

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成



剤 形	素錠
製 剤 の 規 制 区 分	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)
規 格 ・ 含 量	アフィニトール錠 2.5mg : 1錠中エベロリムス 2.5mg を含有 アフィニトール錠 5mg : 1錠中エベロリムス 5mg を含有
一 般 名	和名：エベロリムス (JAN) 洋名：Everolimus (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2.5mg 2012年8月24日 5mg 2010年1月20日 薬価基準収載年月日：2.5mg 2012年11月30日 5mg 2010年4月16日 発売年月日：2.5mg 2012年11月30日 5mg 2010年4月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	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 TEL：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） 医療関係者向けホームページ https://www.novartis.co.jp/

®：登録商標 本IFは2019年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にて
ご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	V-2 用法及び用量	10
I-1 開発の経緯	1	V-3 臨床成績	13
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	3	(1) 臨床データパッケージ	13
II. 名称に関する項目	5	(2) 臨床効果	14
II-1 販売名	5	(3) 臨床薬理試験	20
(1) 和名	5	(4) 探索的試験	22
(2) 洋名	5	(5) 検証的試験	22
(3) 名称の由来	5	1) 無作為化並行用量反応試験	22
II-2 一般名	5	2) 比較試験	25
(1) 和名(命名法)	5	3) 安全性試験	40
(2) 洋名(命名法)	5	4) 患者・病態別試験	41
(3) ステム	5	(6) 治療的使用	41
II-3 構造式又は示性式	5	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・	
II-4 分子式及び分子量	5	製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	41
II-5 化学名(命名法)	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施し	
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	5	た試験の概要	41
II-7 CAS登録番号	5	VI. 薬効薬理に関する項目	42
III. 有効成分に関する項目	6	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	42
III-1 物理化学的性質	6	VI-2 薬理作用	42
(1) 外観・性状	6	(1) 作用部位・作用機序	42
(2) 溶解性	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	43
(3) 吸湿性	6	(3) 作用発現時間・持続時間	65
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	6	VII. 薬物動態に関する項目	66
(5) 酸塩基解離定数	6	VII-1 血中濃度の推移・測定法	66
(6) 分配係数	6	(1) 治療上有効な血中濃度	66
(7) その他の主な示性値	6	(2) 最高血中濃度到達時間	66
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	66
III-3 有効成分の確認試験法	6	(4) 中毒域	73
III-4 有効成分の定量法	6	(5) 食事・併用薬の影響	73
IV. 製剤に関する項目	7	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により	
IV-1 剤形	7	判明した薬物体内動態変動要因	74
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	76
(2) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	76
(3) 識別コード	7	(2) 吸収速度定数	76
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び		(3) バイオアベイラビリティ	76
安定なpH域等	7	(4) 消失速度定数	76
IV-2 製剤の組成	7	(5) クリアランス	76
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(6) 分布容積	76
(2) 添加物	7	(7) 血漿蛋白結合率	76
(3) その他	7	VII-3 吸収	76
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	VII-4 分布	77
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	8	(1) 血液-脳関門通過性	77
IV-5 調製法及び溶解後の安定性	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	78
IV-6 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(3) 乳汁への移行性	78
IV-7 溶出性	8	(4) 髄液への移行性	78
IV-8 生物学的試験法	8	(5) その他の組織への移行性	78
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	8	VII-5 代謝	80
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	8	(1) 代謝部位及び代謝経路	80
IV-11 力価	8	(2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種	80
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	80
IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	81
IV-14 その他	8	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	81
V. 治療に関する項目	9	VII-6 排泄	81
V-1 効能又は効果	9	(1) 排泄部位及び経路	81
		(2) 排泄率	81
		(3) 排泄速度	82

Ⅶ-7	トランスポーターに関する情報	82	X-13	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	106
Ⅶ-8	透析等による除去率	82	X-14	再審査期間	106
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		83	X-15	投薬期間制限医薬品に関する情報	106
Ⅷ-1	警告内容とその理由	83	X-16	各種コード	106
Ⅷ-2	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	84	X-17	保険給付上の注意	106
Ⅷ-3	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	84	XI. 文献		107
Ⅷ-4	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	84	XI-1	引用文献	107
Ⅷ-5	慎重投与内容とその理由	85	XI-2	その他の文献	108
Ⅷ-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	86	XII. 参考資料		109
Ⅷ-7	相互作用	87	XII-1	主な外国での発売状況	109
	（1）併用禁忌とその理由	87	XII-2	海外における臨床支援情報	115
	（2）併用注意とその理由	88	XIII. 備考		120
Ⅷ-8	副作用	90	XIII-1	その他の関連資料	120
	（1）副作用の概要	90	〈別紙〉		
	（2）重大な副作用と初期症状	92	1)	転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（n=385、国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧	121
	（3）その他の副作用	96	2)	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧	127
	（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	97	3)	隣神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（n=376、国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧	129
	（5）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	98	4)	隣神経内分泌腫瘍患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧	132
	（6）薬物アレルギーに対する注意及び試験法	98	5)	消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（n=202、国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧	133
Ⅷ-9	高齢者への投与	98	6)	消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の国内症例（n=7）における副作用の種類別発現状況一覧	138
Ⅷ-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	98	7)	エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（n=482、国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧	140
Ⅷ-11	小児等への投与	98	8)	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（n=112、国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧	147
Ⅷ-12	臨床検査結果に及ぼす影響	98	9)	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の国内症例（n=10）における副作用の種類別発現状況一覧	152
Ⅷ-13	過量投与	99	10)	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（n=28）における副作用の種類別発現状況一覧	154
Ⅷ-14	適用上の注意	99	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とした第Ⅲ相海外臨床試験（n=111）における副作用の種類別発現状況一覧	157
Ⅷ-15	その他の注意	99	12)	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相国際共同臨床試験（n=361、国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧	160
Ⅷ-16	その他	99			
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目		100			
Ⅸ-1	薬理試験	100			
	（1）薬効薬理試験	100			
	（2）副次的薬理試験	100			
	（3）安全性薬理試験	100			
	（4）その他の薬理試験	101			
Ⅸ-2	毒性試験	101			
	（1）単回投与毒性試験	101			
	（2）反復投与毒性試験	101			
	（3）生殖発生毒性試験	103			
	（4）その他の特殊毒性	104			
X. 管理的事項に関する項目		105			
X-1	規制区分	105			
X-2	有効期間又は使用期限	105			
X-3	貯法・保存条件	105			
X-4	薬剤取扱い上の注意点	105			
	（1）薬局での取り扱い上の留意点について	105			
	（2）薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	105			
	（3）調剤時の留意点について	105			
X-5	承認条件等	105			
X-6	包装	105			
X-7	容器の材質	105			
X-8	同一成分・同効薬	105			
X-9	国際誕生年月日	105			
X-10	製造販売承認年月日及び承認番号	105			
X-11	薬価基準収載年月日	106			
X-12	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	106			

13) 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相国際共同臨床試験の国内症例 (n=35) における副作用の種類別発現状況一覧…………… 166

14) 進行性胃癌 (未承認) 患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験 (n=53) における副作用の種類別発現状況一覧…………… 168

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

アフィニトールの有効成分であるエベロリムスは、1992年にスイスノバルティスファーマ社において、マクロライド系免疫抑制剤シロリムス（別名：ラパマイシン）の誘導体として合成された。エベロリムスは、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mammalian target of rapamycin : mTOR）の選択的阻害作用を有し、免疫抑制作用は、エベロリムスが主にインターロイキン-2 (IL-2) 受容体シグナル伝達を阻害することでT細胞増殖を抑制し、発揮されると考えられる。この、エベロリムスの標的となる mTOR は、増殖因子や栄養素などによる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ことが知られている。mTOR は PI3K/Akt 下流に位置する、PI3K/Akt/mTOR シグナル伝達経路の構成要素でもあり、がん患者ではその経路の制御異常が知られている。エベロリムスはその薬理学的特性から免疫抑制剤（製品名：サーティカン）ならびに抗悪性腫瘍剤（製品名：アフィニトール）として開発された。

アフィニトールは第Ⅲ相国際共同臨床試験（RECORD-1^{*1} 試験）において、スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に進行した腎細胞癌患者に対する有用性が認められた。この試験成績に基づき、本邦では同年4月に優先審査品目に指定され、2010年1月、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の適応症で承認された。

神経内分泌腫瘍に対しては、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（RADIANT-3^{*2} 試験）においてアフィニトールの有用性が示された。この試験成績に基づき、本邦では2011年12月、「膵神経内分泌腫瘍」の効能・効果の追加承認を取得した。また、消化管・肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（RADIANT-4^{*3} 試験）においてアフィニトールの有用性が示されたことを踏まえ、「膵神経内分泌腫瘍」の効能・効果を「神経内分泌腫瘍」とする一部変更承認申請を行い、2016年8月に承認された。

再発又は転移性乳癌に対しては、エストロゲン受容体（estrogen receptor, ER）陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（BOLERO-2^{*4} 試験）においてアフィニトールの有用性が示された。この試験成績に基づき、2014年3月、「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果の追加承認を取得した。

結節性硬化症は、mTOR シグナル伝達系を抑制する TSC1/TSC2 が機能喪失型変異を起こしており、その結果、mTOR の過剰活性により過誤腫とよばれる良性腫瘍や過誤組織が全身に形成されることで、腎不全、痙攣発作、行動異常、皮膚の白斑等の様々な随伴症状を来す疾患である。結節性硬化症の根治的治療は未開発であり、治療は個々の過誤腫に応じた外科手術等の対症療法が中心である。結節性硬化症に対しては、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患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（EXIST-2^{*5} 試験）及び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（EXIST-1^{*6} 試験）において、エベロリムスの有効性が示された。これらの試験結果に基づき、アフィニトールは、2012年11月、「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の効能・効果の追加承認を取得した。（注意：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）さらに2019年8月には、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相国際共同臨床試験（EXIST-3^{*7} 試験）等複数の臨床試験の結果に基づき、「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」及び「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」から、「結節性硬化症」の効能・効果に一部変更承認された。

なお、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、「神経内分泌腫瘍」及び「手術不能又は再発乳癌」については2018年4月に再審査申請を行い、2019年3月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

*1 : RECORD-1: REal Cell cancer treatment with Oral RAD001 (Everolimus) given Daily-1

*2 : RADIANT-3: RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors-3

*3 : RADIANT-4: RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors-4

*4 : BOLERO-2: Breast cancer trials of OraL Everolimus-2

*5 : EXIST-2: EXAmining everolimus In a Study of TSC-2

*6 : EXIST-1: EXAmining everolimus In a Study of TSC-1

*7 : EXIST-3: EXAmining everolimus In a Study of TSC-3

※なお、アフィニトールの有効成分であるエベロリムスの含有量が異なる製剤サーティカン錠 0.25mg、0.5mg、0.75mg は、本邦では「心移植、腎移植、肝移植における拒絶反応の抑制」に対し承認されている。

<アフィニトールの開発の経緯>

- 2002年 2月 海外で固形癌に対する第I相臨床試験開始
- 2005年 11月 国内で固形癌に対する第I相臨床試験開始
- 2009年 3月 米国で「スニチニブやソラフェニブによる前治療が無効となった進行性腎細胞癌」の治療薬として承認
- 2009年 8月 欧州で「VEGFを標的とした治療薬による前治療後又は治療中に、腫瘍の進展を認めた進行性腎細胞癌」の治療薬として承認
- 2010年 1月 国内で「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の治療薬として承認
- 2010年 10月 米国で「結節性硬化症に伴って発生する良性脳腫瘍である上衣下巨細胞性星細胞腫」の治療薬として承認
- 2011年 5月 米国で「切除不能・局所進行性又は転移性の進行性膵臓原発神経内分泌腫瘍」の効能・効果が承認
- 2011年 8月 欧州で「切除不能又は転移性の高分化型又は中分化型の膵臓原発神経内分泌腫瘍」の効能・効果が承認
- 2011年 9月 欧州で「外科的切除の適応とならない、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の効能・効果が承認（製品名：Votubia[®]）
- 2011年 12月 国内で「膵神経内分泌腫瘍」の治療薬として承認
- 2012年 4月 米国で「直ちに外科的手術を必要としない結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」の治療薬として承認
- 2012年 7月 米国で「レトロゾール又はアナストロゾールに不応の閉経後ホルモン受容体陽性・HER2陰性進行性乳癌（エキセメスタンと併用）」の治療薬として承認
欧州で「非ステロイド型アロマターゼ阻害薬で進行・再発した閉経後ホルモン受容体陽性・HER2陰性進行性乳癌（エキセメスタンと併用）」の治療薬として承認
- 2012年 8月 米国で「外科的切除の適応とならない上衣下巨細胞性星細胞腫を有する結節性硬化症」で「製品名：AFINITOR[®] DISPERZ」が承認
- 2012年 10月 欧州で「成人の直ちに手術を必要としない合併症のリスク（腫瘍サイズ、動脈瘤の有無、腫瘍が複数か両側かなどの要因に基づく）を有する結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」の効能・効果が承認（製品名：Votubia[®]）
- 2012年 11月 国内で「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の治療薬として承認
- 2012年 12月 国内で「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の治療薬としてアフィニトール分散錠が承認
- 2013年 11月 欧州で「外科的切除の適応とならない、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の効能・効果が承認（製品名：Votubia[®] dispersible tablets）
- 2014年 3月 国内で「手術不能又は再発乳癌」の治療薬として承認
- 2016年 2月 米国で「切除不能・局所進行性又は転移性、高分化、非機能性の消化管又は肺神経内分泌腫瘍」の治療薬として承認
- 2016年 5月 欧州で「切除不能又は転移性、高分化（Grade1又はGrade2）、非機能性の進行性消化管又は肺神経内分泌腫瘍」の治療薬として承認
- 2016年 8月 国内で「膵神経内分泌腫瘍」の効能・効果を「神経内分泌腫瘍」に一部変更承認
- 2017年 1月 欧州で「2歳以上の結節性硬化症に伴う難治性てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」の治療薬として承認（製品名：Votubia[®] dispersible tablets）
- 2018年 4月 米国で「成人及び2歳以上の小児の結節性硬化症に伴うてんかん患者の部分発作に対する併用療法」の治療薬として承認（製品名：AFINITOR[®] DISPERZ）

2019年 8月 国内で「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の効能・効果を「結節性硬化症」に一部変更承認

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

製品の特徴

1. アフィニトールは、細胞の増殖、成長、生存、血管新生の調節因子である mTOR* を阻害することにより、直接的な腫瘍増殖抑制効果と間接的な血管新生抑制作用によって、抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である。

(p.42~65 参照)

* : mammalian target of rapamycin : 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質

2. TSC1 遺伝子及び TSC2 遺伝子変異によって活性化している mTOR を阻害することにより、結節性硬化症に伴う過誤腫の形成を抑制する (マウス)。

(p.53~54 参照)

3. RECORD-1 試験において、スニチニブ又はソラフェニブ治療後に病勢進行した腎細胞癌に対して、無増悪生存期間の延長が認められている。

(p.14~15 参照)

4. 隣神経内分泌腫瘍患者を対象とした RADIANT-3 試験及び消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした RADIANT-4 試験において、無増悪生存期間の延長が認められている。

(p.15~16 参照)

5. エストロゲン受容体 (estrogen receptor, ER) 陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした BOLERO-2 試験において、無増悪生存期間の延長が認められている。

(p.17 参照)

6. 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 EXIST-2 試験、並びに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 EXIST-1 試験及び医師主導の第Ⅱ相海外臨床試験 (C2485 試験) で、腎血管筋脂肪腫病変及び上衣下巨細胞性星細胞腫病変の縮小効果が認められている。

(p.18~19 参照)

7. 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 EXIST-3 試験において、てんかん部分発作の発現頻度の減少効果が認められている。

(p.19~20 参照)

8. 1日1回連日経口投与が可能で簡便性が高い。

9. 副作用

転移性腎細胞癌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 385 例 (日本人 24 例を含む) 中、副作用は 339 例 (88.1%) にみられた。隣神経内分泌腫瘍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 376 例 (日本人 39 例を含む) 中、副作用は 360 例 (95.7%) にみられた。

消化管又は肺神経内分泌腫瘍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 202 例 (日本人 7 例を含む) 中、副作用は 193 例 (95.5%) にみられた。

エストロゲン受容体 (estrogen receptor, ER) 陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌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 482 例 (日本人 71 例を含む) 中、副作用は 466 例 (96.7%) にみられた。

進行性胃癌 (未承認) 患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与 53 例中、副作用は 52 例 (98.1%) にみられた。

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。

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。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。結節性硬化症に伴うてんかん発作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 361 例（日本人 35 例を含む）中、副作用は 314 例（87.0%）にみられた。

重大な副作用として、「間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）」、「感染症」、「腎不全」、「高血糖、糖尿病の発症又は増悪」、「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」、「口内炎」、「アナフィラキシー」、「急性呼吸窮迫症候群」、「肺塞栓症、深部静脈血栓症」、「悪性腫瘍（二次発癌）」、「創傷治癒不良」、「進行性多巣性白質脳症（PML）」、「BK ウイルス腎症」、「血栓性微小血管障害」、「肺胞蛋白症」、「心嚢液貯留」が報告されている。

II. 名称に関する項目

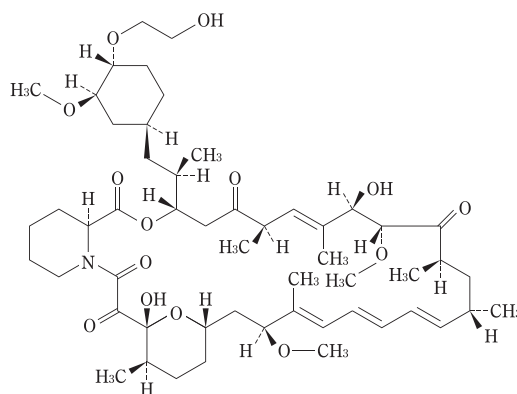
II-1. 販売名

- (1) 和名 アフィニトール錠 2.5mg、アフィニトール錠 5mg
- (2) 洋名 AFINITOR[®] tablets
- (3) 名称の由来 AFINI (Affinity; 親和性) + TOR (mTOR)
標的分子である mTOR に対する高い親和性 (Affinity) を持つことに由来する。

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) エベロリムス (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Everolimus (JAN)、everolimus (r-INN)
- (3) ステム Immunosuppressants, rapamycin derivative: -rolimus

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

C₅₃H₈₃NO₁₄ : 958.22

II-5. 化学名 (命名法)

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

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (治験番号) : RAD、SDZ RAD、RAD001

II-7. CAS 登録番号

159351-69-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

エベロリムスの溶解性

溶媒	溶解度 % (g/100mL)	日局の表現
メタノール	> 10	溶けやすい
エタノール (99.5)	> 10	溶けやすい
0.1mol/L 塩酸	< 0.01	ほとんど溶けない
pH2.0～10.0 クエン酸塩緩衝液	< 0.01	ほとんど溶けない
水	< 0.01	ほとんど溶けない
0.9% 塩化ナトリウム溶液	< 0.01	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

エベロリムスを 25℃ /75%RH で 7日間保存したとき、乾燥減量は 0.74% から 1.35% に増加した。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない (エベロリムスは中性化合物であるため)

(6) 分配係数

該当しない (エベロリムスは水及び緩衝液に対する溶解度が低いため、測定できない)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -149.5°
(1% 溶液、メタノール)

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		包装形態	保存期間 又は光照射量	結果	
	温度及び湿度	光				
長期保存試験	- 20℃		アルミニウム袋*	60ヵ月	60ヵ月まで安定であった	
	5℃					
加速試験	25℃ /60%RH			暗所	12ヵ月	12ヵ月まで安定であった
	30℃ /70%RH					
苛酷試験	温度及び湿度	40℃ / < 30%RH	無包装	1ヵ月	1ヵ月まで安定であった	
		40℃ /75%RH				
	光	-				キセノンランプ

*: 窒素置換

測定項目: 性状、確認試験、水分、残留溶媒、類縁物質、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

Ⅲ-4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目




IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状




1) 剤形の区別：錠剤（素錠）

2) 外観及び性状

アフィニトール錠 2.5mg

性状	外形			大きさ（約）
	表面	裏面	側面	
白色～微黄白色の素錠				長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g

アフィニトール錠 5mg

性状	外形			大きさ（約）
	表面	裏面	側面	
白色～微黄白色の素錠				長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠剤本体

アフィニトール錠 2.5mg：片面に「NVR」、反対側に「LCL」と刻印

アフィニトール錠 5mg：片面に「NVR」、反対側に「5」と刻印

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アフィニトール錠 2.5mg：1 錠中エベロリムス 2.5mg を含有

アフィニトール錠 5mg：1 錠中エベロリムス 5mg を含有

(2) 添加物

乳糖、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、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当資料なし

IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-4. 製剤の各種条件下における安定性

エベロリムス錠 2.5mg 及び 10mg の安定性試験結果*

試験	保存条件		包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
	温度及び湿度	光			
長期保存試験	25℃ /60%RH	暗所	両面アル ミ PTP	36ヵ月	36ヵ月まで安定
加速試験	40℃ /75%RH			6ヵ月	6ヵ月まで安定
苛酷試験	50℃			3ヵ月	3ヵ月まで安定
光安定性試験	-	キセノン ランプ	無包装	120 万 lux・h ≥ 200W・h/m ²	含量の低下及び類縁物質の増加等が認められ、光に対して不安定であった。

測定項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量等

*：有効成分及び各添加剤の比率も同じである比例処方となっているため、安定性試験にはブラケット法を適用することとし、2.5mg 錠と 10mg 錠について安定性試験を実施した。

IV-5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

IV-6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

IV-7. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法装置 2 (パドル法)
試験液：ラウリル硫酸ナトリウム溶液
回転数：50 回転/分
分析法：紫外可視吸光度測定法

IV-8. 生物学的試験法

該当しない

IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

IV-10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV-11. 力価

該当しない

IV-12. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある主な類縁物質は、エベロリムスのラクトン基部分の加水分解体である。

IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

IV-14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2. 神経内分泌腫瘍
3. 手術不能又は再発乳癌
4. 結節性硬化症

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合

- 1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

(理由)

本剤は、腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で病勢進行した転移性腎細胞癌患者を対象にしたことから、これらの治療歴がない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する使用経験は限られている。また、腎細胞癌に対する術後補助化学療法としての使用経験はない。

(2) 神経内分泌腫瘍の場合

臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、【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、適応患者の選択を行うこと。

(理由)

本剤は、膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、高分化型又は中分化型の切除不能又は転移性膵神経内分泌腫瘍患者を対象とし、消化管・肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験では、カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない、消化管又は肺を原発部位とする高分化型の切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍患者を対象として実施したことから、臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、「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、適応患者の選択を行う必要があることから設定した。

(3) 手術不能又は再発乳癌の場合

- 1) 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、【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、適応患者の選択を行うこと。
- 3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

(理由)

本剤は、乳癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、エストロゲン受容体（ER）陽性かつHER2陰性で非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（レトロゾール又はアナストロゾール）に抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象にしたことから、これらの治療歴がない手術不能又は再発乳癌に対する使用経験は限られている。また、乳癌に対する手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(4) 結節性硬化症の場合

- 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。

(理由)

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症（孤発性 LAM）に伴う腎血管筋脂肪腫（腎 AML）（孤発性 LAM に伴う腎 AML は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験及び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、本剤の適応患者の選択を検討する必要があることから設定した。また、結節性硬化症患者は複数の症状を合併することが多く、これら臨床試験において検証されていない症状に対する本剤の使用にあたっては、各患者の病変や症状とその重症度などに応じて、他の治療法についても総合的に検討の上、判断することが適切であることから設定した。

V-2. 用法及び用量

腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合

通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

手術不能又は再発乳癌の場合

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

結節性硬化症の場合

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1日1回10mgを経口投与する。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) 食後に本剤を投与した場合、C_{max} 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）

(理由)

健康被験者にエベロリムス 10mg を空腹時、高脂肪食又は低脂肪食摂取後に単回経口投与し、エベロリムスの薬物動態に対する食事の影響を評価した試験の結果、高脂肪食摂取後に投与したときの T_{max} は空腹時に比べて 1.75 時間遅延した。また、C_{max} は 54% 低下し、AUC_{0-inf} は 22% 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、T_{max} は空腹時に比べて 1 時間遅延し、C_{max} は 42% 低下、AUC_{0-inf} は 32% 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 35.6、40.5 及び 39.6 時間であり、食事による差は認められなかった。本剤の投与にあたっては臨床試験における設定内容に準じて、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与するよう注意喚起した。なお、各臨床試験では以下のように投与が行われ本剤の有効性が認められて

いる（「Ⅶ-1. (5) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

試験	用法
腎細胞癌対象Ⅲ相国際共同臨床試験	1日1回 同一時刻の空腹時
膵神経内分泌腫瘍対象Ⅲ相国際共同臨床 消化管又は肺神経内分泌腫瘍対象Ⅲ相国際共 同臨床試験	1日1回 同一時刻の食後または空腹時のい ずれか同一条件
乳癌対象Ⅲ相国際共同臨床試験	1日1回 同一時刻の食後
結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴 う腎血管筋脂肪腫対象Ⅲ相国際共同臨床試験	1日1回 同一時刻、食後すぐに服用
結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫対 象Ⅱ相海外臨床試験	1日1回又は隔日 同一時刻
結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫対 象Ⅲ相海外臨床試験	1日1回 同一時刻、食後すぐに服用
結節性硬化症に伴うてんかん部分発作対象Ⅲ 相国際共同臨床試験	1日1回 朝食後

(2) 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)} (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) NCI-CTCAE v.3.0

(理由)

シロリムス系薬剤の既知の副作用である間質性肺疾患が発現した場合には、本剤を減量、休薬又は中止し、必要に応じて薬物治療を要する場合がありますため設定した。

(3) 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、結節性硬化症患者では、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。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

(理由)

海外において、軽度（Child-Pugh 分類クラス A）、中等度（Child-Pugh 分類クラス B）又は重度（Child-Pugh 分類クラス C）の成人肝機能障害患者でエベロリムスの AUC_{0-inf} が健康成人と比較してそれぞれ 1.6 倍、3.3 倍及び 3.6 倍高値であったとの報告がある。軽度（Child-Pugh 分類クラス A）の患者では減量を考慮し、中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の患者では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減量して投与を検討すること。なお、重度（Child-Pugh 分類クラス C）の患者では可能な限り投与を避けること（「Ⅶ-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。

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。

(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の場合
サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(理由)

腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験、膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験及び消化管・肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤とIFN- α 又はIL-2などのサイトカイン製剤や、他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

(5) 手術不能又は再発乳癌の場合
エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。(【臨床成績】の項参照)

(理由)

