

# サーティカン錠 0.25 mg/0.5 mg/0.75 mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容について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に利用する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

## サーティカン錠 0.25 mg/0.5 mg/0.75 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①サーティカン錠0.25 mg ②サーティカン錠0.5 mg ③サーティカン錠0.75 mg	有効成分	エベロリムス
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	873999
提出年月		令和元年9月	

### 1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】		頁	【重要な潜在的リスク】	頁
腎機能障害	4	移植腎血栓症 (腎移植)	悪性腫瘍	13
創傷治癒不良	5	心嚢液貯留	男性性腺機能低下	14
脂質代謝異常	6	血球減少 (汎血球減少, 白血球減少, 貧血, 血小板減少, 好中球減少)	進行性多巣性白質脳症	15
糖尿病	7		BK ウイルス腎症	15
血栓性微小血管症 (TMA)	8		肺胞蛋白症	16
間質性肺疾患	8		急性呼吸窮迫症候群	17
感染症	9		肝動脈血栓症 (肝移植)	17
肺塞栓症, 深部静脈血栓症	10		<b>【重要な不足情報】</b>	<b>頁</b>
CYP3A4及び P-gp に関する薬物相互作用	11		なし	18

### 1.2. 有効性に関する検討事項

なし	20頁		
----	-----	--	--

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	21
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (CRAD001H1401)	21
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>	<b>頁</b>
なし	23

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画	頁
通常のリスク最小化活動	23
追加のリスク最小化活動	
なし	23

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

## 医薬品リスク管理計画書

令和元年9月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目23番1号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 網場一成 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2007年1月26日	薬効分類	873999
再審査期間	①②③ 心移植における拒絶反応の抑制： 2007年1月26日～ 2017年1月25日 腎移植における拒絶反応の抑制： 2011年12月22日～ 2017年1月25日 肝移植における拒絶反応の抑制： 2018年2月23日～ 2022年2月22日	承認番号	①21900AMX00043000 ②21900AMX00044000 ③21900AMX00045000
国際誕生日	2003年7月8日		
販売名	①サーティカン錠 0.25 mg ②サーティカン錠 0.5 mg ③サーティカン錠 0.75 mg		
有効成分	エベロリムス		
含量及び剤型	①1錠中エベロリムス 0.25 mg を含有する。 ②1錠中エベロリムス 0.5 mg を含有する。 ③1錠中エベロリムス 0.75 mg を含有する。		
用法及び用量	1. 心移植の場合		

品目の概要	
	<p>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。</p> <p>2. 腎移植の場合</p> <p>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。</p> <p>3. 肝移植の場合</p> <p>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。</p>
効能又は効果	<p>下記の臓器移植における拒絶反応の抑制</p> <p>心移植，腎移植，肝移植</p>
承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。</p> <p>心移植における拒絶反応の抑制</p> <p>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。</p>
備考	<p>2007 年 1 月 26 日に「心移植における拒絶反応の抑制」，2011 年 12 月 22 日に「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果でサーティカン錠 0.25 mg 錠，0.5 mg 錠，0.75 mg 錠の承認を取得。</p> <p>2018 年 2 月 23 日に「肝移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。</p>

変更の履歴
<p>前回提出日：</p> <p><u>2018 年 3 月 9 日</u></p>
<p>変更内容の概要：</p> <p>1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」から製造販売後臨床試験（CRAD001H2307E1）を削除</p> <p>2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」について，特定使用成績調査（CRAD001H1401）の実施状況更新</p> <p>3. 「1.1 安全性検討事項」のリスク最小化活動の内容の更新</p> <p>4. 上記改訂に加え，文書全体を記載整備した</p>
<p>変更理由：</p>

変更の履歴

1. 製造販売後臨床試験（CRAD001H2307E1）が終了したため
2. 特定使用成績調査（CRAD001H1401）を実施中のため
3. 新記載要領への対応に伴う添付文書改訂のため

