockcroft-Gault)* ml/mn		
		Baseline Mean (± SD)	**Value at timepoint Mean (± SD)**	**Difference between groups Mean (95% CI)**
Month 1	Certican (n=87)	73.8 (± 27.8)	68.5 (± 31.5)	-7.3 (-18.1, 3.4)
	MMF (n=78)	77.4 (± 32.6)	79.4 (± 36.0)	
Month 6	Certican (n=83)	74.4 (± 28.2)	65.4 (± 24.7)	-5.0 (-13.6, 2.9)
	MMF (n=72)	76.0 (± 31.8)	72.4 (± 26.4)	
Month 12	Certican (n=71)	74.8 (± 28.3)	68.7 (± 27.7)	-1.8 (-11.2, 7.5)
	MMF (n=71)	76.2 (± 32.1)	71.9 (± 30.0)	

* includes patients with value at both baseline and visit

Table 14 Study A2411: Efficacy event rates (incidence in ITT population)

Efficacy endpoint	**Certican n=92**	**MMF n=84**	**Difference in event rates Mean (95% CI)**
At 6 months			
Biopsy-proven acute rejection ≥ ISHLT grade 3A	18 (19.6%)	23 (27.4%)	-7.8 (-20.3, 4.7)
Composite efficacy failure *	26 (28.3%)	31 (36.9%)	-8.6 (-22.5, 5.2)
At 12 months			
Biopsy-proven acute rejection ≥ ISHLT grade 3A	21 (22.8%)	25 (29.8%)	-6.9 (-19.9, 6.1)
Composite efficacy failure*	30 (32.6%)	35 (41.7%)	-9.1 (-23.3, 5.2)
Death or graft loss/re-transplant	10 (10.9%)	10 (11.9%)	-

* Composite efficacy failure: any of the following – acute rejection ≥ grade 3A, acute rejection

with haemodynamic compromise, graft loss, death or loss to follow-up.

Study A2310 is a Phase III, multicentre, randomised, open-label study comparing two Certican/reduced-dose ciclosporin regimens against a standard mycophenolate mofetil (MMF)/ciclosporin regimen over 24 months. The use of induction therapy was centre-specific (no-induction or basiliximab or thymoglobulin). All patients received corticosteroids.

Starting doses in the Certican groups were 1.5 mg/d and 3 mg/d, and were adjusted to target blood trough everolimus concentrations of 3-8 ng/ml and 6-12 ng/ml, respectively. The MMF dose was 3 g/d. Ciclosporin dosages targeted the same blood trough concentration as in study A2411. Blood concentrations of everolimus and ciclosporin are shown in Table 15.

Recruitment to the experimental, higher-dosage Certican treatment arm was prematurely discontinued because of an increased rate of fatalities, due to infection and cardiovascular disorders, occurring within the first 90 days post-randomisation.

Table 15 Study A2310: Measured trough blood concentrations of ciclosporin (CsA) and everolimus

Visit window	**Certican 1.5 mg/reduced-dose CsA N=279**		**MMF 3 g/std-dose CsA N=268**
	everolimus ($C_{0\ ng}$/ml)	ciclosporin ($C_{0\ ng}$/ml)	
Day 4	5.7 (4.6)	153 (103)	151 (101)
Month 1	5.2 (2.4)	247 (91)	269 (99)
Month 3	5.4 (2.6)	209 (86)	245 (90)
Month 6	5.7 (2.3)	151 (76)	202 (72)
Month 9	5.5 (2.2)	117 (77)	176 (64)
Month 12	5.4 (2.0)	102 (48)	167 (66)

Numbers are the mean (standard deviation) of measured values of C_0=trough concentration

Efficacy outcome at 12 months is shown in Table16.

Table 16 Study A2310: Incidence rates of efficacy endpoints by treatment group (ITT population – 12-month analysis)

	Certican 1.5 mg N=279	**MMF N=271**
Efficacy endpoints	n (%)	n (%)
Primary: Composite efficacy failure	99 (35.1)	91 (33.6)
- AR associated with HDC	11 (3.9)	7 (2.6)
- BPAR of ISHLT grade ≥ 3A	63 (22.3)	67 (24.7)
- Death	22 (7.8)	13 (4.8)
- Graft loss/re-transplant	4 (1.4)	5 (1.8)
- Loss to follow-up	9 (3.2)	10 (3.7)

Composite efficacy failure: biopsy-proven acute rejection (BPAR) episodes of ISHLT grade ≥ 3A, acute rejection (AR) associated with haemodynamic compromise (HDC), graft loss/re-transplant, death, or loss to follow-up.

The higher fatality rate in the Certican arm relative to the MMF arm was mainly the result of an increased rate of fatalities from infection in the first three months among Certican patients receiving thymoglobulin induction therapy. The imbalance in fatalities within the thymoglobulin subgroup was particularly evident among patients hospitalised prior to transplantation and with L-ventricular assistance devices (see section 4.4).

Renal function over the course of study A2310, assessed by calculated glomerular filtration rate (GFR)

using the MDRD formula, was 5.5 ml/min/1.73 m^2 (97.5% CI -10.9, -0.2) lower for the everolimus 1.5 mg group at Month 12.

This difference was mainly observed in centres where the mean ciclosporin concentrations were similar throughout the study period in patients receiving Certican and in patients randomised to the control arm. This finding underlines the importance of reducing the ciclosporin concentrations when combined with everolimus as indicated in Table 17 (see also section 4.2):

Table 17 Target ciclosporin trough concentrations per month

Target ciclosporin C_0	Mo 1	Mo 2	Mo 3-4	Mo 5-6	Mo7-12
Certican group	**200-350**	**150-250**	**100-200**	**75-150**	**50-100**
MMF group	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

Additionally, the difference was mainly driven by a difference developed during the first month post-transplantation when patients are still in an unstable haemodynamic situation, possibly confounding the analysis of renal function. Thereafter, the decrease in mean GFR from Month 1 to Month 12 was significantly smaller in the everolimus group than in the control group (-6.4 vs. -13.7 ml/min, p=0.002).

Proteinuria, expressed as urinary protein: creatinine levels measured in spot urine samples, tended to be higher in the Certican-treated patients. Sub-nephrotic values were observed in 22% of the patients receiving Certican compared to MMF patients (8.6%). Nephrotic levels were also reported (0.8%), representing 2 patients in each treatment group (see section 4.4).

The adverse reactions for the everolimus 1.5 mg group in Study A2310 are consistent with the adverse drug reactions presented in Table4. A lower rate of viral infections was reported for Certican-treated patients, resulting principally from a lower reporting rate for CMV infection compared to MMF (7.2% vs. 19.4%).

Hepatic transplantation
In the Phase III adult hepatic transplant study (H2304), reduced exposure tacrolimus and Certican 1.0 mg twice daily was administered to patients, with the initial Certican dose 4 weeks after transplantation, and was investigated versus standard exposure tacrolimus. Certican was dose adjusted to maintain target blood everolimus trough concentrations between 3-8 ng/ml for the Certican + reduced tacrolimus arm. Tacrolimus doses were subsequently adjusted to achieve target trough concentrations between 3-5 ng/ml during 12 months in the Certican + reduced tacrolimus arm.

Only 2.6% of study participants in H2304 were black so this study provides only limited efficacy and safety data on this population (see section 4.2)

Overall, in the 12-month analysis, the incidence of the composite endpoint (tBPAR, graft loss or death) was lower in the Certican + reduced tacrolimus arm (6.7%) compared to the tacrolimus control arm (9.7%) and consistent results were observed at 24 months (see Table 18).

The results of individual components of the composite endpoint are shown in Table 19.

Table 18 Study H2304: Comparison between treatment groups for Kaplan-Meier incidence rates of primary efficacy endpoints (ITT population – 12 and 24-month analysis)

Statistic	EVR+Reduced TAC N=245		TAC control N=243	
	12-month	24-month	12-month	24-month
Number of composite efficacy failures (tBPAR, graft loss or death) from randomisation till Month 24/12	16	24	23	29
KM estimate of incidence rate of composite efficacy failure (tBPAR*, graft loss or death) at Month 24/12	6.7%	10.3%	9.7%	12.5%
Difference in KM estimates (vs. control)	-3.0%	2.2%		
97.5% CI for difference	(-8.7%, 2.6%)	(-8.8%, 4.4%)		
P-value Z-test (EVR+Reduced TAC - Control = 0) (No difference test)	0.230	0.452		
P-value* Z-test (EVR+Reduced TAC - Control ≥0.12) (Non-inferiority test)	<0.001	<0.001		

*tBPAR = treated biopsy-proven acute rejection

Table 19 Study H2304: Comparison between treatment groups for incidence rates of secondary efficacy endpoints (ITT population – 12 and 24-month analysis)

Efficacy endpoints	EVR/Reduced TAC N=245 n (%)	TAC control N=243 n (%)	Risk diff. (95% CI)	P-value*
Graft loss				
12-month	6 (2.4)	3 (1.2)	1.2 (-7.8, 10.2)	0.5038
24-month	9 (3.9)	7 (3.2)	0.8% (-3.2, 4.7)	0.661
Death				
12-month	9 (3.7)	6 (2.5)	1.2 (-7.8, 10.1)	0.6015
24-month	12 (5.2)	10 (4.4)	0.8% (-3.7, 5.2)	0.701
BPAR[1]				
12-month	10 (4.1)	26 (10.7)	-6.6 (-11.2, -2.0)	0.0052
24-month	14 (6.1)	30 (13.3)	-7.2% (-13.5, -0.9)	0.010
tBPAR[2]				
12-month	7 (2.9)	17 (7.0)	-4.1 (-8.0, -0.3)	0.0345
24-month	11 (4.8)	18 (7.7)	-2.9% (-7.9, 2.2)	0.203

1. BPAR = biopsy-proven acute rejection; 2. tBPAR = treated biopsy-proven acute rejection
*All p-values are for two-sided test and were compared to 0.05 significance level.

Comparison between treatment groups for change in eGFR (MDRD4) [ml/min/1.73 m^2] from time of randomisation (day 30) to Month 12 and 24 demonstrated superior renal function for the Certican + reduced tacrolimus arm (see Table 20).

Table 20 Study H2304: Comparison between treatment groups for eGFR (MDRD 4) at Month 12 (ITT population – 12 and 24-month analysis)

Difference vs. control						
Treatment	N	LS mean (SE)	LSM mean (SE)	97.5% CI	P-value(1)	P-value(2)
EVR+Reduced TAC						
12-month	244	-2.23 (1.54)	8.50 (2.12)	(3.74, 13.27)	<0.001	<0.001
24-month	245	-7.94 (1.53)	6.66 (2.12)	(1.9, 11.42)	<0.0001	0.0018
TAC control						
12-month	243	-10.73 (1.54)				
24-month	243	-14.60 (1.54)				

Least squares means, 97.5% confidence intervals and p-values are from an ANCOVA model containing treatment and HCV status as factors, and baseline eGFR as a covariate.
P-value (1): Non-inferiority test with NI margin = -6 ml/min/1.73m^2, at one-sided 0.0125 level.
P-value (2): Superiority test at two-sided 0.025 levels.

Paediatric population
There is insufficient data in children and adolescents to recommend the use of Certican in renal transplantation (see section 4.2). In hepatic transplant paediatric patients, Certican should not be used (see section 4.2).

Renal transplantation
In paediatric renal allograft recipients (1-18 years of age; n=30), Certican was assessed in a 12-month, multi-center, randomized, open-label trial with two parallel groups (1:1) evaluating the use of Certican in combination with reduced tacrolimus and corticosteroid withdrawal at 6 months post transplantation in comparison to mycophenolate mofetil with standard tacrolimus. The efficacy for Certican with reduced tacrolimus and steroid withdrawal was comparable to mycophenolate mofetil with standard tacrolimus 13.3% (2/15) vs 6.7% (1/15) for the primary efficacy composite failure endpoint of biopsy proven acute rejection, graft loss and death. There were no deaths or graft losses. Extrapolation from Certican adult kidney transplant data to Certican paediatric study data and literature showed that the primary efficacy composite endpoint was lower than that observed in adults. Renal function calculated by estimated glomerular filtration rate (eGFR) was numerically better with Certican compared to mycophenolate mofetil with standard tacrolimus. The mean difference in eGFR from randomization to 12-months between groups was 7.2 mL/min/1.73m^2.

Altogether 6/15 patients in the Certican group vs. 1/15 in the control group were withdrawn from study therapy. Reasons for study drug discontinuation were in the Certican group: 1 aphthous stomatitis, 1 PTLD, 1 increased blood triglycerides, 1 rejection, 1 withdrawal of consent, 1 administrative reason; in the control group:1 increased creatinine/tacrolimus toxicity. This affects the possibility to evaluate efficacy in terms of long-term renal function. Two patients in the Certican group vs. one in the control had a biopsy proven rejection.

Hepatic transplantation
In paediatric hepatic transplant recipients (month 1-18 years of age; n=25) receiving either a full-size liver allograft or a technically modified liver allograft from a deceased or living donor, Certican with reduced tacrolimus or ciclosporin was evaluated in a 12-month, multi-center, single arm study. Based on this study with extrapolation to adult study data, the efficacy of Certican with reduced tacrolimus or ciclosporin is comparable to that observed in adults for the primary efficacy composite endpoint of treated biopsy-proven acute rejection, graft loss and death (0% vs. 6.7%). The gain in estimated glomerular filtration rate (eGFR) from randomization to 12-monthswas higher in Certican pediatric patients (9.1 mL/min/1.73m2) to that observed in adults treated with Certican (8.50 mL/min/1.73m^2 vs. control (see Table 20)).

In paediatric hepatic transplant recipients, there was no negative impact in growth or sexual maturation observed, however, compared to adults and published literature, there were higher rates of serious infections, and GI disorders (particularly gastroenteritis, vomiting, diarrhoea, and stomatitis). Incidence rates for post-transplant lymphoproliferative disorder in the group of children under 7 years of age, and notably in EBV negative children under 2 years of age, were higher compared to adults and published literature. Based on the safety data the benefit/risk profile does not support recommendations for use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
After oral administration, peak everolimus concentrations occur 1 to 2 hours post-dose. Everolimus blood concentrations are dose proportional over the dose range of 0.25 to 15 mg in transplant patients. The relative bioavailability of the dispersible tablet compared with the tablet is 0.90 (90% CI 0.76-1.07) based on the AUC ratio.

Food effect
Everolimus C_{max} and AUC are reduced by 60% and 16% when the tablet formulation is given with a high-fat meal. To minimise variability, Certican should be taken consistently with or without food.

Distribution
The blood-to-plasma ratio of everolimus is concentration-dependent, ranging from 17% to 73% over the range of 5 to 5,000 ng/ml. Plasma protein binding is approximately 74% in healthy subjects and patients with moderate hepatic impairment. The distribution volume associated with the terminal phase (Vz/F) in maintenance renal transplant patients is 342 ± 107 litres.

Biotransformation
Everolimus is a substrate of CYP3A4 and P-glycoprotein. Following oral administration, it is the main circulating component in human blood. Six main metabolites of everolimus have been detected in human blood, including three monohydroxylated metabolites, two hydrolytic ring-opened products, and a phosphatidylcholine conjugate of everolimus. These metabolites were also identified in animal species used in toxicity studies, and showed approximately 100 times less activity than everolimus itself. Hence, the parent substance is considered to contribute the majority of the overall pharmacological activity of everolimus.

Elimination
After a single dose of radiolabelled everolimus to transplant patients receiving ciclosporin, the majority (80%) of radioactivity was recovered from the faeces, and only a minor amount (5%) was excreted in urine. Parent drug was not detected in urine and faeces.

Steady-state pharmacokinetics
Pharmacokinetics were comparable for kidney and heart transplant patients receiving everolimus twice daily simultaneously with ciclosporin for microemulsion. Steady-state is reached by day 4 with an accumulation in blood concentrations of 2 to 3-fold compared with exposure after the first dose. T_{max} occurs at 1 to 2 hours post-dose. C_{max} averages 11.1 ± 4.6 and 20.3 ± 8.0 ng/ml and AUC averages 75 ± 31 and 131 ± 59 ng.h/ml at 0.75 and 1.5 mg *b.i.d.*, respectively. Pre-dose trough blood concentrations (C_{min}) average 4.1 ± 2.1 and 7.1 ± 4.6 ng/ml at 0.75 and 1.5 mg *b.i.d.*, respectively. Everolimus exposure remains stable over time in the first post-transplant year. C_{min} is significantly correlated with AUC, yielding a correlation coefficient between 0.86 and 0.94. Based on a population pharmacokinetic analysis, oral clearance (CL/F) is 8.8 litres/hour (27% interpatient variation) and the central distribution volume (Vc/F) is 110 litres (36% interpatient variation). Residual variability in blood concentrations is 31%. The elimination half-life is 28 ± 7 hours.

Special populations
Hepatic impairment
Relative to the AUC of everolimus in subjects with normal hepatic function, the average AUC in 6 patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) was 1.6-fold higher; in two

independently studied groups of 8 and 9 patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), the average AUC was 2.1-fold and 3.3-fold higher, respectively; and in 6 patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), the average AUC was 3.6-fold higher. Mean half-lives were 52, 59 and 78 hours in mild, moderate and severe hepatic impairment. The prolonged half-lives delay the time to reach steady-state everolimus blood concentrations.

Renal impairment
Post-transplant renal impairment (C_{Cr} range 11-107 ml/min) did not affect the pharmacokinetics of everolimus.

Paediatric population
Fourteen paediatric *de novo* renal transplant patients (2 to 16 years) received Certican dispersible tablets at a starting dose of 0.8 mg/m^2 (maximum 1.5 mg) twice daily with ciclosporin for microemulsion. Their doses were subsequently individualised based on therapeutic drug monitoring to maintain everolimus pre-dose trough concentrations ≥3 ng/ml. At steady state, the everolimus trough level was 6.2 ± 2.4 ng/ml, C_{max} was 18.2 ± 5.5 ng/ml, and AUC was 118 ± 28 ng.h/ml, which are comparable to adults receiving Certican targeted to similar pre-dose trough concentrations. The steady-state CL/F was 7.1 ± 1.7 l/h/m^2 and the elimination half-life was 30 ± 11 h in paediatric patients.

Elderly patients
A limited reduction in everolimus oral clearance by 0.33% per year was estimated in adults (age range studied was 16-70 years). No dose adjustment is considered necessary.

Ethnicity
Based on a population pharmacokinetic analysis, oral clearance (CL/F) is, on average, 20% higher in black transplant patients. See section 4.2.

Exposure-response relationships
The average everolimus trough concentration over the first 6 months post-transplant was related to the incidence of biopsy-confirmed acute rejection and of thrombocytopenia in renal and cardiac transplant patients (see Table 21). In hepatic transplant patients, the relationship between average everolimus trough concentrations and the incidence of biopsy-proven acute rejection is less well defined. No correlation between higher everolimus exposure and adverse events such as thrombocytopenia has been observed (see Table21).

Table 21 Exposure-response relationships for everolimus in transplant patients

Renal transplantation:					
Trough concentration (ng/ml)	≤3.4	3.5 - 4.5	4.6 - 5.7	5.8 - 7.7	7.8 - 15.0
Freedom from rejection	68%	81%	86%	81%	91%
Thrombocytopenia (<100 x 10^9/l)	10%	9%	7%	14%	17%
Cardiac transplantation:					
Trough concentration (ng/ml)	≤3.5	3.6 - 5.3	5.4 - 7.3	7.4 - 10.2	10.3 - 21.8
Freedom from rejection	65%	69%	80%	85%	85%
Thrombocytopenia (<75 x 10^9/l)	5%	5%	6%	8%	9%
Hepatic transplantation:					
Trough concentration (ng/ml)	≤3	3-8			≥8
Freedom from treated BPAR	88%	98%			92%
Thrombocytopenia (≤75 x 10^9/l)	35%	13%			18%

5.3 Preclinical safety data

The preclinical safety profile of everolimus was assessed in mice, rats, minipigs, monkeys and rabbits. The major target organs were male and female reproductive systems (testicular tubular degeneration, reduced sperm content in epididymides and uterine atrophy) in several species, and, in rats only, lungs (increased alveolar macrophages) and eyes (lenticular anterior suture line opacities). Minor kidney changes were seen in the rat (exacerbation of age-related lipofuscin in tubular epithelium) and the mouse (exacerbation of background lesions). There was no indication of kidney toxicity in monkeys or minipigs.