乳癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤とエキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

(6) 結節性硬化症の場合

- 1) 本剤とアフィニトール分散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分散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)
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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)

(理由)

1) 健康成人に分散錠5mg(国内未承認規格)又はアフィニトール錠5mgを単回経口投与した結果、 AUC_{0-144h} の幾何平均比は生物学的に同等な範囲内(90%信頼区間が0.8~1.25)であったが、分散錠の AUC_{0-144h} は10%低く C_{max} は20%低かった。投与後2時間以降の濃度はほぼ同等であり、いずれの製剤を投与した場合でも血中トラフ濃度は同様と考えられるが、本剤とアフィニトール分散錠は体内動態が異なるおそれがある。

2~4) 以下のことから、成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定し、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、併用薬剤の使用状況や患者の状態に変化があった場合には、血中トラフ濃度を適宜測定することが必要である。

・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相海外臨床試験では、投与開始2週間後から測定した血中トラフ濃度に基づき、目標血中トラフ濃度を5~15ng/mLとして用量が調節され、有効性及び安全性が確認されている。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相国際共同臨床試験では、血中トラフ濃度が15ng/mLを超えない範囲で投与量が調節され、安全性及び有効性が確認されている。なお、本試験で得られた結果をもとに発作頻度と本剤の血中トラフ濃度との関係性を線形回帰モデルで検討した結果、本剤の最小有効血中濃度は5.3ng/mLであることが示唆されており、また50%Responder rateの増加及び発作頻度減少率に関し、血中トラフ濃度が5ng/mL以上の場合では5ng/mL未満と比較して高い有効性が認められている。

・結節性硬化症に伴う小児腎血管筋脂肪腫、皮膚病変、リンパ脈管筋腫症、精神神経症状及び心横紋筋腫に関する知見は、臨床試験における探索的な位置付けの評価結果や公表文献等に留まるものの、リンパ脈管筋腫症を除く小児腎血管筋脂肪腫、皮膚病変、精神神経症状及び心横紋筋腫については、血中トラフ濃度による用量調節を実施する用法・用量で有効性を示唆する試験成績や結果が得られている。

・本剤の血中濃度は、投与開始後2週間程度で定常状態に達する。

・本剤の薬物動態は肝機能障害やCYP3A4又はP糖蛋白(Pgp)阻害あるいは誘導作用を有する薬剤の併用により影響を受ける。

・小児は年齢による体表面積や体重の差が大きく、エベロリムスの小児のクリアランスは年齢、体表面積及び体重に比例して増加することが示されている。
 なお、成人腎血管筋脂肪腫の場合は、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患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験における用法及び用量に基づき、1日1回10mgで投与する。しかし、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤を併用又は変更、中止する場合など、必要に応じて血中トラフ濃度が5~15ng/mLとなるように投与量を調節すること。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分		
						有効性	安全性	薬物動態
第Ⅰ相 (国内)	1101	進行性固形癌：9例	非盲検	安全性 薬物動態	エベロリムス 2.5、5、10mg (1日1回)	—	○	◎
第Ⅰ相 (海外)	2101/02	進行性固形癌：92例	非盲検	安全性 薬物動態	エベロリムス 5~70mg (週1回) 又は 5、10mg (1日1回)	—	○	◎
第Ⅰ相 (海外)	X2105	健康成人：54例	2期2投与順クロスオーバー	安全性 薬物動態	エベロリムス (臨床試験錠1mg、分散錠)	—	○	◎
第Ⅰ相 (海外)	X2106	健康成人：54例	2期2投与順クロスオーバー	安全性 薬物動態	エベロリムス (錠、分散錠) 5mg	—	○	◎
第Ⅰ相 (海外)	2107	進行性固形癌：55例	非盲検	安全性 薬物動態	エベロリムス 20、50、70mg (週1回) 又は 5、10mg (1日1回)	—	○	◎
第Ⅱ相 (国内)	1201	進行性胃癌：53例	非盲検	安全性 薬物動態	エベロリムス 10mg (1日1回)	—	◎	◎
第Ⅱ相 (海外)	C2485	結節性硬化症に伴うSEGA：28例	非盲検 非対照 医師主導	有効性 安全性 薬物動態	エベロリムス 3.0mg/m ² (1日1回) を開始用量として血中トラフ濃度が5~15ng/mLの範囲になるように用量調節	◎	◎	◎
第Ⅱa相 (海外)	X2201	結節性硬化症に伴うLAM又は孤発性LAM：24例	多施設共同 非盲検	安全性 薬物動態 /薬力学 有効性	エベロリムス 2.5mg (1日1回) を開始用量としてその後、5mg (1日1回)、10mg (1日1回) に増量	◎	◎	◎
第Ⅲ相 (国際共同)	2240 (RECORD-1)	転移性腎細胞癌：416例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性 薬物動態	エベロリムス 10mg (1日1回) 対照：プラセボ錠 (1日1回)	◎	◎	◎
第Ⅲ相 (国際共同)	2324 (RADIANT-3)	膵神経内分泌腫瘍：410例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性 薬物動態	エベロリムス 10mg (1日1回) 対照：プラセボ錠 (1日1回)	◎	◎	◎
第Ⅲ相 (国際共同)	T2302 (RADIANT-4)	消化管・肺神経内分泌腫瘍：302例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性 薬物動態	エベロリムス 10mg (1日1回) 対照：プラセボ錠 (1日1回)	◎	◎	◎
第Ⅲ相 (国際共同)	Y2301 (BOLERO-2)	局所進行性又は転移性でER陽性の閉経後乳癌：724例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性 薬物動態	エベロリムス 10mg (1日1回) + エキセメスタン 25mg (1日1回) 対照：プラセボ錠 (1日1回) + エキセメスタン 25mg (1日1回)	◎	◎	◎
第Ⅲ相 (国際共同)	M2302 (EXIST-2)	結節性硬化症 (孤発性LAMを含む)に伴う腎AML：118例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性 薬物動態	エベロリムス 10mg (1日1回) 対照：プラセボ錠 (1日1回)	◎	◎	◎
第Ⅲ相 (海外)	M2301 (EXIST-1)	結節性硬化症に伴うSEGA：117例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性 薬物動態	エベロリムス (臨床試験錠1mg) 4.5mg/m ² (1日1回) を開始用量として血中トラフ濃度が5~15ng/mLの範囲になるように用量調節 対照：プラセボ錠 (1日1回)	◎	◎	◎

第Ⅲ相 (国際共同)	M2304 (EXIST-3)	治療抵抗性のも ん かん部分発作がみ られる結節性硬化 症：366例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性 薬物動態	コア期 開始用量：年齢と併用薬に応じてエベ ロリムス（分散錠）3～9mg/m ² （1日 1回） 目標血中トラフ濃度： ・低トラフ群 3～7ng/mL ・高トラフ群 9～15ng/mL 対照：プラセボ錠（1日1回） 継続期 目標血中トラフ濃度：6～10ng/mL、 その後3～15ng/mL Post-extension phase 目標血中トラフ濃度：5～15ng/mL 用量は血中トラフ濃度が目標の範囲 になるように調節	◎	◎	◎
第Ⅰ相 (海外)	2118	健康成人（心伝導 及び心再分極への 影響）：88例	二重盲検 プラセボ・実薬対照 ランダム化 4期クロスオーバー	安全性	エベロリムス 20、30、50mg 対照：プラセボ錠	—	○	—
第Ⅰb相 (海外)	C2108	転移性又は局所進 行性の閉経後乳 癌：18例	非盲検 用量漸増	有効性 安全性 薬物動態	エベロリムス 5 又は 10mg + レトロ ゾール 2.5mg	○	○	○
第Ⅱ相 (海外)	C2222	原発性で ER 陽性 の閉経後乳癌（乳 癌手術前）：270例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化	有効性 安全性 薬物動態	エベロリムス 10mg + レトロゾール 2.5mg（1日1回） 対照：プラセボ+レトロゾール 2.5mg （1日1回）	○	○	○
第Ⅱ相 (海外)	2239 (RADIANT-1)	隣神経内分泌腫 瘍：160例	非盲検	有効性 安全性	Stratum1：エベロリムス10mg(1日1回) Stratum2：エベロリムス10mg(1日1回) 及び前治療と同用量のオクトレオチドLAR	○	○	—

◎：評価資料、○：参考資料

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

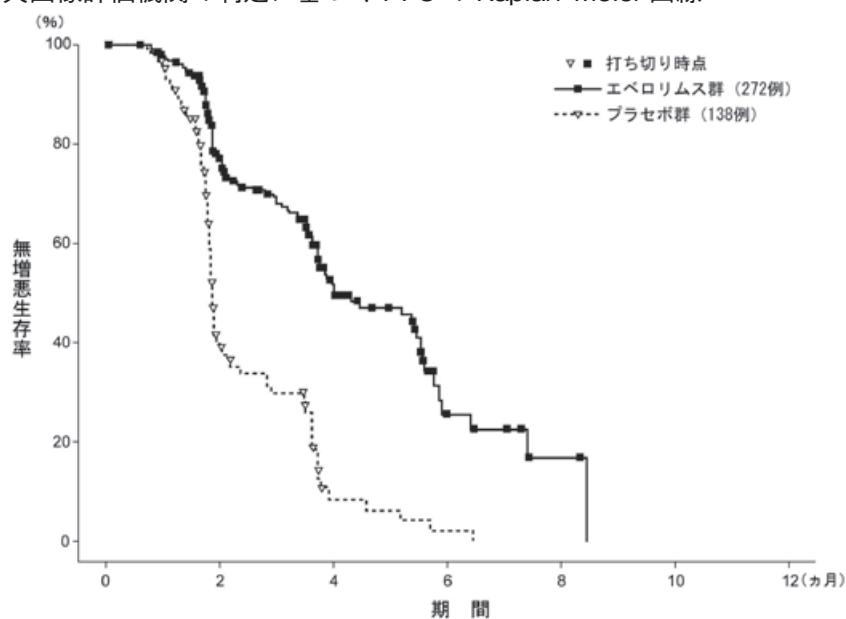
(2) 臨床効果

1) 第Ⅲ相国際共同臨床試験〔日本を含めた世界10カ国で実施された二重盲検比較試験：2240試験（RECORD-1）^{1,2)}

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に、至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として、本剤10mgを空腹時に連日経口投与した。

合計410例（日本人患者24例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%）が2：1の比率でエベロリムス群（272例）又はプラセボ群（138例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（PFS；中央値）は、エベロリムス群4.01カ月、プラセボ群1.87カ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比0.30、95%信頼区間：0.22～0.40；MSKCCリスク分類^{注3)}を層とした層別ログランク検定p<0.001）。また、いずれの部分集団（年齢、性別、前治療のVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、MSKCCリスク分類及び実施地域）においても、エベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた。

独立中央画像評価機関の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線



症例数

期間 (ヵ月)	0	2	4	6	8	10	12
エベロリムス群	272	132	47	8	2	0	0
プラセボ群	138	32	4	1	0	0	0

投与群	PFS 中央値 (ヵ月)	ハザード比	層別ログランク検定値
エベロリムス群	4.01	0.30	p < 0.001
プラセボ群	1.87	95% 信頼区間 (CI) : 0.22~0.40	

注) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center が作成した予後に関するリスク分類 (Favorable, Intermediate, Poor)

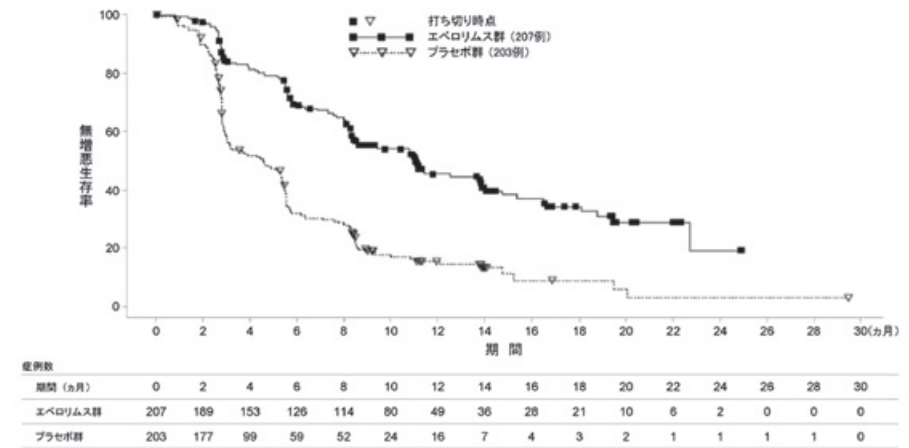
(第 2 回中間解析：2007 年 10 月データカットオフ)

2) 第Ⅲ相国際共同臨床試験 [日本を含めた世界 18ヵ国で実施された二重盲検比較試験：2324 試験 (RADIANT-3)]^{3,4)}

切除不能又は転移性の膵神経内分泌腫瘍患者 (低分化型を除く) を対象に、至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として、本剤 10mg を空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与した。

合計 410 例 (日本人患者 40 例を含む) が 1:1 の比率でエベロリムス群 (207 例) 又はプラセボ群 (203 例) に無作為割付けされた。主要評価項目である PFS 中央値は、エベロリムス群 11.04ヵ月、プラセボ群 4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意な PFS の延長が認められた (ハザード比 0.35、95% 信頼区間：0.27~0.45；前治療の有無及び WHO Performance Status を層とした層別ログランク検定 p < 0.001)。また、いずれの部分集団 (年齢、性別、人種、実施地域、WHO PS、肝転移、組織学的分化度、持続性ソマトスタチンアナログによる前治療、化学療法による前治療) においても、エベロリムス群で PFS の延長が認められた。

治験責任医師の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線



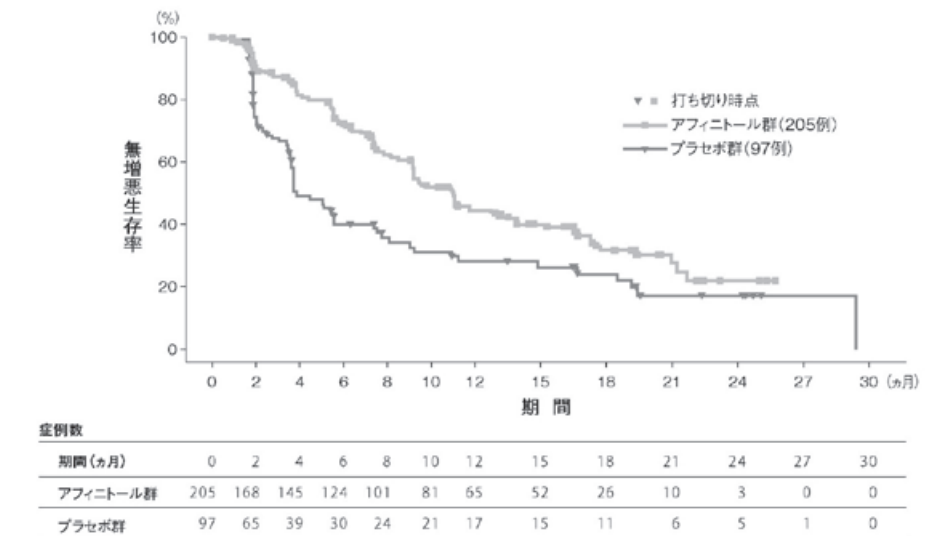
投与群	PFS 中央値 (ヵ月)	ハザード比	層別ログランク検定値
エベロリムス群	11.04	0.35 95% 信頼区間 (CI) : 0.27~0.45	p < 0.001
プラセボ群	4.60		

(最終主要解析：2010年2月データカットオフ)

3) 第Ⅲ相国際共同臨床試験 [日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験：T2302試験 (RADIANT-4)]^{5,6)}

カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状のない、消化管又は肺を原発部位とする高分化型の切除不能または転移性の神経内分泌腫瘍患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。合計302例(日本人患者11例を含む)がエベロリムス群(205例)又はプラセボ群(97例)に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.01ヵ月、プラセボ群3.91ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた(ハザード比0.48、95%信頼区間：0.35~0.67；ソマトスタチンアナログによる前治療の有無、原発腫瘍部位、及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定p < 0.001)。

独立中央画像評価機関の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線



投与群	PFS 中央値 (ヵ月)	ハザード比	層別ログランク検定値
エベロリムス群	11.01	0.48 95% 信頼区間 (CI) : 0.35~0.67	p < 0.001
プラセボ群	3.91		

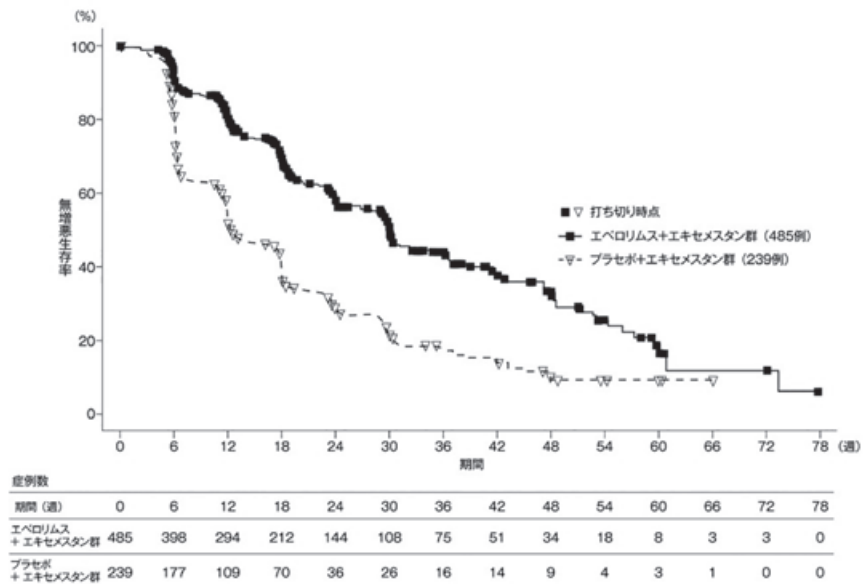
(最終主要解析：2014年11月データカットオフ)

4) 第Ⅲ相国際共同臨床試験〔日本を含めた世界 24カ国で実施された二重盲検比較試験：Y2301 試験 (BOLERO-2)]^{7,8)}

エストロゲン受容体 (ER) 陽性かつ HER2 陰性で非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (レトロゾール又はアナストロゾール) に抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象に、プラセボを対照として本剤 10mg をエキセメスタン 25mg の併用下で、食後に連日経口投与した。

合計 724 例 (日本人 106 例を含む) が 2 : 1 の比率でエベロリムス + エキセメスタン群 (485 例) 又はプラセボ + エキセメスタン群 (239 例) に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は、エベロリムス + エキセメスタン群 6.93 カ月、プラセボ + エキセメスタン群 2.83 カ月であり、プラセボ + エキセメスタン群と比較しエベロリムス + エキセメスタン群で有意な PFS の延長が認められた (ハザード比 0.43、95% 信頼区間 : 0.35 ~ 0.54 ; 内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p < 0.0001$)。また、いずれの部分集団 (内分泌療法に対する感受性、内臓転移、ECOG PS、ベースラインの測定可能病変、年齢、人種、日本人、実施地域、化学療法による前治療、前治療の数、転移部位の数、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤以外の内分泌療法による前治療、プロゲステロン受容体) でも、エベロリムス + エキセメスタン群の治験責任医師判定に基づく PFS はプラセボ + エキセメスタン群と比べて長かった。

治験責任医師の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線



投与群	PFS 中央値 (カ月)	ハザード比	層別ログランク検定値
エベロリムス + エキセメスタン群	6.93	0.43 95% 信頼区間 (CI) : 0.35 ~ 0.54	$p < 0.0001$
プラセボ + エキセメスタン群	2.83		

(中間解析 : 2011 年 2 月データカットオフ)

副次評価項目である全生存期間 (OS ; 中央値) は、エベロリムス + エキセメスタン群 30.98 カ月、プラセボ + エキセメスタン群 26.55 カ月であった (ハザード比 0.89、95% 信頼区間 : 0.73 ~ 1.10 ; 内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p = 0.1426$)。

(OS の最終解析 : 2013 年 10 月データカットオフ)

5) 第Ⅲ相国際共同臨床試験〔日本を含めた世界11ヵ国で実施された二重盲検比較試験：M2302試験 (EXIST-2)〕^{9, 10)}

結節性硬化症患者又は孤発性リンパ脈管筋腫症（孤発性LAM）に伴う長径3cm以上の腎血管筋脂肪腫（腎AML）（孤発性LAMに伴う腎AMLは未承認）を有する18歳以上の患者を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食後すぐに連日経口投与した。

合計118例（日本人患者10例を含む）が2:1の比率でエベロリムス群（79例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。主要評価項目である18歳以上の腎AML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（Cochran-Mantel-Haenszelの片側正確検定 $p < 0.0001$ ）。

中央画像判定による腎AMLの最良総合効果（コア期終了時解析：2011年6月データカットオフ）

	エベロリムス群 (n=79)	プラセボ群 (n=39)	奏効率差[95%信頼区間]	p値*
最良総合効果、n (%)				
奏効	33 (41.8)	0		
安定	32 (40.5)	31 (79.5)		
進行	1 (1.3)	2 (5.1)		
評価なし	13 (16.5)	6 (15.4)		
奏効率、n (%) [95%信頼区間]	33 (41.8) [30.8~53.4]	0 [0.0~9.0]	41.8 [23.5~58.4]	< 0.0001

*：修正層別因子（酵素誘導作用性の抗てんかん薬使用の有無）を用いたCochran-Mantel-Haenszelの片側正確検定

また、エベロリムスが投与された112例において（プラセボ群でのエベロリムス投与への切替えを含む）、最後の患者が無作為割付けされてから約4年間経過時点の腎AMLに対する奏効率は、58.0%であった。

（継続期終了時解析：2015年2月データカットオフ）

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

6) 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：C2485試験、外国人のデータ）^{11, 12)}

上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）を有する結節性硬化症患者を対象に、本剤（開始用量3.0mg/m²を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例に本剤が投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3~34）歳であった。主要評価項目であるSEGA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 $p < 0.001$ ）。また、60ヵ月時点で評価された23例でのSEGAの最大病変の体積変化は、中央値1.17（範囲：0.21~4.39）cm³であり、中央値で0.50（範囲：-0.74~9.84）cm³の縮小が認められた。

（試験終了時解析：2014年1月データカットオフ）

7) 第Ⅲ相海外臨床試験〔世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験：M2301試験 (EXIST-1)、外国人のデータ〕（参考）^{13, 14)}

長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）を有する結節性硬化症患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg*（開始用量4.5mg/m²/日、血中トラフ濃度を測定し5~15ng/mLを目標に投与量を調節）を食後すぐ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。年齢の中央値はエベロリムス群で9.5（範囲：1.0~23.9）歳、プラセボ

群で7.1 (0.8~26.6) 歳であった。主要評価項目である SEGA 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 (Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定 $p < 0.0001$)。

中央画像判定による SEGA の最良総合効果 (コア期終了時解析：2011 年 3 月データカットオフ)

	エベロリムス群 (n=78)	プラセボ群 (n=39)	奏効率差 [95% 信頼区間]	p 値**
最良総合効果、n (%)				
奏効	27 (34.6)	0		
安定	49 (62.8)	36 (92.3)		
進行	0	3 (7.7)		
評価不能	2 (2.6)	0		
奏効率、n (%) [95% 信頼区間]	27 (34.6) [24.2~46.2]	0 [0.0~9.0]	34.6 [15.1~52.4]	< 0.0001

**：修正層別因子 (酵素誘導作用性の抗てんかん薬使用の有無) を用いた Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定

また、エベロリムスが投与された 111 例において (プラセボ群でのエベロリムス投与への切替えを含む)、最後の患者が無作為割付けされてから約 4 年間経過時点の SEGA に対する奏効率は、57.7%であった。
(試験終了時解析：2014 年 10 月データカットオフ)

*：本試験で使用された臨床試験錠 1mg とアフィニートール錠との生物学的同等性は示されていない。臨床試験錠 1mg とアフィニートール錠の薬物動態に関しては「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

8) 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：M2304 試験 (EXIST-3)] (参考)^{15, 16)}

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^{*1}を有する患者を対象に、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下で、アフィニートール分散錠^{*2}を年齢と CYP3A4/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) 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。アフィニートール分散錠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% 以上減少した患者の割合) 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 $p<0.001$)。

また、エベロリムスが投与された 361 例において (プラセボ群でのエベロリムス投与への切替えを含む)、102 週時点で評価された 191 例での 50% Responder rate は、59.7% であった。

(試験終了時解析：2017 年 10 月データカットオフ)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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 1 日 1 回 10mg を経口投与する。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。」である。

(3) 臨床薬理試験

- * 1: 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。部分発作の詳細に関しては「V-3. (5) 検証的試験」の項の本試験参照。
- * 2: 本試験で使用されたアフィニートール分散錠とアフィニートール錠の生物学的同等性は示されていない。アフィニートール分散錠とアフィニートール錠の薬物動態に関しては「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

1) 国内第 I 相臨床試験 (1101 試験)¹⁷⁾

<試験デザイン>多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>進行性固形癌患者 9 例

<試験方法>エベロリムス 1 日 1 回、2.5、5 及び 10mg を連日経口投与した。

<試験結果>

エベロリムスの耐容性は 10mg/日まで確認された。全患者 9 例のうち、最も多くみられた副作用は血小板減少症 (5 例) で、次いで食欲不振及び発疹 (各 4 例)、白血球減少症 (3 例) の順に多かった。いずれの用量においても、初回投与後 28 日以内に用量制限毒性 (DLT)* に該当する有害事象及び臨床検査値異常の発現は認められなかった。

全患者 9 例の有効性の内訳は、Partial Response (PR) が 1 例 (10mg 投与群)、Stable Disease (SD) が 5 例 (5mg 投与群が 1 例、2.5mg 及び 10mg 投与群が各 2 例)、Progression Disease (PD) が 1 例 (5mg 投与群)、不明が 2 例 (2.5mg 及び 5mg 投与群が各 1 例) であった。

* DLT の定義: 血液毒性基準 (グレード 3 以上の基準毒性: Hb 値 < 8.0g/dL、血小板数 < 50000/mm³、好中球数 < 1000/mm³)、非血液毒性基準 (標準的な制吐剤を使用したにもかかわらず嘔吐、悪心がグレード 3 以上の場合、標準的な高脂血症治療薬を使用したにもかかわらず高脂血症がグレード 3 以上の場合)。なお、グレードは National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) の第 3.0 版に従う。