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
<b>腎機能障害</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>腎機能障害に関して、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、本剤とカルシニューリン阻害剤（CNI）の併用により腎機能障害が発現するおそれがある。腎臓に対する mTOR 阻害剤（シロリムス及び本剤）と CNI との相互作用の機序は、ほとんど解明されていないが、想定される機序は、CNI 及び mTOR 阻害剤の両方による P 糖蛋白（P-gp）阻害である。</p> <p>蛋白尿に関して、本剤を含む mTOR 阻害剤の投与を受けた腎移植患者で蛋白尿の増加が報告されている（Lorber et al 2005）。国内の承認申請で使用した腎移植患者を対象とした A2309 試験の回帰分析により、本剤が高用量であるほど蛋白尿のリスクが高まることが示唆された。ただし、蛋白尿の発現に対する用量依存性については、明確な機序は明らかでない。</p> <p>腎機能障害について、国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、腎機能障害の副作用の発現頻度は本剤投与群で 10.6%（258/2428 名）、対照群で 10.9%（144/1323 名）であった。一方、蛋白尿について、国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、蛋白尿の副作用の発現頻度は、本剤投与群で 3.4%（82/2428 名）、対照群で 0.8%（11/1323 名）であった。</p> <p>以上、想定される発現機序より本剤と CNI の併用による腎機能障害は末期腎不全に至る可能性があること、臨床試験で腎機能障害及び蛋白尿が一定の頻度で認められており重篤例も認められていること、また、蛋白尿は腎機能障害の独立したリスク因子であり（Hsu et al 2011）、適切に治療されなかった場合は腎機能障害に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 特定使用成績調査（CRAD001H1401）</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後、腎機能障害の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li></ul>

	<p>1. 添付文書の「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後，腎機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

### 創傷治癒不良

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>mTOR 阻害剤は，増殖因子からの刺激に反応して細胞増殖を促進する Akt/PI3K/mTOR シグナル伝達経路に關与する細胞内蛋白リン酸化酵素の阻害薬である。このシグナル伝達経路には上皮細胞及び血管内皮細胞増殖因子（VEGF）等の増殖因子が含まれ，治癒プロセスにかかわる線維芽細胞及び内皮細胞等の細胞増殖に重要な役割を果たすことが知られている（Barrientos et al 2014）。mTOR 阻害剤の細胞に対する増殖抑制作用は，治癒プロセスを阻害すると考えられる。また，mTOR 阻害剤であるシロリムスを新規移植患者に使用した場合，他の免疫抑制剤と比較して創傷治癒不良の発現率が高くなり，用量依存的であることが報告されている（Troppmann et al 2003）。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果，創傷治癒不良*の副作用の発現頻度は本剤投与群で 9.1%（221/2428 名），対照群で 3.9%（52/1323 名）であった。</p> <p>以上，本剤の作用機序より，移植では切開創が広範囲になる場合があり創傷治癒への影響が懸念されること，軽度から中等度の創傷治癒不良の多くは保存的治療にて対処可能と考えられるが，重度の場合は外科的治療が必要になる可能性があること，臨床試験で対照群に比べ本剤投与群で創傷治癒不良が高い頻度で認められており重篤例も認められていることから，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>※集計に用いた事象名（MedDRA）</p> <p>High level group term（HLGT）：</p> <p>心膜障害，治療的手技および補助療法 NEC</p> <p>High level term（HLT）：</p> <p>膀胱治療手技，心治療手技 NEC，心血管系損傷，胸壁および縦隔治療手技，胃治療手技，消化管および肝胆道系処置合併症，治癒異常 NEC，ヘルニア修復，癒痕ヘルニア，リンパ管症，部位不明の損傷 NEC，部位不明の処置合併症，胸膜治療手技，気胸および胸水 NEC，腎尿路系損傷 NEC，腎治療手技，尿管治療手技，尿路系処置合併症，尿路系治療手技 NEC</p> <p>Preferred term（PT）：</p> <p>動脈出血，創傷培養陽性，腫瘍自潰創，出血，切開部位血管閉塞，リンパ浮腫，腹膜皮膚瘻，皮膚培養陽性，静脈出血</p>
--	---

