

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

抗悪性腫瘍剤
(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)

アフィニール分散錠 2mg
アフィニール分散錠 3mg

AFINITOR® dispersible tablets

エベロリムス分散錠

承認番号	2 mg : 22400AMX01486000 3 mg : 22400AMX01487000
薬価収載	2013年2月
販売開始	2013年2月
国際誕生	2009年3月
効能追加	2019年8月

NOVARTIS

【警告】




1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. アフィニールの投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照）
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、アフィニールの治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照）
4. 本剤とアフィニール錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】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、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婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

アフィニール分散錠 2mg	成分・含量	1錠中エベロリムス 2mg		
	添加物	乳糖、D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			
	識別コード	NVR D2		
	大きさ(約)	直径：9.1mm 厚さ：3.6mm 質量：0.25g		

アフィニール分散錠 3mg	成分・含量	1錠中エベロリムス 3mg		
	添加物	乳糖、D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			
	識別コード	NVR D3		
	大きさ(約)	直径：10.1mm 厚さ：4.4mm 質量：0.375g		

*【効能又は効果】

結節性硬化症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- * (1) 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- * (2) 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- * (3) てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

*【用法及び用量】

成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

通常、エベロリムスとして10mgを1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

上記以外の場合

通常、エベロリムスとして3.0mg/m²を1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- * (1) 結節性硬化症に伴う成人腎血管筋脂肪腫及び上衣下巨細胞性星細胞腫に対する本剤の使用は、原則として、アフィニール錠の服用ができない場合とすること。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）

- * (3) 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は、本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
- * (4) 成人腎血管筋脂肪腫の場合は必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
- * (5) 血中トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。(「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、「薬物動態」の項参照)
- * (6) 本剤とアフィニトール錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。(【薬物動態】の項参照)
- (7) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード ^(注1) (症状)	投与の可否等
グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続
グレード2 (症候性: 日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。
グレード3 (症候性: 日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。
グレード4 (生命を脅かす: 人工呼吸を要する)	投与中止

注1) NCI-CTCAE v.3.0

- * (8) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。(「1. 慎重投与」、「薬物動態」の項参照)

【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) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
- (2) 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) 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。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照)
- (4) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
 - 1) 投与開始前

胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。
 - 2) 投与開始後

定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査(肺拡散能力

[DLCO]、酸素飽和度等)及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。

- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において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。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置しておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素(BUN)等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。
- (5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査(血球数算定等)を行うこと。

* 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又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、当該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を測定し、投与量を調節すること。(【用法及び用量】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

(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 リファブチン	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。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	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。
抗てんかん薬 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 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン ブレドニゾロン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、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。	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 ホスアンブレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、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。	
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、本剤を減量することを考慮するとともに、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。
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ため、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ため、本剤服用時は飲食を避けること。	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	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。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、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。	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。
ミダゾラム(経口剤：国内未販売)等	ミダゾラム(経口剤：国内未販売)との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	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

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫(孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認)患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与112例(日本人10例を含む)中、副作用は111例(99.1%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)79例(70.5%)、感染症64例(57.1%)、高コレステロール血症34例(30.4%)、ざ瘡29例(25.9%)、出血(陰出血、網膜出血、メレナ、血尿等)23例(20.5%)、無月経18例(16.1%)、疲労17例(15.2%)、白血球減少17例(15.2%)、高脂血症15例(13.4%)、低リン酸血症15例(13.4%)、下痢14例(12.5%)、悪心13例(11.6%)、末梢性浮腫13例(11.6%)、不規則月経13例(11.6%)、頭痛12例(10.7%)、血中コレステロール増加12例(10.7%)等であった。(2015年2月カットオフ)

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験において、本剤投与28例中、副作用は28例(100%)にみられた。主な副作用は、感染症28例(100%)、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)26例(92.9%)、ざ瘡8例(28.6%)、発熱8例(28.6%)、ざ瘡様皮膚炎7例(25.0%)、下痢6例(21.4%)、高トリグリセリド血症5例(17.9%)、血中コレステロール増加4例(14.3%)、血中トリグリセリド増加4例(14.3%)、咳嗽4例(14.3%)、蛋白尿4例(14.3%)、好中球減少3例(10.7%)、鼻漏3例(10.7%)等であった。(2014年1月カットオフ)