2) 海外第 I 相臨床試験 (2101/02 試験、外国人のデータ)¹⁸⁾

<試験デザイン>多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>進行性固形癌患者 92 例

<試験方法>エベロリムス 5~70mg を週 1 回、又は 5、10mg を 1 日 1 回、経口投与した。

<試験結果>

週 1 回は 70mg まで、1 日 1 回は 10mg までの耐容性が確認された。最も多く認められた有害事象は、悪心 (44.6%)、疲労 (43.5%)、食欲不振 (39.1%)、頭痛 (30.4%)、粘膜の炎症 (29.3%) であった。また、20mg/週を超える用量では投与期間を通じて p70S6 キナーゼ (S6K1) 活性が阻害され、癌の動物モデルで認められた結果と同様に、末梢血単核球由来の S6K1 活性が阻害された。

3) 海外第 I 相臨床試験 (2107 試験、外国人のデータ)¹⁹⁾

<試験デザイン>多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>進行性固形癌患者 55 例

<試験方法>エベロリムス 20、50、70mg を週 1 回、又は 5、10mg を 1 日 1 回、4 週間経口投与した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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 1 日 1 回 10mg を経口投与する。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。」である。

<試験結果>

週1回は50mgまで、1日1回は10mgまで耐容であった。グレード3以上の副作用は11.3%に認められた。その内訳は20mg/週が11例中1例、70mg/週が6例中4例、10mg/日が12例中1例であった。また、グレード4の副作用は認められなかった。

さらに、腫瘍及び皮膚細胞におけるエベロリムスの分子薬力学的効果を免疫組織学的手法で評価したとき、mTORのリン酸化の下流バイオマーカーであるS6 (p70S6)、eIF-4G (eukaryotic initiation factor 4G)、4E-BP1 (4E-binding protein1) のリン酸化を完全に阻害するには、10mg/日の投与が必要であることが示唆された。

4) 海外第I b相臨床試験 (C2108試験、外国人のデータ)²⁰⁾

<試験デザイン>多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>転移性又は局所進行性の閉経後乳癌患者18例

<試験方法>エベロリムス5又は10mgをレトロゾール2.5mgとともに連日経口投与した。

<試験結果>

dose limiting toxicity (DLT)はエベロリムス10mg併用群で1例に認められた(Grade 3の血小板減少症)のみであったことから、エベロリムスの耐容性は10mg/日まで確認された。副作用は全患者で認められ、5例以上に認められた副作用は口内炎(9名)、疲労(8例)、食欲不振及び下痢(各6例)、頭痛及び発疹(各5例)であった。

全患者の有効性の内訳は、complete responseが1例(10mg投与群)、stable diseaseが9例(5mg投与群4例、10mg投与群5例)であった。

5) 心機能に関する海外第I相臨床試験 (2118試験、外国人のデータ)²¹⁾

<試験デザイン>

Part1:単施設、ランダム化、プラセボ及び実薬対照、単回クロスオーバー試験

Part2:単回投与、ランダム化、二重盲検(エベロリムス、プラセボ)、4期クロスオーバー、実薬(モキシフロキサシン、非盲検)及びプラセボ対照試験

<対象>健康成人 Part1:24例、Part2:64例(完了59例)

<試験方法> Part1はPart2で用いる最大耐容量を決定するため、エベロリムス20mg、30mg、50mgの各群8例を、エベロリムス群とプラセボ群(6:2)にランダムに割り付け、モキシフロキサシンとともに空腹時に投与した。また、Part2では、心伝導と心再分極に対するエベロリムスの20mg及び50mgの影響を検討するため、心電図の解析を行った。

<試験結果>

Part1の有害事象発現例数は20mg群1例、30mg群1例、50mg群2例、プラセボ群1例で、エベロリムス投与群の有害事象はすべて薬剤との関連が疑われたが、重症度はグレード1又は2で一過性であり、最終観察日までに回復した。

Part2の主要評価項目は、QTcF (Fridericia式で算出した心拍数補正QT間隔)の時間平均ベースラインからの変化量であり、プラセボ群との群間差(各エベロリムス群-プラセボ群)の最大値[90%信頼区間]は、エベロリムス20mg群で4.1[2.3~6.0] msec、エベロリムス50mg群で4.3[2.4~6.1] msecであった。これらの値は事前に設定した基準値(5msec)を下回ることから、エベロリムスはQTcFには影響しないと考えられた。また、心拍数及びその他の心機能パラメータにも臨床的に有意な変化はみられなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

(4) 探索的試験

「V-3. (3) 臨床薬理試験」の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量
反応試験

1) 海外第Ⅱ相臨床試験 [2239 試験 (RADIANT-1)、外国人のデータ]²²⁾

目的：化学療法が無効であった腭神経内分泌腫瘍患者を対象に、エベロリムスの有効性を、RECIST (version 1.0) に基づく奏効率を指標に評価した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
実施国	11ヵ国 (アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、米国)
対象	組織学的に確認された進行性 (切除不能又は転移性) の腭神経内分泌腫瘍患者 160 例 (Stratum1 : 115 例、Stratum2 : 45 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的に確認された進行性 (切除不能又は転移性) の腭神経内分泌腫瘍患者で、高分化型又は中分化型 (低悪性度～中悪性度) の腭神経内分泌腫瘍であることが確認されている患者 ・化学療法実施中又は実施後に病勢進行を認めた患者 ・RECIST による測定可能病変を有する患者 ・WHO Performance Status が 0～2 である患者
主な除外基準	低分化型の神経内分泌腫瘍
試験方法	<p>患者を以下の 2 つの stratum に組み入れた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Stratum1 : 定期的なオクトレオチド LAR 投与を受けていない患者を対象に、エベロリムス 10mg/ 日を投与 ・Stratum2 : 本試験の組み入れ前に少なくとも 3ヵ月連続でオクトレオチド LAR の前治療を受け、オクトレオチド LAR 投与中に病勢進行が認められた患者を対象に、エベロリムス 10mg/ 日及び前治療と同用量のオクトレオチド LAR を投与
主要評価項目	独立中央画像判定に基づく奏効率 (Stratum1)
副次評価項目	独立中央画像判定に基づく奏効率 (Stratum2)、PFS、OS、奏効期間、安全性
結 果	<p>有効性 (Stratum1 : 115 例、Stratum2 : 45 例、2008 年 11 月データカットオフ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目 奏効率 (Stratum1) Stratum1 の 115 例のうち、PR は 11 例 (9.6%)、SD は 78 例 (67.8%)、PD は 16 例 (13.9%) に認められ、奏効率は 9.6% (95% 信頼区間 : 4.9～16.5) であった。 ・副次評価項目 ①奏効率 (Stratum2) Stratum2 の 45 例のうち、PR は 2 例 (4.4%)、SD は 36 例 (80.0%) に認められ、PD は認められなかった。奏効率は 4.4% (95% 信頼区間 : 0.5～15.1) であった。 ②PFS (Stratum1、2) PFS 中央値は、Stratum1 で 9.7ヵ月、Stratum2 で 16.7ヵ月であった。 ③OS (Stratum1、2) Stratum1 では、データカットオフ時点での OS 中央値は 24.9ヵ月であった。Stratum2 では、データカットオフ時点では、OS 中央値には到達しなかった。 ④奏効期間 (Stratum1、2) Stratum1 では、奏効した患者 11 例における奏効期間の中央値は 10.6ヵ月であった。Stratum2 では、奏効した患者数が少なかったため、奏効期間に関する解析は行われていない。
	安全性

結 果	安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 <p>投与中に 10 例 (8.7%) の死亡が報告され、このうち 6 例の死因は新生物、腓神経内分泌腫瘍、疾患進行であり、原疾患又は病勢進行との関連が疑われた。他の 4 例の死因は急性呼吸窮迫症候群、誤嚥、水気胸、肺炎であり、これら事象は疾患負荷、本試験組入れ時の全身状態、合併症及びエベロリムスの毒性が複合的に関与したと考えられた。</p>
		<p>② Stratum2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主な副作用 <p>主な副作用は口内炎 (48.9%)、発疹 (44.4%)、疲労 (35.6%)、悪心 (33.3%) 及び下痢 (31.1%) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 <p>重篤な有害事象の発現率は 55.6% であり、主な事象は腹痛、心不全、呼吸困難及び血小板減少症各 3 例 (6.7%) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与中止に至った有害事象 <p>投与中止に至った有害事象の発現率は 28.9% であり、主な事象は上腹部痛、貧血、血中ビリルビン増加各 1 例 (2.2%) 等であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 <p>投与中に 2 例 (4.4%) の死亡が報告され、いずれも死因は新生物であり、原疾患又は病勢進行との関連が疑われた。</p>

2) 海外第Ⅱ相医師主導臨床試験 (C2485 試験、外国人のデータ) ^{11, 12, 23)}

目的：結節性硬化症に伴う上皮下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 患者を対象に、SEGA に対するエベロリムスの安全性を評価する。

試験デザイン	非盲検、非対照、医師主導臨床試験
実施国	米国
対象	結節性硬化症と診断され、画像検査で SEGA 病変の増大が確認された患者 28 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・画像検査で SEGA と診断され、2 回以上の MRI スキャンで病変サイズの連続した増大が確認された患者 ・修正 Gomez 基準に基づき、又は遺伝子検査によって、結節性硬化症と確定診断された患者 ・3 歳以上の患者 ・妊娠可能な女性患者の場合、登録前の妊娠検査で陰性である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な合併症やその他のコントロール不良の疾患を有する患者。ただし、コントロール不良のてんかんを伴う患者は除外しない ・エベロリムス投与開始 1 ヶ月以内に腎血管筋脂肪腫に対する塞栓療法を受けた患者、又は 2 ヶ月以内にその他の外科処置を受けた患者
試験方法	エベロリムス 3.0mg/m ² /日 (連日又は隔日投与) を開始用量として経口投与し、血中トラフ濃度 5~15ng/mL を目標に、忍容性を確認しながら 1 日用量で 25% ずつ増量した。各患者は、毎日同じ時刻にエベロリムスの必要錠数を服用した。
主要評価項目	安全性、SEGA 病変の体積変化
副次評価項目	顔面血管線維腫に対する奏効 等
結 果	<p>・主要評価項目</p> <p>コア期終了時解析 (28 例) での中央画像判定による 6 ヶ月時点の最大 SEGA 病変のベースラインからの体積縮小の中央値 (範囲) は、0.80 (0.06~6.25) cm³ であり、有意な縮小が認められた (片側 Wilcoxon signed rank 検定 p < 0.001)。また、中央画像判定による 60 ヶ月時点の評価 (23 例) での最大 SEGA 病変のベースラインからの体積縮小の中央値 (範囲) は、0.50 (-0.74~9.84) cm³ であり、長期投与による縮小効果の継続が示唆された。</p> <p>中央画像判定による最良総合効果で、最大 SEGA 病変のベースラインからの縮小率が 30% 以上の患者は 28 例中 26 例 (92.9%) であり、縮小率が 50% 以上の患者は 28 例中 23 例 (82.1%) であった。</p>

結 果	有効性	<p>・副次評価項目 顔面血管線維腫に対する奏効（3年フォローアップ解析：2011年12月データカットオフ） 6ヵ月時点での顔面血管線維腫への奏効率は15例中13例（86.7%）、12ヵ月時点では14例中8例（57.1%）であった。その後も18ヵ月、24ヵ月及び30ヵ月時点でそれぞれ9例中7例、9例中8例及び12例中11例で顔面血管線維腫の改善が認められた。</p>
	安全性	<p>・主な副作用 エベロリムスを投与した28例中、副作用は28例（100.0%）にみられた。主な副作用は、上気道感染症26例（92.9%）、口内炎25例（89.3%）、副鼻腔炎15例（53.6%）、口腔内潰瘍形成14例（50.0%）、蜂巣炎及び胃腸炎各12例（42.9%）、中耳炎11例（39.3%）、鼻咽頭炎9例（32.1%）、咽頭炎、ざ瘡、発熱及び結膜炎各8例（28.6%）、外耳炎及びざ瘡様皮膚炎各7例（25.0%）、肺炎、皮膚感染、尿路感染及び下痢各6例（21.4%）、体部白癬、せつ、胃感染及び高トリグリセリド血症各5例（17.9%）、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、咳嗽及び蛋白尿各4例（14.3%）、耳感染、好中球数減少及び鼻漏各3例（10.7%）等であった。</p> <p>・重篤な有害事象 重篤な有害事象は28例中9例（32.1%）にみられた。内訳は四肢膿瘍、蜂巣炎及び痙攣が各2例（7.1%）、ウイルス性気管支炎、胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、白血球増加症、てんかんにおける原因不明の突然死、腰椎穿刺後症候群、四肢痛及び点状出血が各1例（3.6%）であった。重篤な副作用は、四肢膿瘍及び蜂巣炎各2例（7.1%）、ウイルス性気管支炎、肺炎、副鼻腔炎及び白血球増加症各1例（3.6%）であった。</p> <p>・投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>・死亡 1例がてんかんにおける原因不明の突然死により死亡した。エベロリムスとの関連は否定された。 (2014年1月データカットオフ)</p>

3) 海外第II a相臨床試験（X2201試験、外国人のデータ）²⁴⁾

目的：結節性硬化症に伴うリンパ脈管筋腫症（LAM）又は孤発性LAM（孤発性LAMは未承認）の女性患者を対象にエベロリムスの安全性を評価する。

試験デザイン	多施設、非盲検、用量漸増試験
実施国	米国、フランス、イタリア
対象	結節性硬化症に伴うLAM又は孤発性LAMの女性患者24例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の女性で、以下の基準によりLAMと診断された患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 肺生検及び胸部高分解能コンピュータ断層撮影（high-resolution computed tomography, HRCT）でLAMの所見を有する、又は典型的な臨床症状及び胸部HRCTでLAMの所見を有する b. 加えて以下に1つ以上該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・CT又は組織学的に腎AMLを有する ・乳び胸水又は腹水 ・腹部／骨盤リンパ脈管筋腫 ・特徴的なHRCT所見及びTSCの診断基準を満たす ・特徴的なHRCT所見及びスクリーニング時点で血清中血管内皮増殖因子D（VEGF-D）>800pg/mlが検出されている又は検出された ・以下の呼吸機能異常を有する患者 短時間作用型β₂作動薬の標準投与量を投与後、FEV₁が推定値の80%以下又は短時間作用型β₂作動薬の標準投与量を投与後、FEV₁が推定値の90%未満及び肺拡散能力（DLCO）（未補正）推定の80%未満
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・WHOクラスIVの機能不全を有する患者 ・気管支拡張薬投与後のFEV₁が30%未満の患者 ・ベースラインのFVC（mL）がスクリーニング値から±15%の変化を有する患者 ・臓器移植リストに載っている者

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・シロリムス、ドキシサイクリン又は他のテトラサイクリン誘導体、エストロゲンを含む薬剤を、スクリーニング来院前の一定期間及び治験期間中に使用した患者 ・呼吸機能に影響があると治験責任医師が判断する重篤な胸膜疾患を有する患者 ・スクリーニング2ヵ月以内に急性気胸又は乳び胸の既往を有する患者 ・B型肝炎ウイルス表面抗原又はC型肝炎ウイルス検査で陽性反応を有する患者 	
試験方法	エベロリムス 2.5mg/日、5.0mg/日、10mg/日：1日1回投与（朝食後） 治験薬は開始用量である2.5mg/日を4週間投与し、その後5.0mg/日を4週間投与、最終的に10mg/日を18週間投与する。	
主要評価項目	安全性、薬物動態、薬力学（VEGF-Dのベースラインからの変化）	
副次評価項目	有効性（FVC、FEV ₁ 等のベースラインからの変化）	
結果	有効性 (24例、2012年6月データカットオフ)	VEGF-D濃度のベースラインからの変化量（中央値）は、-333pg/mL（4週時点）、-672pg/mL（8週時点）、-800pg/mL（14週時点）、-937pg/mL（26週時点）であり、投与継続とともに減少した。 26週時点（23例）において、1週間あたりのFVCのベースラインからの変化（平均値）は10mL（95%信頼区間：-111~132）であった。 FEV ₁ のベースラインからの変化：26週時点において、エベロリムスのベースラインからの変化の平均値は114 mL（95%信頼区間：11~217）であった。
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・主な副作用 副作用は24例中21例（87.5%）にみられた。主な副作用は、口腔内潰瘍形成11例（45.8%）、口内炎7例（29.2%）、疲労、末梢性浮腫、アフタ性口内炎及び頭痛各5例（20.8%）等であった。 <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 重篤な有害事象は24例中8例（33.3%）にみられた。内訳は末梢性浮腫が2例（8.3%）、非心臓性胸痛、発熱、気管支炎、ニューモシスティスジロヴェシ感染、肺炎、心不全、心膜炎、頻脈、腎結石症及び呼吸困難が各1例（4.2%）であった。このうち副作用は、末梢性浮腫、肺炎、心不全及びニューモシスティスジロヴェシ感染が各1例（4.2%）であった。 <ul style="list-style-type: none"> ・投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象は24例中6例（25.0%）にみられた。内訳はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中リン減少、酸素消費量増加、非心臓性胸痛、希発月経、末梢性浮腫及び肺障害が各1例（4.2%）であった。 <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 死亡の報告はなかった。 (2012年6月データカットオフ)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

2) 比較試験

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

1) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験 [2240 試験 (RECORD-1)]^{1,2)}

目的：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、無増悪生存期間（PFS）について、至適支持療法の併用下でエベロリムスを投与した患者と至適支持療法の併用下でプラセボを投与した患者で比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	10ヵ国（日本、オーストラリア、カナダ、アメリカ、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、スペイン、オランダ）
対象	スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者416例（エベロリムス群：277例、プラセボ群：139例）。なお、このうち日本人24例が含まれていた（エベロリムス群：18例、プラセボ群：6例）。（中止時解析）

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・転移性腎細胞癌の患者で、淡明細胞型腎細胞癌が組織学的又は細胞学的に確認されている患者 ・スニチニブ又はソラフェニブの投与中又は投与中止後に病勢が進行した患者で、かつ投与中止後6ヵ月以内の患者 ・ベースラインの身体検査、CT スキャン又は MRI で RECIST による測定可能病変を1つ以上有する患者 ・Karnofsky Performance Status \geq 70%
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・mTOR 阻害剤の投与を受けたことがある患者 ・副腎皮質ステロイド又は別の免疫抑制薬の長期投与を受けている患者
試験方法	エベロリムス 10mg/日又はプラセボを1日1回空腹時に投与した。病勢進行、許容できない毒性の発現、死亡又は試験を中止するまで服薬を継続した。
主要評価項目	無増悪生存期間 (PFS)
副次評価項目	全生存期間 (OS)、奏効率、奏効期間、患者報告に基づくアウトカム (PRO)、安全性
結 果	<p>有効性 (エベロリムス群：272 例、プラセボ群：138 例、2 回目中間解析 Full analysis set：2007年10月データカットオフ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目 PFS 中央値は、エベロリムス群 4.01ヵ月、プラセボ群 1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意な PFS の延長が認められた (ハザード比 0.30、95% 信頼区間：0.22~0.40；MSKCC リスク分類を層とした層別片側ログランク検定 $p < 0.001$)。またいずれの部分集団 (年齢、性別、前治療の VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、MSKCC リスク分類及び実施地域) においても、エベロリムス群で有意な PFS の延長が認められた。 ・副次評価項目 ①OS エベロリムス群で 272 例中 42 例 (15.4%)、プラセボ群で 138 例中 26 例 (18.8%) の死亡が確認された。両群間で有意差は認められなかった (ハザード比 0.83、95% 信頼区間：0.50~1.37；MSKCC リスク分類を層とした層別片側ログランク検定 $p = 0.233$)。 ②奏効率 RECIST に基づく奏効率は、エベロリムス群で PR を 1.1% (3 例) に認めた。また、標的病変の最長径の和がベースラインより減少した患者の割合は、プラセボ群で 8.4% であったのに対し、エベロリムス群は 49.8% であった。 ③PRO FKSI-DRS、EORTC QLQ-C30 (PF 尺度、QOL 尺度) のいずれの項目も、明らかな悪化までの期間に投与群間で有意な差は認められなかった。
	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主な副作用 エベロリムス群 274 例中、副作用は 244 例 (89.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎 99 例 (36.1%)、発疹 77 例 (28.1%)、貧血 69 例 (25.2%)、疲労 63 例 (23.0%)、無力症 61 例 (22.3%)、下痢 58 例 (21.2%)、食欲不振 51 例 (18.6%)、悪心 50 例 (18.2%)、高コレステロール血症 49 例 (17.9%)、粘膜の炎症 47 例 (17.2%)、嘔吐 41 例 (15.0%)、高トリグリセリド血症 40 例 (14.6%)、咳嗽 37 例 (13.5%)、末梢性浮腫 36 例 (13.1%)、皮膚乾燥及び鼻出血各 33 例 (12.0%)、そう痒症 32 例 (11.7%)、呼吸困難 28 例 (10.2%) 等であった。プラセボ群 137 例中、副作用は 80 例 (58.4%) にみられた。プラセボ群で 5% 以上に認められた副作用は、疲労 23 例 (16.8%)、無力症 13 例 (9.5%)、悪心 11 例 (8.0%)、口内炎及び便秘各 9 例 (6.6%)、食欲不振 8 例 (5.8%)、発疹及び頭痛各 7 例 (5.1%) であった。 ・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、エベロリムス群で 274 例中 110 例、プラセボ群で 137 例中 31 例にみられた。3% 以上認められた主な重篤な有害事象は、エベロリムス群で 20 例 (7.3%) であり、そのうち発熱が 12 例 (4.4%)、肺臓炎及び肺炎が各 10 例 (3.6%)、胸水及び貧血が各 9 例 (3.3%)、プラセボ群では 3% 以上発現した重篤な有害事象は認められなかった。 ・投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象は、エベロリムス群で 274 例中 38 例、プラセボ群 137 例中 4 例にみられた。2% 以上認められた投与中止に至った有害事象は、エベロリムス群で呼吸困難及び肺臓炎が各 7 例 (2.6%) で、プラセボ群では 2% 以上認められた投与中止に至った有害事象はみられなかった。

結 果	安全性	<p>・死亡</p> <p>エベロリムス群で274例中21例(7.7%)、プラセボ群で137例中7例(5.1%)に死亡が報告された。エベロリムス群では疾患進行又は腎細胞癌16例、急性呼吸不全が2例、急性腎不全、気管支肺アスペルギルス症、敗血症が各1例、プラセボ群では疾患進行又は腎細胞癌6例、心筋梗塞1例であった。</p> <p>(2008年2月データカットオフ)</p>
--------	-----	--

<膵神経内分泌腫瘍>

2) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験 [2324 試験 (RADIANT-3)]^{3,4)}

目的：進行性膵神経内分泌腫瘍患者を対象に、PFSを指標として、至適支持療法の併用下でエベロリムスを投与した場合と至適支持療法の併用下でプラセボを投与した場合を比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	18カ国(日本、スウェーデン、ベルギー、タイ、ブラジル、スロバキア、カナダ、スペイン、イギリス、ギリシャ、米国、フランス、韓国、台湾、ドイツ、イタリア、オランダ、スイス)
対象	組織学的に確認された進行性(切除不能又は転移性)の膵神経内分泌腫瘍患者410例(エベロリムス群：207例、プラセボ群：203例)。なお、このうち日本人40例が含まれていた(エベロリムス群：23例、プラセボ群：17例)。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的に確認された進行性(切除不能又は転移性)の膵神経内分泌腫瘍患者で、高分化型又は中分化型(低悪性度～中悪性度)の膵神経内分泌腫瘍であることが確認されている患者 ・ランダム割付け前12ヵ月以内に疾患の病勢進行が、画像上確認されている患者。過去12ヵ月以内に抗腫瘍療法を受けた患者は、その治療中あるいは治療後に病勢進行したことが画像上確認されていること ・RECIST(version 1.0)による評価可能病変を有する患者 ・WHO Performance Statusが0～2である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・低分化型の神経内分泌腫瘍、高悪性度の神経内分泌腫瘍、腺カルチノイド、杯細胞カルチノイド及び小細胞癌の患者 ・mTOR阻害剤による前治療歴のある患者 ・ステロイド剤又は他の免疫抑制剤による長期治療施行患者 ・過去6ヵ月以内に肝動脈塞栓術を受けたか(他の部位に測定可能病変がある場合は1ヵ月以内)、ランダム割付け前2ヵ月以内に肝転移巣のクライオアブレーション/高周波アブレーションを受けた患者
試験方法	エベロリムス10mg/日又はプラセボを1日1回空腹時もしくは食後に投与した。病勢進行、許容できない毒性の発現、死亡又はその他の理由で試験を中止するまでのいずれか最も早い時点まで継続した。
主要評価項目	無増悪生存期間(PFS)
副次評価項目	全生存期間(OS)、抗腫瘍効果(奏効率、腫瘍縮小効果)
結 果	<p>有効性 (エベロリムス群：207例、プラセボ群：203例、2010年2月データカットオフ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目 <p>PFS中央値は、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた(ハザード比0.35、95%信頼区間：0.27～0.45；前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別片側ログランク検定$p < 0.001$)。またいずれの部分集団(年齢、性別、人種、実施地域、WHO PS、肝転移、組織学的分化度、持続性ソマトスタチンアナログによる前治療、化学療法による前治療)においても、エベロリムス群でPFSの延長が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副次評価項目 <p>①OS エベロリムス群で207例中51例(24.6%)、プラセボ群で203例中50例(24.6%)の死亡が確認された。両群間で有意差は認められなかった(ハザード比1.05、95%信頼区間：0.71～1.55、層別片側ログランク検定$p=0.594$)</p> <p>②抗腫瘍効果 RECISTに基づく奏効率は、エベロリムス群でPRを4.8%(10例)に、プラセボ群でPRを2.0%(4例)に認めた。両群間で有意差は認められなかった(exact Cochran-Mantel-Haenszel法$p=0.091$)。また、標的病変の最長径の和がベースラインより減少した患者の割合は、エベロリムス群で64.4%、プラセボ群で20.6%であり、エベロリムス群の方が高かった。</p>