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の創傷治癒不良の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の創傷治癒不良の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>脂質代謝異常</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>mTOR 阻害剤が誘発する脂質代謝異常の機序は、ほとんど解明されていない。しかしながら、mTOR 阻害剤を投与された動物及びヒトで、apoB100 による中性脂肪やコレステロールの異化が減少していることが報告されており、リポ蛋白リパーゼ活性の減少及び遊離脂肪酸の増加が要因と考えられている (Kasiske et al 2008)。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、脂質代謝異常*の副作用の発現頻度は本剤投与群で 36.0% (874/2428 名)、対照群で 17.8% (235/1323 名) であった。</p> <p>以上、脂質代謝異常は食事、脂質低下薬による治療あるいは免疫抑制療法の変更等により適切にコントロールされない場合は虚血性心疾患を発現する可能性があること、臨床試験で対照群に比べ本剤投与群で脂質代謝異常が高い頻度で認められており重篤例も認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>※集計に用いた事象名 (MedDRA)</p> <p>脂質異常症 (Standard MedDRA Queries : SMQ) (MedDRA Version 19.1)</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p>

	<p>製造販売後の脂質代謝異常の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重要な基本的注意」、<u>「特定の背景を有する患者に関する注意」</u>、<u>「その他の副作用」</u>の項への記載による注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の脂質代謝異常の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>糖尿病</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>mTOR 阻害剤を長期間使用すると、インスリン受容体基質のシグナル伝達及び Akt 活性化が抑制されることが示されている。その他、mTOR 阻害剤によるトリグリセリド異所性沈着によるインスリン抵抗性、インスリンによる肝臓での糖新生の抑制に対する障害、膵β細胞に対する直接的な毒性が考えられる（Johnston et al 2008）。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、新たに発症した糖尿病の副作用の発現頻度は本剤投与群で 2.1%（52/2428 名）、対照群で 1.6%（21/1323 名）であった。</p> <p>以上、臨床試験で糖尿病が一定の頻度で認められており重篤例も認められていること、糖尿病は動脈硬化を引き起こしたり移植片の生着を阻害する可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（<u>CRAD001H1401</u>）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の糖尿病の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の<u>「重要な基本的注意」</u>、<u>「重大な副作用」</u>の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p>

	製造販売後の糖尿病の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。
<b>血栓性微小血管症 (TMA)</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>mTOR 阻害剤は、増殖抑制作用によって内皮細胞修復機序を抑制するため、TMA の発症に関与すると考えられる (Ponticelli and Banfi 2006, Ponticelli 2007)。また、腎移植患者では、TMA 発症の可能性のある要因として虚血再灌流障害、急性拒絶反応、ウイルス感染、並びに CNI 及び mTOR 阻害剤投与が知られている (Ponticelli 2007)。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、TMA の副作用の発現頻度は本剤投与群で 0.7% (16/2428 名)、対照群で 0.2% (2/1323 名) であった。</p> <p>以上、本剤の作用機序より TMA が発現する可能性があり、臨床試験でも重篤例を含む TMA が認められていること、TMA は移植片喪失や重大な転帰に至る可能性がある重篤な事象であることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の TMA の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の TMA の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p>
<b>間質性肺疾患</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>移植患者での間質性肺疾患の発現頻度は低く、本剤による間質性肺疾患に明確な要因は特定されていない。しかしながら、癌患者では発現頻度が高く、投与量減量により軽減・回復することから、mTOR 阻害剤の既知の副作用である (Willemsen et al. 2016, Lopez et al 2014)。想定される機序として、肺胞上皮細胞又は肺胞毛細血管内皮細胞への直接障害によるサイトカイン放出及び炎症細胞の遊走等が挙げられる (Vahid and Marik 2008)。また、腎移植患者で、類薬であるシロリムスにより間質性肺炎の発現頻度が増</p>