Spontaneously occurring background diseases (chronic myocarditis in the rat, Coxsackie virus infection in plasma and heart in monkeys, coccidial infestation of GI tract in minipigs, skin lesions in mice and monkeys) appeared to be exacerbated by treatment with everolimus. These findings were generally observed at systemic exposure concentrations within the range of therapeutic exposure or above, with the exception of findings in rats, which occurred below therapeutic exposure due to high tissue distribution.

Ciclosporin in combination with everolimus caused higher systemic exposure to everolimus and increased toxicity. There were no new target organs in the rat. Monkeys showed haemorrhage and arteritis in several organs.

In a male fertility study in rats, testicular morphology was affected at 0.5 mg/kg and above, and sperm motility, sperm count and plasma testosterone levels were diminished at 5 mg/kg, which is within the range of therapeutic exposure and caused a decrease in male fertility. There was evidence of reversibility. Female fertility was not affected, but everolimus crossed the placenta and was toxic to the conceptus. In rats, everolimus caused embryo/foetotoxicity at systemic exposure below the therapeutic exposure, which was manifested as mortality and reduced foetal weight. The incidence of skeletal variations and malformations at 0.3 and 0.9 mg/kg (e.g. sternal cleft) was increased. In rabbits, embryotoxicity was evident by an increase in late resorptions.

Genotoxicity studies covering relevant genotoxicity endpoints showed no evidence of clastogenic or mutagenic activity. Administration of everolimus for up to 2 years did not indicate any oncogenic potential in mice and rats up to the highest doses, corresponding respectively to 8.6 and 0.3 times the estimated clinical exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Butylated hydroxytoluene (E321)
Magnesium stearate (E470 B)
Lactose monohydrate
Hypromellose Type 2910
Crospovidone Type A
Lactose anhydrous

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/polyamide/aluminium/PVC blister.
Packs containing 50/60/100/250 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

PL 00101/0963

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 November 2014
Dates of latest renewal: 02 September 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

09 December 2016

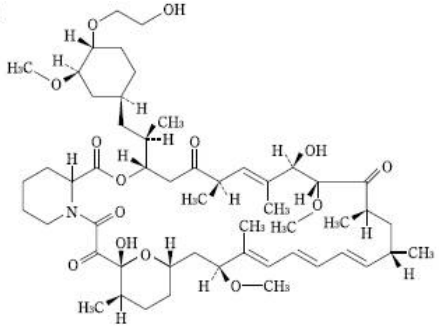
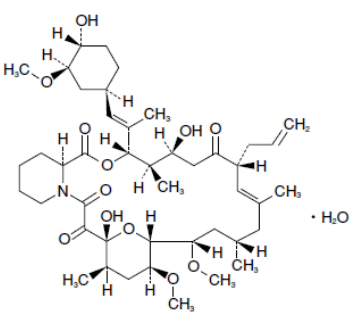
LEGAL CATEGORY:

POM

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
販売名	サーティカン錠 0.25mg，0.5mg，0.75mg	プログラフカプセル 0.5mg，1mg
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	アステラス製薬株式会社
承認年月日	心移植：2007 年 1 月 26 日 腎移植：2011 年 12 月 22 日 肝移植：未定	肝移植：1993 年 4 月 2 日 骨髄移植における移植片対宿主病の治療：1994 年 7 月 1 日 腎移植：1996 年 4 月 16 日 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制：1999 年 4 月 30 日 全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合)：2000 年 9 月 22 日 心移植：2001 年 6 月 20 日 肺移植：2003 年 1 月 31 日 膵移植：2005 年 1 月 19 日 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）：2005 年 4 月 11 日 ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合）：2007 年 1 月 26 日 難治性（ステロイド抵抗性，ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）：2009 年 7 月 7 日 重症筋無力症：2009 年 10 月 16 日 小腸移植：2011 年 7 月 26 日 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎：2013 年 6 月 14 日
再評価年月日 再審査年月日	— —	— 肝移植，骨髄移植，腎移植：2008 年 12 月 19 日 心移植，肺移植，膵移植：2012 年 6 月 29 日 全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において，ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合)：2012 年 6 月 29 日 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）：2013 年 9 月 26 日

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
		重症筋無力症：2016 年 3 月 25 日 難治性（ステロイド抵抗性，ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）：2017 年 3 月 30 日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	構造式： 一般名：エベロリムス（Everolimus） 化学名：(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-(2-hydroxyethoxy)-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 分子式：$C_{53}H_{83}NO_{14}$ 分子量：958.22	構造式： 一般名：タクロリムス水和物　(Tacrolimus Hydrate) 化学名：(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26a*S*)-5,19-Dihydroxy-3-｛(1*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl｝-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15,19-epoxy-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4*H*,23*H*)-tetrone monohydrate 分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}\cdot H_2O$ 分子量：822.03

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エベロリムス</td><td>タクロリムス</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>
サーティカン錠 0.25mg
<table>
<tr><td>成分・含量</td><td colspan="3">1錠中エベロリムス0.25mg</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td colspan="3">ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン</td></tr>
<tr><td>性状</td><td colspan="3">白色～黄色のまだらをもつ素錠</td></tr>
<tr><td>外形</td><td>NVR</td><td>C</td><td></td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td colspan="3">NVR C</td></tr>
<tr><td>大きさ(約)</td><td colspan="3">直径：6.0mm 厚さ：2.4mm 質量：0.08g</td></tr>
</table>
サーティカン錠 0.5mg
<table>
<tr><td>成分・含量</td><td colspan="3">1錠中エベロリムス0.5mg</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td colspan="3">ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン</td></tr>
<tr><td>性状</td><td colspan="3">白色～黄色のまだらをもつ素錠</td></tr>
<tr><td>外形</td><td>NVR</td><td>CH</td><td></td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td colspan="3">NVR CH</td></tr>
<tr><td>大きさ(約)</td><td colspan="3">直径：7.0mm 厚さ：2.8mm 質量：0.125g</td></tr>
</table>
サーティカン錠 0.75mg
<table>
<tr><td>成分・含量</td><td colspan="3">1錠中エベロリムス0.75mg</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td colspan="3">ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン</td></tr>
<tr><td>性状</td><td colspan="3">白色～黄色のまだらをもつ素錠</td></tr>
<tr><td>外形</td><td>NVR</td><td>CL</td><td></td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td colspan="3">NVR CL</td></tr>
<tr><td>大きさ(約)</td><td colspan="3">直径：8.5mm 厚さ：2.8mm 質量：0.1875g</td></tr>
</table>
</td><td>
1. 組成
<table>
<tr><th></th><th>有効成分（1カプセル中）</th><th>添加物</th></tr>
<tr><td>プログラフカプセル0.5mg</td><td>日局
タクロリムス水和物 0.51mg
（タクロリムスとして0.5mg）</td><td rowspan="2">乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム</td></tr>
<tr><td>プログラフカプセル1mg</td><td>日局
タクロリムス水和物 1.02mg
（タクロリムスとして1mg）</td></tr>
</table>
2. 製剤の性状
<table>
<tr><th></th><th>剤形</th><th>色</th><th>外形・号数・重量</th><th>識別コード</th></tr>
<tr><td rowspan="2">プログラフカプセル0.5mg</td><td rowspan="2">硬カプセル剤</td><td rowspan="2">淡黄色</td><td colspan="2"></td><td rowspan="2">丑607</td></tr>
<tr><td>号数</td><td>重量</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>5号</td><td>約93mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">プログラフカプセル1mg</td><td rowspan="2">硬カプセル剤</td><td rowspan="2">白色</td><td colspan="2"></td><td rowspan="2">丑617</td></tr>
<tr><td>号数</td><td>重量</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>5号</td><td>約93mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
用法・用量	【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。	【用法・用量】 **腎移植の場合** 通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。 **肝移植の場合** 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。 **心移植の場合** 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.075～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。 **肺移植の場合** 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。 **膵移植の場合** 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。 **小腸移植の場合** 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。 **骨髄移植の場合**

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
		通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。 なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が 20ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。 **重症筋無力症の場合** 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 **関節リウマチの場合** 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる。 **ループス腎炎の場合** 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 **潰瘍性大腸炎の場合** 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、目標血中トラフ濃度を 10～15ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5～10ng/mL とし投与量を調節する。

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
		多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。
用法及び用量に関連する使用上の注意	**＜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。（【薬物動態】の項 3. 参照） (2) カルシニューリン阻害薬及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること。〔カルシニューリン阻害薬を併用しない場合、十分な効果が得られないおそれがある。本剤の類薬（シロリムス）の試験において、移植 3 ヵ月後にシクロスポリンの投与を中止した腎移植患者において、急性拒絶反応の発現率がシクロスポリンの投与を継続した患者に比べて有意に増加したとの報告がある。[1)] また、海外臨床試験において、移植 5 ヵ月目にタクロリムスの投与を中止した肝移植患者において、急性拒絶反応の発現率がタクロリムスの投与を継続した患者に比べて有意に増加した。[2)] 〕 1) 心移植及び腎移植においては、併用するカルシニューリン阻害薬はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤又はタクロリムスのいずれか 1 剤とすること [3)]。（【臨床成績】の項 1. 及び 2.参照） 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。〕（【臨床成績】の項 3.参照）	**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** (1) 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。 (2) カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。 1）顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。（顆粒のカプセルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08；「薬物動態」の項参照） 2）カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。 (3) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与 12 時間後）をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25%以上上昇した場合には、本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。 (4) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。 (5) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
	(3) 本剤の全血中濃度を定期的に測定すること（【薬物動態】の項 12．参照）。曝露量と有効性、及び曝露量と安全性の関連についての解析から、本剤の血中トラフ濃度（C0）が 3.0ng/mL 以上の患者では、3.0ng/mL 未満の患者に比べて急性拒絶反応の発現率が低いことが認められている。推奨される本剤の治療濃度の上限は 8ng/mL である。12ng/mL を超える濃度での有効性及び安全性の検討は実施されていない。 (4) 本剤の用量調節は、用量変更から 4～5 日以上経過してから測定した本剤の血中トラフ濃度（C0）に基づいて行うことが望ましい。シクロスポリンは本剤のバイオアベイラビリティを増加させるため、シクロスポリンの血中濃度が大幅に低下すると（血中トラフ濃度（C0）＜50ng/mL）、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。（「2．重要な基本的注意(2)」の項参照） (5) 肝機能障害を有する患者では、本剤の血中トラフ濃度（C0）を頻繁に測定すること。 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A 又は B）を有する患者が以下の 3 項目の内 2 項目以上に該当する場合には、用量を通常量の約半量に減量すること：ビリルビン＞2mg/dL、アルブミン＜3.5g/dL、プロトロンビン時間＞1.3INR（4 秒を超える延長）。 更に、本剤の血中濃度に基づいて用量調節を行うこと。（【薬物動態】の項 9．参照） (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。（【臨床成績】の項　表「シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（B253 試験、A1202 試験、A2309 試験）」、「タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2307 試験、H2304 試験）」を参照）	(6) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10～20ng/mL とすること。 (7) 重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (8) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始 4 週後まで 1 日 1.5mg 投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1 日 3mg に増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 (9) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を 2 カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (10) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 (11) 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。 (12) 潰瘍性大腸炎では、原則、1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。（「臨床成績」の項（第 III 相試験での用量調節法）参照） 1）初回投与から 2 週間まで ・初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エベロリムス</th><th>タクロリムス</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
(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 3ng/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 1.5mg/日及び 3mg/日の有効性及び安全性をアザチオプリン 1～3mg/kg/日と比較した海外第Ⅲ相試験（B253 試験）の結果）
1）本剤（1.5mg/日及び 3mg/日）の平均血中トラフ濃度別の有効性及び副作用発現率
<table>
<tr><th>本剤の平均血中トラフ濃度（ng/mL）</th><th>グレード3A（ISHLT）以上の急性拒絶反応発現率</th><th>副作用発現率</th></tr>
<tr><td>3 未満</td><td>44.1%（30/68）</td><td>64.4%（47/73）</td></tr>
<tr><td>3～4 未満</td><td>32.7%（16/49）</td><td>63.0%（34/54）</td></tr>
<tr><td>4～5 未満</td><td>18.6%（ 8/43）</td><td>62.5%（25/40）</td></tr>
<tr><td>5～6 未満</td><td>22.0%（11/50）</td><td>57.5%（23/40）</td></tr>
<tr><td>6～7 未満</td><td>18.9%（ 7/37）</td><td>53.3%（16/30）</td></tr>
<tr><td>7～8 未満</td><td>23.8%（10/42）</td><td>60.0%（18/30）</td></tr>
<tr><td>8～9 未満</td><td>21.4%（ 6/28）</td><td>63.0%（17/27）</td></tr>
<tr><td>9～10未満</td><td>15.0%（ 3/20）</td><td>60.9%（14/23）</td></tr>
<tr><td>10以上</td><td>16.4%（11/67）</td><td>77.2%（44/57）</td></tr>
<tr><td>本剤の平均血中トラフ濃度の確認できた全症例</td><td>－</td><td>63.6%（238/374）</td></tr>
<tr><td>本剤投与全症例</td><td>26.4%（111/420）</td><td>66.2%（278/420）</td></tr>
</table>
</td>
<td>
・1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
・2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時（3 回目）の用量調節を実施する。
2）2 週以降
・投与開始後 2 週時（3 回目）の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
3）用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。
(13) 潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。
(14) 潰瘍性大腸炎では、2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
(15) 潰瘍性大腸炎では、通常、3 カ月までの投与とすること。
(16) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。
(17) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。
(18) 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。（「臨床成績」の項参照）
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エベロリムス</td><td>タクロリムス</td></tr>
<tr><td></td><td>
※本剤の平均血中トラフ濃度は、副作用発現例については投与開始から発現までの平均、副作用非発現例では投与開始からカットオフ日（最大 450 日）までの平均
※副作用は投与開始からカットオフ日（最大 450 日）まで、もしくは中止後 7 日以内に発現したもの
2）移植後 1 年間の時期別副作用発現率
<table>
<tr><th>移植後経過期間</th><th>本剤1.5mg/日投与</th><th>本剤 3 mg/日投与</th></tr>
<tr><td>～5 日</td><td>15.8%（33/209）</td><td>13.7%（29/211）</td></tr>
<tr><td>6 日～14日（2 週）</td><td>9.3%（19/204）</td><td>13.5%（28/207）</td></tr>
<tr><td>15日～30日（1 ヵ月）</td><td>23.1%（46/199）</td><td>30.7%（62/202）</td></tr>
<tr><td>31日～90日（3 ヵ月）</td><td>23.0%（44/191）</td><td>36.1%（69/191）</td></tr>
<tr><td>91日～365日（1 年）</td><td>40.1%（73/182）</td><td>49.1%（84/171）</td></tr>
</table>
※副作用発現率（%）＝（移植後経過期間中に 1 回以上副作用を発現した例数/移植後経過期間中に 1 日以上本剤を投与された例数）×100
3）本剤の血中トラフ濃度の経時推移
<table>
<tr><th rowspan="2">本剤の投与期間</th><th colspan="2">本剤1.5mg/日投与</th><th colspan="2">本剤 3 mg/日投与</th></tr>
<tr><th>血中トラフ濃度(ng/mL)</th><th>例数</th><th>血中トラフ濃度(ng/mL)</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1.8±2.7</td><td>148</td><td>4.2±3.6</td><td>157</td></tr>
<tr><td>1 週目</td><td>5.4±3.7</td><td>159</td><td>10.2±6.8</td><td>159</td></tr>
<tr><td>2 週目</td><td>5.4±4.0</td><td>159</td><td>10.0±7.2</td><td>173</td></tr>
<tr><td>3 週目</td><td>5.2±4.4</td><td>155</td><td>10.2±6.6</td><td>150</td></tr>
<tr><td>1 ヵ月目</td><td>5.4±3.9</td><td>147</td><td>8.9±6.0</td><td>135</td></tr>
<tr><td>2 ヵ月目</td><td>5.1±3.5</td><td>152</td><td>8.7±5.1</td><td>141</td></tr>
<tr><td>3 ヵ月目</td><td>5.1±3.8</td><td>143</td><td>9.1±6.3</td><td>133</td></tr>
<tr><td>6 ヵ月目</td><td>4.8±3.3</td><td>108</td><td>8.5±5.6</td><td>109</td></tr>
</table>
（血中トラフ濃度は平均値±SD）
</td><td></td></tr>
</table>

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
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	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る） 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
効能・効果に関連する使用上の注意		＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (1) 骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。 (2) 重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。［本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。］ (3) 関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 (4) ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。 (5) 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。 (6) 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
警告	心移植、腎移植、肝移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。	(1) 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。 (2) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。 (3) 関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。 (4) ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。 (5) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。 (6) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。（「薬物動態」の項参照）
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「6 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照） (3) カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照） (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	【使用上の注意】 1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
	(1) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(5)の項、【薬物動態】の項 9. 参照） (2) 腎機能障害のある患者〔本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。〕 (3) 高齢者（「5 . 高齢者への投与」の項参照） (4) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) シクロスポリン、タクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤との併用に際しては、各薬剤の添付文書に記載されている「警告」、「禁忌」、「併用禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等の【使用上の注意】を必ず確認すること。本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがあるので特に注意すること。（【臨床成績】の項参照） (2) シクロスポリンの併用により本剤のバイオアベイラビリティは有意に増加する。健康成人を対象とした単回投与試験において、本剤にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を併用投与したところ、単独投与時に比べて本剤の AUC は 168%（範囲 46%～365%）、Cmax は 82%（範囲 25%～158%）増加した。従って、シクロスポリンの用量を変更する場合には、本剤の用量調節が必要であると考えられる。（【薬物動態】の項 11. 参照）なお、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を投与中の心移植患者において、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤の臨床的影響はごく軽微であった。 (3) ダイレクトクロスマッチ陽性等、抗ドナー抗体等の拒絶反応のリスク因子を有する患者を対象とした適切な臨床試験は実施されていない。	(1) 肝障害のある患者［薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。］ (2) 腎障害のある患者［腎障害が悪化する可能性がある。］ (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (4) 感染症のある患者［感染症が悪化する可能性がある。］ (5) 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者［間質性肺炎が悪化する可能性がある。（「副作用」の項参照）］ **2. 重要な基本的注意** (1) **腎障害**の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 β2 ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を 2 剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。 (2) 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。 (3) 高血糖、尿糖等の**膵機能障害**の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
	(4) 高脂血症のある患者に本剤を投与する場合には治療上の有益性が、危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔症状が悪化するおそれがある。〕 本剤を投与している患者では、定期的に血清脂質の検査を行うこと。高脂血症がみられた場合には、適切な食事指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 (5) 本剤を投与する場合には感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔免疫抑制作用により、感染症が発現又は悪化するおそれがある。〕 (6) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。	(4) 本剤投与中に**心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害**（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められている（「副作用」の項参照）ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する場合が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。 (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 (6) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。 (7) 過度の免疫抑制により**感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生**の可能性があるので、十分注意すること。 (8) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 (9) 重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。（本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。）

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
		(10) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。 (11) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。 (12) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。 (13) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エベロリムス</td><td>タクロリムス</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
相互作用</td><td>3. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、腸管に存在する CYP3A4 によっても代謝される。また、本剤は P 糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。
CYP3A4 を誘導する薬剤又は阻害する薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度（C0）をモニタリングすること。</td><td>3. 相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。（「薬物動態」の項参照）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
併用禁忌</td><td>(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>生ワクチン
乾燥弱毒生麻しんワクチン
乾燥弱毒生風しんワクチン
経口生ポリオワクチン
等</td><td>類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。</td><td>免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン
（サンディミュン、ネオーラル）</td><td>シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告[1)]がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。</td><td>本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エベロリムス</td><td colspan="3">タクロリムス</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>ボセンタン
（トラクリア）</td><td>ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。</td><td>本剤とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>カリウム保持性利尿剤
スピロノラクトン
（アルダクトンA）
カンレノ酸カリウム
（ソルダクトン）
トリアムテレン
（トリテレン）</td><td>高カリウム血症が発現することがある。</td><td>本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
併用注意</td><td>(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>リファンピシン</td><td>本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。</td><td>これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>抗てんかん剤
フェノバルビタール
フェニトイン
カルバマゼピン等
抗 HIV 剤
エファビレンツ</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。</td><td>これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr>
</table></td><td colspan="3">(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗生物質
エリスロマイシン
ジョサマイシン
クラリスロマイシン
アゾール系抗真菌剤
イトラコナゾール
フルコナゾール
ボリコナゾール
等
カルシウム拮抗剤
ニフェジピン
ニルバジピン※</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。
本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。</td><td>CYP3A4 で代謝される薬剤又は CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	エベロリムス			タクロリムス		
	ネビラピン等			ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース		
	アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。			
	マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。			
	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤の AUC が 27 倍、Cmax が 4.7 倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。			
				テラプレビル	テラプレビル 750mg 1 日 3 回 8 日間服用後、本剤を併用したとき、本剤の AUC が 70 倍に上昇したとの報告[2)]がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	
				グラゾプレビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	グラゾプレビルの CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