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与111例中、副作用は99例(89.2%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)74例(66.7%)、感染症52例(46.8%)、好中球減少16例(14.4%)、高コレステロール血症13例(11.7%)、血中コレステロール増加13例(11.7%)、発熱12例(10.8%)等であった。(2014年10月カットオフ)

結節性硬化症に伴うてんかん発作に対する第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与361例(日本人35例を含む)中、副作用は314例(87.0%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)240例(66.5%)、感染症131例(36.3%)、下痢40例(11.1%)、発熱40例(11.1%)等であった。(2017年10月カットオフ)

これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- *1) 間質性肺疾患(11.6%)：間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺動脈出血、肺毒性等を含む)があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- *2) 感染症(28.9%)：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症(ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等)や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- *3) 腎不全(0.9%)：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化し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休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。【2. 重要な基本的注意」の項参照)
- *4) 高血糖(8.6%)、糖尿病の発症又は増悪(2.7%)：高血糖の発現、糖尿病が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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。【2. 重要な基本的注意」の項参照)
- *5) 貧血(14.1%)、ヘモグロビン減少(2.1%)、白血球減少(4.9%)、リンパ球減少(3.8%)、好中球減少(6.7%)、血小板減少(8.6%)：貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板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休薬又は減量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。【2. 重要な基本的注意」の項参照)

- *6) **口内炎** (62.1%)：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **アナフィラキシー** (頻度不明)：アナフィラキシー(呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等)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。
- *8) **急性呼吸窮迫症候群** (0.1%)：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。
- *9) **肺塞栓症** (0.3%)、**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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- *10) **悪性腫瘍(二次発癌)** (0.1%未満)：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。
- *11) **創傷治癒不良**：創傷治癒不良 (0.2%) や創傷治癒不良による創傷感染 (0.1%)、癬痕ヘルニア (頻度不明)、創離開 (0.1%未満)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。
- 12) **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。
- 13) **BKウイルス腎症** (頻度不明)：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。
- 14) **血栓性微小血管障害** (頻度不明)：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。
- 15) **肺胞蛋白症** (頻度不明)：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。
- *16) **心嚢液貯留** (0.3%)：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。

* (2) その他の副作用

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、低比重リポ蛋白 (LDL) 増加	鉄欠乏、低血糖症

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
精神・神経系	-	味覚異常	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣
眼	-	-	結膜炎	-
心血管系	-	-	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	-	咳嗽	鼻出血、呼吸困難	咯血、咽頭の炎症
消化器	-	下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘、菌肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎
肝臓	-	-	AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹 (紅斑、丘疹、斑状丘疹、全身性皮疹、斑状皮疹)	そう痒症、皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫
筋骨格系	-	-	関節痛	-
腎臓・泌尿器	-	-	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿
生殖器	-	-	不規則月経、無月経	月経過多、月経遅延、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、卵巣刺激ホルモン増加)、卵巣嚢胞、無精子症
全身症状	-	疲労、無力症、浮腫	体重減少、発熱、粘膜の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害
その他	血中IgG減少	-	LDH増加、出血 (腔出血、網膜出血、メラナ、血尿等) ^{注2)}	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、APTT延長、血中アルブミン減少

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。
妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔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。〕
- 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、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(臨床試験において使用経験はない)。

8. 過量投与

進行性固形癌患者に最大70mg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

- 服用時**：コップ等を使用する場合は、本剤を約25mLの水に分散して服用し、コップ等の底に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。シリンジを使用する場合は、シリンジ内に約5mLの水に分散して服用すること。シリンジ内に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。なお、本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりしないこと。
- 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)

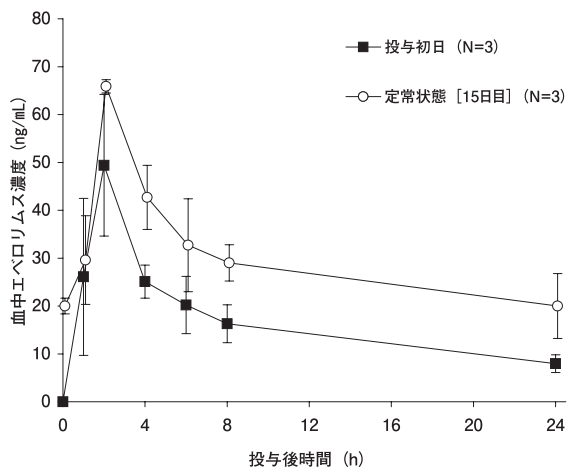
10. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巢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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

