2.2 緒言

1 緒 言

肝臓は多様な機能を営む臓器であり，現在の医療技術では人の命を支えうる人工肝臓を作ることは難しいと考えられる。したがって，心不全患者に対する補助人工心臓及び腎不全患者に対する透析療法等に相当する，末期肝不全患者に対する維持療法はなく，肝移植が唯一の治療法である。

2015 年の国内の肝移植実施例数は 448 例であり，このうち 391 例（87%）が生体ドナーからの生体肝移植，残り 57 例（13%）が脳死ドナーからの死体肝移植（脳死肝移植）であった（日本肝移植研究会 2016）。2010 年に改正臓器移植法が施行されて以降，脳死肝移植の割合は徐々に増加傾向にある。

肝移植後の治療では，拒絶反応の抑制が最も重要とされ，強力な免疫抑制剤の開発とともに治療成績（移植肝の生着率）は向上してきた。現在の国内外の標準的な免疫抑制療法は，基礎的な免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤（タクロリムス又はシクロスポリン）とステロイドを併用する方法であり，腎機能障害を有する患者等，状況に応じて核酸代謝拮抗剤（主にミコフェノール酸モフェチル）が用いられることもある。カルシニューリン阻害剤を用いた免疫抑制療法で，肝移植の治療成績は大幅に向上している。しかし，免疫抑制療法は生涯にわたり継続する必要があり，カルシニューリン阻害剤の腎毒性等の免疫抑制剤（療法）に伴う副作用は，致死的な合併症となる場合もある。そのため，治療成績を低下させることなく，カルシニューリン阻害剤等の既存の免疫抑制剤の副作用を軽減または回避する，新たな免疫抑制剤（療法）が求められている。

エベロリムスは，当時既に免疫抑制作用が知られていたラパマイシン（INN：sirolimus）の誘導体として[redacted]年にスイス　ノバルティスファーマ社で創製された新規のマクロライド系免疫抑制剤であり，哺乳類のラパマイシン標的蛋白質（Mammalian target of rapamycin, mTOR）の選択的阻害薬である。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（T 細胞増殖因子）で刺激された T 細胞の増殖を抑制することにより免疫抑制作用を発揮すると考えられる。このように，既存の免疫抑制剤とは異なる機序で免疫抑制作用を示すエベロリムスは，他の免疫抑制剤と併用することで相加的，相乗的に働き，それぞれの投与量を減量しても十分な免疫抑制効果を示すことが期待される。

国内外の新規肝移植患者を対象とした臨床試験において，エベロリムスと減量タクロリムスを併用する免疫抑制療法は，標準量のタクロリムスを基礎治療薬とする既存の免疫抑制療法と比較して，タクロリムスの投与量（曝露量）を減量，最小化した上で拒絶反応を同程度に抑制すること，及び良好な腎機能を維持できることが確認された。また，エベロリムスで見られた副作用の

多くは既存の免疫抑制療法を受けている患者で認められる副作用であり，いずれも管理可能な事象であった。

以上，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比較し，拒絶反応を増加させることなく，併用する免疫抑制剤の投与量を減量し，副作用を軽減する新たな免疫抑制療法となると考えられる。エベロリムスは肝移植後の長期の QOL 及び生命予後を改善する免疫抑制剤として新たな治療の選択肢となると考え，下記の内容にて効能追加申請することとした。

【効能又は効果（案）】（下線部追記）
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

2 参考文献

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.