<p>結 果</p>	<p>安全性</p>	<p>・主な副作用 有害事象はエベロリムス群 204 例中 203 例 (99.5%)、プラセボ群 203 例中 198 例 (97.5%) にみられた。副作用はエベロリムス群 204 例中 195 例 (95.6%) にみられた。エベロリムス群における主な副作用は、口内炎 108 例 (52.9%)、発疹 99 例 (48.5%)、下痢 70 例 (34.3%)、疲労 66 例 (32.4%)、末梢性浮腫 45 例 (22.1%)、悪心及び食欲減退各 41 例 (20.1%)、頭痛 40 例 (19.6%)、鼻出血 36 例 (17.6%)、貧血及び味覚異常各 35 例 (17.2%)、体重減少 34 例 (16.7%)、嘔吐 31 例 (15.2%)、そう痒症 30 例 (14.7%)、高血糖 28 例 (13.7%)、血小板減少症 27 例 (13.2%)、無力症及び爪の障害各 26 例 (12.7%)、肺臓炎 25 例 (12.3%)、発熱 24 例 (11.8%)、咳嗽 23 例 (11.3%)、アフタ性口内炎 22 例 (10.8%)、高コレステロール血症及び皮膚乾燥 21 例 (10.3%) 等であった。</p> <p>・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、エベロリムス群で 204 例中 83 例 (40.2%)、プラセボ群で 203 例中 52 例 (25.6%) にみられた。主な内訳は、エベロリムス群で発熱 8 例 (3.9%)、肺臓炎及び貧血各 7 例 (3.4%) であり、プラセボ群で腹痛 5 例 (2.5%)、悪心及び嘔吐各 4 例 (2.0%) であった。</p> <p>・投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象は、エベロリムス群で 204 例中 41 例 (20.1%)、プラセボ群で 203 例中 12 例 (5.9%) にみられた。各群で発現率が 1% 以上の投与中止に至った有害事象は、エベロリムス群で肺臓炎 7 例 (3.4%)、発熱 3 例 (1.5%)、間質性肺疾患、疲労、肺炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び呼吸不全各 2 例 (1.0%) であり、プラセボ群で錯乱状態 3 例 (1.5%)、意識レベルの低下 2 例 (1.0%) であった。</p> <p>・死亡 エベロリムス群で 204 例中 12 例 (5.9%)、プラセボ群で 203 例中 4 例 (2.0%) に死亡が報告された。内訳は、エベロリムス群では、原疾患の病勢進行 5 例、感染、肺炎、心停止、肝不全、急性腎不全、急性呼吸窮迫症候群及び不明が各 1 例であった。プラセボ群では、死亡した 4 例のうち、3 例が原疾患の病勢進行、1 例が肺塞栓症であった。エベロリムス群の病勢進行以外による 7 例の死因のうち副作用は、急性呼吸窮迫症候群であった。</p> <p>(2010 年 6 月データカットオフ)</p>
----------------	------------	---

<消化管又は肺神経内分泌腫瘍>

3) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験 [T2302 試験 (RADIANT-4)] ^{5,6)}

目的：カルチノイド症候群の既往歴がない消化管又は肺を原発部位とする進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、PFS を指標として、至適支持療法の併用下でエベロリムスを投与した場合と至適支持療法の併用下でプラセボを投与した場合を比較する。

<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験</p>
<p>実施国</p>	<p>25カ国（日本、オーストリア、ベルギー、カナダ、中国、コロンビア、ロシア、チェコ、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、韓国、スロバキア、レバノン、オランダ、イタリア、サウジアラビア、スペイン、ポーランド、南アフリカ、イギリス、台湾、タイ、米国、トルコ）</p>
<p>対象</p>	<p>カルチノイド症候群の既往歴がない消化管又は肺を原発部位とする進行性神経内分泌腫瘍患者 302 例（エベロリムス群：205 例、プラセボ群：97 例）。なお、このうち日本人 11 例が含まれていた（エベロリムス群：7 例、プラセボ群：4 例）。</p>
<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・消化管又は肺を原発部位とする高分化型（グレード 1 又はグレード 2）の進行性（切除不能又は転移性）神経内分泌腫瘍であることが病理学的に確認された患者 ・カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する症状がない患者 ・ランダム化前 6ヵ月以内に画像上で疾患進行が確認されている患者（疾患進行の確認からランダム化までの期間が 24 週間以内） ・RECIST (ver.1.0) による測定可能病変を有する患者 ・WHO PS が 1 以下の患者 ・18 歳以上の男女

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・低分化型の神経内分泌癌、高悪性度の神経内分泌癌、腺カルチノイド、睪巣細胞癌、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリノーマ、杯細胞カルチノイド、大細胞神経内分泌癌及び小細胞癌の患者 ・睪巣神経内分泌腫瘍患者又は消化管及び肺以外を原発部位とする神経内分泌腫瘍患者 ・mTOR 阻害剤による前治療歴がある患者 ・過去 6ヵ月以内に肝動脈内塞栓術を受けたか、ランダム化前 2ヵ月以内に肝転移巣のクライオアブレーション又は高周波アブレーションを受けた患者 ・2ライン以上の化学療法による治療歴がある患者 ・重度及び/又はコントロール不良な病変を有する患者（糖尿病、心疾患、感染症、肝硬変、非代償性肝疾患及び慢性肝炎 [定量可能な HBV-DNA 及び/又は HbsAg 陽性、定量可能な HCV-RNA などの肝疾患]、肺機能障害、活動性の出血性素因） ・コルチコステロイド又は他の免疫抑制剤による長期治療を受けている患者
<p>試験方法</p>	<p>エベロリムス 10mg/日又はプラセボを1日1回空腹時もしくは食後に投与した。独立中央画像評価機関の判定による病勢進行、許容できない毒性の発現、死亡又は同意撤回が生じるか、新たな抗腫瘍療法の開始、又は追跡調査不能となるまで継続した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>無増悪生存期間（PFS）</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>全生存期間（OS）、安全性及び忍容性、奏効率、疾患コントロール率、健康関連 QOL（HRQoL）、クロモグラニン A（CgA）及び神経特異性エノラーゼ（NSE）のベースラインからの変化量、WHO PS の悪化までの期間</p>
<p>結 果</p>	<p>有効性 (エベロリムス群：205 例、プラセボ群：97 例、2014 年 11 月データカットオフ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目 PFS 中央値は、エベロリムス群 11.01ヵ月、プラセボ群 3.91ヵ月であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.48、95% 信頼区間：0.35～0.67；層別ログランク検定 $p < 0.001$）。 ・ 副次評価項目 ①OS 1 回目の中間解析結果（2014 年 11 月データカットオフ）では、エベロリムス群で 205 例中 42 例（20.5%）、プラセボ群で 97 例中 28 例（28.9%）の死亡が確認された。両群間で有意差は認められなかった（ハザード比 0.64、95% 信頼区間：0.40～1.05、層別片側ログランク検定 $p=0.037^*$） *：OS の有意差を示すための閾値は $p=0.000213$ 2 回目の中間解析（2015 年 11 月データカットオフ）では、エベロリムス群で 205 例中 66 例（32.2%）、プラセボ群で 97 例中 35 例（36.1%）の死亡が確認された。両群間で有意差は認められなかった（ハザード比 0.73、95% 信頼区間：0.48～1.11、層別片側ログランク検定 $p=0.071^*$） *：OS の有意差を示すための閾値は $p=0.001982$ ②奏効率及び疾患コントロール率 RECIST に基づく奏効率は、エベロリムス群で 2.0%（95% 信頼区間：0.5～4.9；PR 4 例）、プラセボ群 1.0%（95% 信頼区間：0.0～5.6；PR 1 例）、疾患コントロール率はエベロリムス群で 82.4%（95% 信頼区間：76.5～87.4）、プラセボ群で 64.9%（95% 信頼区間：54.6～74.4）であり、いずれもエベロリムス群の方が高かった。 ③HRQoL FACT-G 総スコアの明らかな悪化までの期間の、層別 Cox モデルで推定したプラセボ群に対するエベロリムス群のハザード比は 0.81（95% 信頼区間：0.55～1.21）であり、投与群間に有意差はみられなかった。 ④WHO PS の悪化までの期間 WHO PS の明らかな悪化までの期間の、層別 Cox モデルで推定したプラセボ群に対するエベロリムス群のハザード比は 1.02（95% 信頼区間：0.63～1.64）であり、投与群間に有意差はみられなかった。 ⑤CgA 及び NSE のベースラインからの変化量 CgA、NSE の中央値は、ともに試験期間中を通して増加したが、プラセボ群と比べてエベロリムス群で増加幅が小さかった。

<p>結 果</p>	<p>安全性</p>	<p>・主な副作用 エベロリムス群 202 例中、副作用は 193 例 (95.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 111 例 (55.0%)、下痢 63 例 (31.2%)、疲労 62 例 (30.7%)、発疹 55 例 (27.2%)、末梢性浮腫 52 例 (25.7%)、悪心 35 例 (17.3%)、無力症及び貧血各 33 例 (16.3%)、食欲減退 32 例 (15.8%)、味覚異常 30 例 (14.9%)、肺臓炎 27 例 (13.4%)、咳嗽及びそう痒症各 26 例 (12.9%)、発熱 22 例 (10.9%)、高血糖及び呼吸困難各 21 例 (10.4%) 等であった。プラセボ群の主な副作用は、疲労 24 例 (24.5%)、口内炎 17 例 (17.3%)、下痢 16 例 (16.3%)、悪心 10 例 (10.2%) 等であった。</p> <p>・重篤な有害事象 重篤な有害事象は、エベロリムス群で 202 例中 85 例 (42.1%)、プラセボ群で 98 例中 19 例 (19.4%) にみられた。各群で発現率が 2% 以上の重篤な有害事象は、エベロリムス群で腹痛 11 例 (5.4%)、発熱 9 例 (4.5%)、下痢 8 例 (4.0%)、貧血、肺炎及び小腸閉塞各 6 例 (3.0%)、無力症、疲労及び嘔吐各 5 例 (2.5%)、肺臓炎 4 例 (2.0%)、プラセボ群で腹痛 4 例 (4.1%)、急性腎不全 3 例 (3.1%)、嘔吐及び非心臓性胸痛各 2 例 (2.0%) であった。重篤な副作用はエベロリムス群の発熱 8 例、下痢 6 例、貧血及び肺炎各 5 例、疲労及び肺臓炎各 4 例、無力症 3 例、嘔吐 2 例、腹痛 1 例、プラセボ群の嘔吐及び急性腎不全各 1 例であった。</p> <p>・投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象は、エベロリムス群で 202 例中 59 例 (29.2%)、プラセボ群で 98 例中 7 例 (7.1%) にみられた。各群で発現率が 1% 以上の投与中止に至った有害事象は、エベロリムス群で口内炎 6 例 (3.0%)、下痢及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各 3 例 (1.5%)、腹痛、無力症、疲労、末梢性浮腫、肺感染、肺炎、駆出率減少、タンパク尿及び発疹各 2 例 (1.0%)、プラセボ群で呼吸困難、呼吸不全、錯乱状態、全身健康状態異常、肺炎、不安及び急性腎不全各 1 例 (1.0%) であった。このうち副作用は、エベロリムス群の口内炎 6 例、下痢及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各 3 例、無力症、疲労、末梢性浮腫、肺感染、肺炎、タンパク尿及び発疹各 2 例、プラセボ群の呼吸困難、錯乱状態、不安及び急性腎不全各 1 例であった。</p> <p>・死亡 エベロリムス群で 202 例中 7 例 (3.5%)、プラセボ群で 98 例中 3 例 (3.1%) に死亡が報告された。エベロリムス群で死亡した 7 例のうち、4 例が原疾患の進行であり、3 例が心不全、敗血症性ショック及び呼吸不全による死亡であった。プラセボ群で死亡した 3 例のうち、1 例が原疾患の進行、2 例が肺感染及び呼吸困難による死亡であった。 (2014 年 11 月データカットオフ)</p>
----------------	------------	---

<手術不能又は再発乳癌>

4) 海外第Ⅱ相臨床試験 (C2222 試験、外国人のデータ)^{25, 26)}

目的：エストロゲン受容体陽性の閉経後原発性乳癌患者における、エベロリムスをレトロゾールとともに術前併用投与した際の有効性の増強を、Modified WHO 規準に基づき評価する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照
実施国	10カ国 (スペイン、オーストリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、ロシア、イギリス、米国)
対象	原発性でエストロゲン受容体 (ER) 陽性の閉経後乳癌 (乳癌手術前) 患者 270 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発腫瘍が ER 陽性である患者 ・臨床病期が M0 の患者 ・組織学的に浸潤性乳癌と診断され、過去に治療を受けたことがない 18 歳以上の女性患者 ・乳房温存術又は乳腺切除術の適応となる患者 ・触診可能で、画像診断での直径が 2cm 超の原発性乳癌患者 ・WHO Performance Status が 0 もしくは 1 の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・多中心性の浸潤性の乳癌患者 ・両側又は炎症性の乳癌患者 ・化学療法等の他の抗癌剤治療を受けている患者 ・コントロール不良の感染症患者 ・重度又はコントロール不良の病態を有する患者

試験方法	エベロリムス 10mg/日又はプラセボをレトロゾール 2.5mg/日併用下で1日1回空腹時もしくは食後に投与した。これを4ヵ月間又は病勢進行、許容できない毒性の発現、死亡又はその他の理由で試験を中止するまでのいずれか最も早い時点まで継続した。
主要評価項目	Modified WHO 規準に基づく奏効率
副次評価項目	治験責任医師判定に基づく奏効率 等
結果	<p>有効性 (エベロリムス+レトロゾール群：129例、プラセボ+レトロゾール群：122例、2007年4月データカットオフ)</p> <p>・主要評価項目 Modified WHO 規準に基づく奏効率は、エベロリムス+レトロゾール群で68.2%、プラセボ+レトロゾール群で59.8%であり、統計学的な有意差が認められた (χ^2 乗検定 $p = 0.0832$)。</p> <p>・副次評価項目 治験責任医師判定に基づく奏効率は、エベロリムス+レトロゾール群で66.7%、プラセボ+レトロゾール群で54.9% (χ^2 乗検定 $p = 0.0283$)、超音波による評価では、エベロリムス+レトロゾール群で59.7%、プラセボ+レトロゾール群で47.5%であり (χ^2 乗検定 $p = 0.0268$)、プラセボ+レトロゾール群に比べエベロリムス+レトロゾール群が高かった。</p>
	<p>安全性</p> <p>・主な副作用 エベロリムス+レトロゾールを投与した128例中、副作用は89.8%にみられた。エベロリムス+レトロゾール群において比較的頻度の高かった副作用は、口内炎36.7%、発疹18.8%、血小板減少症17.2%、高コレステロール血症15.6%等であった。また、プラセボ+レトロゾールを投与した122例中、副作用は43.4%にみられ、比較的頻度の高かった副作用は、ほてり14.8%であった。</p> <p>・重篤な有害事象 重篤な有害事象の発現率は、エベロリムス群で128例中15例(11.7%)、プラセボ群で122例中6例(4.9%)であり、プラセボ群に比べてエベロリムス群が高かった。エベロリムス群で2例以上にみられた重篤な有害事象は間質性肺疾患のみであり、その他は1例での発現であった。間質性肺疾患はいずれも副作用と報告された。</p> <p>・投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象の発現率は、エベロリムス群で128例中13例(10.2%)、プラセボ群で122例中3例(2.5%)であり、プラセボ群に比べてエベロリムス群が高かった。エベロリムス群で2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、口内炎3例、食欲不振、精神障害、及び血小板減少症各2例であり、その他は1例での発現であった。</p> <p>・死亡 死亡の報告はなかった。 (2007年4月データカットオフ)</p>

5) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験 [Y2301 試験 (BOLERO-2)] ^{7,8)}

目的：エストロゲン受容体陽性で非ステロイド性アロマターゼ阻害剤抵抗性の閉経後乳癌患者に、エベロリムスとエキセメスタンを用いた併用投与した場合の PFS を、エキセメスタンの単独投与時と比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	24ヵ国 (日本、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、エジプト、フランス、ドイツ、イタリア、ハンガリー、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、スペイン、オランダ、スウェーデン、タイ、トルコ、香港、韓国、イギリス、米国)
対象	エストロゲン受容体 (ER) 陽性かつ HER2 陰性で非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (レトロゾール又はアナストロゾール) に抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者 724 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 手術又は放射線療法による根治的な治療の適用でない転移性又は局所進行性乳癌の18歳以上の女性患者 ER 陽性の乳癌が組織学的又は細胞学的に確認されている患者 閉経後の女性患者 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (NSAI) に抵抗性を示す患者 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 0~2 である患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト上皮増殖因子受容体 2 (HER2) の過剰発現が認められた患者 ・骨転移以外の測定不能病変 (例: 胸水・腹水) のみ有する患者 ・進行性乳癌に対する化学療法を 2 レジメン以上受けた患者 ・エキセメスタン又は mTOR 阻害剤による前治療歴がある患者 ・重度又はコントロール不良の病態を有する患者
<p>試験方法</p>	<p>エベロリムス 10mg/ 日又はプラセボをエキセメスタン 25mg/ 日併用下で、1 日 1 回食後に投与した。病勢進行、許容できない毒性の発現又はその他の理由で試験を中止するまでのいずれか最も早い時点まで継続した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間 (PFS)</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>全生存期間 (OS)、奏効率、クリニカルベネフィット率 等</p>
<p>結 果</p>	<p>・主要評価項目 治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は、エベロリムス+エキセメスタン群 6.93 ヶ月、プラセボ+エキセメスタン群 2.83 ヶ月であり、プラセボ+エキセメスタン群と比較しエベロリムス+エキセメスタン群で有意な PFS の延長が認められた (ハザード比 0.43、95% 信頼区間: 0.35~0.54; 内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p < 0.0001$)。また、いずれの部分集団 (内分泌療法に対する感受性、内臓転移、ECOG PS、ベースラインの測定可能病変、年齢、人種、日本人、実施地域、化学療法による前治療、前治療の数、転移部位の数、非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤以外の内分泌療法による前治療、プロゲステロン受容体) においても、エベロリムス+エキセメスタン群で治験責任医師判定に基づく PFS の延長が認められた。</p> <p>・副次評価項目</p> <p>①奏効率及びクリニカルベネフィット率 RECIST に基づく奏効率は、エベロリムス+エキセメスタン群で 9.5% (46 例)、プラセボ+エキセメスタン群で 0.4% (1 例) であった。また、クリニカルベネフィット率 (CR、PR 又は 24 週間以上持続する SD) は、エベロリムス+エキセメスタン群で 33.4% (162 例)、プラセボ+エキセメスタン群で 18.0% (43 例) であった。奏効率及びクリニカルベネフィット率ともに、両群間で有意差が認められた (いずれも Cochran-Armitage 法を用いた exact Cochran-Mantel-Haenszel 検定 $p < 0.0001$)。</p> <p>②OS OS 中央値は、エベロリムス+エキセメスタン群 30.98 ヶ月、プラセボ+エキセメスタン群 26.55 ヶ月であった (ハザード比 0.89、95% 信頼区間: 0.73~1.10; 内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p=0.1426$)。</p>
<p>安全性</p>	<p>・主な副作用 エベロリムス群 482 例中、副作用は 465 例 (96.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 277 例 (57.5%)、発疹 163 例 (33.8%)、疲労 115 例 (23.9%)、食欲減退 96 例 (19.9%)、下痢 94 例 (19.5%)、味覚異常 92 例 (19.1%)、悪心 85 例 (17.6%)、肺臓炎 72 例 (14.9%)、体重減少 66 例 (13.7%)、貧血 55 例 (11.4%)、鼻出血 54 例 (11.2%)、高血糖 51 例 (10.6%)、血小板減少症 50 例 (10.4%)、そう痒症 48 例 (10.0%) 等であった。プラセボ群 238 例中、副作用は 148 例 (62.2%) にみられた。主な副作用は、疲労 40 例 (16.8%)、悪心 36 例 (15.1%)、口内炎及びほてり各 26 例 (10.9%) 等であった。</p> <p>・重篤な有害事象 重篤な有害事象の発現率は、エベロリムス群で 482 例中 129 例 (26.8%)、プラセボ群で 238 例中 33 例 (13.9%) であり、プラセボ群に比べてエベロリムス群で高かった。エベロリムス群で最も多くみられた重篤な有害事象は肺臓炎 12 例 (2.5%) であり、次いで呼吸困難 9 例 (1.9%)、肺炎 8 例 (1.7%)、肺塞栓症 7 例 (1.5%)、貧血 7 例 (1.5%) の順に多かった。プラセボ群でみられた重篤な有害事象は、発熱 4 例 (1.7%)、呼吸困難、嘔吐、悪心、肺炎、骨痛、四肢痛、貧血、大腿骨骨折各 2 例 (0.8%) 等であった。</p>

結 果	安全性	<p>・投与中止に至った有害事象</p> <p>投与中止に至った有害事象の発現率は、エベロリムス群で482例中114例(23.7%)、プラセボ群で238例中12例(5.0%)であり、プラセボ群に比べてエベロリムス群で高かった。エベロリムス群で発現率が1%以上の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎21例(4.4%)、口内炎12例(2.5%)、呼吸困難及び疲労各9例(1.9%)、食欲減退及び貧血各8例(1.7%)、発疹7例(1.5%)、間質性肺疾患、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各6例(1.2%)、悪心及び血中クレアチニン増加各5例(1.0%)等であった。プラセボ群でみられた投与中止に至った有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加4例(1.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加3例(1.3%)等であった。</p> <p>・死亡</p> <p>中間解析(2011年2月データカットオフ)では、エベロリムス群で482例中12例(2.5%)、プラセボ群で238例中4例(1.7%)に死亡が認められた。エベロリムス群で死亡した12例のうち、5例が原疾患の病勢進行であり、7例が病勢進行以外(肺炎、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、腫瘍出血、一過性脳虚血発作、自殺既遂及び腎不全が各1例)による死亡であった。このうち副作用は、腫瘍出血であった。プラセボ群で死亡した4例のうち、3例が原疾患の病勢進行、1例が肺感染(感染性肺臓炎)による死亡であった。45日安全性アップデートでは、投与群別の有害事象による死亡率は、エベロリムス群で482例中18例(3.7%)、プラセボ群で238例中4例(1.7%)であり、中間解析時からアップデート時まで新たに6例が有害事象により死亡した。内訳は病勢進行4例、転移性乳癌及び新生物進行各1例であり、いずれも原疾患の悪化であった。(2011年7月データカットオフ)</p>

<結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫>

6) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験 [M2302 試験 (EXIST-2)]^{9, 10, 27)}

目的：結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症(孤発性LAM)に伴う腎血管筋脂肪腫(腎AML)(孤発性LAMに伴う腎AMLは未承認)患者を対象として、腎AMLに対するエベロリムスの奏効率をプラセボと比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	11カ国(日本、米国、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ロシア、ポーランド、スペイン、イギリス)
対象	結節性硬化症又は孤発性LAMに伴う腎AML患者118例(エベロリムス群：79例、プラセボ群：39例)。なお、このうち日本人10例が含まれていた(エベロリムス群：7例、プラセボ群：3例)。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・修正 Gomez 基準による結節性硬化症、又は孤発性LAM(生検により確定される、又は胸部CTスキャンに矛盾しない)の臨床上の診断をされた18歳以上の患者。修正 Gomez 基準に準じた結節性硬化症の臨床上の確定診断は、以下のいずれかによって定義した <ul style="list-style-type: none"> a. 主要特性が2つ認められる患者 b. 主要特性が1つ認められ、かつ副次的特性が2つ認められる患者 ・腎AMLと臨床的に確定診断された患者 ・CT/MRIにおいて、最長径3cm以上の腎AMLを1つ以上認める患者(治験責任医師評価に基づく)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ランダム化の時点で外科的手術を要すると治験責任医師により判断された腎AMLを有する患者 ・mTOR 阻害剤の投与を受けたことがある患者
試験方法	エベロリムス10mg/日又はプラセボを1日1回食後すぐに投与した。腎AMLの進行、死亡又はその他の理由で試験を中止するまでのいずれか最も早い時点まで継続した。
主要評価項目	腎AMLに対する奏効率
副次評価項目	腎AML進行までの期間、皮膚病変に対する奏効率 等
探索的評価	LAMに対する効果(肺機能) 等

結 果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目 <p>コア期終了時解析での腎 AML 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（ランダム化時の酵素誘導性抗てんかん薬の使用の有無により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定 $p < 0.0001$）。継続期終了時解析（エベロリムスを投与された全患者）での中央画像判定による腎 AML の奏効率（95% 信頼区間）は、58.0（48.3～67.3）%であった。</p>
		<ul style="list-style-type: none"> ・副次評価項目 <p>①腎 AML 進行までの期間</p> <p>コア期終了時解析で腎 AML 進行が認められたのは、エベロリムス群 3 例（3.8%）、プラセボ群 8 例（20.5%）であり、エベロリムス群でプラセボ群に対する統計学的に有意な腎 AML 進行までの期間延長が認められた（ハザード比：0.08、95% 信頼区間：0.02～0.37、層別片側ログランク検定 $p < 0.0001$）。腎 AML 進行までの期間の中央値はプラセボ群で 11.4 ヶ月、エベロリムス群では中央値に達しなかった。継続期終了時解析で腎 AML 進行が認められた患者は 112 例中 16 例（14.3%）であり、腎 AML 進行までの期間の中央値は打ち切り例が多く推定されなかった。推定無増悪生存率は 48 ヶ月時点で 83.1%であった。</p> <p>②皮膚病変に対する奏効率</p> <p>コア期終了時解析でベースライン時に 1 つ以上の皮膚病変が認められた 114 例（エベロリムス群 77 例、プラセボ群 37 例）における皮膚病変に対する奏効率（95% 信頼区間）は、エベロリムス群で 26.0（16.6～37.2）%、プラセボ群で 0（0.0～9.5）%であり、統計学的有意差が認められた（Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定 $p=0.0002$）。継続期終了時解析でベースライン時 [エベロリムス投与開始前（プラセボ群の場合はエベロリムス投与への切替え時）] に 1 つ以上の皮膚病変が認められた 107 例中、完全奏効が認められたのは 1 例（0.9%）、部分奏効が認められたのは 72 例（67.3%）であり、奏効率（95% 信頼区間）は 68.2（58.5～76.9）%であった。</p>
		<ul style="list-style-type: none"> ・探索的評価項目 <p>LAM に対する効果（肺機能）等</p> <p>コア期終了時解析では、ベースライン時に LAM 病変が認められた 34 例において、24 週時点での肺機能のベースラインからの変化率の中央値は、FEV₁ がエベロリムス群 - 1.43%、プラセボ群 - 3.70%、DLCO がそれぞれ - 2.73% 及び - 7.57% で、エベロリムス群に比べてプラセボ群で低下した。FVC は両群で同様であった（エベロリムス群： - 1.25%、プラセボ群：0%）。</p> <p>継続期終了時解析では、ベースライン時 [エベロリムス投与開始前（プラセボ群の場合はエベロリムス投与への切替え時）] に LAM 病変が認められた症例は 29 例で、肺機能のベースラインからの変化率の中央値は、FEV₁ が 24 週時点で - 3.45%（23 例）、96 週時点で - 5.88%（22 例）、192 週時点で - 9.00%（18 例）、DLCO がそれぞれ - 2.69%、 - 10.19%、 - 10.62%、FVC がそれぞれ 0%、 - 1.25%、 - 4.29%であった。</p>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・主な副作用 <p>副作用発現率は 111 例（99.1%）であった。最も多く認められた副作用は、口内炎 47 例（42.0%）であり、次いで高コレステロール血症 34 例（30.4%）、ざ瘡 29 例（25.9%）、アフタ性口内炎及び鼻咽頭炎各 24 例（21.4%）、無月経及び尿路感染各 18 例（16.1%）、疲労及び口腔内潰瘍形成各 17 例（15.2%）であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 <p>重篤な有害事象の発現率は 37.5%であった。2 例を超えて認められた事象はてんかん 6 例（5.4%）及び肺炎 3 例（2.7%）であった。重篤な副作用は 16 例（14.3%）で発現した。卵巣嚢胞及び肺炎が 2 例に発現し、その他の事象の発現はいずれも 1 例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与中止に至った有害事象 <p>投与中止に至った有害事象は 10 例（8.9%）にみられた。内訳は、皮膚毒性、腭癌、血中リン減少、副鼻腔癌、痙攣、過敏症、血管浮腫、気管支痙攣、横紋筋融解症、蛋白尿、限局性浮腫、下痢及び倦怠感が各 1 例であった。</p>	