	<p>加したこと、及び肺炎の好発時期は投与後 1~8 ヶ月以内であったことが報告されている (Weiner et al 2007)。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、間質性肺疾患の副作用の発現頻度は本剤投与群で 0.6% (14/2428 名)、対照群で 0.4% (5/1323 名) であった。</p> <p>以上、本剤の作用機序より間質性肺疾患が発現する可能性があり、臨床試験でも重篤例を含む間質性肺疾患が認められていること、間質性肺炎は二次感染や肺機能不全を引き起こし、重大な転帰に至る可能性も考えられることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の間質性肺疾患の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の間質性肺疾患の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p>
<b>感染症</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>免疫抑制療法は、細胞性及び体液性免疫を抑制することから、移植患者では免疫抑制療法により感染症の発現が増加する。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、感染症の副作用の発現頻度は本剤投与群で 23.1% (562/2428 名)、対照群で 23.5% (311/1323 名) であった。</p> <p>以上、臨床試験で感染症が認められており重篤例も認められていること、移植後の免疫抑制療法により感染症の発現リスクが高まり、適切に管理しなければ重大な転帰を招く恐れがあることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の感染症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」, 「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の感染症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>肺塞栓症, 深部静脈血栓症</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤が肺塞栓症, 深部静脈血栓症を誘発する機序は不明である。しかしながら, 血栓塞栓性事象のリスク因子のひとつとして, シロリムスの使用が報告されている (Verhave et al 2014)。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症等の静脈血栓症の副作用の発現頻度は本剤投与群で 0.5% (11/2428 名), 対照群で 0.2% (2/1323 名) であった。</p> <p>以上, 血栓塞栓性事象のリスク因子の一つとして類薬の使用が報告されていること, 臨床試験で肺塞栓症及び深部静脈血栓症が認められており重篤例も認められていること, 深部静脈血栓症は移植片の急性拒絶を引き起こす可能性があること, また, 肺塞栓症及び深部静脈血栓症は生命を脅かす重篤な事象となる可能性があることから, 重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肺塞栓症, 深部静脈血栓症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肺塞栓症、深部静脈血栓症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>CYP3A4 及び P-gp に関する薬物相互作用</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は主に CYP3A4 により代謝され、P-gp の基質である (Kovarik et al 2005)。よって、CYP3A4 や P-gp を阻害する薬剤と併用すると、本剤の血液中濃度が上昇する可能性がある。また、健康被験者を対象とした単回投与試験では、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) を併用投与すると、本剤の単剤投与と比較して AUC が 168% (46%～365%) 増加し、最高血漿中濃度 (Cmax) が 82% (25%～158%) 増加した。</p> <p>本剤と CYP3A4 及び P-gp の阻害剤または誘発剤との併用によって発現割合が増加する副作用は特定されていないが、CYP3A4 及び P-gp の阻害剤または誘発剤と併用すると、本剤の薬物動態が影響を受ける可能性がある。</p> <p>本剤は治療薬物モニタリングによる用量を調節する薬剤であり、CYP3A4 及び P-gp の阻害剤または誘発剤を併用する場合や併用を中止する場合には、より注意深く本剤の血液中濃度をモニタリングする必要があるため、CYP3A4 及び P-gp に関する薬物相互作用を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の CYP3A4 及び P-gp に関する薬物相互作用を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「相互作用」の項への記載による注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の CYP3A4 及び P-gp に関する薬物相互作用の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>移植腎血栓症 (腎移植)</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>移植腎血栓症は、移植片機能不全に至り、生命を脅かし得る可能性がある、腎移植固有の安全性検討事項である。</p> <p>国内の承認申請で使用した腎移植患者を対象とした外国臨床試験（A2309 試験）で、本剤投与群で対照群と比較して約 1% のリスク上昇が認められている。また、国内の承認申請で使用した腎移植の評価試験データを併合解析した結果、移植腎血栓症の副作用の発現頻度は本剤投与群で 0.4%（6/1392 名）、対照群で 0%（0/726 例）であった。</p> <p>以上、臨床試験で移植片機能喪失に至った例を含む移植腎血栓症が認められており、生命を脅かす可能性のある事象であることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の移植腎血栓症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の移植腎血栓症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>心嚢液貯留</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>心嚢液貯留は類薬であるシロリムスの既知の副作用であり、本剤でも関連性を否定できない心嚢液貯留の報告が集積されている。</p> <p>国内の承認申請で使用した、心移植患者を対象とした外国臨床試験（B253 試験）での心嚢液貯留の副作用の発現頻度は本剤投与群で 0.5%（2/420 名）、対照群で 0.5%（1/214 名）であった。</p> <p>以上、心嚢液貯留は類薬の既知の事象であること、臨床試験で心嚢液貯留が認められていること、心嚢液貯留は心タンポナーデを引き起こし心不全の原因になる場合があり、適切な治療により重篤化を防ぐ必要があるため、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「<u>重要な基本的注意</u>」, 「<u>重大な副作用</u>」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の心嚢液貯留の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>血球減少（汎血球減少，白血球減少，貧血，血小板減少，好中球減少）</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の市販後で血球減少の報告が集積されている。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、白血球減少症及び汎血球減少症の副作用の発現頻度は本剤投与群で10.6%（258/2428名），対照群で12.5%（165/1323名）であった。</p> <p>以上、国内外の市販後で重篤例を含む報告があり、臨床試験でも白血球減少，血小板減少及び貧血が高い頻度で認められており重篤例も認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（<u>CRAD001H1401</u>）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の血球減少の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「<u>重要な基本的注意</u>」, 「<u>重大な副作用</u>」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の血球減少の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>重要な潜在的リスク</b>	
<b>悪性腫瘍</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