一般的名称	エベロリムス			タクロリムス		
	不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
	セイヨウオトギリソウ（St.John'sWort,セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。	抗てんかん剤 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 リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。	飲食物 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
	シクロスポリン	シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用により、本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用に際しては〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(2)、(7)及び「2．重要な基本的注意(1)、(2)」の項を参照し投与すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td colspan="3">エベロリムス</td><td colspan="3">タクロリムス</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3"><table>
<tr><td>抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
サイモグロブリン</td><td>過度の免疫抑制が起こることがある。海外で実施された新規心移植患者を対象とした臨床試験において、本剤、シクロスポリン（腎移植よりも高い血中トラフ濃度）及び副腎皮質ホルモン剤を併用し、サイモグロブリン（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）導入療法を受けた患者集団において、移植後の 3 ヵ月間に重大な感染症の増加がみられた。特に過剰な免疫抑制状態となりやすい移植前の入院及び心室補助循環装置を必要とする患者においてより高い死亡率との関連が認められた。</td><td>共に免疫抑制作用を有するため。</td></tr>
<tr><td>ミダゾラム（経口剤：国内未販売）</td><td>ミダゾラムの血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>本剤が CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。</td></tr>
</table></td><td colspan="3"><table>
<tr><td>不活化ワクチン
インフルエンザ HA ワクチン
等</td><td>ワクチンの効果を減弱させることがある。</td><td>本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。</td></tr>
<tr><td>免疫抑制作用を有する薬剤
免疫抑制剤
副腎皮質ホルモン剤等
抗リウマチ薬（DMARD）
メトトレキサート等</td><td>過度の免疫抑制が起こることがある。（「重要な基本的注意」の項参照）</td><td>ともに免疫抑制作用を有する。</td></tr>
<tr><td>エプレレノン</td><td>血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。</td><td>本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。</td></tr>
</table>
*併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
**併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
副作用</td><td colspan="3">4．副作用
海外での心移植を対象とした臨床試験（総症例 420 例）中、何らかの副作用が報告されたのは 300 例（71.4%）であった（24 ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症 83 例（19.8%）、血小板減少症 45 例（10.7%）、高脂血症 42 例（10.0%）等であった。</td><td colspan="3">4．副作用
○移植領域
承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。</td></tr>
</table>

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
	国内での腎移植を対象とした臨床試験（総症例 61 例）中、何らかの副作用が報告されたのは 58 例（95.1%）であった（12 ヵ月の集計）。主な副作用は、高脂血症 26 例（42.6%）、鼻咽頭炎 18 例（29.5%）、発熱及び高血圧各 13 例（21.3%）等であった。 また、腎移植を対象とした海外臨床試験（総症例 1,331 例）中、何らかの副作用が報告されたのは 1,008 例（75.7%）であった（24 ヵ月（1 試験）及び 36 ヵ月（2 試験）の集計）。主な副作用は、高脂血症 273 例（20.5%）、高コレステロール血症 241 例（18.1%）等であった。 新規生体肝移植患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（総症例 142 例、日本人 15 例を含む）中、何らかの副作用が報告されたのは 81 例（57.0%）であった（12 ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症 12 例（8.5%）、高脂血症 12 例（8.5%）、高コレステロール血症 10 例（7.0%）等であった。 新規脳死肝移植患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（総症例 474 例）中、何らかの副作用が報告されたのは 334 例（70.5%）であった（24 ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症 39 例（8.2%）、高脂血症 36 例（7.6%）、高血圧 35 例（7.4%）等であった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度に関しては、国内及び海外での臨床試験の結果を合わせて算出した。また、企業中核データシートに記載があるが、これらの臨床試験であらわれていない副作用について頻度不明とした。	なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった（表 1 及び表 2）。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与 4 週間以内に出現した（表 3）。 （肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008 年 12 月） 承認時までに国内における心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。 市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した心移植症例 20 例、肺移植症例 29 例及び膵移植症例 36 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症 28.2%（24/85）、腎障害 9.4%（8/85）、高血糖 5.9%（5/85）、高コレステロール血症 5.9%（5/85）、中枢神経系障害 5.9%（5/85）であった。 （心移植・肺移植・膵移植再審査結果通知：2012 年 6 月） **○重症筋無力症** 承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例（カプセル 100 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎 33.0%（33/100）、白血球増多 13.0%（13/100）、高血糖 10.0%（10/100）、下痢 9.0%（9/100）、尿糖 7.0%（7/100）、リンパ球減少 6.0%（6/100）であった。市販後の調査において、本剤を投与した重症筋無力症患者 1,015 例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖 8.0%（81/1,015）、白血球増多 4.9%（50/1,015）、リンパ球減少 4.2%（43/1,015）、下痢 2.6%（26/1,015）、糖尿病 2.6%（26/1,015）、高コレステロール血症 2.1%（21/1,015）であった。 （再審査結果通知：2016 年 3 月） **○関節リウマチ**

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
		承認時までの臨床試験において、本剤を投与した関節リウマチ患者509 例（カプセル 509 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN 上昇 13.6%（69/506）、クレアチニン上昇 9.3%（47/506）等の腎機能検査値異常 20.8%（105/506）、腹痛 3.7%（19/508）、下痢 2.6%（13/508）、悪心 2.2%（11/508）等の消化管障害 14.8%（75/508）、及び HbA1c 上昇 6.6%（33/498）、血糖上昇 4.4%（22/495）等の耐糖能異常 8.9%（45/505）であった。 市販後の調査等において、本剤（カプセル）を投与した関節リウマチ患者 3,509 例中 1,336 例（38.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は白血球数増加 2.7%（96/3,509）、NAG 上昇 2.2%（78/3,509）、BUN 上 昇 1.7%（58/3,509）、悪心 1.5%（51/3,509）、HbA1c 上昇 1.4%（50/3,509）、糖尿病 1.4%（50/3,509）、下痢 1.3%（47/3,509）、腎機能障害 1.3%（46/3,509）、リンパ球数減少 1.3%（44/3,509）、尿中β2 ミクログロブリン増加 1.3%（44/3,509）であった。（再審査結果通知：2013 年 9 月） **○ループス腎炎** 本剤を投与したループス腎炎患者 65 例（カプセル 65 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中β2 ミクログロブリン増加 27.3%（12/44）、尿中 NAG 増加 22.2%（14/63）、鼻咽頭炎 15.4%（10/65）、高尿酸血症 14.1%（9/64）、白血球増多 14.1%（9/64）、クレアチニン上昇 12.5%（8/64）、下痢 12.3%（8/65）、血圧上昇 10.8%（7/65）、高血糖 10.9%（7/64）であった。（効能・効果追加時：2007 年 1 月） **○潰瘍性大腸炎** 承認時までの臨床試験において、本剤を最長 3 カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者 137 例（カプセル 137 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 29.2%（40/137）、低マグネシウム血症 16.8%（23/137）、ほてり、尿中 NAG 増加各 13.9%（19/137）、感覚異常 12.4%（17/137）、尿蛋白 8.0%（11/137）、高血糖 7.3%（10/137）、悪心 6.6%（9/137）であった。

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
		市販後の調査において、本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者 671 例での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 7.5%（50/671）、低マグネシウム血症 6.3%（42/671）、腎機能障害 3.1%（21/671）、肝機能異常 3.0%（20/671）、頭痛、クレアチニン上昇各 2.5%（17/671）であった。（再審査結果通知：2017 年 3 月） **○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎** 本剤を投与した多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例（カプセル 25 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症 60.0%（15/25）、血中免疫グロブリン減少 48.0%（12/25）、高血糖 44.0%（11/25）、肝機能障害 40.0%（10/25）、糖尿病 32.0%（8/25）、血圧上昇 32.0%（8/25）、便秘 32.0%（8/25）、腎障害 32.0%（8/25）、間質性肺炎増悪 28.0%（7/25）、振戦 28.0%（7/25）であった。（効能・効果追加時：2013 年 6 月）
使用上の注意 重大な副作用	**(1) 重大な副作用** 1) 腎障害（10.6%）：腎尿細管壊死等の腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス等）及び尿検査（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こと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(6)、「2. 重要な基本的注意」(1)の項参照）蛋白尿が認められることがあり、本剤の血中濃度の上昇がリスクとして考えられている。 2) 感染症（23.1%）：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹、腎盂腎炎等）を併発することがある。また、免疫抑制剤を投与された B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	**(1) 重大な副作用** 1）**急性腎不全、ネフローゼ症候群**：急性腎不全（0.1～5%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）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・休薬等の適切な処置を行うこと。 2）**心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害**：心筋障害（ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留（各 0.1～5%未満）があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
	3) 移植腎血栓症（0.4%：腎移植患者での頻度）：腎移植患者において、腎の動脈及び静脈の血栓症のリスク増加により、多くは移植後 30 日以内に移植腎廃絶に至ったとの報告がある。本剤の投与に際しては、観察を十分に行い、腎血流量の低下、尿量減少等異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 4) 肝動脈血栓症（0.2%：肝移植患者での頻度）：肝動脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の類薬（シロリムス）の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、肝動脈血栓症の発現頻度がシロリムスを投与しなかった対照群に比べて高く、その多くは移植後 30 日以内に発現し、移植肝廃絶や死亡に至った例も報告されている。 5) 悪性腫瘍（1.8%）：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 創傷治癒不良：創傷治癒不良（1.3%）や創傷治癒不良による創傷感染（1.0%）、瘢痕ヘルニア（0.7%）、創離開（0.6%）等の合併症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7) 汎血球減少（1.0%）、白血球減少（8.6%）、貧血（6.3%）、血小板減少（5.8%）、好中球減少（0.9%）：汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施する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こと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。	3）**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。 4）**脳血管障害**：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 5）**血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査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・休薬等の適切な処置を行うこと。 6）**汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各 0.1～5%未満）、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査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・休薬等の適切な処置を行うこと。 7）**イレウス**：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 8）**皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
	8) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) BK ウイルス腎症（0.1%未満）：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 血栓性微小血管障害（0.7%）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）（0.6%）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 12) 肺胞蛋白症（0.1%未満）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 13) 心嚢液貯留（9.9%：心移植患者での頻度）：特に心移植患者において、心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	9）**呼吸困難**：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各 0.1～5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。重症筋無力症ではクリーゼ（0.1～5%未満[注1)]）を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。 10）**間質性肺炎**：関節リウマチ患者では、間質性肺炎（0.1～5%未満[注2)]）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 11）**感染症**：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。 12）**進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13）**BK ウイルス腎症**：BK ウイルス腎症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エベロリムス</th><th>タクロリムス</th></tr>
<tr><td></td><td>14) 高血糖（1.0%）、糖尿病の発症（2.1%）又は増悪（頻度不明）：高血糖の発現、糖尿病の発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定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し、適切な処置を行うこと。
15) 肺塞栓症（0.1%未満）、深部静脈血栓症（0.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
16) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>14）リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein-Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（0.1～5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
15）膵炎：膵炎（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査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・休薬等の適切な処置を行うこと。
16）糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
17）肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al‐P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
注1）発現頻度は本剤の重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。
注2）発現頻度は本剤の関節リウマチでの市販後の調査等の結果に基づいている。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
その他の副作用</td><td>(2) その他の副作用
以下の副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>1%～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>凝血異常、溶血</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</td></tr>
</table>

一般的名称	エベロリムス				タクロリムス
	内分泌障害	－	－	－	男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）
	代謝及び栄養障害	－	高脂血症（16.0%）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	脂質異常症	低カリウム血症、高尿酸血症
	血管障害	－	－	高血圧、リンパ嚢腫	－
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	－	－	胸水[注]、咳嗽	咽頭炎
	胃腸障害	－	下痢	悪心、嘔吐、口内炎、口腔内潰瘍	腹痛、消化不良、膵炎
	肝胆道系障害	－	－	肝機能検査値異常、肝障害	黄疸、肝炎
	皮膚及び皮下組織障害	白血球破砕性血管炎	－	ざ瘡	血管神経性浮腫、発疹
	筋骨格系及び結合組織障害	－	－	関節痛	筋痛
	腎及び尿路障害	－	－	血中クレアチニン増加	－
	全身障害及び投与局所様態	－	浮腫	発熱	疼痛

	5％以上又は頻度不明	0.1～5％未満	0.1％未満
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1%）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK（CPK）上昇[注]	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦,運動失調[注]、幻覚[注]	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ[注]、消化管出血[注]	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エベロリムス</td><td>タクロリムス</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>神経系障害</td><td>－</td><td>－</td><td>振戦</td><td>－</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>無精子症</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
注）心移植患者での頻度
</td><td>
<table>
<tr><td>膵臓</td><td></td><td>アミラーゼ上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>好中球減少注)</td><td>貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少</td><td>リンパ球減少</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、紅斑、そう痒、脱毛</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疼痛注)、発赤注)、眼痛注)、多汗注)、口渇注)、冷感注)、胸痛注)</td><td>胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多</td><td>咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常</td></tr>
</table>
発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。
注)頻度不明
</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
高齢者への投与</td><td>5. 高齢者への投与
(1) 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
(2) 高齢者（65 歳以上の患者）における臨床使用経験は少ないが、本剤の薬物動態に 65～70 歳の患者と若年成人との明らかな差は認められていない。（【薬物動態】の項 8 ． 参照）</td><td>5. 高齢者への投与
高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢の関節リウマチ患者では、低用量（1 日 1 回 1.5mg）から投与を開始すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
妊婦、産婦、授乳婦等への投与</td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕
(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕</td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている[3)]。］
(2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。［母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］</td></tr>
</table>

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
使用上の注意 小児等への投与	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用は極めて限られている。（低出生体重児、新生児又は乳児に対しては使用経験がなく、幼児又は小児には使用経験が少ない。また、小児の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、成人と比較して移植後リンパ増殖性障害や重篤な感染症、胃腸障害の発現頻度が高いことが報告されている。[4]）	**7.小児等への投与** (1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。） (2) 心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症及び潰瘍性大腸炎では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。）
使用上の注意 過量投与	**8. 過量投与** ヒトにおける過量投与の報告は少ない。2 歳の小児が本剤 1.5mg を誤飲した症例が 1 例報告されているが、有害事象は認められなかった。また、腎移植患者に最大 25mg が単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。	**8. 過量投与** **症状**：BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている[4) 5)]。 **処置**：胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。 必要に応じて支持・対症療法を行う。
使用上の注意 適用上の注意	**9. 適用上の注意** 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	**9. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
使用上の注意 その他の注意	**10. その他の注意** ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg 以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg 用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。	**10. その他の注意** (1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。 (2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗 TNFα 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。 (3) ループス腎炎患者では、28 週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。28 週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。

一般的名称	エベロリムス	タクロリムス
		(4) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。 (5) ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた[6]。
添付文書の作成年月日	—	2017 年 8 月改訂（第 38 版）
備 考		対照薬

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

2018年1月15日作成

日本標準商品分類番号	873999

貯法：
室温保存
光及び湿気を避けるため、
PTP包装のまま保存すること

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

免疫抑制剤
（mTOR阻害剤）

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

サーティカン®錠0.25mg
サーティカン®錠0.5mg
サーティカン®錠0.75mg

Certican® Tablets
エベロリムス錠

NOVARTIS

承認番号	0.25mg：21900AMX00043000 0.5mg ：21900AMX00044000 0.75mg：21900AMX00045000
薬価収載	2007年3月
販売開始	2007年3月
国際誕生	2003年7月
効能追加	XXXX年X月

【警告】
心移植、腎移植、肝移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

（赤字・赤枠）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（赤枠）

【組成・性状】

サーティカン錠0.25mg	成分・含量	1 錠中エベロリムス0.25mg		
	添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン		
	性状	白色～黄色のまだらをもつ素錠		
	外形			
	識別コード	NVR C		
	大きさ（約）	直径：6.0mm 厚さ：2.4mm 質量：0.08g		
サーティカン錠0.5mg	成分・含量	1 錠中エベロリムス0.5mg		
	添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン		
	性状	白色～黄色のまだらをもつ素錠		
	外形			
	識別コード	NVR CH		
	大きさ（約）	直径：7.0mm 厚さ：2.8mm 質量：0.125g		
サーティカン錠0.75mg	成分・含量	1 錠中エベロリムス0.75mg		
	添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン		
	性状	白色～黄色のまだらをもつ素錠		
	外形			
	識別コード	NVR CL		
	大きさ（約）	直径：8.5mm 厚さ：2.8mm 質量：0.1875g		

【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

【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。

〈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。（【薬物動態】の項3．参照）
(2) カルシニューリン阻害薬及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること。〔カルシニューリン阻害薬を併用しない場合、十分な効果が得られないおそれがある。本剤の類薬（シロリムス）の試験において、移植3ヵ月後にシクロスポリンの投与を中止した腎移植患者において、急性拒絶反応の発現率がシクロスポリンの投与を継続した患者に比べて有意に増加したとの報告がある。[1)] また、海外臨床試験において、移植5ヵ月目にタクロリムスの投与を中止した肝移植患者において、急性拒絶反応の発現率がタクロリムスの投与を継続した患者に比べて有意に増加した。[2)]〕
1) 心移植及び腎移植においては、併用するカルシニューリン阻害薬はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤又はタクロリムスのいずれか1剤とすること[3)]。（【臨床成績】の項1．及び2.参照）

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。〕（【臨床成績】の項3.参照）

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

(4) 本剤の用量調節は、用量変更から4～5日以上経過してから測定した本剤の血中トラフ濃度（C0）に基づいて行うことが望ましい。シクロスポリンは本剤のバイオアベイラビリティを増加させるため、シクロスポリンの血中濃度が大幅に低下すると（血中トラフ濃度（C0）＜50ng/mL）、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。（「2．重要な基本的注意(2)」の項参照）

(5) 肝機能障害を有する患者では、本剤の血中トラフ濃度（C0）を頻繁に測定すること。
軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスA又はB）を有する患者が以下の3項目の内2項目以上に該当する場合には、用量を通常量の約半量に減量すること：ビリルビン＞2mg/dL、アルブミン＜3.5g/dL、プロトロンビン時間＞1.3INR（4秒を超える延長）。
更に、本剤の血中濃度に基づいて用量調節を行うこと。（【薬物動態】の項9．参照）

(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。（【臨床成績】の項　表「シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（B253試験、A1202試験、A2309試験）」、「タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2307試験、H2304試験）」を参照）

(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3ng/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1.5mg/日及び3mg/日の有効性及び安全性をアザチオプリン1～3mg/kg/日と比較した海外第Ⅲ相試験（B253試験）の結果）

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

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

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

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

2) 移植後1年間の時期別副作用発現率

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

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

3) 本剤の血中トラフ濃度の経時推移

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

（血中トラフ濃度は平均値±SD）

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(5)の項、【薬物動態】の項9．参照）

(2) 腎機能障害のある患者〔本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。〕

(3) 高齢者（「5．高齢者への投与」の項参照）

(4) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕

２．重要な基本的注意

(1) シクロスポリン、タクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤との併用に際しては、各薬剤の添付文書に記載されている「警告」、「禁忌」、「併用禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがあるので特に注意すること。（【臨床成績】の項参照）

(2) シクロスポリンの併用により本剤のバイオアベイラビリティは有意に増加する。健康成人を対象とした単回投与試験において、本剤にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を併用投与したところ、単独投与時に比べて本剤のAUCは168％（範囲46％～365％）、Cmaxは82％（範囲25％～158％）増加した。従って、シクロスポリンの用量を変更する場合には、本剤の用量調節が必要であると考えられる。（【薬物動態】の項11．参照）なお、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を投与中の心移植患者において、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤の臨床的影響はごく軽微であった。