結 果	安全性	・死亡 コア期終了時解析のデータカットオフ日までに死亡が1例に認められ、死因はてんかん重積状態であった。エベロリムスとの関連は否定された。継続期終了時解析では、新たな死亡の報告はなかった。 (継続期終了時解析：2015年2月データカットオフ)
--------	-----	---

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

＜結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫＞

7) 海外第Ⅲ相臨床試験 [M2301 試験 (EXIST-1)、外国人のデータ] (参考)^{13, 14, 28)}
目的：結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 患者を対象に、SEGA に対するエベロリムスの奏効率をプラセボと比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	10カ国 (米国、オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、ロシア、イギリス)
対象	結節性硬化症に伴う SEGA と診断され、ランダム化前に以下の3つの条件のうち、1つ以上の画像所見が認められた患者 117 例 (エベロリムス群 78 例、プラセボ群 39 例) 1. SEGA 病変の連続的な増大 2. 新たな SEGA 病変の発現 3. 水頭症の新たな発現又は悪化
主な登録基準	・年齢を問わない男女 ・修正 Gomez 基準により、結節性硬化症の臨床上の確定診断をされた患者 臨床上の確定診断は、以下のいずれかによって定義した a. 主要特性が2つ認められる患者 b. 主要特性が1つ認められ、かつ副次的特性が2つ認められる患者 ・MRI において、最長径 1.0cm 以上の SEGA 病変が1つ以上存在する患者 ・ランダム化前4週間 (28日) 以内に実施した直近の脳 MRI を、ベースライン以前に実施した脳 MRI と比較し、以下のうち1つ以上が示される患者 a. SEGA 体積の 25% 以上の増加として定義される、連続的な増大 b. 最長径 1.0cm 以上の SEGA の新病変の発現 c. 脳室の形状変化の評価、ventricular cap の徴候 (脳室周囲浮腫)、及び脳脊髄液 (cerebrospinal fluid、CSF) 流動性定性的評価によって確認された、水頭症の新たな発現又は悪化
主な除外基準	・治験責任医師の判断で、SEGA に関連した手術を要する患者 ・mTOR 阻害剤の投与を受けたことがある患者
試験方法	エベロリムス (臨床試験錠 1mg [*]) 又はプラセボ 4.5mg/m ² /日を開始用量として1日1回食後すぐに投与した。エベロリムスの血中トラフ濃度が 5~15ng/mL の範囲になるよう用量調節した。 [*] ：臨床試験錠 1mg、アフィニートール分散錠及びアフィニートール錠の各製剤間で生物学的同等性は示されていない。
主要評価項目	SEGA に対する奏効率
副次評価項目	SEGA 進行までの期間、皮膚病変に対する奏効率 等
結 果	有効性 ・コア期終了時解析 (エベロリムス群：78 例、プラセボ群：39 例、2011 年 3 月データカットオフ) ・試験終了時解析 (投与例数 111 例、2014 年 10 月データカットオフ) ・主要評価項目 コア期終了時解析での SEGA に対する奏効率は、エベロリムス群で 34.6% (95% 信頼区間：24.2~46.2)、プラセボ群で 0% (95% 信頼区間：0.0~9.0) であり、エベロリムス群で有意に高かった (ランダム化時の酵素誘導性抗てんかん薬の使用の有無により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定 p < 0.0001)。試験終了時解析での SEGA 奏効率は 57.7 (95% 信頼区間：47.9~67.0) % であった。

結 果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> ・副次評価項目 ① SEGA 進行までの期間 コア期終了時解析で SEGA 進行が認められた患者は、プラセボ群 6 例 (15.4%) のみであった (層別片側ログランク検定 $p=0.0002$)。SEGA 進行までの期間は、両投与群とも中央値に到達せず、6ヵ月時点での推定無増悪生存率はエベロリムス群 100%、プラセボ群 85.7% であった。p 値は 0.025 以下であったが、閉手順に従い、正式な統計学的有意差を示すことはできなかった。試験終了時解析で SEGA 進行が認められた患者は 13 例 (11.7%) であり、SEGA 進行までの期間は中央値に達しなかった。エベロリムス投与開始から 24、36、48ヵ月時点での推定無増悪生存率はそれぞれ、92.0、88.8、88.8% であった。 ② 皮膚病変に対する奏効率 コア期終了時解析時で 110 例 (エベロリムス群 72 例、プラセボ群 38 例) が皮膚病変を有し、これらの患者での皮膚病変の奏効率はエベロリムス群で 72 例中 30 例 (41.7%)、プラセボ群で 38 例中 4 例 (10.5%) であった (Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定 $p=0.0004$)。p 値は 0.025 以下であったが、閉手順に従い、皮膚病変に対する奏効率について正式な統計学的有意差を示すことができなかった。試験終了時解析でベースライン時 [エベロリムス投与開始前 (プラセボ群の場合はエベロリムス投与への切替え時)] に皮膚病変を有した 105 例における皮膚病変に対する奏効率は 58.1 (95% 信頼区間: 48.1~67.7) % であった。
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・主な副作用 副作用は 99 例 (89.2%) にみられた。最も多く認められた副作用は口内炎 48 例 (43.2%) であり、次いで口腔内潰瘍形成 36 例 (32.4%)、肺炎 15 例 (13.5%)、血中コレステロール増加及び高コレステロール血症各 13 例 (11.7%)、発熱及び鼻咽頭炎各 12 例 (10.8%) 等であった。 ・重篤な有害事象 重篤な有害事象は 49 例 (44.1%) にみられた。最も多く認められた重篤な有害事象は肺炎 16 例 (14.4%) であり、次いで痙攣及び発熱各 5 例 (4.5%)、脱水及び胃腸炎各 4 例 (3.6%) であった。重篤な副作用は 21 例 (18.9%) で発現した。内訳は、肺炎が 11 例、ウイルス性胃腸炎が 3 例、発熱、脱水及びアデノウイルス感染が各 2 例であり、胃腸炎、気管支炎、蜂巣炎、中耳炎、ウイルス性気道感染、上気道感染が各 1 例だった。 ・投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象は 11 例 (9.9%) にみられた。内訳は、貧血、巣状分節性糸球体硬化症、副鼻腔炎、好中球減少症、気胸、攻撃性、神経系外科手術、肺炎、口内炎、無精子症、ウイルス感染、血中アルカリホスファターゼ増加及びアシネトバクター性菌血症が各 1 例であった。 ・死亡 試験終了時解析のデータカットオフ日までに 1 例が窒息により死亡した。エベロリムスとの関連は否定された。 (試験終了時解析: 2014 年 10 月データカットオフ)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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 1 日 1 回 10mg を経口投与する。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。」である。

<結節性硬化症に伴うてんかん部分発作>

8) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験 [M2304 試験 (EXIST-3)] (参考)^{15, 16, 29 30)}
 目的: 結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象に 2 つの血中トラフ濃度範囲でのエベロリムスによる部分発作の発現頻度の減少をプラセボと比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	25ヵ国 (アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、コロンビア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、韓国、ロシア、スペイン、台湾、タイ、トルコ、イギリス、米国)

対象	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治療したにもかかわらずコントロール不能（治療抵抗性）のてんかん部分発作が認められる結節性硬化症患者 366 例												
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 歳以上 65 歳以下の男性又は女性（ただし欧州では、欧州医薬品庁の要請により最低年齢を 1 歳とする） ・ 修正 Gomez 基準に基づいた結節性硬化症の臨床上の確定診断をされた患者。遺伝子検査結果が陽性であっても、修正 Gomez 基準に基づく結節性硬化症の確定診断がない場合は除外する ・ 国際抗てんかん連盟（ILAE）の分類（1989 年分類及び 2010 年分類）により局在関連性てんかんと診断された患者。本試験の部分発作は、結節性硬化症の病態生理に基づいて、以下のいずれかと定義した* <ul style="list-style-type: none"> a. 発作時脳波により部分発作であることが明確に示されている発作 b. 発作時脳波により一次性全般発作であることが示されていない運動徴候（非感覚）を伴う発作の疑い <p>*：結節性硬化症患者におけるてんかんの発生機序は皮質結節内又はその周囲の組織の機能異常であることが知られており、結節性硬化症患者のてんかん発作は（多）焦点性であることから複数の臨床発作型を呈すると考えられる。また、ILAE の 1981 年分類では正確に分類できない発作型も多い。このため、本試験では、結節性硬化症患者の病態に即し、発作時脳波検査により全般発作であることが示される場合を除いてすべて部分発作とし評価を行った。</p> <p>本試験では以下 [IA1, IA2a, IB (IB1, IB2, IB3), IC (IC1, IC2, IC3, IC4, IC5, IC6)] を部分発作とした。</p> <p>I 部分発作</p> <ul style="list-style-type: none"> A) 意識障害を伴わない (IA)：1. 運動又は自律神経要素が認められる (IA1)、2. 自覚的な感覚又は精神的現象のみが関係している（前兆の概念に相当）(IA2) の a. 発作時脳波で確認されている (IA2a) B) 意識障害を伴う (IB)：1. 定型欠神性の特徴 (IB1)、2. 非定型欠神性の特徴 (IB2)、3. 特定不能 (IB3) C) 両側性けいれん性発作への進展 (IC)：1. ミオクロニー性の特徴 (IC1)、2. 間代性の特徴 (IC2)、3. 強直性の特徴 (IC3)、4. 強直間代性の特徴 (IC4)、5. 脱力性の特徴 (IC5)、6. 特定不能 (IC6) <ul style="list-style-type: none"> ・ 以下を満たすコントロール不良の部分発作を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 定量可能な（群発又は数えきれないような発作がない）部分発作（上記の選択基準の定義）が 16 回以上報告され、かつスクリーニング来院からランダム化のための来院までに連続 21 日間の無発作期間がない b. 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逐次治療したにもかかわらず、部分発作をコントロールできなかった治療歴がある 												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 緊急の外科的介入を必要とする SEGA を有する結節性硬化症患者 ・ 點頭てんかんが未治療の 2 歳未満の患者 ・ 登録前に、てんかん重積状態が発現した患者 ・ 体重が 12kg 未満の患者 ・ 4 種類以上の抗てんかん薬投与を受けている患者、あるいは抗てんかん薬の用量を変更する患者 ・ mTOR 阻害剤の投与歴（登録前 24 ヶ月以内の全身投与、又は登録前 4 週間以内の局所投与）を有する患者 												
試験方法	<p>1～3 種類の抗てんかん薬併用下、エベロリムス（分散錠）又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コア期 <p>年齢及び CYP3A4/Pgp 誘導剤の併用に基づき、下表の用量にて投与を開始し、最初の 6 週間（漸増期）で血中トラフ濃度が低トラフ群は 3～7ng/mL、高トラフ群は 9～15ng/mL の範囲になるよう用量を漸増し、続く 12 週間（維持期*）はそれまでの用量を維持した。</p> <p>*：漸増期間で目標血中トラフ濃度に達しなかった場合は、維持期間中の漸増を許容した。</p> <p>開始用量</p> <table border="1" data-bbox="619 1895 1442 2069"> <thead> <tr> <th>年 齢</th> <th>CYP3A4/Pgp 誘導剤の投与がない場合</th> <th>CYP3A4/Pgp 誘導剤の投与がある場合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 歳未満の患者</td> <td>6.0mg/m²/ 日</td> <td>9.0mg/m²/ 日</td> </tr> <tr> <td>10 歳以上 18 歳未満の患者</td> <td>5.0mg/m²/ 日</td> <td>8.0mg/m²/ 日</td> </tr> <tr> <td>18 歳以上の患者</td> <td>3.0mg/m²/ 日</td> <td>5.0mg/m²/ 日</td> </tr> </tbody> </table>	年 齢	CYP3A4/Pgp 誘導剤の投与がない場合	CYP3A4/Pgp 誘導剤の投与がある場合	10 歳未満の患者	6.0mg/m ² / 日	9.0mg/m ² / 日	10 歳以上 18 歳未満の患者	5.0mg/m ² / 日	8.0mg/m ² / 日	18 歳以上の患者	3.0mg/m ² / 日	5.0mg/m ² / 日
年 齢	CYP3A4/Pgp 誘導剤の投与がない場合	CYP3A4/Pgp 誘導剤の投与がある場合											
10 歳未満の患者	6.0mg/m ² / 日	9.0mg/m ² / 日											
10 歳以上 18 歳未満の患者	5.0mg/m ² / 日	8.0mg/m ² / 日											
18 歳以上の患者	3.0mg/m ² / 日	5.0mg/m ² / 日											

試験方法	<p>・維持期 プラセボ群を含む全患者にエベロリムスを投与し、最初の8週間で血中トラフ濃度が6~10ng/mLの範囲となるよう用量調節し、その後は治験責任医師主導により3~15ng/mLの範囲で用量調節可とした。</p> <p>・Post-extension phase エベロリムスは目標血中トラフ濃度を5~15ng/mLとし、患者の状態に応じて治験責任医師の判断で用量調節した。</p>
主要評価項目	<p>部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した患者の割合 (50% Responder rate)*</p> <p>*：抗てんかん薬の有効性評価に関する規制要件が欧州と米国とで異なり、欧州では50% Responder rateを、米国では発作頻度減少率をそれぞれ独立した主要評価項目として設定した。日本では、事後的に50% Responder rateを主要評価項目として設定した。</p>
副次評価項目	<p>部分発作の発現頻度のベースラインからの減少率 (発作頻度減少率)、部分発作の発現頻度が100%減少した患者の割合 (無発作率)、無発作日数 等</p>
探索的評価項目	<p>結節性硬化症に伴う自閉症スペクトラム障害の評価 (日本人患者のみのサブスタディー) 等</p>
結果	<p>有効性</p> <p>・ コア期終了時解析 (エベロリムス低トラフ群：117例、エベロリムス高トラフ群：130例、プラセボ群：119例、2015年10月データカットオフ)</p> <p>・ 試験終了時解析 (エベロリムス群：361例、2017年10月データカットオフ)</p> <p>・ 主要評価項目</p> <p>① コア期終了時解析 コア期終了時解析の50% Responder rate (95%信頼区間) は、低トラフ群で28.2 (20.3~37.3) %、高トラフ群で40.0 (31.5~49.0) %、プラセボ群で15.1 (9.2~22.8) %であり、いずれのエベロリムス群もプラセボ群に比べ50% Responder rateが有意に高かった (低トラフ群 p=0.008、高トラフ群 p<0.001、無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定)。</p> <p>② 試験終了時解析 試験終了時解析の50% Responder rate* (95%信頼区間) は、18週時点で31.0 (26.2~36.1) %、54週時点で46.2 (40.4~52.0) %、102週時点で59.7 (52.4~66.7) %であった。 *：ベースライン [エベロリムス投与開始前 (プラセボ群の場合はエベロリムス投与への切り替え時)] から50%以上減少した患者の割合。</p> <p>・ 副次評価項目</p> <p>① 発作頻度減少率 コア期終了時解析の発作頻度減少率の中央値 (95%信頼区間) は、低トラフ群で29.3 (18.8~41.9) %、高トラフ群で39.6 (35.0~48.7) %、プラセボ群で14.9 (0.1~21.7) %であり、いずれのエベロリムス群もプラセボ群に比べ発作頻度減少率が有意に高かった (低トラフ群 p=0.003、高トラフ群 p<0.001、順位共分散分析)。 試験終了時解析の発作頻度減少率の中央値 (95%信頼区間) は、18週時点 (7~18週、352例) で31.65 (28.51~36.09) %、54週時点 (43~54週、299例) で46.05 (39.93~53.61) %、102週時点 (91~102週、191例) で59.69 (52.13~70.94) %であった。</p> <p>② 無発作率 コア期終了時解析の無発作率 (95%信頼区間) は、低トラフ群で5.1 (1.9~10.8) %、高トラフ群で3.8 (1.3~8.7) %、プラセボ群で0.8 (0.0~4.6) %であった。 試験終了時解析の12ヶ月時点 (284例)、18ヶ月時点 (221例)、24ヶ月時点 (145例)、30ヶ月時点 (65例) で過去6ヶ月間無発作であった患者の割合 (95%信頼区間) は、それぞれ5.63 (3.3~9.0) %、9.95 (6.3~14.7) %、8.97 (4.9~14.8) %、15.38 (7.6~26.5) %であった。また、12ヶ月時点、18ヶ月時点、24ヶ月時点、30ヶ月時点で過去12ヶ月間無発作であった患者の割合は、それぞれ0.70 (0.1~2.5) %、4.98 (2.5~8.7) %、8.28 (4.3~14.0) %、10.77 (4.4~20.9) %であった。</p> <p>③ 無発作日数 コア期終了時解析の28日あたりの無発作日数 (中央値) は、ベースラインで低トラフ群8.07日、高トラフ群7.22日、プラセボ群6.50日であり、無発作日数のベースラインからの変化量 (中央値) は、それぞれ2.00日、4.01日、0.47日であった。 また、継続期終了時解析 (2016年9月データカットオフ) で無発作日数のベースラインからの変化量 (中央値) は、18週時点 (7~18週、352例) で2.46日、54週時点 (43~54週、298例) で4.32日、102週時点 (91~102週、163例) で6.15日と増加した。</p>

	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コア期終了時解析 (2015年10月データカットオフ) ・ 試験終了時解析 (2017年10月データカットオフ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 探索的評価項目 <p>自閉症スペクトラム障害の評価</p> <p>登録された日本人患者 35 例中 29 例 (低トラフ群 9 例、高トラフ群 10 例、プラセボ群 10 例) で広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale、PARS) による評価を行った。自閉症を合併していると考えられる患者は 21 例 (低トラフ群で 7 例、高トラフ群で 6 例、プラセボ群で 8 例) であった。コア期終了時解析では、臨床的に意義があると考えられる 5 ポイント以上の改善を認めた患者は、低トラフ群で 2 例、高トラフ群で 2 例、プラセボ群で 1 例にみられた。</p> <p>試験終了時解析では、コア期終了時 (18 週時点) に臨床的に意義があると考えられる PARS スコアの 5 ポイント以上の改善を認めたエベロリムス群の 4 例の患者のうち、42 週時点で評価を行った 3 例すべてで 5 ポイント以上の改善を維持していた。また、投与終了時点では 4 例中 1 例は適切に評価が実施できず、1 例はスコアが増加 (悪化) し、2 例は 5 ポイント以上の改善を維持していた。スコアが増加 (悪化) した 1 例は、進学による環境の変化が一因と考えられた。なお、プラセボ群からエベロリムス群に移行した 10 例で 5 ポイント以上改善を認めた患者はいなかった。</p>
<p>結 果</p> <p>安全性</p>		<ul style="list-style-type: none"> ・ 主な副作用 <p>コア期終了時解析</p> <p>エベロリムス投与群の低トラフ群 117 例中 78 例 (66.7%)、高トラフ群 130 例中 102 例 (78.5%) 及びプラセボ群 119 例中 40 例 (33.6%) に副作用がみられた。各エベロリムス群で特に多く認められた副作用は、低トラフ群で口内炎及び口腔内潰瘍形成各 28 例 (23.9%)、アフタ性潰瘍及び高トリグリセリド血症各 5 例 (4.3%)、高トラフ群で口内炎 40 例 (30.8%)、口腔内潰瘍形成 25 例 (19.2%)、アフタ性潰瘍 17 例 (13.1%) であった。プラセボ群と比べて発現率が 10% 以上高かった副作用は、低トラフ群で口内炎及び口腔内潰瘍形成であり、高トラフ群で口内炎、口腔内潰瘍形成及びアフタ性潰瘍であった。</p> <p>試験終了時解析</p> <p>エベロリムス投与 361 例中、副作用は 314 例 (87.0%) にみられた。主な副作用は、口内炎 124 例 (34.3%)、口腔内潰瘍 100 例 (27.7%)、下痢及び発熱各 40 例 (11.1%) 等であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な有害事象 <p>コア期終了時解析</p> <p>重篤な有害事象は低トラフ群で 117 例中 16 例 (13.7%)、高トラフ群で 130 例中 18 例 (13.8%)、プラセボ群で 119 例中 3 例 (2.5%) にみられた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、低トラフ群でてんかん重積状態、痙攣発作、口腔内潰瘍形成、咽頭炎及び尿路感染が各 2 例 (1.7%)、高トラフ群で肺炎が 4 例 (3.1%)、てんかん重積状態及び頭痛が各 2 例 (1.5%) であった。プラセボ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。このうち副作用は、低トラフ群のてんかん重積状態、口腔内潰瘍形成及び咽頭炎各 2 例 (1.7%)、痙攣発作及び尿路感染各 1 例 (0.9%)、高トラフ群の肺炎 3 例 (2.3%)、てんかん重積状態及び頭痛各 1 例 (0.8%) であった。</p> <p>試験終了時解析</p> <p>エベロリムス投与 361 例中 137 例 (38.0%) に重篤な有害事象がみられた。1% 以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎が 38 例 (10.5%)、痙攣発作が 18 例 (5.0%)、てんかん重積状態が 15 例 (4.2%)、胃腸炎が 14 例 (3.9%)、発熱が 11 例 (3.0%)、気管支炎及びインフルエンザが各 6 例 (1.7%)、下痢及び扁桃炎が各 5 例 (1.4%)、口腔内潰瘍形成、咽頭炎、腎盂腎炎、口内炎及び嘔吐が各 4 例 (1.1%) であった。このうち副作用は、77 例 (21.3%) に発現し、最も多く認められた重篤な副作用は肺炎 23 例 (6.4%) であり、次いで発熱 9 例 (2.5%)、胃腸炎及びてんかん重積状態各 6 例 (1.7%)、痙攣発作 4 例 (1.1%) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与中止に至った有害事象 <p>コア期終了時解析</p> <p>投与中止に至った有害事象は低トラフ群で 117 例中 6 例 (5.1%)、高トラフ群で 130 例中 4 例 (3.1%)、プラセボ群で 119 例中 2 例 (1.7%) であった。その内訳は、低トラフ群で口内炎 2 例 (1.7%)、発熱、免疫不全症、不安及び下痢各 1 例 (0.9%)、高トラフ群で肺炎、口内炎、好中球減少症及び口腔内潰瘍形成各 1 例 (0.8%)、プラセボ群でウイルス性気道感染及び体重減少各 1 例 (0.8%) であった。</p>

結果	安全性	<p>試験終了時解析 投与中止に至った有害事象はエベロリムス投与 361 例中 50 例 (13.9%) にみられ、1% 以上に認められた投与中止に至った有害事象は、肺炎 6 例 (1.7%)、口内炎 5 例 (1.4%) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢別の有害事象 <p>コア期終了時及び継続期終了時解析において、6 歳未満の患者では 6 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上の患者よりも肺炎、気管支炎の発現率が高かった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 <p>①コア期終了時解析のデータカットオフ日までに高トラフ群の 1 例が継続期中である投与開始約 9.2 ヶ月後に原疾患であるてんかんにより死亡した (エベロリムスとの関連は否定された)。</p> <p>②コア期終了時解析のデータカットオフ日以降、継続期終了時解析のデータカットオフ日までに低トラフ群の 1 例が肺炎の副作用により死亡した。</p> <p>③継続期終了時解析のデータカットオフ日以降、試験終了時解析のデータカットオフ日までに、新たに 2 例がてんかんにおける原因不明の突然死及び敗血症性ショックにより死亡した。このうち副作用は、敗血症性ショックであった。(コア期終了時解析：2015 年 10 月データカットオフ、継続期終了時解析：2016 年 9 月データカットオフ、試験終了時解析：2017 年 10 月データカットオフ)</p>
----	-----	---

3) 安全性試験

1) 日本人進行性胃癌 (未承認) 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (1201 試験) ³¹⁾

試験デザイン	多施設共同、single-arm、非盲検試験
実施国	日本
対象	進行性胃癌患者 53 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的に胃の腺癌であることが確認された進行性病変を有する患者、もしくは胃領域に 50% 以上広がった胃-食道接合部位の腺癌であることが組織学的に示されている進行性病変を有する患者 ・進行性胃癌に対して前治療として 3 レジメン未満の全身的な化学療法で治療した患者 ・Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 0 もしくは 1 の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ステロイドや他の免疫抑制薬による長期治療施行患者 ・侵襲的な治療を必要とする癌性腹水を有する患者 (たとえば、腹水ドレナージ)
試験方法	エベロリムス 10mg/ 日を 1 日 1 回投与した。病勢進行、許容できない毒性の発現、死亡又は試験を中止するまで服薬を継続した。
主要評価項目	疾患コントロール率 (DCR)
副次評価項目	奏効率、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、安全性
結果	<p>安全性</p> <p>投与期間の中央値 (範囲)：57.0 (11~196) 日 年齢中央値 (範囲)：63.0 (30~77) 歳</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主な副作用 <p>副作用は 52 例 (98.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎 38 例 (71.7%)、食欲不振 25 例 (47.2%)、発疹 23 例 (43.4%)、疲労 22 例 (41.5%)、悪心 13 例 (24.5%)、そう痒症 10 例 (18.9%)、味覚異常 9 例 (17.0%)、血小板減少症、下痢及び肺臓炎各 8 例 (15.1%)、発熱 6 例 (11.3%) 等であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象 <p>重篤な有害事象は 53 例中 15 例 (28.3%) にみられ、2 例以上に認められた事象はイレウス、疲労、食欲不振及び嚥下性肺炎各 2 例 (3.8%) であった。エベロリムスとの因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、発熱、食欲不振、疲労、発疹、肺炎、腫瘍出血、AST 増加、ALT 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び脳梗塞各 1 例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与中止に至った有害事象 <p>投与中止に至った有害事象は 53 例中 8 例 (15.1%) にみられ、2 例以上に認められた事象は肺臓炎 2 例 (3.8%) であった。</p>