	<p>推定機序として、腫瘍形成に対する免疫反応の抑制、悪性腫瘍に関連するウイルスの活性化、リンパ球の慢性的な抗原刺激等が考えられる。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、悪性腫瘍の副作用の発現頻度は本剤投与群で 1.8% (43/2428 名)、対照群で 1.9% (25/1323 名) であった。</p> <p>以上、本剤投与による免疫抑制の結果、悪性腫瘍が発現する可能性があり、発現した場合は生命を脅かす重篤な事象であることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の悪性腫瘍の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の悪性腫瘍の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>男性性腺機能低下</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非臨床毒性試験により、mTOR 阻害剤を投与すると、精子形成能低下の可能性が示唆された。また、mTOR 阻害剤を投与された患者で、可逆的な無精子症及び精子減少症が、文献で報告されている (Deutsch et al 2007, Skrzypek et al 2007)。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、男性性腺機能低下の副作用の発現頻度は本剤投与群で 0.2% (4/2428 例)、対照群で 0.3% (4/1323 例) であった。</p> <p>以上、mTOR 阻害剤による男性性腺機能低下に関する報告があり、本剤投与により発現する可能性が否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul>

	<p>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</p> <p>【選択理由】 製造販売後の男性性腺機能低下の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「その他の副作用」の項への記載による注意喚起</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】 製造販売後の男性性腺機能低下の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>進行性多巣性白質脳症</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>推定機序として、本剤の免疫抑制作用による、進行性多巣性白質脳症の発症に関わるJC ウイルスの再活性化が考えられる。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、進行性多巣性白質脳症の発現は本剤投与群、対照群ともにみられなかった。</p> <p>以上、臨床試験で進行性多巣性白質脳症はみられなかったが、推定される作用機序より本剤投与による発現の可能性が否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】 製造販売後の進行性多巣性白質脳症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」，「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】 製造販売後の進行性多巣性白質脳症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>BK ウイルス腎症</b></p>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>推定機序として、本剤の免疫抑制作用による BK ウイルスの再活性化が考えられる。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、BK ウイルス感染の副作用の発現頻度は本剤投与群で 0.2% (6/2428 名) ， 対照群で 0.8% (10/1323 名) であった。</p> <p>以上、推定される作用機序より本剤投与による発現の可能性が否定できないこと、BK ウイルス感染による BK ウイルス腎症は移植腎廃絶を来す可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の BK ウイルス腎症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の BK ウイルス腎症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>肺胞蛋白症</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>外国で肺胞蛋白症が報告されている。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、肺胞蛋白症の副作用の発現頻度は本剤投与群で 0.04% (1/2428 名) ， 対照群で 0% (0/1323 名) であった。</p> <p>以上、外国にて肺胞蛋白症が報告されおり、臨床試験でも発現例があり、重大な転帰に至る可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul>