(3) ダイレクトクロスマッチ陽性等、抗ドナー抗体等の拒絶反応のリスク因子を有する患者を対象とした適切な臨床試験は実施されていない。

(4) 高脂血症のある患者に本剤を投与する場合には治療上の有益性が、危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔症状が悪化するおそれがある。〕
本剤を投与している患者では、定期的に血清脂質の検査を行うこと。高脂血症がみられた場合には、適切な食事指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

(5) 本剤を投与する場合には感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔免疫抑制作用により、感染症が発現又は悪化するおそれがある。〕

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

３．相互作用

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

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

(1)併用禁忌（併用しないこと）

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

（赤枠）

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤の AUC が 27 倍、Cmax が 4.7 倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用により、本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用に際しては〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(2)、(7)及び「2. 重要な基本的注意(1)、(2)」の項を参照し投与すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン サイモグロブリン	過度の免疫抑制が起こることがある。海外で実施された新規心移植患者を対象とした臨床試験において、本剤、シクロスポリン（腎移植よりも高い血中トラフ濃度）及び副腎皮質ホルモン剤を併用し、サイモグロブリン（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）導入療法を受けた患者集団において、移植後の3ヵ月間に重大な感染症の増加がみられた。特に過剰な免疫抑制状態となりやすい移植前の入院及び心室補助循環装置を必要とする患者においてより高い死亡率との関連が認められた。	共に免疫抑制作用を有するため。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）	ミダゾラムの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

4．副作用

海外での心移植を対象とした臨床試験（総症例420例）中、何らかの副作用が報告されたのは300例（71.4%）であった（24ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症83例（19.8%）、血小板減少症45例（10.7%）、高脂血症42例（10.0%）等であった。
国内での腎移植を対象とした臨床試験（総症例61例）中、何らかの副作用が報告されたのは58例（95.1%）であった（12ヵ月の集計）。主な副作用は、高脂血症26例（42.6%）、鼻咽頭炎18例（29.5%）、発熱及び高血圧各13例（21.3%）等であった。
また、腎移植を対象とした海外臨床試験（総症例1,331例）中、何らかの副作用が報告されたのは1,008例（75.7%）であった（24ヵ月（1試験）及び36ヵ月（2試験）の集計）。主な副作用は、高脂血症273例（20.5%）、高コレステロール血症241例（18.1%）等であった。
新規生体肝移植患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（総症例142例、日本人15例を含む）中、何らかの副作用が報告されたのは81例（57.0%）であった（12ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症12例（8.5%）、高脂血症12例（8.5%）、高コレステロール血症10例（7.0%）等であった。
新規脳死肝移植患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（総症例474例）中、何らかの副作用が報告されたのは334例（70.5%）であった（24ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症39例（8.2%）、高脂血症36例（7.6%）、高血圧35例（7.4%）等であった。
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度に関しては、国内及び海外での臨床試験の結果を合わせて算出した。また、企業中核データシートに記載があるが、これらの臨床試験であらわれていない副作用について頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) **腎障害**（10.6%）：腎尿細管壊死等の腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス等）及び尿検査（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こと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(6)、「2. 重要な基本的注意」(1)の項参照）
蛋白尿が認められることがあり、本剤の血中濃度の上昇がリスクとして考えられている。

2) **感染症**（23.1%）：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹、腎盂腎炎等）を併発することがある。また、免疫抑制剤を投与されたB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **移植腎血栓症**（0.4%：腎移植患者での頻度）：腎移植患者において、腎の動脈及び静脈の血栓症のリスク増加により、多くは移植後30日以内に移植腎廃絶に至ったとの報告がある。本剤の投与に際しては、観察を十分に行い、腎血流量の低下、尿量減少等異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

4) **肝動脈血栓症**（0.2%：肝移植患者での頻度）：肝動脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の類薬（シロリムス）の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、肝動脈血栓症の発現頻度がシロリムスを投与しなかった対照群に比べて高く、そ

の多くは移植後30日以内に発現し、移植肝廃絶や死亡に至った例も報告されている。

5) **悪性腫瘍**（1.8%）：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **創傷治癒不良**：創傷治癒不良（1.3%）や創傷治癒不良による創傷感染（1.0%）、瘢痕ヘルニア（0.7%）、創離開（0.6%）等の合併症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **汎血球減少**（1.0%）、**白血球減少**（8.6%）、**貧血**（6.3%）、**血小板減少**（5.8%）、**好中球減少**（0.9%）：汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施する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こと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。

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

9) **BKウイルス腎症**（0.1%未満）：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **血栓性微小血管障害**（0.7%）：**溶血性尿毒症症候群**（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）**（0.6%）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

12) **肺胞蛋白症**（0.1%未満）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

13) **心嚢液貯留**（9.9%：心移植患者での頻度）：特に心移植患者において、心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

14) **高血糖**（1.0%）、**糖尿病の発症**（2.1%）**又は増悪**（頻度不明）：高血糖の発現、糖尿病の発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定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し、適切な処置を行うこと。

15) **肺塞栓症**（0.1%未満）、**深部静脈血栓症**（0.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

16) **急性呼吸窮迫症候群**（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

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

注）心移植患者での頻度

５．高齢者への投与

(1) 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(2) 高齢者（65歳以上の患者）における臨床使用経験は少ないが、本剤の薬物動態に65～70歳の患者と若年成人との明らかな差は認められていない。（【薬物動態】の項8. 参照）

６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

７．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用は極めて限られている。（低出生体重児、新生児又は乳児に対しては使用経験がなく、幼児又は小児には使用経験が少ない。また、小児の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、成人と比較して移植後リンパ増殖性障害や重篤な感染症、胃腸障害の発現頻度が高いことが報告されている。[4]）

８．過量投与

ヒトにおける過量投与の報告は少ない。2歳の小児が本剤1.5mgを誤飲した症例が1例報告されているが、有害事象は認められなかった。また、腎移植患者に最大25mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

９．適用上の注意

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

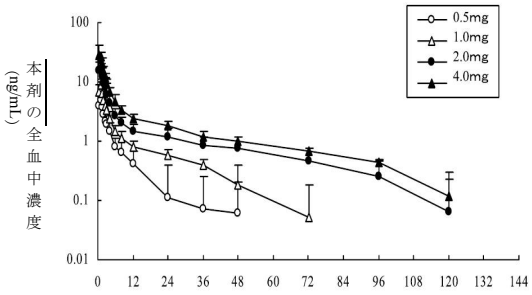
10. その他の注意

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

【薬物動態】

１．血中濃度

(1) **単回経口投与**（日本人のデータ、分析方法：LC/MS法）健康成人24例に本剤0.5～4 mgを単独で単回経口投与したとき、全血中濃度は投与後約1 時間で最高濃度に達した。消失半減期は、低用量（0.5mg及び1mg）では消失相の濃度データ（定量限界以上の値）が少なかったため算出できなかったが、2mg投与群では38.5±5.8時間、4mg投与群では34.9±2.7時間であり、ほぼ同じ値を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、投与量とCmax及びAUCの関係は線形性を示した。[5]



本剤の薬物動態パラメータ	本剤の投与量			
	0.5mg	1mg	2mg	4mg
Tmax（hr）	0.8（0.5～1.0）	1.0（0.5～1.0）	1.0（0.5～1.0）	0.8（0.5～1.5）
Cmax（ng/mL）	5.2±1.6	9.3±2.0	18.3±4.8	33.2±6.9
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	10.3±3.3	9.3±2.0	9.2±2.4	8.3±1.7
AUC0-t（ng・hr/mL）	20±14	47±17	117±49	186±33
$AUC_{0\text{-}t}$/Dose（ng・hr/mL/mg）	40±27	47±17	59±24	47±8

〔本剤の承認された１日用量は【用法及び用量】の項参照〕

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

(2) **反復経口投与**（外国人のデータ、分析方法：ELISA法）心及び腎移植患者に本剤をシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤とともに1日2回投与した場合の薬物動態は、4日目までに定常状態に到達し、血中濃度の蓄積比は初回投与後の曝露量の2～3倍であり、Tmaxは投与1～2時間後に得られた。なお、心移植患者に本剤0.75mg及び1.5mgを投与した時の投与2、3及び6ヵ月目の本剤の定常状態薬物動態パラメータは以下のとおりであった。観察した期間を通して、$Cmax^{ss}$はそれぞれの投与量で約10及び約20ng/mL、$AUC_{\tau}{}^{ss}$は約80及び約160ng・hr/mL、またPTF（ピーク-トラフ濃度変動）は約80%と安定していた。[6~8]

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

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

(3) **反復経口投与**（日本人のデータ、分析方法：LC/MS/MS法）[9]

1) 新規腎移植患者にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）とともに本剤1.5mg/日を開始用量として1日2回投与し，本剤の平均血中トラフ濃

度（C0）を3～8ng/mLに維持するように投与量を調節したときの血中トラフ濃度は以下のとおりであった。

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

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

本剤の薬物動態パラメータ	本剤0.75mg/回、1日2回投与 1ヵ月目
例数	11
C_{min}^{ss}（ng/mL）	4.31 ± 1.25
Tmax（hr）	2 (1～2)
C_{max}^{ss}（ng/mL）	13.5 ± 3.5
AUC_{τ}^{ss}（ng・hr/mL）	90.7 ± 17.7
C_{avg}^{ss}（ng/mL）	7.56 ± 1.47
PTF（%）	123 ± 32

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

(4) **反復経口投与**（日本人及び外国人のデータ、分析方法：LC/MS/MS法）[10]

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

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

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

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

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

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

2．**吸収**（外国人のデータ）[11]

腎移植患者に本剤を0.25～25mgで経口投与したとき、本剤の血中濃度は投与後1～2時間でピークに達した。また、本剤の血中濃度は、0.25～15mgの用量範囲では用量に比例して増加した。

3．**食事の影響**（外国人のデータ）[12]

本剤を高脂肪食摂取後に服用すると、本剤のCmax及びAUCは空腹時投与と比べそれぞれ60%及び16%低下した。バラツキを最小限に抑えるため、本剤の服用は食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で行う必要がある。

4．**分布**（外国人のデータ）[11,13]

本剤の血球移行率（5～5,000ng/mLの範囲では濃度に依存する）は27～83%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害患者における血漿蛋白結合率は約74%であり、腎移植患者における終末相の分布容積（Vz/F）は342±107Lであった。

5．**代謝**（外国人のデータ）[14,15]

本剤は主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*のデータ）。腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラクトンの加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。

6．**排泄**（外国人のデータ）[15]

シクロスポリンを投与している腎移植患者に放射標識本剤を単回投与したところ、放射能のほとんど（80%）は糞便中に排泄され、尿中にはごく一部（5%）が排泄された。なお、尿中及び糞便中に未変化体は検出されなかった。

7．**小児での薬物動態**（外国人のデータ）[8]

腎移植患者において、患者の年齢（１～16歳）、体表面積（0.49～1.92m^2）及び体重（11～77kg）に比例して、本剤のCL/Fが直線的に増加した。定常状態のCL/Fは10.2±3.0L/hr/m^{2}であり、消失半減期は30±11時間であった。

8．**高齢者での薬物動態**（外国人のデータ）[16]

16～70歳の腎移植患者において、年齢増加に伴う本剤の経口クリアランスの低下は、1歳あたり0.33%と小さかった。

9．**肝機能障害**（外国人のデータ）[17]

中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスB）を有する患者8例における本剤の平均AUCは、健康成人8例の平均AUCよりも2倍高かった。AUCは、血清ビリルビン濃度及びプロトロンビン時間と正の相関を示し、血清アルブミン濃度と負の相関を示した。ビリルビン＞2mg/dL、プロトロンビン時間＞1.3INR（4秒を超える延長）又はアルブミン＜3.5g/dLに該当する場合には、本剤のAUCが健康成人よりも高くなる傾向が認められた。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスC）の影響は検討していないが、本剤のAUCに対する影響は中等度の肝機能障害と同等かそれ以上であると考えられる。

１０．腎機能障害（外国人のデータ）[18)]

腎移植患者における移植後の腎機能障害（Clcreaの範囲；11～107mL/min）は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

１１．相互作用（外国人のデータ）

(1) **シクロスポリン**

健康成人12例を対象として、本剤2mgとシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）175mgを単回併用投与したところ、本剤の単独投与時に比べて本剤のAUCは168％（範囲46％～365％）、Cmaxは82％（範囲25％～158％）増加した。[19)]

本剤の薬物動態パラメータ	本剤単独	CsA併用
Tmax（hr）	1.0（0.5～1.0）	1.0（0.6～2.5）
Cmax（ng/mL）	11.6±3.3	20.5±3.5
AUC（ng・hr/mL）	74±26	193±47
$T_{1/2}$（hr）	25.2±8.2	29.0±4.6

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤の安定した用量の投与を受けている維持期腎移植患者24例を対象に、プラセボ、本剤0.75mg、2.5mg又は7.5mgを1日1回28日間併用投与したとき、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤併用の大きな影響はみられなかった。[20)]

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

〔本剤の承認された１日用量は【用法及び用量】の項参照〕

（Tmaxは中央値（範囲）、他は平均値±SD）

※比は投与１日目（CsA単独）に対する投与28日目（本剤併用）の比を示す。

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

(2) **HMG-CoA還元酵素阻害剤（高脂血症用剤）**

健康成人を対象に本剤2mgとアトルバスタチン20mg又は本剤2mgとプラバスタチン20mgを単回併用投与したとき（各12例）、本剤及びこれらの薬剤の薬物動態に臨床的に重要な影響は認められなかった。[21)]

(3) **タクロリムス**

維持期腎移植患者8例を対象とし、本剤3mg/日と標準量のタクロリムス（投与初日～10日目）あるいは減量したタクロリムス（投与11日目～3ヵ月；11日目より半量投与）を併用投与したとき、本剤の併用前と併用後でタクロリムスの薬物動態に変化はなかった。また、減量したタクロリムスと併用したときの本剤の薬物動態は、標準量のタクロリムスと併用したときとほぼ同様であった。[22)] これらの結果より、本剤はタクロリムスの薬物動態にほとんど影響せず、またタクロリムスの減量は本剤の薬物動態に大きく影響しないと考えられた。

１２．曝露量と急性拒絶反応、有害事象発現率との関係

(1) **心移植**（外国人データ）[7)]

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

本剤の平均血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）	≦3.5	3.6～5.3	5.4～7.3	7.4～10.2	10.3～21.8
急性拒絶反応抑制率	65%	69%	80%	85%	85%
血小板減少（＜75,000/mm^3）	5%	5%	6%	8%	9%

(2) **腎移植**

1) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係（日本人のデータ）[9)]

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

2) 曝暴露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係（外国人のデータ）[23)]

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

	本剤1.5mg/日群及び3mg/日群の併合解析結果				
本剤の平均血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）	＜3	3～6	6～8	8～12	≧12
治療を要した急性拒絶反応抑制率（n=547）	64%	86%	85%	86%	91%
尿蛋白／クレアチニン比（≧300mg/g）（n=480）	73%	48%	56%	59%	92%
高コレステロール血症（≧6.2mmol/L）（n=544）	77%	64%	64%	77%	84%
創傷治癒不良（n=529）	57%	28%	28%	38%	64%
移植後糖尿病（n=543）	0%	7%	11%	13%	20%

(3) **肝移植**

1) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係（日本人及び外国人のデータ）[10)]

生体肝移植患者（142例）を対象に、本剤2mg/日を開始用量として1日2回投与し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）を3～8ng/mLに維持するように投与量を調節した。移植後12ヵ月間本剤を投与したときの投与量（中央値）は2.00～2.50mg/日の範囲で推移し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）は、ほとんど3～8ng/mLにコントロールされた。平均血中トラフ濃度と治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白／クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に明確な関連性は認められていない。

2) 曝露量と急性拒絶反応及び有害事象発現率との関係（外国人のデータ）[2)]

脳死肝移植患者（245例）を対象に本剤を2mg/日で1日2回投与開始し、本剤の平均血中トラフ濃度（C0）を3～8ng/mLに維持するように投与量を調節したときの移植後12ヵ月間の本剤の平均血中トラフ濃度（C0）は、ほとんどは3～8ng/mLにコントロールされており、治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、尿蛋白／クレアチニン比、高コレステロール血症、創傷治癒不良及び移植後糖尿病の発現率に関連性は認められていない。

【臨床成績】

１．心移植

外国における成績[24)]

新規心移植患者を対象とした第Ⅲ相試験（B253試験）では、標準量シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）及び副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤（固定用量1.5mg/日及び3mg/日）の有効性及び安全性を、標準量CsAと併用したアザチオプリン（AZA）1～3mg/kg/日と比較した。ISHLT基準によるグレード3A以上の急性拒絶反応、血行動態異常を伴う急性拒絶反応、移植心廃絶、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目の6ヵ月後の発現率を主要評価項目とした。

各評価項目要約（B253試験）

	本剤(固定用量1.5mg/日)+標準量CsA群（n＝209）	本剤(固定用量3.0mg/日)+標準量CsA群（n＝211）	AZA+標準量CsA群（n＝214）	p値
効果不十分（6ヵ月）	76（36.4%）	57（27.0%）	100（46.7%）	0.031[a] ＜0.001[b] 0.037[c]
生検で確認されたグレード3A（ISHLT）以上の急性拒絶反応	58（27.8%）	40（19.0%）	89（41.6%）	0.003[a] ＜0.001[b] 0.032[c]
血行動態異常を伴う急性拒絶反応の臨床的疑い	14（6.7%）	11（5.2%）	16（7.5%）	n.s.
移植心廃絶	4(1.9%）	8（3.8%）	6（2.8%）	n.s.
死亡	13（6.2%）	14（6.6%）	12（5.6%）	n.s.
追跡調査不能	0	0	1（0.5%）	n.s.

a：本剤(固定用量1.5mg/日)+標準量CsA群vs.AZA+標準量CsA群，b：本剤(固定用量3.0mg/日)+標準量CsA群vs.AZA+標準量CsA群, c：本剤(固定用量1.5mg/日)+標準量CsA群vs. 本剤(固定用量3.0mg/日)+標準量CsA群（Z検定による対比較，p≦0.05），n.s.：not significant

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

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す。

シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（B253試験）

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

（血中トラフ濃度は平均値±SD）

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

２．腎移植

(1) **国内における成績**[9)]

新規腎移植患者を対象とした第Ⅲ相試験（A1202試験）では、減量シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）と併用した本剤（開始用量1.5mg/日、目標血中トラフ濃度3～8ng/mLを維持するよう

に投与量を調整）の有効性及び安全性を、標準量CsAと併用したミコフェノール酸モフェチル（MMF）2g/日と比較した。なおいずれも副腎皮質ホルモン剤及びバシリキシマブを施設方法に準じて併用した。治療を要し生検で確認された急性拒絶反応（改訂Banff97分類による）、移植腎廃絶、死亡又は追跡調査不能からなる複合評価項目（効果不十分）の移植12ヵ月後の発現率を主要評価項目とした。

各評価項目要約（A1202試験）

	本剤（開始用量1.5mg/日）+減量CsA群（n＝61）	MMF+標準量CsA群（n＝61）
	n（%）	
効果不十分（12ヵ月）	7（11.5）	7（11.5）
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	3（4.9）	5（8.2）
移植腎廃絶	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）
追跡調査不能	4（6.6）	2（3.3）

なお、CsAの用量は、シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）が以下の目標範囲に収まるように調節した。移植後5日～1ヵ月：100～200ng/mL、2～3ヵ月：75～150ng/mL、4～5ヵ月：50～100ng/mL、6ヵ月以降：25～50ng/mL。

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す。

シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（A1202試験）

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

(2) **外国における成績**[23)]

新規腎移植患者を対象とした第Ⅲ相試験（A2309試験）では、減量シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（CsA）と併用した本剤（開始用量1.5mg/日（目標血中トラフ濃度3～8ng/mLを維持するように投与量を調整）及び開始用量3mg/日（目標血中トラフ濃度6～12ng/mLを維持するように投与量を調整））の有効性及び安全性を、標準量CsAと併用したミコフェノール酸ナトリウム腸溶錠（Myfortic：国内未承認）1.44g/日と比較した。なおいずれも副腎皮質ホルモン剤及びバシリキシマブを施設方法に準じて併用した。主要な評価項目は国内試験（A1202試験）と同じである。