進行性固形癌患者にアフニトール錠を用い、2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1～2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態(投与開始15日目)におけるCmax及びAUC_{0-24h}は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC_{0-24h}比から計算した累積率は1.6～2.6であった。¹⁾



進行性固形癌患者にアフニトール錠を用い、10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

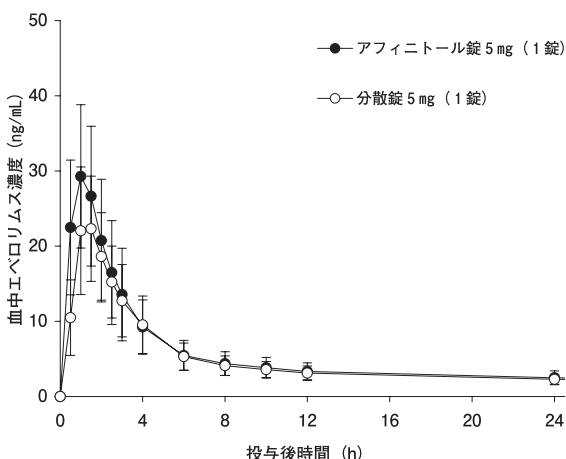
進行性固形癌患者にアフニトール錠を用い、2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量			
	2.5mg(N=3)	5mg(N=3)	10mg(N=3)	
投与初日	Tmax(h)	1.98 (0.98~2.00)	1.00 (1.00~1.95)	2.00 (1.92~2.00)
	Cmax(ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態 (Day 15)	Tmax(h)	1.92 (1.00~1.98)	1.98 (1.93~1.98)	2.02 (2.00~2.20)
	Cmax(ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113

Tmaxは中央値(最小値～最大値)、他は平均値±標準偏差

アフニトール錠と分散錠の比較

健康成人にアフニトール錠5mg又は分散錠5mg(国内における承認規格は2及び3mgである。)を単回経口投与した結果、AUC_{0-144h}の幾何平均比の90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であったが、分散錠のAUC_{0-144h}は10%低く、Cmaxは20%低かった。²⁾(外国人のデータ)



健康成人にアフニトール錠5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

健康成人にアフニトール錠5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフニトール錠 (N=53)	分散錠 (N=53)	幾何平均比* (90%信頼区間)
Cmax(ng/mL)	32.0	25.8	0.80(0.75,0.86)
AUC _{0-144h} (ng·h/mL)	238.3	214.3	0.90(0.85,0.95)

数値は幾何平均値

*アフニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

臨床試験錠1mgと分散錠の比較

健康成人に臨床試験錠1mg又は分散錠5mg(国内における承認規格は2及び3mgである。)を単回経口投与した結果、分散錠のAUC_{0-144h}は14%低く、Cmaxは36%低かった。³⁾(外国人のデータ)

健康成人に臨床試験錠1mg(×5錠)又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験錠 (N=51)	分散錠 (N=51)	幾何平均比* (90%信頼区間)
Cmax(ng/mL)	39.8	25.4	0.64(0.60,0.68)
AUC _{0-144h} (ng·h/mL)	239.2	205.2	0.86(0.79,0.93)

数値は幾何平均値

*臨床試験錠に対する分散錠の幾何平均比

2. 食事の影響

健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて2.5時間遅延した。これに伴い、Cmaxは60%低下し、AUC_{0-inf}は12%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて2時間遅延し、Cmaxは50%低下、AUC_{0-inf}は30%低下した。T_{1/2}は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ31.1、30.6及び31.5時間であり、食事による差はみられなかった。⁴⁾(外国人のデータ)

3. 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した(*in vitro*のデータ)。⁵⁾アフニトール錠を用いて10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。⁶⁾(外国人のデータ)

4. 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される(*in vitro*のデータ)。⁷⁾腎移植患者に¹⁴C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톤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。⁸⁾(外国人のデータ)

5. 排泄

腎移植患者に¹⁴C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。⁸⁾ (外国人のデータ)

6. 肝機能障害

成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 及び重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害を有する被験者にアフィニトール錠を用いて10mgを単回経口投与したときのAUC_{0-∞}は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。⁹⁾ (外国人のデータ)
小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178mL/min) はエベロリムスの見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) はエベロリムスのCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