	<p>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肺胞蛋白症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肺胞蛋白症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>急性呼吸窮迫症候群</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>外国で急性呼吸窮迫症候群が報告されている。</p> <p>国内の承認申請で使用したすべての適応症の評価試験データを併合解析した結果、急性呼吸窮迫症候群の発現は本剤投与群、対照群ともにみられなかった。</p> <p>以上、臨床試験で急性呼吸窮迫症候群はみられなかったが、外国にて急性呼吸窮迫症候群が報告されていること、急性呼吸窮迫症候群により重大な転帰に至る可能性も考えられることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の急性呼吸窮迫症候群の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の急性呼吸窮迫症候群の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>肝動脈血栓症 (肝移植)</b>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>肝動脈血栓症は、肝移植固有の安全性検討事項である。</p> <p>肝動脈血栓症は類薬であるシロリムスの既知の副作用であり、発現時期のほとんどが肝移植後 30 日以内であったことが報告されている（Massoud and Wiesner 2012）。</p> <p>国内の承認申請で使用した臨床試験における肝動脈血栓症の副作用の発現頻度は、生体肝移植患者を対象とした H2307 試験の本剤+減量 TAC 群で 0.7%（1/142 名）、標準量 TAC 群で 0%（0/141 名）、また、脳死肝移植患者を対象とした H2304 試験の本剤+減量 TAC 群で 0.4%（1/245 名）、標準量 TAC 群で 0%（0/241 名）であった。一方、移植後 30 日（±5 日）のランダム化以前（ランダム化されなかった被験者を含む）に H2304 試験で 10 名、H2307 試験で 3 名に肝動脈血栓症が発現した。両試験とも、ランダム化後の肝動脈血栓症の発現頻度はランダム化前と比較して低かった。</p> <p>以上、本剤の生体肝移植患者及び脳死肝移植患者を対象とした臨床試験で肝動脈血栓症が認められているが、本剤投与により肝動脈血栓症のリスクが顕増する傾向は認められていない。しかしながら、肝動脈血栓症は類薬での報告があり、発現した場合は移植片喪失に至る可能性がある重篤な事象と考えられることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（CRAD001H1401）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肝動脈血栓症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起</li> <li>2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肝動脈血栓症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p style="text-align: center;">重要な不足情報</p> <p>該当なし</p>
--	--

## 引用文献

- Barrientos S, Brem H, Stojadinovic, et al (2014) Clinical Application of Growth Factors and Cytokines in Wound Healing. *Wound Repair Regen*; 22(5):569-78.
- Deutsche MA, Kaczmarek I, Huber S, et al (2007) Sirolimus-associated infertility: case report and literature review of possible mechanisms. *Am J Transplant*; 7(10):2414-21.
- Hsu RK, Hsu CY (2011) Proteinuria and reduced glomerular filtration rate as risk factors for acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 20 (3):211-7.
- Johnston O, Rose CL, Webster AC, et al (2008) Sirolimus is associated with new onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*; 19:1411-1418.
- Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, et al (2008) Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*; 8(7):1384-92.
- Kovarik JM, Beyer D, Bizot MN, et al (2005) Blood concentrations of everolimus are markedly increased by ketoconazole. *J Clin Pharmacol*; 45:514-518.
- Lopez P, Kohler S, Dimri S (2014) Interstitial Lung Disease Associated with mTOR Inhibitors in Solid Organ Transplant Recipients: Results from a Large Phase III Clinical Trial Program of Everolimus and Review of the Literature. *J Transplant*; 2014:1-13.
- Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, et al (2005) Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: A 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*; 80:244-252.
- Massoud O and Wiesner RH (2012) The use of sirolimus should be restricted in liver transplantation. *J Hepatol*; 56(1):288-90.
- Ponticelli C, Banfi G (2006) Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transplant Int*; 19:789-94.
- Ponticelli C (2007) De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clinical Nephrology*; 67(6):335-40.
- Skrzypek J and Krause W (2007) Azoospermia in a renal transplant recipient during sirolimus (rapamycin) treatment. *Andrologia*; 39(5):198-9.
- Troppmann C, Pierce JL, Gandhi MM, et al (2003) Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched-pair pilot study. *Transplantation*; 76(2):426-9.
- Vahid B, Marik PE (2008) Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*; 133:528-538.
- Verhave JC, Tagalakis V, Suissa S, et al (2014) The risk of thromboembolic events in kidney transplant patients. *Kidney International*; 85(6):1454-60.
- Weiner SM, Sellin L, Vonend O, et al (2007) Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome – a single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*; 22:3631-7.
- Willemsen AE, Grutters JC, Gerritsen WR, et al (2016) mTOR inhibitor-induced interstitial lung disease in cancer patients: Comprehensive review and a practical management algorithm. *Int J Cancer*; 138(10):2312-21.