各評価項目要約（A2309試験）

	本剤（開始用量1.5mg/日）+減量CsA群（n＝277）	本剤（開始用量3mg/日）+減量CsA群（n＝279）	Myfortic+標準量CsA群（n＝277）
	n（%）		
効果不十分（12ヵ月）	75（27.1）	60（21.5）	70（25.3）
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	13（4.7）	13（4.7）	9（3.2）
移植腎廃絶	8（2.9）	9（3.2）	6（2.2）
死亡	12（4.3）	6（2.2）	9（3.2）
追跡調査不能			

シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の目標範囲は国内試験（A1202試験）と同じである。

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す。

シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（A2309試験）

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

（血中トラフ濃度は中央値（範囲））

3．肝移植

(3) **国際共同試験**[10)]

生体肝移植患者を対象とした第Ⅲ相試験（H2307試験）では、減量タクロリムスと併用した本剤（開始用量2.0mg/日、目標血中トラフ濃度3～8ng/mLを維持するように投与量を調整）の有効性及び安全性を、標準量タクロリムスと比較した。なお本剤は移植後4週から投与を開始した。いずれも副腎皮質ホルモン剤及びMMF、バシリキシマブを施設方法に準じて併用し、MMFの投与は移植後4週までとした。治療を要し生検で確認された急性拒絶反応（Banff97分類による）、移植肝廃絶、死亡からなる複合評価項目（効果不十分）の移植12ヵ月後の発現率を主要評価項目とした。

各評価項目要約（H2307試験）

	本剤（開始用量 2.0mg/日）+減量タクロリムス群（n=142）	標準量タクロリムス群（n=142）
	n (%)	
効果不十分（12ヵ月）	7 (4.9)	8 (5.6)
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	3 (2.1)	5 (3.5)
移植肝廃絶	0 (0)	0 (0)
死亡	4 (2.8)	3 (2.1)

なお、タクロリムスの用量は、タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）が以下の目標範囲に収まるように調節した。移植後1ヵ月以降：3～5ng/mL。

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す。

タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2307試験）

移植後の経過時点	タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）（ng/mL）、本剤（開始用量 2.0mg/日）+

	減量タクロリムス群
5週目（本剤の投与から1週目）	6.3 (1.0~21.3) n=125
2ヵ月目	4.8 (1.9~13.0) n=131
3ヵ月目	5.2 (1.3~11.3) n=133
6ヵ月目	4.6 (0.7~12.5) n=126
9ヵ月目	4.0 (1.0~10.2) n=122
12ヵ月目	4.3 (0.1~10.1) n=121

（血中トラフ濃度は中央値（範囲））

(4) **外国における成績**[2)]

脳死肝移植患者を対象とした第Ⅲ相試験（H2304試験）では、減量タクロリムスと併用した本剤（開始用量2.0mg/日、目標血中トラフ濃度3～8ng/mLを維持するように投与量を調整）の有効性及び安全性を、標準量タクロリムスと比較した。なお本剤は移植後4週から投与を開始した。いずれも副腎皮質ホルモン剤及びMMFを医療機関での方法に準じて併用し、MMFの投与は移植後4週までとした。主要な評価項目は生体肝移植臨床試験（H2307試験）と同じである。

各評価項目要約（H2304試験）

	本剤（開始用量 2.0mg/日）+減量タクロリムス群（n=245）		標準量タクロリムス群（n=243）	
	12ヵ月	24ヵ月	12ヵ月	24ヵ月
	n (%)			
効果不十分	16 (6.5)	24 (9.8)	23 (9.5)	29 (11.9)
治療を要し生検で確認された急性拒絶反応	7 (2.9)	11 (4.5)	17 (7.0)	18 (7.4)
移植肝廃絶	6 (2.4)	9 (3.7)	3 (1.2)	7 (2.9)
死亡	9 (3.7)	12 (4.9)	6 (2.5)	10 (4.1)

なお、本剤（開始用量2.0mg/日）＋減量タクロリムス群でのタクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の目標範囲は生体肝移植臨床試験（H2307試験）と同じである。

実際の血中トラフ濃度（C0）を以下の表に示す。

タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2304試験）

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

（血中トラフ濃度は中央値（範囲））

【薬効薬理】

１．作用機序

(1)FKBP12に結合した。[25)]

(2)*In vitro*において、mTORに影響を受けるp70S6キナーゼ活性化を阻害した。[26)] また、エベロリムスを投与したラットの末梢血リンパ球のp70S6キナーゼ活性が低下した。[27)]

(3)IL-2及びIL-15によるヒトCD4陽性T細胞の増殖、IL-6依存的なマウスB細胞ハイブリドーマ株の増殖、ウシ胎児血清によるウシ血管平滑筋細胞の増殖をそれぞれ抑制した。[25,28)]

２．*In vitro*免疫抑制作用

(1)マウス及びヒトの混合リンパ球反応（MLR）を阻害し、同種抗原により誘導されるT細胞の増殖を抑制した。[28)]

(2)Trinitrophenyl-lipopolysaccharide 、N-2,4-dinitrophenyl-β-Ala-Gly-Gly-AECM-Ficoll及びヒツジ赤血球（SRBC）に対するマウスB細胞の免疫反応を抑制した。[29)]

３．*In vivo*免疫抑制作用

(1)ラット後足蹠への同種ドナー脾細胞の皮下注入により誘発した局所移植片対宿主反応（膝窩リンパ節の腫脹）を抑制した。[25)]

(2)SRBC免疫マウスにおいて抗SRBC抗体産生B細胞の増殖を抑制した。[29)] また、A又はB型肝炎ワクチンを接種したカニクイザルにおいて抗体価の上昇を抑制した。[30)]

(3)ラット及びカニクイザルの同種腎移植モデルにおいて移植片の生着期間を延長した。[25,31)]

４．慢性拒絶反応抑制作用

ラットの同種及び同系大動脈移植モデルにおいて移植血管の新生内膜肥厚を抑制した。[32,33)]

５．シクロスポリンとの相乗効果

(1)エベロリムスとシクロスポリンの併用により、マウスのMLRが相乗的に阻害された。[34)]

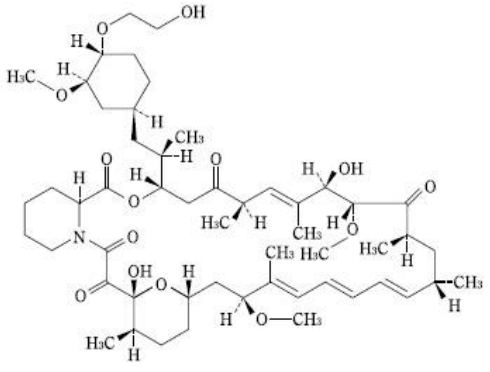
(2)ラットの異所性同種心移植モデル、ラット及びカニクイザルの同種肺移植モデルにおいて、エベロリムスとシクロスポリンの併用により、移植片生着期間の延長と組織学的な拒絶反応の改善作用に相乗効果が認められた。[34~36)]

６．再発狭窄抑制作用

エベロリムスは、ラット頚動脈バルーン傷害モデル、ブタ冠動脈PTCAモデル、ウサギ腸骨動脈ステントモデルにおいて新生内膜形成を抑制した。[37~40)]

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：エベロリムス（Everolimus）
化学名：
（1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R）-1,18-Dihydroxy-12-｛（1R）-2-［（1S,3R,4R）-4-(2-hydroxyethoxy)-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
分子式：$C_{53}H_{83}NO_{14}$
分子量：958.22
性　状：白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

心移植における拒絶反応の抑制
国内での治験は実施されておらず、患者数が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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。

【包装】

サーティカン錠0.25mg 60錠（両面アルミニウムPTP）
サーティカン錠0.5mg 60錠（両面アルミニウムPTP）
サーティカン錠0.75mg 60錠（両面アルミニウムPTP）

【主要文献】

1) Johnson,R.W.G.et al.：Transplantation 72(5),777,2001 〔SIMM34133〕
2) 社内資料：外国人脳死肝移植患者を対象とした比較対象試験（H2304試験） 〔XXXXXXX〕
3) 社内資料：名称未定 〔XXXXXXX〕
4) 社内資料：小児肝移植患者を対象とした海外臨床試験（H2305試験）〔XXXXXXX〕
5) 社内資料：健康成人（日本人）に対する臨床第 I 相試験（単回投与）〔CERU00001〕
6) 社内資料：新規腎移植患者における3 剤併用免疫抑制療法の有効性及び安全性についての検討 〔CERU00002〕
7) Kovarik,J.M.et al.：J.Heart Lung Transplant.22（10）,1117,2003 〔CERM00224〕
8) 社内資料：小児腎移植患者における薬物動態、安全性及び忍容性の検討 〔CERU00003〕
9) 社内資料：日本人新規腎移植患者を対象とした比較対照試験（A1202試験） 〔CERU00061〕
10) 社内資料：生体肝移植患者を対象とした国際共同試験（H2307試験）〔XXXXXXX〕
11) 社内資料：維持期腎移植患者における安全性及び忍容性の検討 〔CERU00004〕
12) Kovarik,J.M.et al.：Pharmacotherapy 22（2）,154,2002〔CERM00144〕
13) 社内資料：［^{3}H］-エベロリムスの血中分布に関する検討 〔CERU00005〕
14) 社内資料：*In vitro*代謝 〔CERU00026〕
15) 社内資料：維持期腎移植患者における［^{14}C］-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 〔CERU00006〕
16) 社内資料：新規腎移植患者における母集団薬物動態解析 〔CERU00007〕
17) Kovarik,J.M.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.70（5）,425,2001〔CERM00127〕
18) 社内資料：新規腎移植患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討（ 1 年の検討） 〔CERU00008〕
19) Kovarik,J.M.et al.：J.Clin.Pharmacol.42（1）,95,2002〔CERM00137〕
20) 社内資料：維持期腎移植患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討 〔CERU00009〕
21) Kovarik,J.M.et al.：J.Clin.Pharmacol.42（2）,222,2002〔CERM00134〕
22) Kovarik,J.M.et al.：Transplant.Proc.38（10）,3456,2006〔CERM00561〕
23) 社内資料：外国人新規腎移植患者を対象とした比較対照試験（A2309試験） 〔CERU00060〕
24) 社内資料：新規心移植患者における有効性及び安全性の検討（B253試験） 〔CERU00010〕
25) Schuler,W.et al.：Transplantation 64（1）,36,1997〔CERM00003〕
26) 社内資料：増殖因子によって刺激されたp70S6キナーゼ活性に対する阻害作用 〔CERU00011〕
27) 社内資料：ラット末梢血リンパ球におけるp70S6キナーゼ活性（単回投与） 〔CERU00012〕
28) 社内資料：マウス及びヒトT細胞の増殖に対する作用〔CERU00013〕
29) 社内資料：T細胞非依存性抗原及びT細胞依存性抗原に対するマウスのB細胞応答に及ぼす作用 〔CERU00014〕
30) 社内資料：カニクイザルにおけるA及びB型肝炎ワクチン接種に対する作用 〔CERU00015〕
31) Schuurman,H.J.et al.：Transplantation 69（5）,737,2000 〔CERM00064〕
32) 社内資料：ラットの大動脈移植モデルに対する作用〔CERU00016〕
33) Schuurman,H.J.et al.：Transplant.Proc.31（1-2）,1024,1999〔CERM00054〕
34) Schuurman,H.J.et al.：Transplantation 64（1）,32,1997 〔CERM00002〕
35) Hausen,B.et al.：Transplantation 67（7）,956,1999 〔CERM00047〕
36) Hausen,B.et al.：Transplantation 69（1）,76,2000 〔CERM00058〕
37) 社内資料：ラット頚動脈バルーン傷害モデル（14日間）における内膜肥厚抑制作用 〔CERU00017〕
38) 社内資料：ラット頚動脈バルーン傷害モデル（28日間）における内膜肥厚抑制作用 〔CERU00018〕
39) 社内資料：ブタ冠動脈傷害（PTCA）モデル（14日間）における内膜肥厚抑制作用 〔CERU00019〕
40) Farb,A.et al.：Circulation 106（18）,2379,2002 〔CERM00304〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティス　ダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1
NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

製造販売
ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　効能・効果及びその設定根拠 3
1.1　効能・効果 3
1.2　効能・効果の設定根拠 3
1.2.1　日本人患者を含む新規生体肝移植患者を対象とした第 III 相検証試験（H2307 試験） 3
1.2.2　外国人新規脳死肝移植患者を対象とした第 III 相検証試験（H2304 試験） 6
2　用法及び用量及びその設定根拠 9
2.1　用法及び用量 9
2.2　用法及び用量の設定根拠 9
2.3　用法及び用量に関連する使用上の注意 10
2.4　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠 13
3　参考文献 17

1 効能・効果及びその設定根拠

1.1 効能・効果

エベロリムス（商品名：サーティカン®）の効能又は効果の案を以下に提示する。なお，本申請に伴う追加部分を下線で示す。

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

1.2 効能・効果の設定根拠

肝移植患者に対するエベロリムスの有効性は，日本人患者を含む新規生体肝移植患者を対象とした第 III 相検証試験（以下，H2307 試験）及び外国人新規脳死肝移植患者を対象とした第 III 相検証試験（以下，H2304 試験）の結果に基づき評価した。

1.2.1 日本人患者を含む新規生体肝移植患者を対象とした第 III 相検証試験（H2307 試験）

H2307 試験は，日本人患者を含む新規生体肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較，国際共同試験（日本を含む 12 ヵ国）である。本試験の目的は，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分［治療を要した生検で確認された急性拒絶反応（treated biopsy proven acute rejection，tBPAR），死亡，又は移植肝廃絶からなる複合評価項目］の発現率を指標に，エベロリムス（開始用量：2.0 mg/日，目標血液中トラフ濃度：3～8 ng/mL）を標準量と比較して減量したタクロリムス（以下，TAC）と併用した群（エベロリムス+減量 TAC 群）の有効性が，標準量の TAC をベースとする免疫抑制療法を継続した群（標準量 TAC 群）と比較して非劣性であることを検証することである。また，移植後 12 ヵ月における腎機能｛MDRD4［abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula（4 variables）］式で算出した推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）のランダム化時からの変化量｝を重要な副次評価項目とした。

有効性

FAS（N = 284）での，移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率を Table 1-1 に示す。効果不十分の発現率は，エベロリムス + 減量 TAC 群で 5.1%，標準量 TAC 群で 5.8%であった。効果不十分の発現率の治療群間差（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）は−0.7%，その 90%信頼区間は−5.2%，3.7%で，治療群間差の信頼区間の上限が非劣性マージン（12%）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス + 減量 TAC 群の非劣性が検証された（$p<0.001$）（CTD 2.5-4.4.4.1 項）。

Table 1-1 効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

評価項目		エベロリムス + 減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142
ランダム化から移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	7 (5.1)	8 (5.8)
治療群間差（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）	(%)	−0.7	—
治療群間差の 90%信頼区間	(%)	(−5.2, 3.7)	—
Z 検定（非劣性検定) （エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 a)	<0.001	—
Z 検定（優越性検定） （エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 = 0）	p 値	0.787	—

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.1a

イベントのなかった被験者は最終観察日で打切りとした。

発現率は，Kaplan-Meier 法で推定した。

Kaplan Meier 法で推定した発現率及び Greenwood の公式による標準誤差を用いて 90%信頼区間及び p 値を算出した。

a) 片側有意水準 0.05，非劣性マージン 12%

日本の被験者（N = 28）における移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率を Table 1-2 に示す。効果不十分の発現率は，エベロリムス + 減量 TAC 群で 6.7%であり，標準量 TAC 群では効果不十分に該当する事象が発現した被験者はいなかった。効果不十分の発現率の治療群間差（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）は 6.7%，その 90%信頼区間は −3.9%，17.3%であった。

効果不十分に該当する事象が発現した被験者が少なく，結果の解釈には限界があるが，エベロリムス + 減量 TAC 群の日本の被験者の効果不十分の発現率は，全体集団の発現率（5.1%）と大きな違いはなかった（CTD 2.7.3-3.3.2.3 項）。

Table 1-2 日本の被験者の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

評価項目		エベロリムス + 減量 TAC 群 N = 16	標準量 TAC 群 N = 12
ランダム化から移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	1 (6.7)	0 (0.0)
治療群間差（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）	(%)	6.7	—
治療群間差の 90%信頼区間	(%)	(−3.9, 17.3)	—
Z 検定（優越性検定） （エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 = 0）	p 値	0.301	—

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.1aja

イベントのなかった被験者は最終観察日で打ち切りとした。

発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

Kaplan Meier 法で推定した発現率及び Greenwood の公式による標準誤差を用いて 90%信頼区間及び p 値を算出した。

安全性

安全性評価項目として，移植後 12 ヵ月における eGFR のランダム化時からの変化量（重要な副次評価項目），死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について要約する。

FAS（N＝284）での，ランダム化時の eGFR（平均値 ± 標準偏差，単位：mL/分/1.73 m^2）はエベロリムス + 減量 TAC 群で 89.87 ± 36.579，標準量 TAC 群で 89.71 ± 35.247，移植後 12 ヵ月ではそれぞれ 81.19 ± 28.591，76.50 ± 24.166 であった。移植後 12 ヵ月における eGFR のランダム化時からの変化量の治療群間差（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）は 4.15，その 90%信頼区間は−0.09，8.40 であり，90%信頼区間の下限値が非劣性マージン（−6 mL/min/1.73 m^2）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス + 減量 TAC 群の非劣性が示された（$p < 0.001$）。また，エベロリムス + 減量 TAC 群の eGFR（平均値）は，ランダム化から移植後 12 ヵ月までのすべての評価時点で標準量 TAC 群の eGFR（平均値）よりも高かった（CTD 2.5-5.4.1 項）。

日本の被験者（N＝28）での，移植後 12 ヵ月における eGFR のランダム化時からの変化量は，エベロリムス + 減量 TAC 群で−18.92 ± 42.542，標準量 TAC 群で−4.25 ± 19.550 であった。全体集団と同様に，エベロリムス + 減量 TAC 群の eGFR（平均値）は移植後 12 ヵ月までのすべての評価時点で標準量 TAC 群の eGFR（平均値）よりも一貫して高く維持された（CTD 2.5-5.8 項）。

死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の要約を Table 1-3 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの死亡の発現率は，エベロリムス + 減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は，エベロリムス + 減量 TAC 群が標準量 TAC 群より高かったが，エベロリムス + 減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも高かった事象はいずれも，エベロリムスの既知の副作用であった。日本の被験者において，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに死亡した被験者はいずれの治療群でも認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は，エベロリムス + 減量 TAC 群が標準量 TAC 群より高かったが，全体集団と同様にエベロリムス + 減量 TAC 群の発現率が標準量TAC群よりも高かった事象はいずれも，エベロリムスの既知の副作用であった。日本の新規肝移植患者の安全性プロファイルは H2307 試験の全体集団と同様であり，日本の被験者に特有のリスクはみられなかった（CTD 2.5-5 項）。

Table 1-3　　死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の要約（H2307 試験）

	H2307 試験（移植後 12 ヵ月）	
	エベロリムス + 減量 TAC 群 n (%) N = 142	標準量 TAC 群 n (%) N = 141
死亡	4 (2.8)	3 (2.1)
重篤な有害事象	70 (49.3)	61 (43.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	18 (12.7)	15 (10.6)

Source：2.5.5-Table 5-10

1.2.2　　外国人新規脳死肝移植患者を対象とした第 III 相検証試験（H2304 試験）

H2304 試験は，外国人新規脳死肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験である。本試験の目的は，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，死亡，又は移植肝廃絶からなる複合評価項目）の発現率を指標に，エベロリムス（開始用量：2.0 mg/日，目標血液中トラフ濃度：3～8 ng/mL）を標準量と比較して減量した TAC と併用した群（エベロリムス+減量 TAC 群）の有効性が，標準量の TAC をベースとする免疫抑制療法を継続した群（標準量TAC群）と比較して非劣性であることを検証することである。また，移植後 12 ヵ月における eGFR（MDRD4 式）のランダム化時からの変化量を重要な副次評価項目とした。