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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 1 日 1 回 10mg を経口投与する。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。」である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者及び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特定使用成績調査(小児を対象とした調査):実施中

承認条件として実施した試験の概要は、「V-3.(6)2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査:終了

目的	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の長期使用例における製造販売後の使用実態下での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の確認、並びに問題点等を迅速に把握する。
調査方法	全例調査
対象患者	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者
実施期間	平成22年3月8日～平成30年1月17日
観察期間	12ヵ月
収集症例数(目標症例数)	1,731例(1,400例)
主な調査結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例1,694例中、1,469例に副作用を認め、副作用発現割合は86.72%であった。主な副作用(発現割合5%以上)は、口内炎764例(45.10%)、間質性肺疾患453例(26.74%)、血小板数減少350例(20.66%)、貧血177例(10.45%)、高血糖144例(8.50%)、発疹130例(7.67%)、白血球数減少120例(7.08%)、血中クレアチニン増加95例(5.61%)及び腎機能障害85例(5.02%)であった。副作用の転帰の多くは回復又は軽快であった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性解析対象症例1,219例のうち、抗腫瘍効果は、CR、PR及びSDが、各々0.08%、6.73%及び68.74%であり、有効割合(CR+PR+SD)は75.55%(921/1,219例)であった。無増悪生存期間(PFS)の中央値は196日(95%信頼区間:181~216日)であった。全生存期間(OS)の365日累積生存率は82.42%であった。</p>

膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした特定使用成績調査:終了

目的	膵神経内分泌腫瘍の効能・効果における使用実態下での長期使用時の本剤の安全性及び有効性の確認、並びに問題点等を迅速に把握する。
調査方法	全例調査
対象患者	膵神経内分泌腫瘍の患者
実施期間	平成23年12月22日～平成30年1月18日
観察期間	2年間
収集症例数(目標症例数)	339例(130例)
主な調査結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例306例中、266例に副作用を認め、副作用発現割合は86.93%であった。主な副作用(発現割合5%以上)は、口内炎145例(47.39%)、間質性肺疾患58例(18.95%)、血小板数減少45例(14.71%)、発疹39例(12.75%)、高血糖32例(10.46%)、貧血27例(8.82%)、下痢20例(6.54%)、好中球数減少19例(6.21%)及び倦怠感16例(5.23%)であった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性解析対象症例248例のうち、RECISTに基づく抗腫瘍効果はCRが4例(1.61%)、PRが36例(14.52%)、SDが176例(70.97%)及びPDが32例(12.90%)であった。有効割合(CR+PR+SD)は87.10%(216/248例)であった。奏効割合(CR+PR)は16.13%(40/248例)であった。無増悪生存期間(PFS)の中央値は19.55ヵ月であった。</p>

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤
sirolimus (シロリムス)、temsirolimus (テムシロリムス)

VI-2. 薬理作用

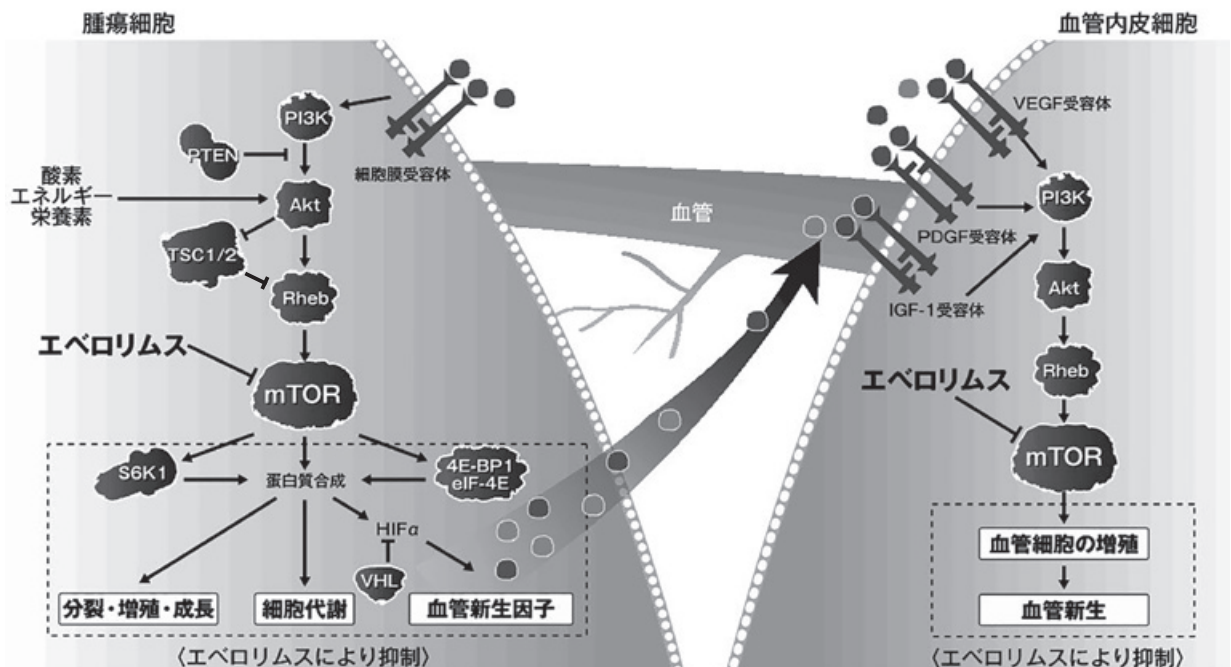
(1) 作用部位・作用機序

エベロリムスはシロリムスの新規誘導体であり、セリン・スレオニンキナーゼの一種である mTOR を選択的に阻害する。mTOR は、栄養素のセンサー及び細胞代謝のモニターとして機能し、蛋白質の合成を調節することによって、細胞の成長、増殖及び生存の調節に中心的な役割を果たしている。mTOR は、Akt 及び TSC1/2 を介し、主に PI3 キナーゼ経路により活性化され、PI3K/Akt/mTOR シグナル伝達経路を構成する。PI3K/Akt/mTOR シグナル伝達経路を構成する種々の分子の機能異常は、多数のヒト癌の病態生理と関連付けられており、種々の非臨床モデルにおいても mTOR シグナル伝達経路の腫瘍発生における重要性が示されている。

エベロリムスは細胞内で FKBP12 と複合体を形成し、この複合体が mTOR の機能を選択的に阻害する。それにより、腫瘍細胞のシグナル伝達を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する直接的な作用機序及び腫瘍細胞からの VEGF の産生と VEGF による血管内皮細胞の増殖を抑制し、血管新生を抑制する間接的な作用機序により抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

結節性硬化症は、TSC1/2 の機能不全による mTOR の活性上昇が細胞の成長や増殖を亢進させ、様々な病態過程に関与する可能性が考えられている。エベロリムスは、結節性硬化症にみられる mTOR の恒常的な活性化を阻害することにより、下流に位置する S6K1 及び 4E-BP1 のリン酸化が抑制され、細胞の成長、増殖、生存に関わる蛋白質の翻訳が抑制されることから結節性硬化症に対し改善効果を発揮すると考えられている。

エベロリムスによる腫瘍細胞成長抑制と血管新生阻害



mTOR : mammalian target of rapamycin
PI3K : phosphatidylinositol 3 kinase
PTEN : phosphatase and tensin homologue
Akt : v-akt murine thymoma viral oncogene homolog
TSC 1/2 : tuberous sclerosis complex 1/2
Rheb : Ras homologue enriched in brain
S6K1 : S6 kinase 1
4E-BP1 : 4E-binding protein 1

eIF-4E : eukaryotic initiation factor 4E
HIF α : hypoxia-inducible factor α
VHL : vonHippel-Lindau 蛋白
VEGF : vascular endothelial growth factor
PDGF : platelet-derived growth factor
IGF-1 : insulin-like growth factor-1

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. FKBP12 に対する結合 (IC_{50} 値) (*in vitro*)³²⁾

エベロリムスは FKBP12 と複合体を形成することで mTOR 阻害作用を発揮すると考えられている。FKBP12 とタクロリムスの結合に対する 50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) を検討したところ、エベロリムスの IC_{50} 値はシロリムスと同程度であった。

FKBP12 に対する結合 (IC_{50} 値)

薬 剤	IC_{50} 値 [実験回数]
シロリムス	3.3 ± 1.2 [3]
エベロリムス	5.3 ± 1.2 [3]

平均値 ± 標準偏差

〔試験方法〕

FKBP12 の結合性は、マイクロタイタープレートを用いた競合的結合アッセイ法を用いて測定した。エベロリムス又はシロリムスの存在下で、ビオチン化組み換えヒト FKBP12 を固相化したタクロリムスに結合させ、基質である p-ニトロフェニルリン酸塩とインキュベーション後 405nm の吸光度を測定した。タクロリムスに対するビオチン化 FKBP12 の結合を 50% 減少させる濃度を、 IC_{50} とした。

2. FKBP12 との複合体の mTOR に対する結合 (*in vitro*)³³⁾

エベロリムスと FKBP12 の複合体の mTOR に対する結合能を検討したところ、エベロリムスの 50% 有効濃度 (EC_{50} 値) は、シロリムスと同程度であり、テムシロリムスよりも低濃度であった。

FKBP12 との複合体の mTOR に対する結合 (EC_{50} 値)

薬 剤	EC_{50} 値 [実験回数]
シロリムス	5 ± 1 [3]
テムシロリムス	56 ± 12 [3]
エベロリムス	6 ± 2 [3]

平均値 ± 標準誤差

〔試験方法〕

エベロリムスと FKBP12 の複合体の mTOR に対する結合は、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移法により測定した。各薬物を GFP (green fluorescent protein)-FKBP12 (GFP と FKBP12 の融合蛋白質)、 Tb^{3+} (terbium) 標識抗 GST (glutathione S-transferase) 抗体及び GST-mTOR (GST と mTOR の融合蛋白質) と 60 分間インキュベートした。本薬と複合体を形成した GFP-FKBP12 が mTOR に結合し、さらに Tb^{3+} 標識抗 GST 抗体が GST タグに接近するとエネルギー転移が生じ、アクセプターである GFP の蛍光 (520nm) が増加してドナーである Tb^{3+} の蛍光 (495nm) が減少する。インキュベート後の反応液の蛍光を測定し、アクセプターとドナーの蛍光シグナルの比 (520nm/495nm) から、それぞれの薬物の EC_{50} 値を算出した。

3. 各種プロテインキナーゼに対する阻害作用 (*in vitro*)³⁴⁾

mTOR 以外の 10 種のプロテインキナーゼ (HER-1、HER-2、KDR、IGF1-R、c-met、c-abl、c-Src、c-Kit、FGFR-1 及び CDK1/Cyclin B) に対し、エベロリムス (濃度: 10 μ M) はほとんど阻害作用を示さなかった。

各種プロテインキナーゼに対する阻害作用

酵 素	エベロリムス 10 μ M の阻害率 (%)
HER-1	5 \pm 4
HER-2	19 \pm 6
KDR	13 \pm 7
IGF1-R	0
c-met	0
c-abl	14 \pm 6
c-Src	0
c-Kit	32 \pm 5
FGFR-1	8 \pm 4
CDK1/Cyclin B	0

5 回の実験結果の平均値 \pm 標準誤差

〔試験方法〕

各プロテインキナーゼを精製後、10 μ M エベロリムス存在下におけるこれらプロテインキナーゼの γ -[³³P]-ATP の取り込み量の変化を測定した。

4. 腫瘍増殖抑制作用

(1) 腎細胞癌細胞株 (Caki-1 など) に対する腫瘍増殖抑制作用 (IC₅₀ 値) (*in vitro*)³⁵⁾

各ヒト腎細胞癌細胞株について、エベロリムスの腫瘍増殖抑制作用を評価したところ、Caki-1 細胞株以外の 7 細胞株に対するエベロリムスの IC₅₀ 値は 0.2~2.8nM で、腫瘍増殖抑制作用を示した。

ヒト腎細胞癌の増殖に対するエベロリムスの IC₅₀ 値

細胞株	IC ₅₀ 値 (nM) [実験回数]
786-O	0.4 [2]
SKRC01	0.5 [3]
SKRC52	0.4 [3]
A498	2.8 [4]
769-P	0.2 [4]
G402	0.3 [3]
RCC4	1.4 [3]
Caki-1	> 2,500 [3]

平均値

〔試験方法〕

エベロリムスの存在下、細胞を 3~4 日間培養した後、メチレンブルー染色を行い、細胞に 0.3% 塩酸を作用させ、吸光度を測定することによって、結合色素量 (生存細胞数に比例) を測定した。

(2) 腎細胞癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (IC₅₀ 値) (*in vitro*)³⁶⁾

各ヒト腎細胞癌細胞株において、エベロリムスの腫瘍増殖抑制作用を検討したところ、RXF1393を除く腎細胞癌の細胞株が IC₅₀ 値 0.1 μM 以下を示した。

ヒト腎細胞癌の増殖に対するエベロリムスの IC₅₀ 値

細胞株	IC ₅₀ 値 (μM)
RXF1220	0.005
RXF1393	10
RXF393	0.021
RXF423	0.006
RXF486	0.003
RXF631	0.002

平均値

〔試験方法〕

細胞株にエベロリムスを添加し、6~21日間培養した後、測定24時間前にコロニーを固定し、コロニー形成数を測定した。IC₅₀ 値が 0.1 μM 以下の場合をエベロリムスに感受性ありとした。

(3) 膵神経内分泌腫瘍細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (EC₅₀ 値) (*in vitro*)³⁷⁾

ヒトの膵神経内分泌腫瘍細胞である BON 細胞株において、エベロリムスの腫瘍増殖抑制作用を検討したところ、EC₅₀ (50% of maximum inhibition) は < 1nM であった。

〔試験方法〕

細胞株にエベロリムスを添加して72時間培養し、生細胞を測定した。

(4) 気管支・肺神経内分泌腫瘍に対する腫瘍増殖抑制作用 (*in vitro*)

①気管支カルチノイド細胞

- 1) 非定型カルチノイド NCI-H720 細胞に対するエベロリムスの増殖抑制作用を検討したところ、エベロリムスは対照群と比較して細胞数を 56.7% 減少させた。³⁸⁾

〔試験方法〕

細胞株にエベロリムス 100nM を添加して72時間培養し、生細胞を測定した。

- 2) 患者由来の初代培養カルチノイド細胞の増殖に対するエベロリムスの作用を検討したところ、エベロリムス 10nM において細胞数を 7.7% 減少、100nM において細胞数を 10.7% 減少させた。また細胞増殖因子である IGF-1 は、カルチノイド細胞を増加させたが、この増加は 10nM 以上のエベロリムスで完全に抑制された。³⁹⁾

〔試験方法〕

細胞株にエベロリムス 1nM ~ 1 μM を添加して48時間培養し、生細胞を測定した。また、細胞株に IGF-1 50nM を添加して24時間作用させた後、エベロリムス 1nM ~ 1 μM を添加して48時間培養し、生細胞を測定した。

- 3) ヒト定型気管支カルチノイド由来の NCI-H727 細胞において、エベロリムスの腫瘍増殖抑制作用を検討したところ EC₅₀ は > 8 μM であった。⁴⁰⁾

〔試験方法〕

細胞株にエベロリムス 2.5~8 μM を添加して72時間培養し、生細胞を測定した。

- ②肺大細胞神経内分泌癌に対する作用を、ヒト肺大細胞神経内分泌癌由来 SHP-77 細胞を用いて検討したところ、エベロリムスは細胞増殖を 51.6% 抑制した。³⁸⁾

〔試験方法〕

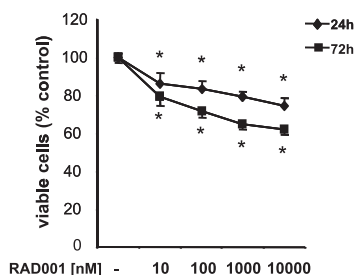
細胞株にエベロリムス 100nM を添加して 72 時間培養し、生細胞を測定した。

- (5) 消化管神経内分泌腫瘍に対する腫瘍増殖抑制作用 (*in vitro*)
 小腸神経内分泌腫瘍に対する腫瘍増殖抑制作用を、各種細胞を用いて検討した。

①ヒト回腸カルチノイド由来 GOT1 細胞⁴¹⁾

GOT1 細胞に対して、エベロリムスは 10nM から 10 μ M まで濃度に比例した増殖抑制作用を示し、その効果は 24 時間より 72 時間培養で強かった。

GOT1 細胞に対するエベロリムスの増殖抑制作用



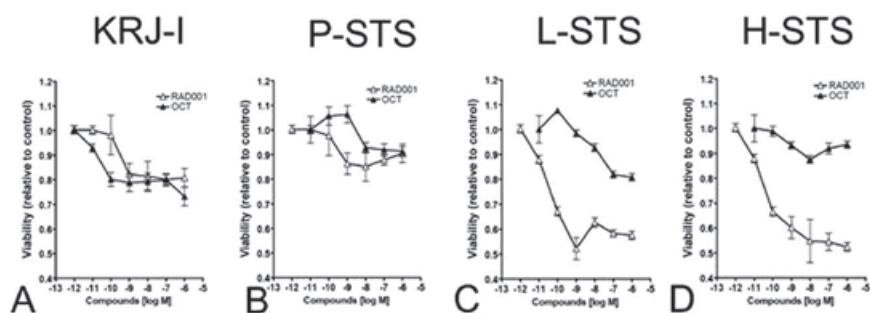
〔試験方法〕

GOT1 細胞にエベロリムス 10nM ~10 μ M を添加して 24 時間及び 72 時間培養し、MTS 法を用いた細胞増殖アッセイにより生細胞数を測定した。

②KRJ-1 細胞、P-STC 細胞、L-STC 細胞、H-STC 細胞⁴²⁾

KRJ-1 及び P-STC 細胞における IC₅₀ は < 0.3nM、P-STC のリンパ節転移型細胞である L-STC 及び肝転移型細胞である H-STC 細胞に対する IC₅₀ は約 20pM であった。

各種小腸神経内分泌細胞に対するエベロリムス及びオクトレオチドの増殖抑制作用



KRJ-1 (A) 及び P-STC 細胞 (B)、並びに P-STC 細胞のリンパ節及び肝転移細胞である L-STC (C) 及び H-STC 細胞 (D) に 10⁻⁶ ~ 10⁻¹²M のエベロリムス又はオクトレオチドを 72h 作用させ、生細胞数を MTT アッセイで測定した。値は平均値 ± 標準誤差 (n=12)、RAD001 : エベロリムス、OCT : オクトレオチド

〔試験方法〕

KRJ-1 細胞、P-STC 細胞、L-STC 細胞、H-STC 細胞にエベロリムス 10pM ~10 μ M 又はオクトレオチドを 72 時間作用させ、生細胞数を MTT アッセイにより測定した。

- (6) 下垂体神経内分泌腫瘍に対する腫瘍増殖抑制作用 (*in vitro*)
 下垂体神経内分泌腫瘍に対する増殖抑制作用を、ラットの GH3 細胞、MtT/S 細胞及びヒトの初代培養下垂体腫瘍細胞を用いて検討した。エベロリムスは 0.5~20nM で GH3 細胞及び MtT/S 細胞、0.5~100nM でヒトの初代培養下垂体腫瘍細胞の生存細胞数を減少させ、1 及び 20nM で GH3 細胞の増殖を抑制した。⁴³⁾

〔試験方法〕

ラットの GH3 細胞、MtT/S 細胞にエベロリムス 0.5、10 及び 20nM を添加して 24 時間及び 48 時間作用させた。また、ヒトの初代培養下垂体腫瘍細胞にエベロリムス 0.5、10、20 及び 100nM を添加して 48 時間作用させた。XTT 試薬を用いて生細胞を測定した。

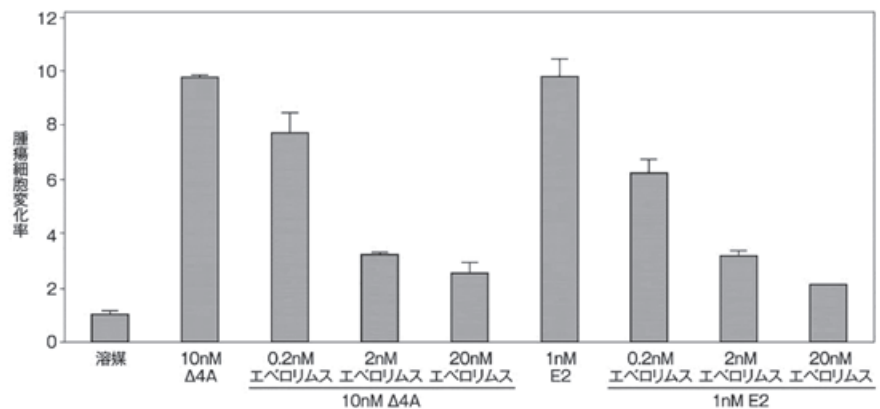
- (7) 甲状腺神経内分泌腫瘍に対する腫瘍増殖抑制作用 (*in vitro*)
 甲状腺神経内分泌腫瘍に対する増殖抑制作用を、ヒト甲状腺髄様癌 (MTC) 培養細胞株である TT 細胞及び患者組織から得られた初代培養 MTC 細胞を用いて検討した。エベロリムスは、1~50nM の濃度で TT 細胞及び初代培養 MTC 細胞の生存を濃度依存的に抑制し、20 及び 50nM の濃度で TT 細胞の増殖を抑制した。⁴⁴⁾

〔試験方法〕

TT 細胞にエベロリムス 1、10、20 及び 50nM を添加して 24、48 及び 72 時間培養、一方、MTC 細胞にエベロリムス 1、10、20 及び 50nM を添加して 48 及び 72 時間培養した。XTT 試薬により生細胞を測定した。

- (8) エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (*in vitro*)⁴⁵⁾
 アロマターゼを発現させたエストロゲン受容体陽性乳癌細胞である MCF-7/Aro において、エストラジオール (E2) 及びアンドロステンジオン (Δ 4A) によって誘導される細胞増殖作用に対するエベロリムスの増殖抑制作用について検討したところ、エベロリムスは濃度依存的に E2 及び Δ 4A による増殖を抑制した。

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 (MCF-7/Aro) に対するエベロリムスの腫瘍増殖抑制作用



平均値±標準偏差

〔試験方法〕

E2 枯渇条件下、MCF-7/Aro 細胞を溶媒又は、10nM の Δ 4A 及び 1nM の E2 を単独で、又は、エベロリムス 0.2、2、20nM 存在下で 6 日間培養した。細胞数は細胞計測器で測定した。

5. 腎細胞癌モデルに対する効果

(1) ヒト腎細胞癌異種移植モデルに対する効果 (マウス)⁴⁶⁾

6種類のヒト腎細胞癌について、ヌードマウスに皮下移植し確立した腎細胞癌モデルに対し、エベロリムス 10mg/kg/日を反復経口投与したところ、エベロリムス群の最終腫瘍体積変化量/コントロール群の最終腫瘍体積変化量 (T/C 値) は 0.01~0.58 の範囲にあり、腫瘍増殖抑制作用が認められた。また、RXF393 異種移植モデルにおいて、コントロール群では腫瘍体積の増加及び体重の低下がみられたのに対し、エベロリムス群では腫瘍体積及び体重に変化はみられなかった。

(各群 n = 6)

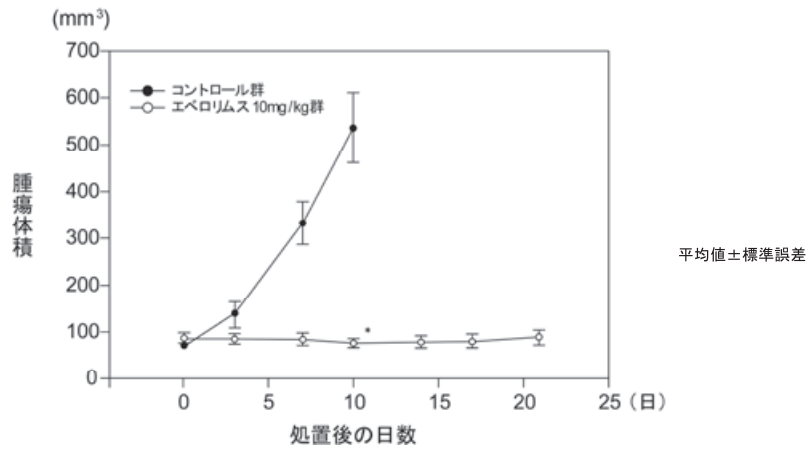
腫瘍	処置群	最終腫瘍体積変化量	T/C 値
RXF1220	エベロリムス群	156	0.58
	コントロール群	268	
RXF1393	エベロリムス群	66	0.42
	コントロール群	157	
RXF393	エベロリムス群	2	0.01
	コントロール群	461	
RXF423	エベロリムス群	82	0.25
	コントロール群	329	
RXF486	エベロリムス群	33	0.04
	コントロール群	938	
RXF631	エベロリムス群	704	0.36
	コントロール群	1942	

最終腫瘍体積変化量：平均値

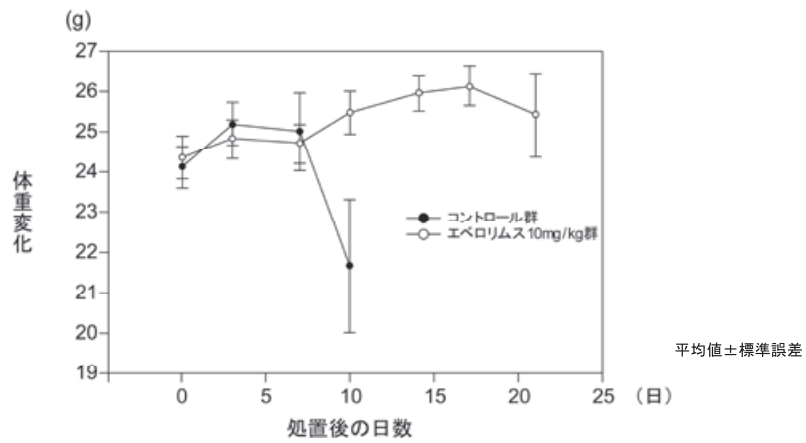
T/C 値：エベロリムス群の最終腫瘍体積変化量/コントロール群の最終腫瘍体積変化量

ヒト腎細胞癌異種移植モデル (RXF393) に対する抗腫瘍作用 (マウス)