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (CRAD001H1401)	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 腎機能障害，創傷治癒不良，脂質代謝異常，糖尿病，血栓性微小血管症 (TMA)，間質性肺炎患，感染症，肺塞栓症，深部静脈血栓症，CYP3A4 及び P-gp に関する薬物相互作用，血球減少 (汎血球減少，白血球減少，貧血，血小板減少，好中球減少)，悪性腫瘍，男性性腺機能低下，進行性多巣性白質脳症，BK ウイルス腎症，肺胞蛋白症，急性呼吸窮迫症候群，肝動脈血栓症 (肝移植)</p> <p><b>【目的】</b> 肝移植患者での長期の使用実態下での安全性及び有効性を確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 実施期間：2018 年 4 月に開始。登録期間 1 年 6 ヶ月 (予定)</li><li>● 目標症例数：120 例</li><li>● 観察期間：本剤投与開始後 1 年間</li></ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 目標症例数は 120 例と設定した。本剤の安全性プロファイルは，本剤の Core Data Sheet (Ver.2.0) にまとめられている第 III 相臨床試験結果のとおり，移植の種類によらず同様と考えている。ただし，生体肝移植では腹壁癒痕ヘルニアを来しやすと考えられており，重要な特定されたリスクである創傷治癒不良に分類されるこの副作用が，心移植患者 (3.2%，A2310 試験) 及び腎移植患者 (1.89%，A2309 試験) に比して，肝移植患者 (6.9%，H2304 試験) で多いことが報告されている。国内で既に再審査期間を完了している本剤の「心移植における拒絶反応の抑制」及び「腎移植における拒絶反応の抑制」の適応については，製造販売後調査等により十分な安全性データが集積されていると考えており，肝移植については，再審査期間である 4 年で集積可能である症例数を下記のとおり算出した。再審査期間 4 年間に対して，1 年間の観察期間，調査期間終了 (LPLV) ～データ収集終了 (データベースロック日) 及び総括報告書の作成の期間，総括報告書完成～再審査申請資料の準備期間等に必要な期間から，登録期間は最長で 1 年 6 ヶ月と想定した。現在，肝移植を受ける患者は国内では 1 ヶ月あたり約 40 名であり，また過去に肝移植を受けた維持期患者は国内で約 5500 名である。1 年 6 ヶ月の登録期間に，上記の国内肝移植患者数から予測される本剤投与患者数は約 560 名であり，そのうち本調査への登録見込み患者数は，腎移植患者を対象に実施した製造販売後調査 (RAD001A1402 試験) における経験から移植医の調査への協力を得ることが難しいこ</p>

と及び契約医療機関が限られることから、本剤投与患者の約 2 割以上が本調査に登録されるものとして 120 例と算出した。

移植患者を対象とした試験の評価項目に関する欧州規制当局のガイダンス（CHMP/EWP/263148/06）に準じ、生体肝移植患者を対象とした第 III 相試験（CRAD001H2307）での主要目的及び重要な副次目的と同様に、観察期間を 1 年間に設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否を検討する。
- 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容の変更の要否を検討する。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし
------

### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
-------------

通常のリスク最小化活動の概要：
-----------------

添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
------------------------

追加のリスク最小化活動
-------------

該当なし
------

## 5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
製造販売後臨床試験 (CRAD001H2307E1)	14 例（治験からの移行症例）	試験終了時	終了	作成済み (2019 年 4 月提出)
特定使用成績調査 (CRAD001H1401)	各安全性定期報告時の調査票収集患者数／120 例	安全性定期報告時	2018 年 4 月から実施中	安全性定期報告時

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。
追加のリスク最小化活動
該当なし