有効性

ITT（N = 719）での，移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率を Table 1-4 に示す。効果不十分の発現率は，エベロリムス + 減量 TAC 群で 6.7%，標準量 TAC 群で 9.7%であった。効果不十分の発現率の治療群間差（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）は−3.0%，その 97.5%信頼区間は−8.7%，2.6%で，治療群間差の信頼区間の上限が非劣性マージン（12%）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス + 減量 TAC 群の非劣性が検証された（$p < 0.001$）（CTD 2.5-4.4.4.1 項）。

Table 1-4　効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

評価項目		エベロリムス + 減量 TAC 群 N = 245	標準量 TAC 群 N = 243
ランダム化から移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	16 (6.7)	23 (9.7)
治療群間差（各治療群 − 標準量 TAC 群）	(%)	−3.0	−2.2
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−8.7, 2.6)	(−8.8, 4.4)
Z 検定（非劣性検定）（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 a)	< 0.001	—
Z 検定（優越性検定）（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 = 0）	p 値	0.230	—

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12 M-Table 14.2-1.1a

イベントのなかった被験者は最終観察日で打切りとした。

発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

a) 片側有意水準 0.0125，非劣性マージン 12%

安全性

安全性評価項目として，移植後 12 ヵ月における eGFR のランダム化時からの変化量（重要な副次評価項目），死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について要約する。

ITT（N = 718）での，ランダム化時の eGFR（平均値 ± 標準偏差，単位：mL/分/1.73 m^2）はエベロリムス + 減量 TAC 群で 81.1 ± 32.59，標準量 TAC 群で 78.1 ± 27.48，移植後 12 ヵ月ではそれぞれ 80.9 ± 27.31，70.3 ± 23.12 であった。移植後 12 ヵ月における eGFR のランダム化時からの変化量の治療群間差（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）は 8.50，その 97.5%信頼区間は 3.74，13.27 であり，97.5%信頼区間の下限値が非劣性マージン（−6 mL/min/1.73 m^2）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス + 減量 TAC 群の非劣性が示された（$p < 0.0001$）（CTD 2.5-5.4.1.1 項）。

死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の要約を Table 1-5 に示す。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの死亡の発現率及び重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス + 減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。ランダム化から移植後 24 ヵ月までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス + 減量 TAC 群で高かったが，エベロリムス + 減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも高かった事象はいずれも，エベロリムスの既知の副作用であった（CTD 2.5-5 項）。

Table 1-5 死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の要約（H2304 試験）

評価項目	エベロリムス+減量 TAC 群 n (%)	標準量 TAC 群 n (%)
H2304 試験：移植後 12 ヵ月	N = 245	N = 241
死亡	9 (3.7)	6 (2.5)
重篤な有害事象	122 (49.8)	104 (43.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	63 (25.7)	34 (14.1)
H2304 試験：移植後 24 ヵ月	N = 245	N = 242
死亡	12 (4.9)	10 (4.1)
重篤な有害事象	138 (56.3)	131 (54.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	73 (29.8)	52 (21.5)

Source：2.5.5-Table 5-10

本剤の適応となるドナータイプについて

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が，移植の転帰はいずれも移植片の長期生着・生存であり，移植 10 年後の生着・生存率は生体肝移植と脳死肝移植で大きな違いはない（日本肝移植研究会 2016）。近年では，肝移植後の長期予後は，ドナー及びレシピエントの年齢，原疾患，移植時の透析の有無等のリスク因子を調整した場合には，生体肝移植と脳死肝移植ではほぼ同じと報告されている（Olthoff et al. 2015）。

H2307 試験及び H2304 試験では，ドナータイプは異なるものの，それぞれの試験の成績からも顕著な違いは認められなかったことから，本剤はドナータイプによらず，新規肝移植患者に適応可能であると考える。

以上より，H2307 試験及び H2304 試験の 2 つの検証試験で，エベロリムス + 減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が検証されたことから，エベロリムスを減量 TAC と併用した場合の有効性は，標準療法と同程度であることが確認された。また，H2307 試験及び H2304 試験で得られた安全性の結果は，これまでに知られているエベロリムスの安全性プロファイルから予測されるもので，新たな安全性上の懸念は認められなかった。さらに，H2307 試験において日本の患者集団における有効性及び安全性も全体集団と類似した傾向を示していることから，エベロリムスの有効性は日本の肝移植患者に対しても確認されたと考える。したがって，日本における効能又は効果を「肝移植における拒絶反応の抑制」と設定した。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量

エベロリムスの用法及び用量の案を以下に提示する。なお，本申請に伴う追加部分を下線で示す。

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。

2.2 用法及び用量の設定根拠

肝移植におけるエベロリムスの用法及び用量は，日本を含む国際共同試験の H2307 試験及び外国試験の H2304 試験で用いた用法及び用量に基づき設定した。H2307 試験及び H2304 試験とも，2.0 mg/日（1 日 2 回に分けて投与）で投与を開始し，その後は血液中トラフ濃度 3-8 ng/mL を目標に投与量を調節した。また，エベロリムスの投与開始時期は，移植後 4 週以降とした。これは，エベロリムスと同じ哺乳類のラパマイシン標的蛋白質の選択的阻害剤であるシロリムスの新規脳死肝移植患者を対象とした臨床試験において，シロリムスとタクロリムスの併用群における肝動脈血栓症の発現率が対照群に比べて高く，その多くが移植肝の廃絶又は死亡に至ったこと，肝動脈血栓症の発現時期は移植後 30 日以内であったこと（シロリムス 米国添付文書），さらに，エベロリムスの肝再生への影響に関して，成人生体肝移植患者では左葉又は右葉のどちらの生体肝移植を受けた場合でも，移植 1 ヵ月後に肝容積が移植前の 100%に回復したという報告があり（Haga 2008），生体肝移植患者を対象とする H2307 試験でも移植後約 4 週から投与を開始することで，エベロリムスによる肝再生の抑制を軽減できると考えられたことを考慮し，設定した。

H2307 試験及び H2304 試験の 2 つの検証試験で，エベロリムス + 減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が検証されたことから，エベロリムスを減量TACと併用した場合の有効性は，標準療法と同程度であることが確認された。また，H2307 試験及び H2304 試験で得られた安全性の結果は，これまでに知られているエベロリムスの安全性プロファイルから予測されるもので，

新たな安全性上の懸念は認められなかった。さらに，H2307 試験において日本の患者集団における有効性及び安全性も全体集団と同様の傾向を示していた。

以上から，肝移植におけるエベロリムスの用法及び用量を「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。」と設定することは妥当であると考えた。

2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意

エベロリムスの用法及び用量に関連する使用上の注意の案を以下に提示する。なお，本申請に伴う追加部分を下線で，削除部分を取り消し線で示す。

(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~~（trough level）~~を測定し、投与量を調節すること。（【薬物動態】の項 3．参照）

(2) カルシニューリン阻害薬~~シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（ネオーラル）~~及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること。〔~~タクロリムスと本剤の併用における有効性及び安全性は検討されていない。また、シクロスポリン~~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。~~更に、~~本剤の類薬（シロリムス）の試験において、移植 3 ヵ月後にシクロスポリンの投与を中止した腎移植患者において、急性拒絶反応の発現率がシクロスポリンの投与を継続した患者に比べて有意に増加したとの報告がある。[1)] また、海外臨床試験において、移植 5 ヵ月目にタクロリムスの投与を中止した肝移植患者において、急性拒絶反応の発現率がタクロリムスの投与を継続した患者に比べて有意に増加した。[2)]〕

1) 心移植及び腎移植においては、併用するカルシニューリン阻害薬はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤又はタクロリムスのいずれか 1 剤とすること[3)]。（【臨床成績】の項 1. 及び 2.参照）

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。〕（【臨床成績】の項 3.参照）

(3)~~(3)2)~~ 本剤の全血中濃度を定期的に測定すること（【薬物動態】の項 12．参照）。曝~~暴~~露量と有効性、及び曝~~暴~~露量と安全性の関連についての解析から、本剤の血中トラフ濃度（C0）が 3.0ng/mL 以上の患者では、3.0ng/mL 未満の患者に比べて急性拒絶反応の発現率が低いことが認められている。推奨される本剤の治療濃度の上限は 8ng/mL である。12ng/mL を超える濃度での有効性及び安全性の検討は実施されていない。

(4)~~(3)3)~~ 本剤の用量調節は、用量変更から 4～5 日以上経過してから測定した本剤の血中トラフ濃度（C0）に基づいて行うことが望ましい。シクロスポリンは本剤のバイオアベイラビリティを増加させるため、シクロスポリンの血中濃度が大幅に低下すると（血中トラフ濃度（C0）＜50ng/mL）、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。（「2．重要な基本的注意⑵」の項参照）

(5)~~(3)4)~~ 肝機能障害を有する患者では、本剤の血中トラフ濃度（C0）を頻繁に測定すること。軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A 又は B）を有する患者が以下の 3 項目の内 2 項目以上に該当する場合には、用量を通常量の約半量に減量すること：ビリルビン＞2mg/dL、アルブミン＜3.5g/dL、プロトロンビン時間＞1.3INR（4 秒を超える延長）。

更に、本剤の血中濃度に基づいて用量調節を行うこと。（【薬物動態】の項 9．参照）

(6)~~(3)5)~~ 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。（【臨床成績】の項　表「シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（B253 試験、A1202 試験、A2309 試験）」、「タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2307 試験、H2304 試験）」を参照）

(7)~~(3)~~ シクロスポリンとの併用にあたっては~~下記に注意すること。1)~~ シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤~~（ネオーラル）~~と同時投与が望ましい。

(8)~~(3)6)~~ 本剤と併用するシクロスポリン又はタクロリムスを減量する前に、本剤の定常状態の血中トラフ濃度（C0）が 3ng/mL 以上であることを確認すること。

(9)~~(4)~~ 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。（~~海外~~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~~ネオーラル~~及び副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤 1.5mg/日及び 3mg/日の有効性及び安全性をアザチオプリン~~（AZA）~~1～3mg/kg/日と比較した海外第Ⅲ相~~臨床~~試験（B253 試験）の結果）

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

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

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

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

2) 移植後 1 年間の時期別副作用発現率

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

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

3) 本剤の血中トラフ濃度の経時推移

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

（血中トラフ濃度は平均値±SD）

2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

(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~~（trough level）~~を測定し、投与量を調節すること。（【薬物動態】の項 3．参照）

肝移植においても同様の注意が必要と考えられるため，現行記載と同様の注意喚起を設定し，記載整備を行った。

(2) カルシニューリン阻害薬~~シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（ネオーラル）~~及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること。〔~~タクロリムスと本剤の併用における有効性及び安全性は検討されていない。また、シクロスポリン~~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。~~更に、~~本剤の類薬（シロリムス）の試験において、移植 3 ヵ月後にシクロスポリンの投与を中止した腎移植患者において、急性拒絶反応の発現率がシクロスポリンの投与を継続した患者に比べて有意に増加したとの報告がある。[1)] また、海外臨床試験において、移植 5 ヵ月目にタクロリムスの投与を中止した肝移植患者において、急性拒絶反応の発現率がタクロリムスの投与を継続した患者に比べて有意に増加した。[2)]〕

1) 心移植及び腎移植においては、併用するカルシニューリン阻害薬はシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤又はタクロリムスのいずれか 1 剤とすること[3)]。（【臨床成績】の項 1. 及び 2.参照）

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。〕（【臨床成績】の項 3.参照）

エベロリムスの心移植，腎移植に対する本剤の製造販売承認申請では，主にシクロスポリンとの併用による臨床試験成績に基づき審査されたため，現行記載ではシクロスポリンと併用する旨を注意喚起している。一方で，現在の移植医療の現場では併用薬としてタクロリムスも頻用されていることから，腎移植の審査報告書において，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エベロリムスとタクロリムスの併用状況について確認するとともに，結果を踏まえて当該注意喚起の記載内容に関して検討する必要があると機構より指摘を受けている（CTD 1.13-1.3）。

これらの背景及びエベロリムスの肝移植患者を対象とした臨床試験はタクロリムスとの併用によるものであることから，本剤とシクロスポリン及びタクロリムスの併用に関する注意喚起を以下のとおり再検討した。

心移植，腎移植患者におけるタクロリムスとの併用経験について

心移植患者を対象とした国内製造販売後調査（以下，A1401 試験）では，2016 年 2 月 29 日までに，238 名の登録があり，204 名の調査票を収集しデータ固定した。安全性及び有効性解析対象症例はいずれも 177 名であった。

安全性及び有効性解析対象症例 177 名のうち，シクロスポリンとの併用は 38 名（21.47%），タクロリムスとの併用は 126 名（71.19%）で，タクロリムスとの併用がシクロスポリンとの併用に比べて約 3 倍多かった。

有効性の評価指標は，治療を要した拒絶反応及び生着とした。また，生存率についても有効性解析を行った。治療を要した拒絶反応の割合は，シクロスポリン又はタクロリムスとの併用でそれぞれ 5.26%（2/38 名），7.14%（9/126 名）で，両療法間で同程度であった。生着の割合は，シクロスポリン又はタクロリムスとの併用でそれぞれ 92.11%（35/38 名），98.41%（124/126 名）で，両療法間で同程度であった。生存率はシクロスポリン又はタクロリムスとの併用でそれぞれ 94.74%（36/38 名），98.41%（124/126 名）で，両療法間で同程度であった。

また，副作用の発現割合はシクロスポリン又はタクロリムスとの併用でそれぞれ 52.63%（20/38 名），50.00%（63/126 名）で，両療法間で同程度であった。

腎移植患者を対象とした国内製造販売後調査（以下，A1402 試験）では，2013 年 10 月 10 日までに，321 名の登録があり，2017 年 3 月 1 日までに 319 名の調査票を収集しデータ固定した。安全性及び有効性解析対象症例はいずれも 315 名であった。

安全性及び有効性解析対象症例 315 名のうち，シクロスポリンとの併用は 154 名（48.89%），タクロリムスとの併用は 143 名（45.40%）であった。

有効性の評価指標は，拒絶反応，生着及び生存とした。拒絶反応の割合は，シクロスポリン又はタクロリムスとの併用でそれぞれ 7.14%（11/154 名），7.00%（10/143 名）で，両療法間で同程度であった。生着の割合は，シクロスポリン又はタクロリムスとの併用でそれぞれ 98.05%（151/154 名），98.60%（141/143 名）で，両療法間で同程度であった。さらに生存率についてもシクロスポリン又はタクロリムスとの併用でそれぞれ 100.00%（154/154 名），97.90%（140/143 名）で，両療法間で同程度であった。

副作用の発現割合はシクロスポリン又はタクロリムスとの併用でそれぞれ 53.90%（83/154 名），50.35%（72/143 名）で，両療法間で同程度であった。

以上の結果から，心移植患者及び腎移植患者で，エベロリムスとタクロリムスを併用した場合の有効性及び安全性は，エベロリムスとシクロスポリンを併用した場合と大きな違いはなかった。

肝移植患者におけるシクロスポリンとの併用経験について

肝移植患者を対象とした検証試験（H2307 試験，H2304 試験）の併用薬はいずれもタクロリムスであるが，外国人新規肝移植患者にシクロスポリンと併用下で固定用量のエベロリムスを経口投与した B158 試験で血液中トラフ濃度と有効性の関係を評価している。プラセボ群及びエベロリムスの平均血液中トラフ濃度が< 3 ng/mL，3～6 ng/mL，及び> 6 ng/mL であった患者における tBPAR の発現率は，それぞれ 37%（11/30 名），50%（8/16 名），14%（4/28 名），及び 12%（2/17 名）であり，3 ng/mL 以上の被験者で有効性が認められた。また，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度と有効性及び有害事象の発現率の間に正の相関が認められており，肝移植患者においても併用薬の違いによらずエベロリムスの血液中トラフ濃度を3～8 ng/mL に調節することが重要であると考えられた。

まとめ

以上より，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得られた使用経験や肝移植患者を対象とした臨床試験の結果も踏まえ，用法及び用量に関連する使用上の注意として，併用薬を特定する必要はなく，エベロリムスを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旨を注意喚起することは本剤の有効性及び安全性の観点から妥当であると判断した。しかしながら，肝移植患者における本剤とシクロスポリン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、シクロスポリンとの併用にあたっては慎重に投与すること，またシクロスポリンとの併用は使用経験が少ないことを記載した。

(3)~~(3)2)~~ 本剤の全血中濃度を定期的に測定すること（【薬物動態】の項 12．参照）。曝~~暴~~露量と有効性、及び曝~~暴~~露量と安全性の関連についての解析から、本剤の血中トラフ濃度（C0）が 3.0ng/mL 以上の患者では、3.0ng/mL 未満の患者に比べて急性拒絶反応の発現率が低いことが認められている。推奨される本剤の治療濃度の上限は 8ng/mL である。12ng/mL を超える濃度での有効性及び安全性の検討は実施されていない。

肝移植においても同様の注意が必要と考えられるため，現行記載と同様の注意喚起を設定した。なお，現行記載ではシクロスポリンとの併用時の注意喚起として記載しているが，併用薬や臓器の種類によらない共通の注意喚起であるため，記載順を変更し記載整備を行った。

(4)~~(3)3)~~ 本剤の用量調節は、用量変更から 4～5 日以上経過してから測定した本剤の血中トラフ濃度（C0）に基づいて行うことが望ましい。シクロスポリンは本剤のバイオアベイラビリティを増加させるため、シクロスポリンの血中濃度が大幅に低下すると（血中トラフ濃度（C0）＜50ng/mL）、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。（「2．重要な基本的注意⑵」の項参照）

肝移植においても同様の注意が必要と考えられるため，現行記載と同様の注意喚起を設定した。なお，現行記載ではシクロスポリンとの併用時の注意喚起として記載しているが，併用薬や臓器の種類によらない共通の注意喚起であるため，記載順を変更し記載整備を行った。

(5)~~(3)4)~~ 肝機能障害を有する患者では、本剤の血中トラフ濃度（C0）を頻繁に測定すること。
軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A 又は B）を有する患者が以下の 3 項目の内 2 項目以上に該当する場合には、用量を通常量の約半量に減量すること：ビリルビン＞2mg/dL、アルブミン＜3.5g/dL、プロトロンビン時間＞1.3INR（4 秒を超える延長）。
更に、本剤の血中濃度に基づいて用量調節を行うこと。（【薬物動態】の項 9. 参照）

肝移植においても同様の注意が必要と考えられるため，現行記載と同様の注意喚起を設定した。なお，現行記載ではシクロスポリンとの併用時の注意喚起として記載しているが，併用薬や臓器の種類によらない共通の注意喚起であるため，記載順を変更した。

(6)~~(3)5)~~ 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。（【臨床成績】の項　表「シクロスポリンの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（B253 試験、A1202 試験、A2309 試験）」、「タクロリムスの血中トラフ濃度（C0）の記述統計量（H2307 試験、H2304 試験）」を参照）

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ことからタクロリムスの併用時においても現行と同様の注意喚起が必要と考えた。また，肝移植患者を対象とした検証試験において，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率を群間比較した結果，エベロリムス+減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が検証され，タクロリムスの用量を減量しても，有効性が認められている。このことから，肝移植患者においても，現行と同様の注意喚起が必要と考えたため，設定した。

(7)~~(3)~~ シクロスポリンとの併用にあたっては~~下記に注意すること。1)~~ シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤~~（ネオーラル）~~と同時投与が望ましい。

現行記載と同様の注意喚起を設定した。

(8)~~(3)6)~~ 本剤と併用するシクロスポリン又はタクロリムスを減量する前に、本剤の定常状態の血中トラフ濃度（C0）が 3ng/mL 以上であることを確認すること。

本剤と併用する CNI を減量すると免疫抑制効果が低下する。そのため，本剤と併用する CNI を減量する前には，必ず本剤の血中トラフ濃度（C0）が，本剤の推奨される治療濃度下限の 3ng/mL 以上であることを確認する必要があるため，現行添付文書においても注意喚起を行っていた。現行記載ではシクロスポリンとの併用時の注意喚起として記載しているが，併用薬によらない共通の注意喚起であるため，記載を整備した。

(9)~~(4)~~ 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。（~~海外~~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~~ネオーラル~~及び副腎皮質ホルモン剤と併用した本剤 1.5mg/日及び 3mg/日の有効性及び安全性をアザチオプリン~~（AZA）~~1～3mg/kg/日と比較した海外第Ⅲ相~~臨床~~試験（B253 試験）の結果）

1) 以降省略

現行記載と同様の注意喚起を設定し，記載整備を行った。

3 参考文献

[Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. (2008)] Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. Liver Transpl; 14(12):1718-24.