腫瘍体積の経時的変化



体重変化の経時的変化

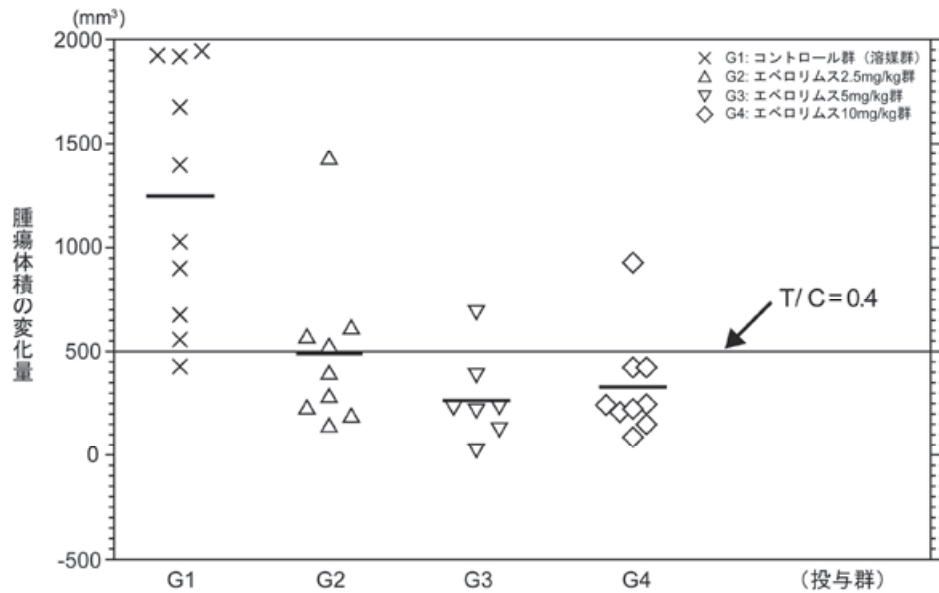


〔試験方法〕

6 種のヒト腎細胞癌 (RXF1220、RXF1393、RXF393、RXF423、RXF486 及び RXF631) をヌードマウスに皮下移植し、腎細胞癌モデル (RXF1220、RXF1393、RXF393、RXF423、RXF486 及び RXF631) を確立した。腫瘍体積が約 75mm³ に達した時点で、エベロリムス 10mg/kg/ 日の反復経口投与を行い、10、14 もしくは 21 日間経口投与し、腫瘍体積の変化量及び治療係数として T/C 値を検討した。

(2) エベロリムス非感受性ヒト腎細胞癌 Caki-1 モデルに対する効果 (マウス)⁴⁷⁾
in vitro 試験ではエベロリムス非感受性であった、ヒト腎細胞癌由来の Caki-1 細胞株をヌードマウスに異種移植した腎細胞癌モデルに対し、エベロリムスの有効性を検討した。その結果、エベロリムス 5 及び 10mg/kg/日群では、多くが薬物の治療効果水準である T/C 値 0.4 (Delta TV として 498mm³) 未満の値を占めた。

エベロリムス投与による腫瘍増殖抑制作用



エベロリムス又はコントロール群の腫瘍体積変化量の個別値を示した。各群の平均値はバー (横棒) で示した。矢印は、溶媒群の最終腫瘍体積変化量 (平均値) 1245mm³ を基準としたときの T/C=0.4 (Delta TV として 498mm³) の水準。

〔試験方法〕

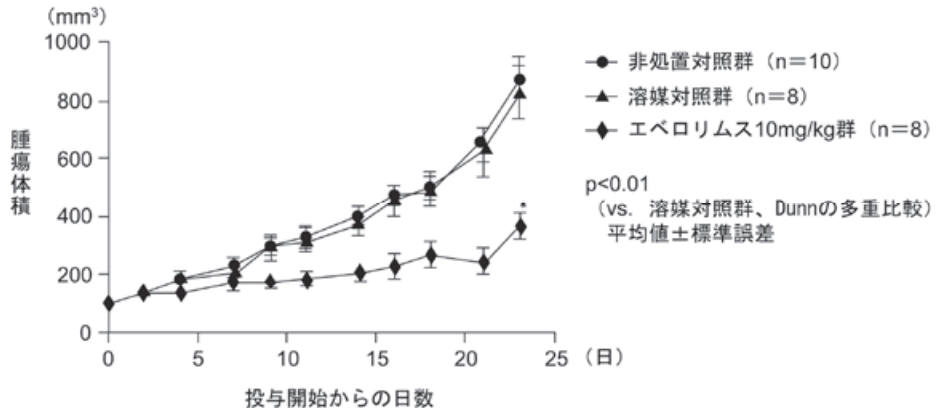
ヒト腎細胞癌 Caki-1 細胞を移植したヌードマウス (Harlan *nu/nu*) にエベロリムス (2.5、5、10mg/kg/日) を 1 日 1 回反復経口投与し、腫瘍体積を測定した。

6. 神経内分泌腫瘍モデルに対する効果

(1) ヒト膵神経内分泌腫瘍 BON 異種移植モデルに対する効果 (マウス)⁴⁸⁾

ヒト膵神経内分泌腫瘍細胞である BON 細胞株をヌードマウスに皮下移植した膵神経内分泌腫瘍モデルに対し、エベロリムス 10mg/kg を 5 日間連続投与・2 日間休薬というサイクルで経口投与したところ、エベロリムス群の腫瘍体積は溶媒対照群と比較して有意に低値を示し、腫瘍増殖抑制作用が認められた。

BON ヒト膵神経内分泌細胞異種移植系動物モデルに対する作用



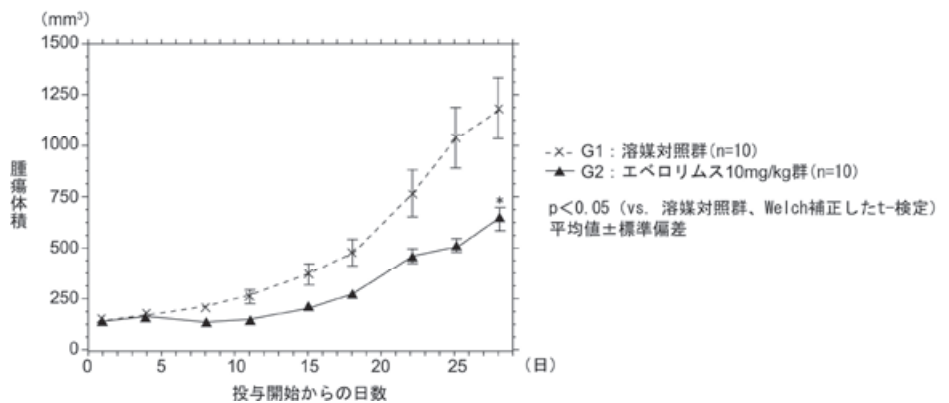
〔試験方法〕

ヒト膵神経内分泌腫瘍 BON 細胞をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍体積が約 120mm³ に達した時点から、エベロリムス 10mg/kg (5 日間連続経口投与・2 日間休薬) の反復投与を行い、投薬開始 24 日目の腫瘍体積を、溶媒コントロール群とエベロリムス投与群とで比較した。

(2) ヒト気管支カルチノイド異種移植モデルに対する効果 (マウス)⁴⁹⁾

ヒト気管支カルチノイド細胞である NCI-H727 細胞株をヌードマウスに皮下移植したヒト気管支カルチノイドモデルに対し、エベロリムス 10mg/kg を反復経口投与したところ、エベロリムス群の腫瘍体積は溶媒対照群と比較して有意に低値を示し、腫瘍増殖抑制作用が認められた。

気管支カルチノイドモデルマウスにおける腫瘍増殖に対する作用



〔試験方法〕

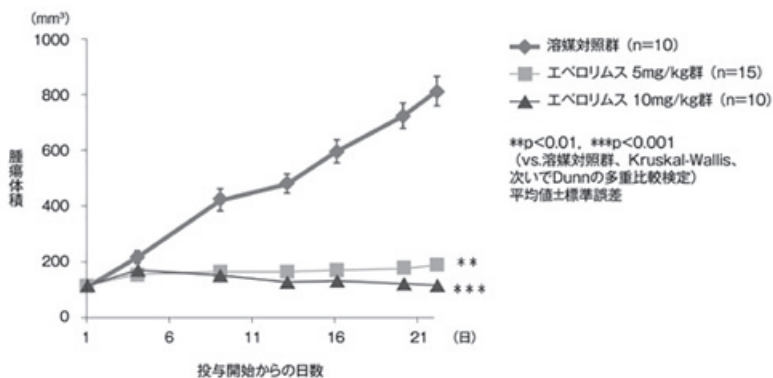
ヒト気管支カルチノイド NCI-H727 細胞株をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍体積が約 140mm³ に達した時点から、エベロリムス 10mg/kg の反復投与を行い、投薬開始 28 日目の腫瘍体積を、溶媒対照群とエベロリムス投与群とで比較した。

7. 乳癌モデルに対する効果

(1) エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 MCF-7 移植モデルに対する効果 (マウス)⁵⁰⁾

エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 MCF-7 を雌性無胸腺マウス (ヌードマウス) に異種移植した乳癌モデルに対し、溶媒またはエベロリムス 5、10mg/kg を 21 日間連日経口投与したところ、エベロリムスは用量の増加に伴って溶媒群と比較して有意な腫瘍増殖抑制効果を示した。

エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 (MCF-7) に対するエベロリムスの腫瘍増殖抑制作用



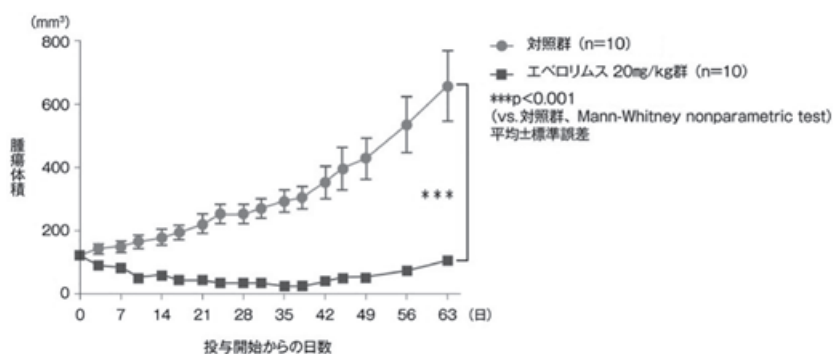
〔試験方法〕

MCF-7 (1×10^7 個) をヌードマウスの右脇腹の皮下に移植し、75~162mm³ の体積に達した時点で投薬を開始した。溶媒又はエベロリムス (5、10mg/kg) を 1 日 1 回、21 日間経口投与した。統計処理は、Kruskal-Wallis、次いで Dunn の多重比較検定を実施。

(2) エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 HBCx3 移植モデルに対する効果 (マウス)⁵¹⁾

エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 HBCx3 を雌性ヌードマウスに異種移植した乳癌モデルに対し、エベロリムス 20mg/kg を 35 日間連続経口投与したところ、観察終了日 (63 日目) には、エベロリムスは溶媒対照群と比較して有意な腫瘍体積の増加抑制、退縮効果が認められた。

エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 (HBCx3) に対するエベロリムスの腫瘍増殖抑制作用



〔試験方法〕

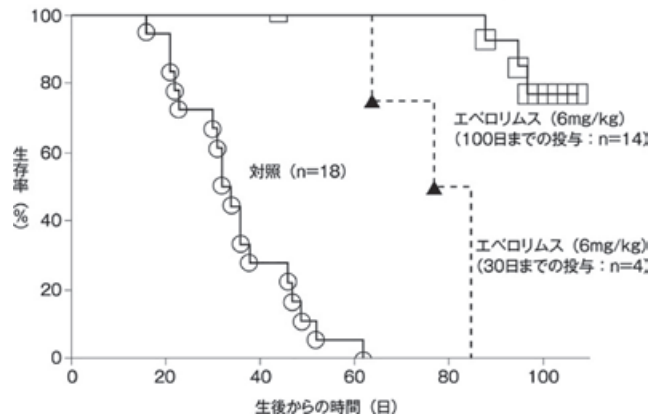
エストロゲン受容体陽性乳癌細胞である HBCx3 細胞をヌードマウスの背部に異種移植し、腫瘍体積が 75~171mm³ に達した時点から投薬を開始した。エベロリムス (20mg/kg) を 1 日 1 回、35 日間経口投与した。対照群には溶媒を投与していない。統計はコントロール群と比較しており Mann-Whitney nonparametric test を用いた。

8. 結節性硬化症モデルに対する効果⁵²⁾

(1) *Tsc1*^{null-neuron} マウス

神経細胞の *Tsc1* 遺伝子（結節性硬化症原因遺伝子）を欠損させたマウスに生後 7~9 日から 100 日までエベロリムス（6mg/kg）、またはシロリムス（6mg/kg）を腹腔内投与したところ、対照群では生後 20 日目から死亡がみられ、生後 60 日後には全例が死亡したが、エベロリムス投与群は全例が 80 日を超えても生存し、100 日までの死亡数は 14 例中 3 例だった。類薬であるシロリムスも生存率の低下を阻止した。

Tsc1^{null-neuron} マウスの生存率に関するエベロリムスの作用

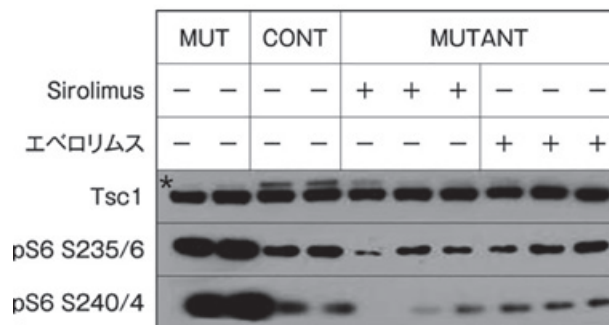


〔試験方法〕

Tsc1^{null-neuron} マウスに生後 7~9 日目より 30 日まで（30 日の時点で投薬中止）、または生後 7~9 日目より 100 日までエベロリムス（6mg/kg）を 2 日に 1 回、腹腔内投与した。同様にシロリムスを腹腔内に投与した群も設定した。

エベロリムスもしくはシロリムスを生後 30 日まで投与した *Tsc1*^{null-neuron} マウスについて、薬物最終投与の 24 時間後に脳試料を採取し、*Tsc1* 及び 2 種類のリン酸化 S6（pS6 S235/6、pS6 S240/4）をイムノブロット法により解析したところ、*Tsc1* 欠損のない対照マウス（CONT）と比較して、*Tsc1*^{null-neuron} マウス（MUT）では、*Tsc1* の消失（*）とともに、pS6 S235/6 と pS6 S240/4 のリン酸化の亢進がみられた。一方、エベロリムス及びシロリムスで処置した *Tsc1*^{null-neuron} マウス（MUTANT）では、*Tsc1* がほぼ消失する一方で、pS6 S235/6 及び pS6 S240/4 のリン酸化の程度は対照マウスと同程度、もしくはそれ以下であった。

Tsc1^{null-neuron} マウスにおける生後 30 日の *Tsc1* 蛋白質及び pS6 S235/6 と pS6 S240/4 のイムノブロット解析



*は、対照マウス（CONT：*Tsc1* 正常）で検出される *Tsc1* 蛋白質が *Tsc1*^{null-neuron} マウス（MUT）で検出されないことを示す。

〔試験方法〕

エベロリムスまたはシロリムスの最終投与 24 時間後の脳試料より *Tsc1* 蛋白質、pS6 S235/6 及び pS6 S240/4 をイムノブロット解析した。

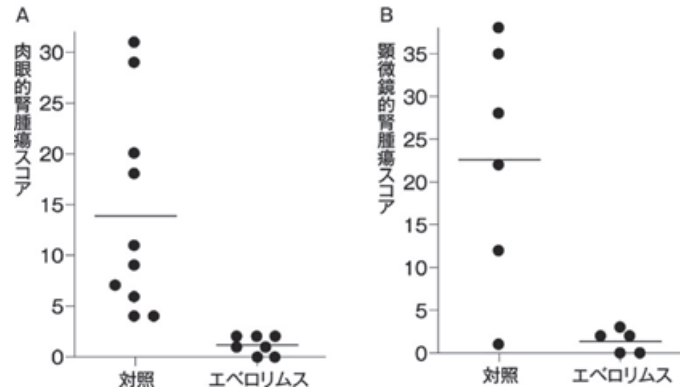
(2) $Tsc2^{+/-}$ マウス⁵³⁾

結節性硬化症原因遺伝子である $Tsc2$ ヘテロ欠損マウス ($Tsc2^{+/-}$ マウス) に ENU を投与して腎腫瘍を形成させた後、エベロリムス (10mg/kg、週 5 回) を投与して腎腫瘍スコア*を検討したところ、対照群と比較してエベロリムス群の腎腫瘍スコアは、肉眼的にも顕微鏡的にも低値であった。

*腎腫瘍スコア：下記スコアを個体ごとに全ての腫瘍について評価。顕微鏡的腎スコア化もサイズに応じ実施したが、乳頭様腫瘍を認める場合はスコアを 2 倍、固形腺腫を認める場合はスコアを 4 倍とした。

スコア 1	スコア 2	スコア 5	スコア 10
1mm 以下	1~1.5mm	1.5~2mm	2mm 以上

$Tsc2^{+/-}$ マウスの腎腫瘍組織に対するエベロリムスの効果



〔試験方法〕

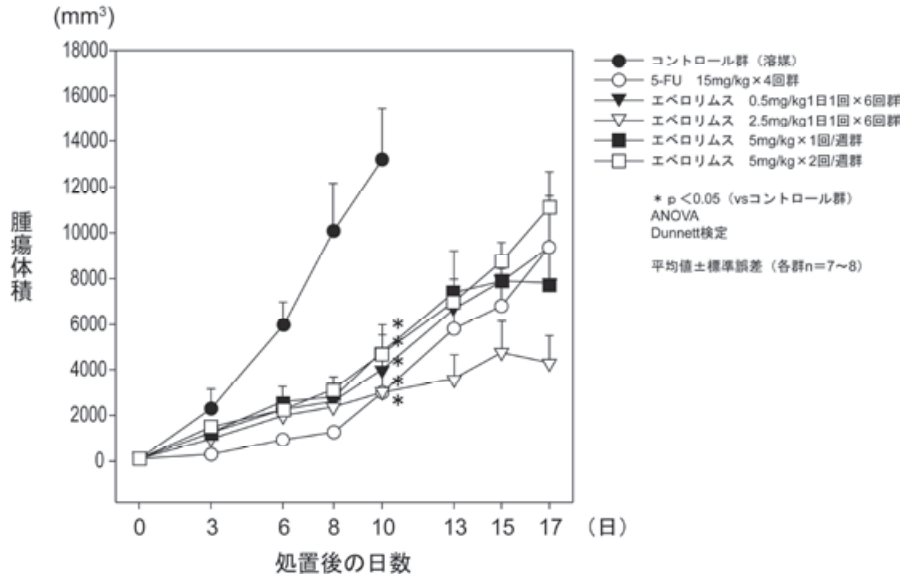
ENU (60mg/kg、腹腔内投与) 処置をした 24 週齢 $Tsc2^{+/-}$ マウスに、溶媒またはエベロリムス 10mg/kg を週 5 日間、4 週間経口投与した。肉眼的腎腫瘍スコア (A) 及び顕微鏡的腎腫瘍スコア (B) の平均値を示すとともに個体ごとの値もプロットした。

9. 血管新生過剰腫瘍モデルに対する作用

(1) 膵臓癌 CA20948 担癌ラット⁵⁴⁾

血管新生が過剰な腫瘍モデルである膵臓癌 CA20948 担癌ルイスラット (CA20948 モデル) に対し、エベロリムス 0.5、2.5mg/kg を 1 日 1 回経口投与、及びエベロリムス 5mg/kg を週 1 回又は 2 回経口投与したところ、いずれの投与方法によってもエベロリムスは腫瘍増殖抑制作用を示した。

CA20948 腫瘍モデルに対する抗腫瘍作用



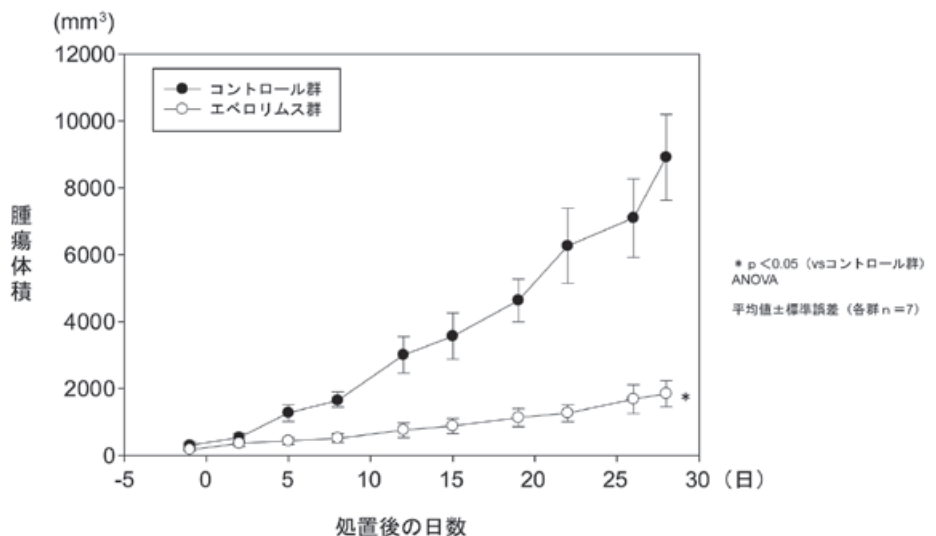
〔試験方法〕

ラット膵臓癌 CA20948 細胞をルイスラットに皮下移植し、4 日後から溶媒 (5% グルコースを含むネオオールの媒体、2mL/kg を 1 日 1 回 5 日間経口)、5-FU (15mg/kg を週 4 回、静脈内) 又はエベロリムス (0.5 又は 2.5mg/kg を 1 日 1 回 6 日間、5mg/kg を週 1 回又は 2 回経口) を投与し、腫瘍体積を測定した。

(2) 下垂体腫瘍 GH3 担癌ラット⁵⁵⁾

血管新生が過剰な腫瘍モデルである下垂体腫瘍 GH3 担癌 Wistar-Furth ラットに対して、エベロリムス 5mg/kg を経口投与したところ、エベロリムスは腫瘍増殖抑制作用を示した。

GH3 腫瘍モデルに対する抗腫瘍効果



〔試験方法〕

下垂体腫瘍 GH3 細胞をラットに皮下移植し、2~3 週間後、腫瘍を形成した後（腫瘍体積 > 200mm³）、エベロリムス 5mg/kg を週 3 回、4 週間経口投与し、腫瘍体積を測定した。

10. 血管新生阻害作用

(1) VEGF 誘発内皮細胞に対する作用 (*in vitro*)⁵⁶⁾

VEGF 及び bFGF により誘発されるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 増殖に対するエベロリムスの IC₅₀ 値は、0.120nM と 0.842nM であった。一方、bFGF により誘発される正常ヒト線維芽細胞 (NHDF) の増殖に対し、エベロリムスは 10nM まで作用を示さなかった。

エベロリムスの細胞増殖に対する作用

細胞型		増殖因子 IC ₅₀ 値 (nM)		
		VEGF	bFGF	ウシ胎仔血清
HUVEC	実験回数	3	3	3
	平均値	0.120	0.842	> 10
	標準誤差	0.022	0.396	-
NHDF		-	> 10	-

〔試験方法〕

血清入りのヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC : human umbilical vein endothelial cells) をウシ胎仔血清 (FCS) を含む培地で培養した後、エベロリムス又は溶媒の存在下、VEGF (10ng/mL)、bFGF (0.5ng/mL) を含む 1.5%FCS 基礎培地、又は 5% 血清 FCS 増殖培地で刺激培養した。正常ヒト線維芽細胞 (NHDF : human normal dermal fibroblasts) は同様の方法で bFGF (0.5ng/mL) を含む 1.5%FCS 基礎培地で刺激培養した。各反応 24 時間培養終了後に、BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine) を添加してさらに 24 時間インキュベーションし、分光光度計で DNA 合成中に取り込まれる BrdU 量を測定した。また、エベロリムス非存在下の BrdU の取り込みを 50% 抑制する濃度より IC₅₀ 値を算出した。

(2) 気管支カルチノイド細胞に対する作用 (*in vitro*)³⁹⁾

患者由来の初代培養カルチノイド細胞のうちエベロリムスの感受性が高い細胞では、エベロリムスにより VEGF 分泌が抑制され、抑制率はエベロリムス 10nM で 12.6%、100nM で 15.8% であった。

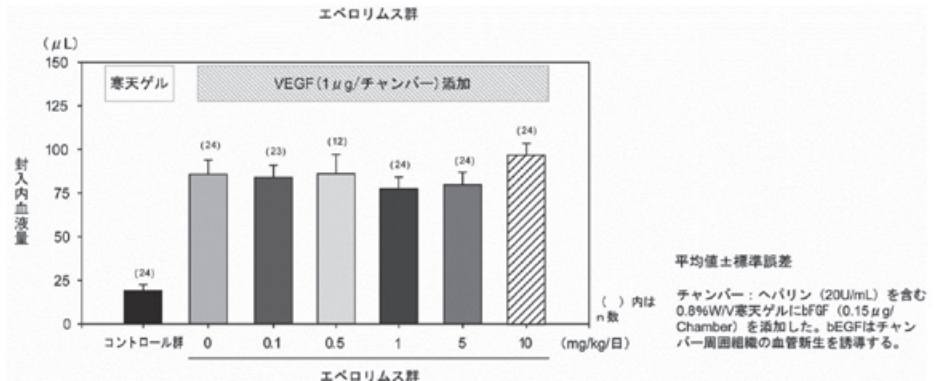
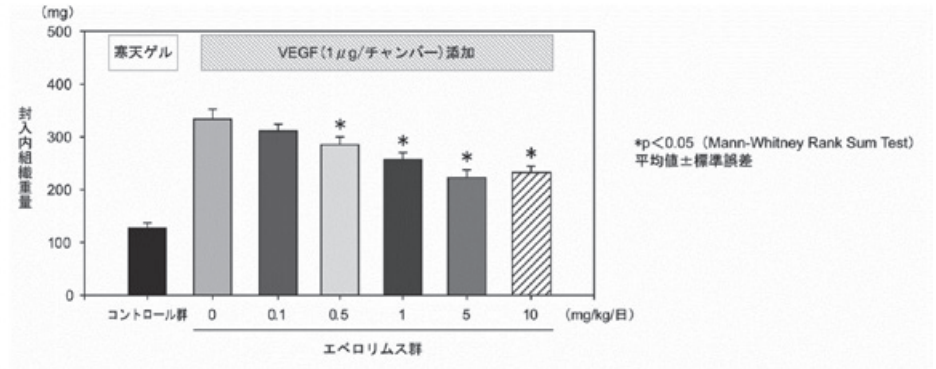
〔試験方法〕