9. 小児での薬物動態

* (1) 小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者 (3~17歳) にアフィニトール錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量 (1.5~14.6mg/m²) と血中トラフ濃度 (0.5~20.8ng/mL) の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された。¹¹⁾ (外国人のデータ)

* (2) 小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者 (2~57歳) に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高齢層 (12歳以上) の小児に比べて低年齢層 (12歳未満) の方が低かったことから、体表面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高齢層より高いことが示唆された。¹²⁾

【臨床成績】

* 1. 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管脂肪腫^(注3) 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界11カ国で実施された二重盲検比較試験)^(注13) (参考)

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3cm以上の腎血管脂肪腫患者を対象に、プラセボを対照群としてアフィニトール錠^(注4) 10mgを食直後に連日経口投与を行った。

合計118例 (日本人患者10例を含む) がエベロリムス群 (79例) 又はプラセボ群 (39例) に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0 (範囲: 18.0~61.0) 歳であった。主要評価項目である腎血管脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった (無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001)。

注3) 孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管脂肪腫は未承認

注4) 本試験で使用されたアフィニトール錠と分散錠の生物学的同等性は示されていない。

2. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした臨床試験 (参考)

* (1) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験 (海外で実施された医師主導単群試験)^(注11)

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、アフィニトール錠^(注4) (開始用量3.0mg/m²の1日1回又は隔日投与、血中トラフ濃度を測定し5~15ng/mL

を目標に投与量を調節) を同一時刻に経口投与した (投与量範囲1.25~17.5mg/日)。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0 (範囲: 3~34) 歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74 (範囲: 0.49~14.23) cm³であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93 (範囲: 0.31~7.98) cm³であり、中央値で0.80 (範囲: 0.06~6.25) cm³の有意な縮小が認められた (片側Wilcoxon signed rank検定 p<0.001)。

注4) 本試験で使用されたアフィニトール錠と分散錠の生物学的同等性は示されていない。

* (2) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験 (世界10カ国で実施された二重盲検比較試験)^(注14)

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg^(注5,6) (開始用量4.5mg/m²/日^(注7)、血中トラフ濃度を測定し5~15ng/mLを目標に投与量を調節) を食直後に連日経口投与を行った (投与量範囲1~22mg/日)。合計117例がエベロリムス群 (78例) 又はプラセボ群 (39例) に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5 (範囲: 0.8~26.6) 歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった (無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001)。

注5) 本試験で使用された臨床試験錠1mgとアフィニトール分散錠との生物学的同等性は示されていない。

注6) 臨床試験錠1mgとアフィニトール分散錠の薬物動態に関しては【薬物動態】の項参照

注7) 本剤の承認された開始用量は、アフィニトール錠と同じ3.0mg/m²である。【用法及び用量】の項参照

* 3. 結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (日本を含めた世界25カ国で実施された二重盲検比較試験)^(注12)

抗てんかん薬の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで十分な発作抑制効果が得られない結節性硬化症に伴うてんかん部分発作^(注15) 患者を対象に、プラセボを対照群として、1~3種類の抗てんかん薬の併用で、本剤を年齢とCYP3A4又はPgp誘導剤の併用の有無に応じた用量 (10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり: 9.0mg/m²/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり: 8.0mg/m²/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり: 5.0mg/m²/日、10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし: 6.0mg/m²/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし: 5.0mg/m²/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし: 3.0mg/m²/日)^(注9) で投与開始し、以後は血中トラフ濃度を測定し低トラフ群では3~7ng/mL、高トラフ群では9~15ng/mLを目標に投与量を調節した^(注10)。本剤又はプラセボは朝食後に連日経口投与を行った (投与量範囲: 低トラフ群2~14mg/日、高トラフ群2~32mg/日)。

合計366例 (日本人患者35例を含む) がエベロリムス群 (低トラフ群: 117例、高トラフ群: 130例) 又はプラセボ群 (119例) に無作為割付けされた。年齢の中央値は10.1 (範囲: 2.2~56.3) 歳であった。主要評価項目である50% Responder rate (てんかん部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合) は、エベロリムス低トラフ群で28.2%、高トラフ群で40.0%、プラセボ群で15.1%であり、プラセボ群と比較していずれのエベロリムス群でも有意に高かった (無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定、低トラフ群 p=0.008、高トラフ群 p<0.001)。