[Olthoff KM, Smith AR, Abecassis M, et al. (2015)] Defining Long-term Outcomes with Living Donor Liver Transplantation in North America. Ann Surg; 262(3):465-75.

[日本肝移植研究会 (2016)] 肝移植症例登録報告. 移植; 51(2,3):145-59.

シロリムス 米国添付文書 Available on:

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021083s058,021110s075lbl.pdf> (Accessed 7 Apr 2017)

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　警告欄 4
1.1　警告 4
1.2　警告の設定根拠 4
2　禁忌欄 4
2.1　禁忌 4
2.2　禁忌の設定根拠 4
3　慎重投与欄 4
3.1　慎重投与 4
3.2　慎重投与の設定根拠 4
4　重要な基本的注意欄 5
4.1　重要な基本的注意 5
4.2　重要な基本的注意の設定根拠 5
5　相互作用欄 6
5.1　相互作用 6
5.2　相互作用の設定根拠 7
6　副作用欄 8
6.1　副作用 8
6.2　副作用の設定根拠 11
7　高齢者への投与欄 12
7.1　高齢者への投与 12
7.2　高齢者への投与の設定根拠 12
8　妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄 12
8.1　妊婦，産婦，授乳婦等への投与 12
8.2　妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠 12
9　小児等への投与欄 13
9.1　小児等への投与 13
9.2　小児等への投与の設定根拠 13
10　過量投与欄 13
10.1　過量投与 13
10.2　過量投与の設定根拠 13
11　適用上の注意欄 13
11.1　適用上の注意 13
11.2　適用上の注意の設定根拠 14
12　その他の注意欄 14
12.1　その他の注意 14

12.2 その他の注意の設定根拠 14

1 警告欄

1.1 警告

【警告】
心移植、腎移植、肝移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

1.2 警告の設定根拠

肝移植においても，既存効能と同様に免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行う必要があることから追記した。

2 禁忌欄

2.1 禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「6 ． 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2.2 禁忌の設定根拠

(1) 本邦において，シロリムス錠（販売名：ラパリムス錠 1 mg）が製造販売されていることに合わせて記載を変更した。
(2) 婦人を女性へ記載整備を行った。

3 慎重投与欄

3.1 慎重投与

(1) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(5)の項、【薬物動態】の項 9．参照）
(2) 腎機能障害のある患者〔本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがある。〕
(3) 高齢者（「5．高齢者への投与」の項参照）
(4) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕

3.2 慎重投与の設定根拠

(1) 参照先〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の変更に合わせて記載整備を行った。

上記以外の項目については，現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

4 重要な基本的注意欄

4.1 重要な基本的注意

(1) シクロスポリン、タクロリムス及び副腎皮質ホルモン剤との併用に際しては、各薬剤の添付文書に記載されている「警告」、「禁忌」、「併用禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがあるので特に注意すること。（【臨床成績】の項参照）

(2) シクロスポリンの併用により本剤のバイオアベイラビリティは有意に増加する。健康成人を対象とした単回投与試験において、本剤にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を併用投与したところ、単独投与時に比べて本剤の AUC は 168%（範囲 46%～365%）、Cmax は 82%（範囲 25%～158%）増加した。従って、シクロスポリンの用量を変更する場合には、本剤の用量調節が必要であると考えられる。（【薬物動態】の項 11. 参照）なお、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤を投与中の心移植患者において、シクロスポリンの薬物動態に対する本剤の臨床的影響はごく軽微であった。

(3) ダイレクトクロスマッチ陽性等、抗ドナー抗体等の拒絶反応のリスク因子を有する患者を対象とした適切な臨床試験は実施されていない。

(4) 高脂血症のある患者に本剤を投与する場合には治療上の有益性が、危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔症状が悪化するおそれがある。〕
本剤を投与している患者では、定期的に血清脂質の検査を行うこと。高脂血症がみられた場合には、適切な食事指導を実施し、必要により高脂血症用剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

(5) 本剤を投与する場合には感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔免疫抑制作用により、感染症が発現又は悪化するおそれがある。〕

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

4.2 重要な基本的注意の設定根拠

(1) 併用するタクロリムスについても添付文書を確認した上で投与する必要があることから追記した。

(2) ネオーラルの記載をシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤へ変更した。

上記以外の項目については，現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

5 相互作用欄

5.1 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、腸管に存在する CYP3A4 によっても代謝される。また、本剤は P 糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。
CYP3A4 を誘導する薬剤又は阻害する薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度（C0）をモニタリングすること。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。	代謝酵素（CYP3A4 等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素（CYP3A4 等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等		
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度をモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort,セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用により、本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤との併用に際しては〈用法及び用量に関連する使用上の注意(2)、(7)〉及び「2. 重要な基本的注意(1)、(2)」の項を参照し投与すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン サイモグロブリン	過度の免疫抑制が起こることがある。海外で実施された新規心移植患者を対象とした臨床試験において、本剤、シクロスポリン（腎移植よりも高い血中トラフ濃度）及び副腎皮質ホルモン剤を併用し、サイモグロブリン（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）導入療法を受けた患者集団において、移植後の3ヵ月間に重大な感染症の増加がみられた。特に過剰な免疫抑制状態となりやすい移植前の入院及び心室補助循環装置を必要とする患者においてより高い死亡率との関連が認められた。	共に免疫抑制作用を有するため。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）	ミダゾラムの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

5.2 相互作用の設定根拠

オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合錠の添付文書との整合性を図り，同薬剤を併用注意の項に追記した。また，テリスロマイシンの販売中止に伴い，同薬剤を削

除した。上記以外の項目については，現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。なお，参照先〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の変更に合わせる記載整備，ネオーラルの記載をシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤への変更も行った。

6 副作用欄

6.1 副作用

海外での心移植を対象とした臨床試験（総症例 420 例）中、何らかの副作用が報告されたのは 300 例（71.4%）であった（24 ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症 83 例（19.8%）、血小板減少症 45 例（10.7%）、高脂血症 42 例（10.0%）等であった。
国内での腎移植を対象とした臨床試験（総症例 61 例）中、何らかの副作用が報告されたのは 58 例（95.1%）であった（12 ヵ月の集計）。主な副作用は、高脂血症 26 例（42.6%）、鼻咽頭炎 18 例（29.5%）、発熱及び高血圧各 13 例（21.3%）等であった。
また、腎移植を対象とした海外臨床試験（総症例 1,331 例）中、何らかの副作用が報告されたのは 1,008 例（75.7%）であった（24 ヵ月（1 試験）及び 36 ヵ月（2 試験）の集計）。主な副作用は、高脂血症 273 例（20.5%）、高コレステロール血症 241 例（18.1%）等であった。
新規生体肝移植患者を対象とした第III相国際共同臨床試験（総症例142例、日本人15例を含む）中、何らかの副作用が報告されたのは 81 例（57.0%）であった（12 ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症12例（8.5%）、高脂血症12例（8.5%）、高コレステロール血症10例（7.0%）等であった。
新規脳死肝移植患者を対象とした第 III 相海外臨床試験（総症例 474 例）中、何らかの副作用が報告されたのは334例（70.5%）であった（24 ヵ月の集計）。主な副作用は、白血球減少症39例（8.2%）、高脂血症36例（7.6%）、高血圧35例（7.4%）等であった。
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度に関しては、国内及び海外での臨床試験の結果を合わせて算出した。また、企業中核データシートに記載があるが、これらの臨床試験であらわれていない副作用について頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1）**腎障害**（10.6%）：腎尿細管壊死等の腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス等）及び尿検査（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こと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(6)、「2．重要な基本的注意」(1)の項参照）
蛋白尿が認められることがあり、本剤の血中濃度の上昇がリスクとして考えられている。

2）**感染症**（23.1%）：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹、腎盂腎炎等）を併発することがある。また、免疫抑制剤を投与された B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3）**移植腎血栓症**（0.4%：腎移植患者での頻度）：腎移植患者において、腎の動脈及び静脈の血栓症のリスク増加により、多くは移植後 30 日以内に移植腎廃絶に至ったとの報告がある。本剤の投与に際しては、観察を十分に行い、腎血流量の低下、尿量減少等異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

4）**肝動脈血栓症**（0.2%：肝移植患者での頻度）：肝動脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の類薬（シロリムス）の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、肝動脈血栓症の発現頻度がシロリムスを投与しなかった対照群に比べて高く、その多くは移植後 30 日以内に発現し、移植肝廃絶や死亡に至った例も報告されている。

5）**悪性腫瘍**（1.8%）：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **創傷治癒不良**：創傷治癒不良（1.3%）や創傷治癒不良による創傷感染（1.0%）、瘢痕ヘルニア（0.7%）、創離開（0.6%）等の合併症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **汎血球減少**（1.0%）、**白血球減少**（8.6%）、**貧血**（6.3%）、**血小板減少**（5.8%）、**好中球減少**（0.9%）：汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施する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こと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。

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

9）**BK ウイルス腎症**（0.1%未満）：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10）**血栓性微小血管障害**（0.7%）：**溶血性尿毒症症候群**（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶

血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11）**間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）**（0.6%）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

12）**肺胞蛋白症**（0.1%未満）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

13）**心嚢液貯留**（9.9%：心移植患者での頻度）：特に心移植患者において、心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

14）**高血糖**（1.0%）、**糖尿病の発症**（2.1%）**又は増悪**（頻度不明）：高血糖の発現、糖尿病の発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定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し、適切な処置を行うこと。

15）**肺塞栓症**（0.1%未満）、**深部静脈血栓症**（0.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

16）**急性呼吸窮迫症候群**（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	凝血異常、溶血	-	-	-
内分泌障害	-	-	-	男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）
代謝及び栄養障害	-	高脂血症（16.0%）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	脂質異常症	低カリウム血症、高尿酸血症
血管障害	-	-	高血圧、リンパ嚢腫	-
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	-	-	胸水[注)]、咳嗽	咽頭炎
胃腸障害	-	下痢	悪心、嘔吐、口内炎、口腔内潰瘍	腹痛、消化不良、膵炎
胆肝道系障害	-	-	肝機能検査値異常、肝障害	黄疸、肝炎

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害	白血球破砕性血管炎	-	ざ瘡	血管神経性浮腫、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	-	-	関節痛	筋痛
腎及び尿路障害	-	-	血中クレアチニン増加	-
全身障害及び投与局所様態	-	浮腫	発熱	疼痛
神経系障害	-	-	振戦	-
その他	無精子症	-	-	-

注）心移植患者での頻度

6.2 副作用の設定根拠

新規生体肝移植患者を対象とした 第 III 相国際共同臨床試験（H2307 試験）及び新規脳死肝移植患者を対象とした第 III 相海外臨床試験（H2304 試験）の副作用発現状況を追記した。H2307 試験及び H2304 試験の主な副作用として，発現頻度の高い上位 3 事象を記載した。既存の試験結果については，現行の添付文書から変更を要する追加情報はないため，現行の記載どおりとした。

(1) 重大な副作用の項

1) H2304 試験及び H2307 試験において，蛋白尿関連の有害事象の発現率が本剤+減量タクロリムス群で高く，投与中止に至る症例も認められたことから，蛋白尿に関する注意喚起の記載を変更した。

4) 類薬（シロリムス）の肝移植患者を対象とした海外臨床試験でシクロスポリン又はタクロリムスとの併用において，肝動脈血栓症の発現率が増加し（シロリムス投与群で 7%，対照群で 2%），その発現時期の多くが移植後 30 日以内であった。一方，本剤の投与開始時期を移植後 30 日（±5 日）に設定した H2304 試験及び H2307 試験における肝動脈血栓症の発現率は，H2304 試験では本剤+減量タクロリムス群で 0.4%（1/245 名），標準量タクロリムス群で 0%（0/241 名），H2307 試験では本剤+減量タクロリムス群で 0.7%（1/142 名），標準量タクロリムス群で 0%（0/141 名）であった。これらを踏まえて，肝動脈血栓症について注意喚起を行う必要があると判断し設定した。

6) H2304 試験及び H2307 試験において，ヘルニアを含む創傷治癒関連合併症の発現率は，いずれの試験においても標準量タクロリムス群に比べて本剤+減量タクロリムス群で高い傾向が認められた。また，既存効能においても移植時には切開を伴うことから，肝移植だけではなく既存効能においても創傷治癒不良及び創傷治癒関連合併症に対する注意喚起を行う必要があることから設定した。

7) H2304 試験及び H2307 試験において，血球減少関連の有害事象のうち血小板減少及び白血球減少の発現頻度はいずれの試験でも標準量タクロリムス群に比べて本剤+減量タクロリムス

群で高い傾向が認められたことから，血球減少関連の事象について本項にて注意喚起を行うこととした。

重大な副作用の項の記載順序の変更を行った。また，発現頻度については B253 試験，B201 試験，B251 試験，A1202 試験，A2309 試験，H2307 試験及び H2304 試験で認められた副作用にて再集計を行った。上記以外の項目については，現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

(2) その他の副作用の項

重大な副作用への追記に伴い，白血球減少，血小板減少，貧血，汎血球減少，好中球減少，術後創合併症，創傷治癒不良を削除した。また，発現頻度については，B253 試験，B201 試験，B251 試験，A1202 試験，A2309 試験，H2307 試験及び H2304 試験で認められた副作用にて再集計を行った。上記以外の項目については，現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

7 高齢者への投与欄

7.1 高齢者への投与

(1) 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(2) 高齢者（65 歳以上の患者）における臨床使用経験は少ないが、本剤の薬物動態に 65～70 歳の患者と若年成人との明らかな差は認められていない。（【薬物動態】の項 8 ． 参照）。

7.2 高齢者への投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

8 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄

8.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

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

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

8.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠

(1) 記載整備を行った。

他の項目については，現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

9 小児等への投与欄

9.1 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用は極めて限られている。（低出生体重児、新生児又は乳児に対しては使用経験がなく、幼児又は小児には使用経験が少ない。また、小児の肝移植患者を対象とした海外臨床試験において、成人と比較して移植後リンパ増殖性障害や重篤な感染症、胃腸障害の発現頻度が高いことが報告されている。）

9.2 小児等への投与の設定根拠

新規小児肝移植患者を対象とした海外臨床試験において，移植後リンパ増殖性障害や重篤な感染症等の発現率が高かったことから，英国添付文書の記載を参考に設定した。

10 過量投与欄

10.1 過量投与

ヒトにおける過量投与の報告は少ない。2 歳の小児が本剤 1.5 mg を誤飲した症例が 1 例報告されているが、有害事象は認められなかった。また、腎移植患者に最大 25 mg が単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

10.2 過量投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

11 適用上の注意欄

11.1 適用上の注意

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

11.2 適用上の注意の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

12 その他の注意欄

12.1 その他の注意

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

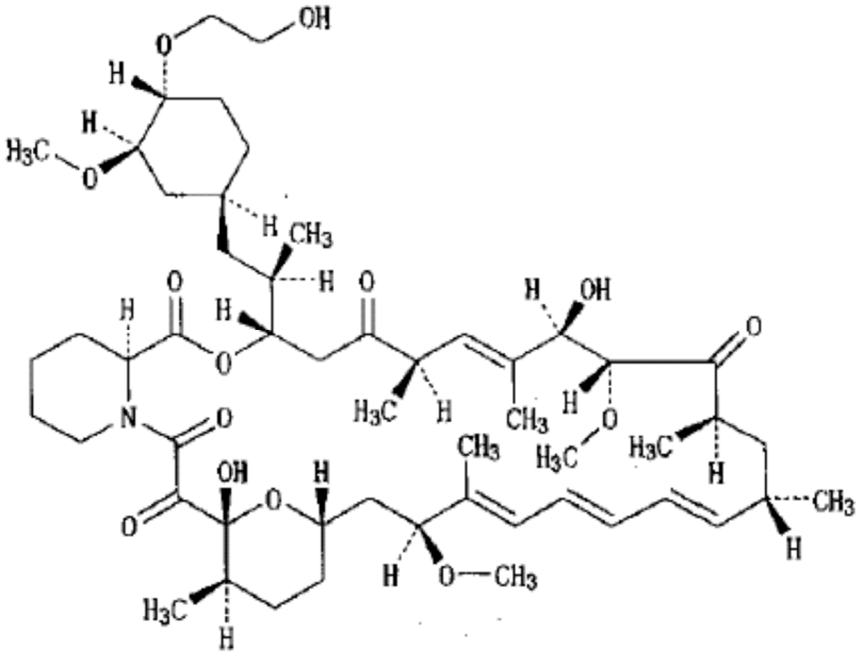
12.2 その他の注意の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

既承認医薬品に係る資料[1.13.1-3-1.9]を参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

化学名・別名	【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-(2-ヒドロキシエトキシ)-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-(2-hydroxyethoxy)-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
構造式	
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
用法・用量	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。 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。
劇薬等の指定	原体：毒薬，製剤：劇薬，処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：エベロリムス 製剤： サーティカン錠 0.25 mg（1 錠中エベロリムス 0.25 mg 含有） サーティカン錠 0.5 mg（1 錠中エベロリムス 0.5 mg 含有） サーティカン錠 0.75 mg（1 錠中エベロリムス 0.75 mg 含有）

毒　　性

急性毒性試験

概略の致死量(mg/kg)	経口	静脈内
マウス	> 2000	> 96
ラット	> 2000	10

亜急性毒性／慢性毒性試験

動物種	投与経路／投与期間	投与量 (mg/kg/日)[a)]	主な所見
ラット	経口／4 週間	0.1, 0.25, 0.5, 1.5, 5, 15	1.5 mg/kg 以上で眼の水晶体への影響，肺胞マクロファージ増加，雌雄生殖器の退行性変化等。 5 mg/kg 以上では皮質骨の菲薄化等。 その他，0.5 mg/kg 以上でリンパ系萎縮等の薬理学的変化。
ラット	経口／26 週間	0.05, 0.1, 0.15, 0.5, 1.5	0.5 mg/kg 以上で腎尿細管色素沈着，水腎症増加，肺胞マクロファージ集簇，胃粘膜細胞の肥大／過形成，甲状腺の濾胞細胞肥大／空胞化等。 1.5 mg/kg では雄生殖器の退行性変化等。 その他，0.15 mg/kg 以上でリンパ系萎縮等の薬理学的変化。
カニクイザル	経口／4 週間	1.5, 5, 15	5 mg/kg 以上で皮膚病変増加。 15 mg/kg では腹部の発疹。 その他，1.5 mg/kg 以上でリンパ系萎縮等の薬理学的変化。
カニクイザル	経口／26 週間（5 mg/kg 群は投与 9～10 週目に早期終了）	0.1, 0.5, 1.5, 5	1.5 mg/kg 以上で健康状態が悪化。 1.5 mg/kg では雄 2 例を早期殺処分。 5 mg/kg は投与期間を 9-10 週間に短縮。 1.5 mg/kg 以上で円背位，体重増加抑制，雌生殖器の変化等。 5 mg/kg では大腸粘膜炎症，心筋変性・壊死，膵島変性，腎尿細管拡張等。 その他，0.5 mg/kg 以上でリンパ系萎縮等の薬理学的変化。
カニクイザル	経口／52 週間（0.9 mg/kg 群は投与 39 週目に早期終了）	0.1, 0.3, 0.9	0.9 mg/kg は健康状態悪化のため投与期間を39 週間に短縮。 0.3 mg/kg 以上で軟便／下痢，消化管炎症，雄生殖器の退行性変化等。
ミニブタ	経口／4 週間	1.5, 5, 15（無毒性量: <1.5 mg/kg）	1.5 mg/kg 以上で鎮静，下痢，限局性脳炎，雄生殖器系の退行性変化，皮膚炎増加等。 5 mg/kg 以上では副腎髄質空胞化，膵外分泌腺の退行性変化等。 15 mg/kg では，死亡，腸のびらん，雌生殖器の退行性変化等。

	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>その他，1.5 mg/kg 以上でリンパ系萎縮等の薬理学的変化。</td></tr></table> a) 無毒性量を下線で示した。
副　作　用	心移植 副作用発現率 300/420=71.4%（臨床検査値異常を含む） （1.5 mg 投与群：209 例，3 mg 投与群：211 例） 副作用の種類　件数 白血球減少症　83（1.5 mg 群：42 件，3 mg 群：41 件） 血小板減少症　45（1.5 mg 群：16 件，3 mg 群：29 件） 高脂血症　42（1.5 mg 群：18 件，3 mg 群：24 件） 貧血　38（1.5 mg 群：15 件，3 mg 群：23 件） 高コレステロール血症　33（1.5 mg 群：17 件，3 mg 群：16 件） 腎機能障害　30（1.5 mg 群：16 件，3 mg 群：14 件） 高トリグリセリド血症　21（1.5 mg 群：7 件，3 mg 群：14 件） 血中クレアチニン増加　15（1.5 mg 群：9 件，3 mg 群：6 件） 悪心　11（1.5 mg 群：3 件，3 mg 群：8 件） サイトメガロウイルス感染　11（1.5 mg 群：6 件，3 mg 群：5 件） 白血球数減少　12（1.5 mg 群：2 件，3 mg 群：10 件） 単純ヘルペス　10（1.5 mg 群：5 件，3 mg 群：5 件） 急性腎不全　10（1.5 mg 群：4 件，3 mg 群：6 件） 高血圧　10（1.5 mg 群：5 件，3 mg 群：5 件） （外国 B253 試験（24 ヵ月）の試験成績から本剤群合計 10 件以上を記載した） 腎移植 副作用発現率 58/61=95.1%（臨床検査値異常を含む） （1.5 mg 投与群） 副作用の種類　件数 高脂血症　26（42.6%） 鼻咽頭炎　18（29.5%） 発熱　13（21.3%） 高血圧　13（21.3%） 口内炎　10（16.4%） 血中アルカリホスファターゼ増加　10（16.4%） 鉄欠乏性貧血　9（14.8%） 便秘　9（14.8%） 血中クレアチニン増加　9（14.8%） 血中黄体ホルモン増加　9（14.8%） 糖尿病　9（14.8%） 血中卵胞刺激ホルモン増加　8（13.1%） 肝機能異常　7（11.5%） 高コレステロール血症　7（11.5%） （国内 A1202 試験（12 ヵ月）の試験成績から本剤群での発現率 10% 以上を記載した）
会　　社	ノバルティスファーマ株式会社 製剤：輸入

<追加・変更>（下線部）

化学名・別名	
構造式	
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
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，原則，エベロリムスの投与開始は移植後 4 週以降とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	海外での心移植を対象とした臨床試験（総症例 420 例）中，何らかの副作用が報告されたのは 300 例（71.4%）であった（24 ヵ月の集計）。主な副作用は，白血球減少症 83 例（19.8%），血小板減少症 45 例（10.7%），高脂血症 42 例（10.0%）等であった。 国内での腎移植を対象とした臨床試験（総症例 61 例）中，何らかの副作用が報告されたのは 58 例（95.1%）であった（12 ヵ月の集計）。主な副作用は，高脂血症 26 例（42.6%），鼻咽頭炎 18 例（29.5%），発熱及び高血圧各 13 例（21.3%）等であった。 また，腎移植を対象とした海外臨床試験（総症例 1,331 例）中，何らかの副作用が報告されたのは 1,008 例（75.7%）であった（24 ヵ月（1 試験）及び 36 ヵ月（2 試験）の集計）。主な副作用は，高脂血症 273 例（20.5%），高コレステロール血症 241 例（18.1%）等であった。 新規生体肝移植患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（総症例 142 例，日本人 15 例を含む）中，何らかの副作用が報告されたのは 81 例（57.0%）であった（12 ヵ月の集計）。主な副作用は，白血球減少症 12 例（8.5%），高脂血症 12 例（8.5%），高コレステロール血症 10 例（7.0%）等であった。 新規脳死肝移植患者を対象とした第 III 相海外臨床試験（総症例 474 例）中，何らかの副作用が報告されたのは 334 例（70.5%）であった（24 ヵ月の集計）。主な副作用は，白血球減少症 39 例（8.2%），高脂血症 36 例（7.6%），高血圧 35 例（7.4%）等であった。
会社	

1.12 添付資料一覧

目　　次

目　　次 2
1　第 3 部 3
2　第 4 部 3
3　第 5 部 3

1 第 3 部

該当資料なし

2 第 4 部

該当資料なし

3 第 5 部

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	評価	－
5.3 試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2-1	Multicenter, open-label, single oral dose pharmacokinetic, safety and tolerability study of RAD001 in pediatric stable liver transplant patients	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）	米国，カナダ，ドイツ，フランス，計 8 施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.3.2-2	An open-label study of the pharmacokinetics, safety and tolerability of single doses of SDZ RAD in de novo liver transplant recipients	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）	カナダ，計 2 施設	海外	社内報告書	参考	－
5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.4.2　患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書								
5.3.4.2-1	A One-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of RAD001 in De Novo Liver Transplant Recipients (12- and 36-month analyses)	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の 12 ヵ月評価完了日）	米国，ドイツ，フランス，カナダ，オランダ，イギリス，計 14 施設	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
	One-year, multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup, dose-finding study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of RAD in de novo liver transplant recipients	ノバルティス	－	－	海外	社内報告書	評価	－
	Bioanalytical Data Report for the 12 month data A one-year, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose finding study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of SDZ RAD in de novo liver transplant recipients Determination of RAD001 in blood	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（分析期間）	フランス	海外	社内報告書	評価	－

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	A 24 month, randomized, controlled, study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus plus reduced tacrolimus compared to standard tacrolimus in recipients of living donor liver transplants	ノバルティス	2013 年 9 月 25 日（最初の被験者の登録日）～進行中（最後の被験者の 12 ヵ月評価完了日：2016 年 10 月 19 日）	日本，インド，韓国，サウジアラビア，シンガポール，台湾，トルコ，カナダ，米国，エジプト，ドイツ，イタリア，ロシア，計 42 施設	国際共同	社内報告書	評価	あり
	Amendment 1 to CRAD001H2307 Month 12 analysis A 24 month, randomized, controlled, study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus plus reduced tacrolimus compared to standard tacrolimus in recipients of living donor liver transplants	ノバルティス	2013 年 9 月 25 日（最初の被験者の登録日）～進行中（最後の被験者の 12 ヵ月評価完了日：2016 年 10 月 19 日）	－	国際共同	社内報告書	評価	あり
	PK report A 24-month, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus plus reduced tacrolimus compared to standard tacrolimus in recipients of living donor liver transplants	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（レポート完了日）	－	海外	社内報告書	評価	－
	A 24 month, randomized, controlled, study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled Everolimus plus reduced tacrolimus compared to standard Tacrolimus in recipients of living donor liver transplants Bioanalytical data report: Determination of Everolimus (RAD001) in human whole blood	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（分析初日から最終日まで）	オランダ	海外	社内報告書	評価	－
	A 24 month, randomized, controlled, study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus plus reduced tacrolimus compared to standard tacrolimus in recipients of living donor liver transplants Bioanalytical data report: Determination of everolimus (RAD001) in human whole blood	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（分析初日から最終日まで）	オランダ	海外	社内報告書	評価	－

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-2	A 24 month, multi-center, open-label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus to eliminate or to reduce tacrolimus compared to tacrolimus in *de novo* liver transplant recipients	ノバルティス	2008 年 1 月 28 日（最初の被験者の登録日）～2011 年 4 月 14 日（最後の被験者の 12 ヵ月評価完了日）	オーストラリア，アルゼンチン，ベルギー，ブラジル，カナダ，コロンビア，チェコ，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，オランダ，ロシア，スペイン，スウェーデン，イギリス，米国，計 89 施設	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.5.1-3	A 24 month, multi-center, open-label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus to eliminate or to reduce tacrolimus compared to tacrolimus in *de novo* liver transplant recipients	ノバルティス	2008 年 1 月 28 日（最初の被験者の登録日）～2012 年 4 月 12 日（最後の被験者の 24 ヵ月評価完了日）	オーストラリア，アルゼンチン，ベルギー，ブラジル，カナダ，コロンビア，チェコ，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，オランダ，ロシア，スペイン，スウェーデン，イギリス，米国，計 89 施設	海外	社内報告書	評価	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
	Errata list 2	－	－	－	－	－	－	－
	Errata list 3							
	A 24 month, multi-center, open-label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus to eliminate or to reduce tacrolimus compared to tacrolimus in de novo liver transplant recipients Bioanalytical data report: Determination of Everolimus in human whole blood with K3 EDTA	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（分析初日から最終日まで）	オランダ	海外	社内報告書	評価	－

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
	A 24 month, multi-center, open-label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus to eliminate or to reduce tacrolimus compared to tacrolimus in de novo liver transplant recipients Bioanalytical data report: Determination of RAD001 in human whole blood	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（分析初日から最終日まで）	米国	海外	社内報告書	評価	－
	A 24 month, multi-center, open-label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus to eliminate or to reduce tacrolimus compared to tacrolimus in de novo liver transplant recipients. Bioanalytical data report: Determination of EVEROLIMUS in human whole blood by HPLC-MS/MS	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（分析初日から最終日まで）	オーストラリア	海外	社内報告書	評価	－
5.3.5.1-4	Extension study to the multicenter, open-label, randomized, controlled study CRAD001H2304 to evaluate the long-term efficacy and safety of concentration-controlled everolimus in liver transplant recipients	ノバルティス	2010 年 3 月 31 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 5 月 3 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	ブラジル，イギリス，アイルランド，オーストラリア，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，チェコ，米国，スウェーデン，ベルギー，ロシア，アルゼンチン，コロンビア，スペイン，計 57 施設	海外	社内報告書	参考	－
5.3.5.1-5 (5.3.4.2-1 と同一)	A One-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of RAD001 in De Novo Liver Transplant Recipients (12- and 36-month analyses)	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最後の被験者の 36 ヵ月評価完了日（B158E1 試験完了日）］	米国，ドイツ，フランス，カナダ，オランダ，イギリス，計 14 施設	海外	社内報告書	参考	－
	Addendum 1 to Clinical Study Report CRAD001 B158/158E1 (Patient enrollment by investigator and country and additional patient narratives)	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最後の被験者の 36 ヵ月評価完了日（B158E1 試験完了日）］	－	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-6	A One-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of RAD001 in De Novo Liver Transplant Recipients (End of Study, 60-month analysis)	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最後の被験者の 60 ヵ月評価完了日（B158E2 試験完了日）］	米国，ドイツ，フランス，カナダ，オランダ，イギリス，計 14 施設	海外	社内報告書	参考	－
	Addendum 1 to Clinical Study Report CRAD001 B158E2 (Patient enrollment by investigator and country)	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日［最後の被験者の 60 ヵ月評価完了日（B158E2 試験完了日）］	－	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.5.1-7	*PRESERVATION OF RENAL FUNCTION IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS WITH CERTICAN THERAPY: PROTECT* Study (A twelve-month, multicenter, randomized, open-label study of safety, tolerability and efficacy of Certican-based regimen versus calcineurin inhibitor-based regimen in de novo liver transplant recipients)	ノバルティス	2006 年 8 月 23 日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の 11 ヵ月評価完了日）	ドイツ，オーストリア，スイス，オランダ，計 16 施設	海外	社内報告書	参考	－
5.3.5.1-8	*PRESERVATION OF RENAL FUNCTION IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS WITH CERTICAN THERAPY: PROTECT Study* (A twelve-month, multicenter, randomized, open-label study of safety, tolerability and efficacy of Certican-based regimen versus calcineurin inhibitor-based regimen in de novo liver transplant recipients)	ノバルティス	2006 年 8 月 23 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 1 月 22 日（最後の被験者の 59 ヵ月評価完了日）	ドイツ，オーストリア，スイス，オランダ，計 16 施設	海外	社内報告書	参考	－
5.3.5.1-9	RESCUE Study (Certican™ in Liver Transplant Recipients with Renal Insufficiency): A 6-month, multicenter, randomized, open-label study of safety and efficacy of Certican™-based regimen versus CNI-based regimen in maintenance liver transplant recipients	ノバルティス	2005 年 11 月 10 日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の 6 ヵ月評価完了日）	アルゼンチン，ベルギー，フィンランド，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，スイス，計 29 施設	海外	社内報告書	参考	－
	Addendum 1 to Clinical Study Report CRAD001H2401 (Monitoring and Health Authority inspections)	ノバルティス	2005 年 11 月 10 日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の 6 ヵ月評価完了日）	－	海外	社内報告書	参考	－

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-10	RESCUE Study (Certican™ in Liver Transplant Recipients with Renal Insufficiency): A 6-month, multicenter, randomized, open-label study of safety and efficacy of Certican™-based regimen versus CNI-based regimen in maintenance liver transplant recipients 12 month follow-up analysis	ノバルティス	2005 年 11 月 10 日（最初の被験者の登録日）～2007 年 11 月 9 日（最後の被験者の 12 ヵ月評価完了日）	アルゼンチン，ベルギー，フィンランド，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，スイス，計 29 施設	海外	社内報告書	参考	－
5.3.5.1-11	A randomized, controlled, open label, two arms, exploratory study to evaluate the effect of Certican® on histologically assessed fibrosis progression (Ishak-Knodell) in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C viral infection as compared to standard treatment REVERT study	ノバルティス	2007 年 11 月 19 日（最初の被験者の登録日）～2011 年 1 月 10 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	アルゼンチン，計 7 施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
5.3.5.2　非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	A 24-month, multi-center, single arm, prospective study to evaluate renal function, efficacy, safety and tolerability of everolimus in combination with reduced exposure cyclosporine or tacrolimus in paediatric liver transplant recipients	ノバルティス	2012 年 10 月 9 日（最初の被験者の登録日）～2016 年 6 月 1 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	ベルギー，デンマーク，ドイツ，ハンガリー，イタリア，スペイン，スウェーデン，イギリス，米国，オーストラリア，カナダ，フランス，計 30 施設	海外	社内報告書	参考	－
	Errata list	－	－	－	－	－	－	－
	Addendum 1 to Clinical Study Report CRAD001H2305 A 24-month, multi-center, single arm, prospective study to evaluate renal function, efficacy, safety and tolerability of everolimus in combination with reduced exposure cyclosporine or tacrolimus in paediatric liver transplant recipients	ノバルティス	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（レポート完了日）	－	海外	社内報告書	参考	－
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	SCE Appendix 1	ノバルティス	－	－	－	社内報告書	参考	－
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1	ノバルティス	－	－	－	社内報告書	参考	－
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－

添付資料番号	表　題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Period covered by this report: 01 Aug 2015 - 31 Jul 2016	ノバルティス	Period covered: 2015 年 8 月 1 日～ 2016 年 7 月 31 日	－	海外	社内報告書	参考	－
	Non-EU regional appendices	ノバルティス	Period covered: 2015 年 8 月 1 日～ 2016 年 7 月 31 日	－	海外	社内報告書	参考	－
5.3.6-2	第 12 回安全性定期報告	ノバルティス	Period covered: 2015 年 8 月 1 日～ 2016 年 7 月 31 日	－	国内	社内報告書	参考	－
5.3.6-3	サーティカン錠 心移植患者 特定使用成績調査 製造販売後調査中間報告書	ノバルティス	2007 年 3 月 16 日（調査開始日）～進行中	－	国内	社内報告書	参考	－
5.3.6-4	サーティカン錠 腎移植患者 特定使用成績調査 製造販売後調査最終報告書	ノバルティス	2012 年 2 月 1 日（調査開始日）～2017 年 1 月 31 日（調査期間終了日）	－	国内	社内報告書	参考	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	参考	－
5.3.7-2	副作用一覧表							
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表							
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表							

添付資料番号	著者・表題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4 参考文献（評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Aberg F, Koivusalo AM, Höckerstedt K, et al. (2007) Renal dysfunction in liver transplant patients: comparing patients transplanted for liver tumor or acute or chronic disease. Transpl Int; 20(7):591-9.	海外
5.4-2	Allen AM, Kim WR, Therneau TM, et al. (2014) Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation--a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. J Hepatol; 61(2):286-92.	海外
5.4-3	Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, et al. (2014) De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. Am J Transplant; 14:356-66.	海外
5.4-4	Bhat M, Al-Busafi SA, Deschênes M, et al. (2014) Care of the liver transplant patient. Can J Gastroenterol Hepatol; 28(4):213-9.	海外
5.4-5	Buescher N, Seehofer D, Helbig M, et al. (2016) Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era? World J Transplant; 6(3):599-607.	海外
5.4-6	Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, et al. (2014) Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. Transpl Int; 27(10):1039-49.	海外
5.4-7	De Simone P, Nevens F, De Carlis L, et al. (2012) Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. Am J Transplant; 12(11):3008-20.	海外
5.4-8	Duvoux C and Pageaux GP (2011) Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. J Hepatol; 54(5):1041-54.	海外
5.4-9	Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G (2008) Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. Clin Transplant; 22(1):1-15.	海外
5.4-10	Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. (2016) Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. Transplantation; 100(1):116-25.	海外
5.4-11	Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. (2008) Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. Liver Transpl; 14(12):1718-24.	海外
5.4-12	Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. (1999) Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. Nature; 397(6719):530-4.	海外
5.4-13	Hon YY, Chamberlain CE, Kleiner DE, et al. (2010) Evaluation of tacrolimus abbreviated area-under-the-curve monitoring in renal transplant patients who are potentially at risk for adverse events. Clin Transplant; 24(4):557-63.	海外
5.4-14	Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM (2011) m-TOR inhibitors: what role in liver transplantation? J Hepatol; 55(6):1441-51.	海外
5.4-15	Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. (2017) OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. Am J Transplant; 17 Suppl 1:174-251.	海外
5.4-16	Lee SG, Moon DB, Hwang S, et al. (2015) Liver transplantation in Korea: past, present, and future. Transplant Proc; 47(3):705-8.	海外
5.4-17	Lerut J, Mathys J, Verbaandert C, et al. (2008) Tacrolimus monotherapy in liver transplantation: one-year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Surg; 248(6):956-67.	海外
5.4-18	Massoud O and Wiesner RH (2012) The use of sirolimus should be restricted in liver transplantation. J Hepatol; 56(1):288-90.	海外
5.4-19	Morozumi K, Thiel G, Albert FW, et al. (1992) Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriolopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. Clin Nephrol; 38(1):1-8.	海外
5.4-20	Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. (2004) Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. Transplantation; 78(4):557-65.	海外

添付資料番号	著者・表題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-21	Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. (2009) Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. Am J Transplant; 9(2):327-36.	海外
5.4-22	O'Donnell A, Faivre S, Burris HA 3rd, et al. (2008) Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol; 26(10):1588-95.	海外
5.4-23	Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. (2003) Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med; 349(10):931-40.	海外
5.4-24	Olthoff KM, Smith AR, Abecassis M, et al. (2015) Defining Long-term Outcomes with Living Donor Liver Transplantation in North America. Ann Surg; 262(3):465-75.	海外
5.4-25	Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, et al. (2004) Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. Clin Transplant; 18(1):94-9.	海外
5.4-26	Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ (2003) Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. Liver Transpl; 9(7):741-7.	海外
5.4-27	Pillai VG and Chen CL (2016) Living donor liver transplantation in Taiwan-challenges beyond surgery. Hepatobiliary Surg Nutr; 5(2):145-50.	海外
5.4-28	Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M, Burroughs AK (2014) Liver transplantation: immunosuppression and oncology. Curr Opin Organ Transplant; 19(3): 253-60.	海外
5.4-29	Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, et al. (2007) De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. Transplantation; 83(9):1162-8.	海外
5.4-30	Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. (2010) Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. Am J Transplant; 10(6):1420-7.	海外
5.4-31	Wyeth Pharmaceuticals Inc. (2016) RAPAMUNE- sirolimus solution RAPAMUNE- sirolimus tablet, sugar coated (Internet) Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=139#S5.2> (Accessed 01 Mar 2017)	海外
5.4-32	日本移植学会 (2016) 臓器移植ファクトブック 2016 (Internet) Available from: <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2016.pdf> (Accessed 01 Feb 2017)	国内
5.4-33	日本肝移植研究会 (2016) 肝移植症例登録報告. 移植; 51(2,3):145-59.	国内
5.4-34	Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, et al. (2013) Calcineurin inhibitors in liver transplantation – still champions or threatened by serious competitors? Liver Int; 33(5):656-65.	海外
5.4-35	Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, et al. (2009) Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. Liver Transpl; 15(11):S1-34.	海外
5.4-36	De Simone P, Carrai P, Coletti L, et al. (2017) Modification of immunosuppressive therapy as risk factor for complications after liver transplantation. Best Pract Res Clin Gastroenterol; 31(2):199-209.	海外