注8) 本試験では運動要素が認められる発作は、発作時脳波によりその発作型が一次性全般発作であることが示される場合を除き、すべて部分発作とみなすこととした。

注9) 本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m²である。【用法及び用量】の項参照

注10) 本剤の推奨される目標血中トラフ濃度は、5~15ng/mLである。【用法及び用量】に関連する使用上の注意】の項参照

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。¹⁵⁻²⁰ また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス²¹⁻³³、同系腫瘍移植マウス³⁴及び同系腫瘍移植ラット^{35,36}の腫瘍増殖を抑制した。

2. 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子 (VEGF) 及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。³⁷ また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。³⁴ *In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。³⁸ B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。³⁴

3. TSC遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis (TSC) 遺伝子のうち、TSC1遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた。³⁹ また、エベロリムスは、TSC2遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した。⁴⁰

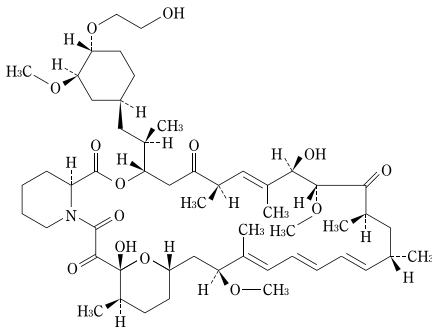
4. 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP (FK506 binding protein) 12に結合した。⁴¹ エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。

エベロリムスを投与された担癌マウス⁴²及び担癌ラット³⁵の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。³⁵

【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：(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-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式：C₅₃H₈₃NO₁₄

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。

【包装】

アフィニートール分散錠 2mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)
アフィニートール分散錠 3mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1), 17, 2010 [CERJ00122]
- 社内資料：アフィニートール錠 5mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00066]
- 社内資料：臨床試験錠 1mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00067]
- 社内資料：食事の影響 (X2114試験) [CERU00077]
- 社内資料：[³H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- Kovarik, J. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70(5), 425, 2001 [CERM00127]
- 社内資料：*In vitro*代謝 [CERU00026]
- 社内資料：維持期腎移植患者における [¹⁴C]-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]
- 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 [CERU00054]
- 社内資料：母集団薬物動態解析 (固形癌患者対象試験) [CERU00027]
- 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2485試験) [20190282]
- * 12) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (M2304試験) [20190284]
- * 13) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (M2302試験) [20190281]
- 社内資料：海外臨床試験の結果 (M2301試験) [20190283]
- 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍細胞株のパネル) [CERU00029]
- 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (乳癌、非小細胞肺癌、腎癌細胞株) [CERU00030]
- Missiaglia, E. et al. : J. Clin. Oncol. 28(2), 245, 2010 [CERM01243]
- 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (膵神経内分泌腫瘍BON細胞株) [CERU00056]
- 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株) [CERU00071]
- 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (アロマターゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株) [CERU00072]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (膵臓癌細胞株) [CERU00031]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB31細胞株) [CERU00032]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (大腸癌HCT116細胞株) [CERU00033]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (肺癌A549細胞株) [CERU00034]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H596細胞株) [CERU00035]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H520細胞株) [CERU00036]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB-8511細胞株) [CERU00037]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腫瘍組織) [CERU00038]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織) [CERU00039]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (腎癌Caki-1細胞株) [CERU00040]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (膵神経内分泌腫瘍BON細胞株) [CERU00057]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株) [CERU00058]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株) [CERU00073]
- Lane, H. A. et al. : Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009 [CERM00998]
- Boulay, A. et al. : Cancer Res. 64(1), 252, 2004 [CERM00235]
- 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (下垂体癌GH3細胞株) [CERU00041]

- 37) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 [CERU00042]
38) 社内資料：*In vivo*血管新生阻害作用 [CERU00043]
39) Meikle, L. et al. : J. Neurosci. 28 (21), 5422, 2008 [CERM00816]
40) Pollizzi, K. et al. : Mol. Cancer 8, 38, 2009 [CERM01073]
41) 社内資料：エペロリムスのFKBP12に対する結合能 [CERU00044]
42) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響 [CERU00045]

【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

(12)

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

7418433 Z00000