エベロリムス高感受性の初代培養カルチノイド細胞にエベロリムスを添加し 8 時間培養し、ELISA キットにより VEGF を測定した。

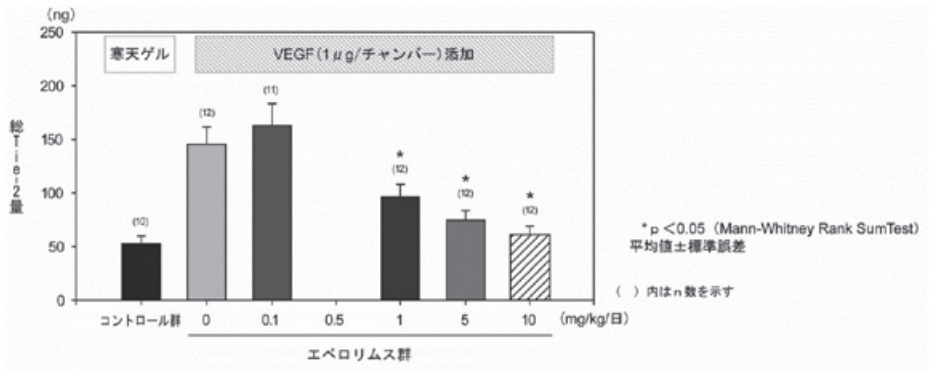
(3) VEGF 依存性血管新生に対する抑制作用 (マウス)⁵⁷⁾

VEGF を封入したチャンバーをマウス背部皮下に移植し、エベロリムスの血管新生抑制作用を検討した。エベロリムスは、チャンバー内の組織重量、ヘモグロビン量及び Tie-2 (内皮細胞に特異的に発現する受容体チロシンキナーゼ) 濃度の増加を抑制した。一方、エベロリムスは bFGF 依存性の血管新生は抑制しなかった。

VEGF 依存性の血管新生に対する作用



VEGF に誘導されたアンギオポエチン受容体 Tie-2 に対する作用



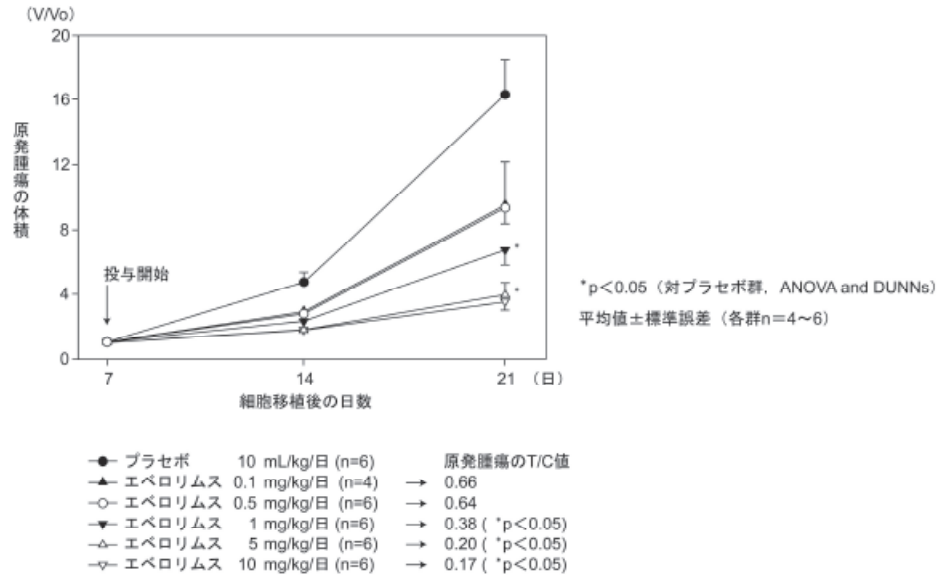
〔試験方法〕

チャンバー内に VEGF を封入し、マウス (Tiflbn:MAG) の背部皮下に移植した。エベロリムス 0.1~10mg/kg/日 をチャンバー移植 4~6 時間前及び移植後 4 日間反復経口投与した。最終投与 24 時間後にチャンバーを除去し、チャンバー内の組織重量、ヘモグロビン及び Tie-2 などを測定した。

(4) メラノーマ B16/BL6 細胞株移植マウスにおける血管新生抑制作用⁵⁸⁾

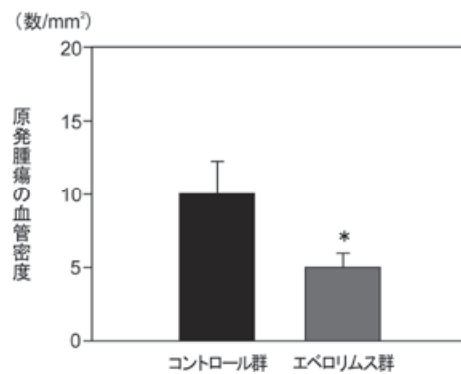
マウスのメラノーマ B16/BL6 細胞を C57BL/6 マウスに移植したモデルは、VEGF と bFGF の発現が増加することから、血管新生抑制作用の評価に用いられる。この腫瘍モデルを用いて、エベロリムス 0.1~10mg/kg/日 を反復経口投与したところ、腫瘍増殖が用量依存的に抑制され、5mg/kg 群で原発腫瘍及び転移腫瘍の血管密度が有意に低下した。

エベロリムスの腫瘍増殖抑制作用

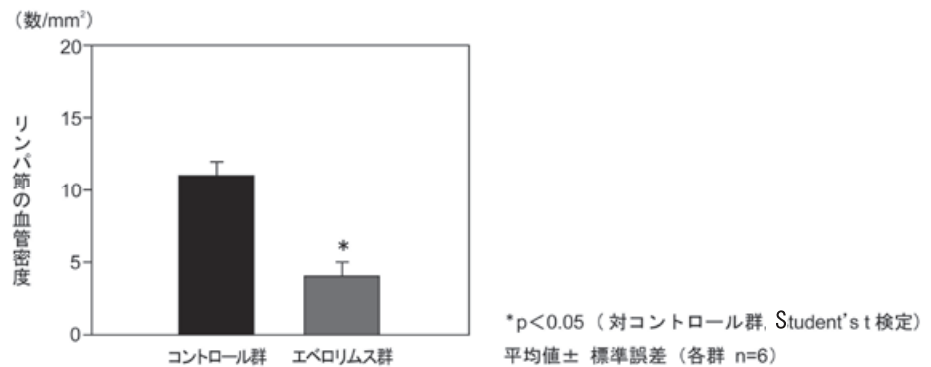


T/C 値：エベロリムス群の最終腫瘍体積変化量/プラセボ群の最終腫瘍体積変化量

原発腫瘍



リンパ節転移



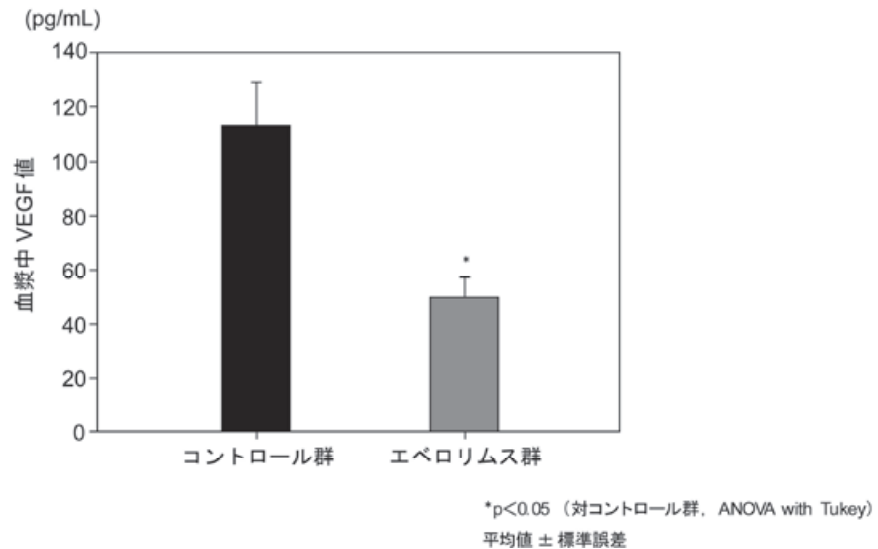
〔試験方法〕

マウスのメラノーマ B16/BL6 細胞 (5×10^4 個) を C57BL/6 マウスの両耳に皮内移植し、7日後からエベロリムス (0.1~10mg/kg) を1日1回経口投与した。核染色色素 dye Hoechst 33342 を静脈内投与した後、腫瘍と頸部リンパ節を摘出し、血管密度を測定した。

(5) メラノーマ B16/BL6 細胞株移植マウスにおける血管新生関連パラメータへの影響⁵⁸⁾

マウスのメラノーマ B16/BL6 細胞をヌードマウスに移植し、エベロリムス 5mg/kg/日 を反復経口投与後、血管新生関連パラメータを検討したところ、VEGF 産生は抑制され、血管成熟のマーカである平滑筋アクチンも減少した。

血漿中 VEGF 値



〔試験方法〕

マウスのメラノーマ B16/BL6 細胞 (5×10^4 個) を C57BL/6 マウスの両耳に皮下移植し、移植 7 日後からエベロリムス (5mg/kg) を 1 日 1 回経口投与した。21 日目に血漿中 VEGF 濃度は ELISA 法により測定し、平滑筋アクチンは、抗マウス平滑筋アクチン抗体を用いた免疫組織染色で検出した。

11. バイオマーカー 4E-BP1、S6 等のリン酸化阻害作用

(1) 気管支カルチノイド細胞に対する作用 (*in vitro*)³⁹⁾

患者由来の初代培養カルチノイド細胞に対し、エベロリムスは 10nM 以上で IGF-1 による p70S6K のリン酸化を濃度依存的に 10.8~36.6% 低下させた。一方、IGF-1 は、p70S6K のリン酸化を 49% 増加させたが、この活性増大は 10nM 以上のエベロリムスで完全に抑制された。

〔試験方法〕

エベロリムス高感受性の初代培養カルチノイド細胞に IGF-1 50nM を添加して 24 時間経過後、エベロリムス 1nM ~ 1 μ M を添加して 48 時間作用させた後、p70S6K Activity Assay Kit により p70S6K のキナーゼ活性を評価した。

(2) 小腸神経内分泌腫瘍細胞に対する作用 (*in vitro*)

小腸神経内分泌腫瘍における細胞内シグナル伝達系蛋白のリン酸化に対する作用を、各種細胞を用いて検討した。

① GOT1 細胞⁴¹⁾

GOT1 細胞に対し、エベロリムスは 100nM の 2 時間及び 24 時間培養で p70S6K のリン酸化を抑制した。

〔試験方法〕

GOT1 細胞にエベロリムス 100nM を添加して 2 時間及び 24 時間培養し、Western blot 法によりリン酸化 Akt、p70S6K、Erk1/2 を検出した。

②KRJ-I 細胞、H-STS 細胞⁴²⁾

KRJ-I 細胞又は H-STS 細胞に対し、エベロリムス 10nM との 24 時間培養により mTOR のリン酸化が抑制され、H-STS 細胞では p70S6K のリン酸化も抑制された。

〔試験方法〕

KRJ-I 細胞又は H-STS 細胞にエベロリムスを添加して 24 時間培養し、Super-Array CASE ELISA キットにより AKT シグナル活性を測定した。

(3) 下垂体神経内分泌腫瘍細胞に対する作用 (*in vitro*)⁴³⁾

GH 細胞及びヒトの初代培養下垂体腫瘍細胞に対し、エベロリムスは 5、10 及び 20nM で p70S6K のリン酸化を抑制した。

〔試験方法〕

GH 細胞及びヒトの初代培養下垂体腫瘍細胞の培養液にエベロリムス 5、10 及び 20nM を添加し、それぞれ 10 分、30 分間インキュベートした。10%SDS-PAGE で泳動後に nitrocellulose membrane にトランスファーし、Western blot 法によりリン酸化蛋白質を検出した。

(4) 甲状腺神経内分泌腫瘍細胞に対する作用 (*in vitro*)⁴⁴⁾

エベロリムスは、1、10、20 及び 50nM の濃度で TT 細胞の mTOR 及び p70S6K のリン酸化を抑制した。

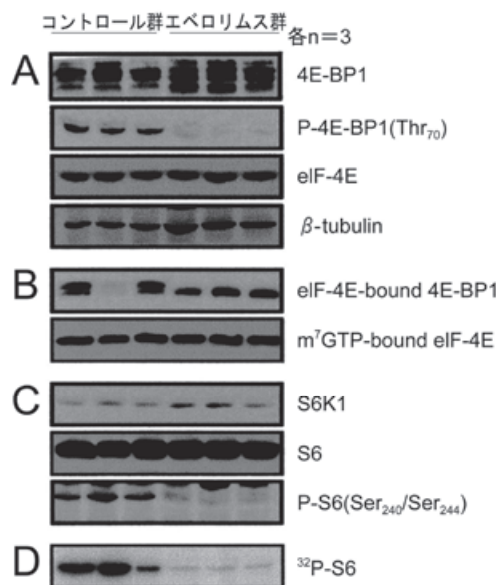
〔試験方法〕

TT 細胞の培養液にエベロリムス 1、10、20 及び 50nM を添加し、10 分間インキュベートした。10%SDS-PAGE ゲルで泳動後に nitrocellulose membrane にトランスファーし、Western blot 法によりリン酸化蛋白質を検出した。

(5) 膵臓癌 CA20948 担癌ラット⁵⁴⁾

膵臓癌 CA20948 の同系移植ラットモデルに対し、エベロリムス 5mg/kg を経口投与したところ、腫瘍組織において、mTOR の下流に位置する eIF-4E 結合蛋白質 [4E-BP1] 及び 40S リボソーム S6 蛋白質 (S6) のリン酸化が阻害された。

4E-BP1 及び S6 のリン酸化阻害作用



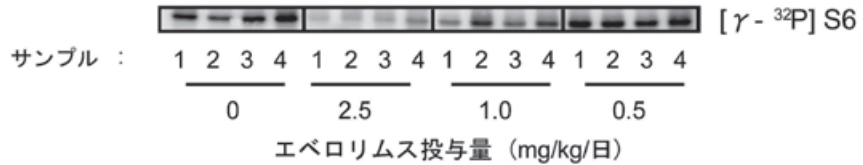
〔試験方法〕

CA20948 腫瘍細胞をルイスラットに皮下移植し、腫瘍を形成させた後、エベロリムス 5mg/kg を単回経口投与した。投与 24 時間後、腫瘍を採取し、蛋白質を抽出した。なお、A、B 及び C は免疫ブロット法 (B は 7-Methyl-GTP セファロースに形成した 4E-BP1/eIF-4E 結合体を使用)、D は 40S リボソーム S6 蛋白質へのリン酸の取り込み (^{32}P -S6) を PhosphorImager で測定することにより検討した。

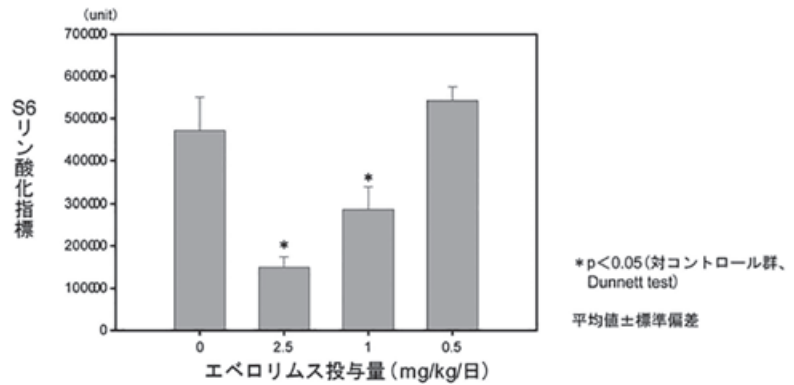
(6) KB-31 担癌マウス⁵⁹⁾

KB-31 の異種腫瘍移植モデルマウスに対し、エベロリムス 0.5~2.5mg/kg/日を反復経口投与したところ、最終投与 1 時間後の腫瘍組織内の 40S リボソーム S6 蛋白質 (S6) のリン酸化が阻害された。

S6 キナーゼ活性:



腫瘍における S6 蛋白質へのリン酸基の取り込み



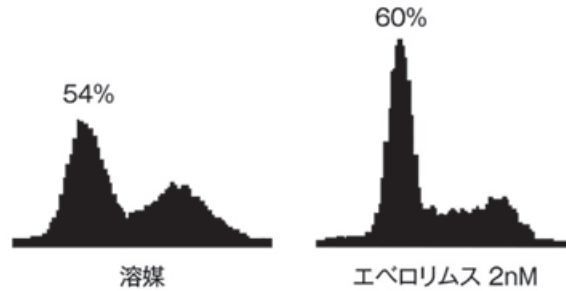
〔試験方法〕

ヒト類上皮腫 KB-31 を移植したヌードマウス (BALB/c *nu/nu*) に、移植後 10 日から 35 日までエベロリムス (0.5、1、2.5mg/kg/日) を反復経口投与した。最終投与の 1 時間後、腫瘍を速やかに採取し、S6K1 活性を測定した。S6K1 活性は、蛋白質抽出液に M6 S6K1 特異的ポリクローナル抗体を加え、プロテイン A セファロースを用いて精製した S6K1 に、[γ - ^{32}P] ATP を含む混合液を加えてキナーゼ反応を行い、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動後、S6 蛋白質 (S6) へのリン酸基 (γ - ^{32}P) の取り込みを測定した。

12. 細胞周期に対する作用

- (1) エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞の細胞周期に対する作用 (*in vitro*)⁶⁰⁾
アンドロステンジオン (Δ 4A) で増殖刺激したアロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 MCF-7/Aro において、エベロリムスによる細胞周期に対する作用を検討したところ、エベロリムス 2nM の処理により、G1 期に存在する細胞比率が増加した (G1 期細胞比率: 試験 1; 溶媒 54%、エベロリムス 60%、試験 2; 溶媒 47%、エベロリムス 71%)。

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 (MCF-7/Aro) におけるエベロリムス投与後の細胞周期の分布



〔試験方法〕

Δ 4A の 10nM 存在下、MCF-7/Aro 細胞の細胞代謝回転に対するエベロリムスの効果を検討した。細胞を 24 時間培養後フローサイトメトリーで細胞周期の分布を解析し、G1 に存在する細胞の比率 (%) を求めた。2 回の試験のうち、試験 1 の結果を表示する。

- (2) 甲状腺神経内分泌腫瘍細胞の細胞周期に対する作用 (*in vitro*)⁴⁴⁾
エベロリムスは、10、20 及び 50nM の濃度でヒト甲状腺髄様癌培養細胞株である TT 細胞の細胞周期を G0/G1 期に停止させた。

〔試験方法〕

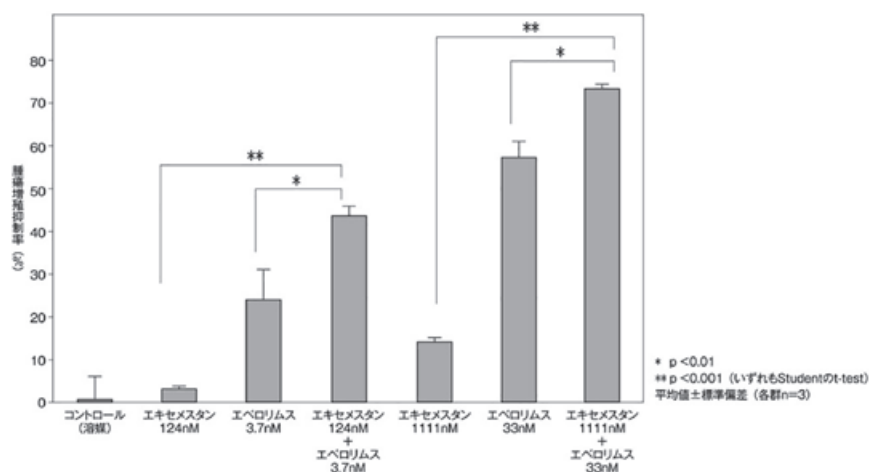
TT 細胞にエベロリムス 10、20 及び 50nM を添加して 24 時間培養後、フローサイトメトリーで細胞周期の分布を CellQuest 及び ModFit ソフトウェアを用いて解析した。

13. アロマターゼ阻害剤との併用効果

(1) 細胞増殖に対するステロイド系アロマターゼ阻害剤との併用効果 (*in vitro*)⁶¹⁾

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 MCF-7/Aro において、アンドロステンジオン (Δ 4A) による細胞増殖に対し、エベロリムス (3.7、33nM) 及びエキセメスタン (124、1111nM) はそれぞれ濃度の増加に伴って細胞増殖抑制作用が認められた。また、両者を併用することにより、エベロリムス単剤と比較して有意な細胞増殖抑制作用が認められた (抑制率: エベロリムス 3.7nM 21%、33nM 57%、エキセメスタン 124nM 3%、エキセメスタン 1111nM 13%、エベロリムス 3.7nM +エキセメスタン 124nM 45%、エベロリムス 33nM +エキセメスタン 1111nM 73%)。

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 (MCF-7/Aro) に対するエベロリムスとエキセメスタンの併用効果



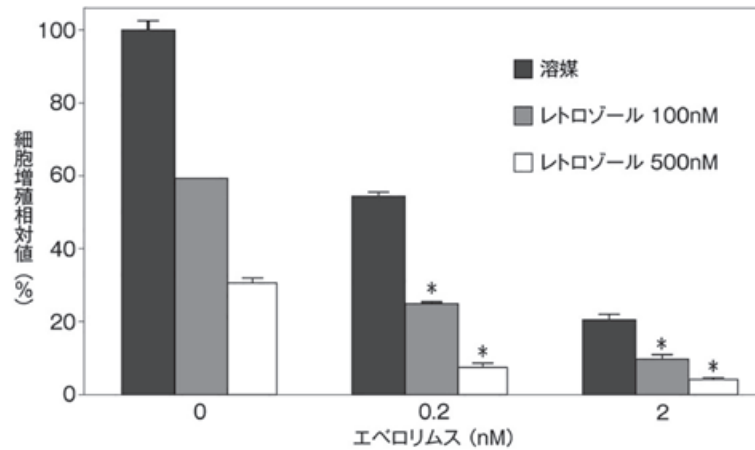
〔試験方法〕

エベロリムスとエキセメスタンの併用による増殖抑制作用を検討した。MCF-7/Aro 細胞を E2 枯渇状態で培養後、エベロリムス及びエキセメスタンの存在下に Δ 4A で増殖を刺激し 5 日間培養した。生細胞数を CellTiter-Glo assay にて計測し、腫瘍増殖抑制率 (%) を求めた。

(2) 細胞増殖に対するアロマターゼ阻害剤との併用効果 (*in vitro*)⁶⁰⁾

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 MCF-7/Aro において、アンドロステンジオン ($\Delta 4A$) による細胞増殖に対し、エベロリムス (0.2、2nM) 及びレトロゾール (IC_{50} : 約 100nM、最大作用は 500~1000nM) はそれぞれ濃度の増加に伴って細胞増殖抑制作用が認められた。また、両者を併用することにより、エベロリムス単剤と比較して有意な細胞増殖抑制作用が認められた (抑制率: エベロリムス 0.2nM 45%、2nM 80%、レトロゾール 100nM 41%、レトロゾール 500nM 70%、エベロリムス 0.2nM + レトロゾール 100nM 76%、エベロリムス 2nM + レトロゾール 500nM 96%)。

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 (MCF-7/Aro) に対するエベロリムスとレトロゾールの併用効果



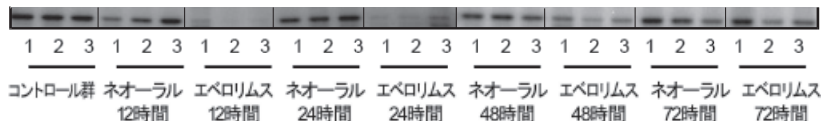
[試験方法]

$\Delta 4A$ により細胞増殖を刺激した MCF-7/Aro 細胞に対する、エベロリムス及びレトロゾールの増殖抑制作用を検討した。E2 枯渇条件下培養後、MCF-7/Aro 細胞に、レトロゾール及びエベロリムス存在下、 $\Delta 4A$ で増殖を刺激し 6 日間培養した。細胞計測器にて測定した。

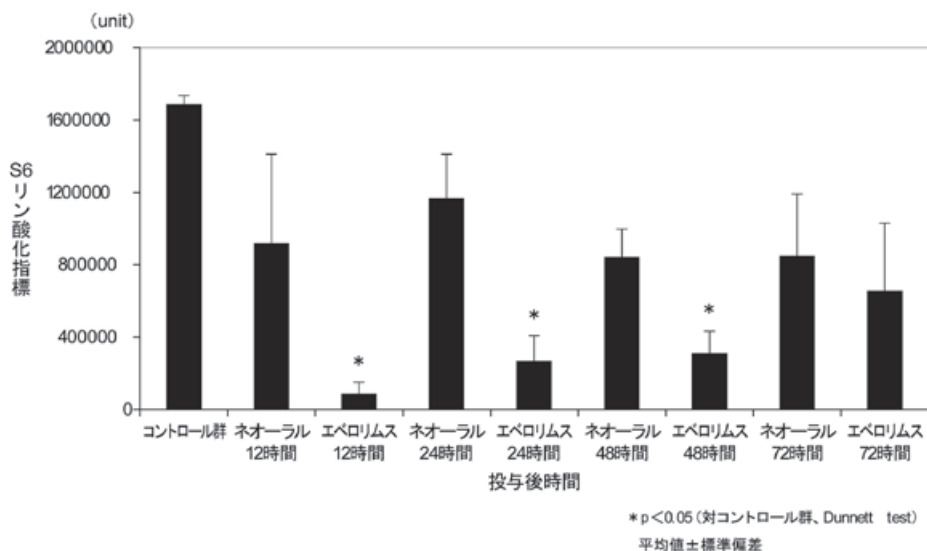
(3) 作用発現時間・持続時間

膵臓癌 CA20948 細胞の移植モデルラットにエベロリムス 5mg/kg を経口投与したところ、腫瘍組織における 40S リボソーム S6 蛋白質 (S6) のリン酸化が、それぞれ投与後 48 時間及び 72 時間まで持続的に阻害された⁵⁴⁾。

S6 キナーゼ活性:



腫瘍組織



〔試験方法〕

CA20948 腫瘍細胞をルイスラットに皮下移植し、腫瘍を形成させた後、溶媒 (ネオールの媒体) 又はエベロリムス 5mg/kg を単回経口投与した。投与 12、24、48 及び 72 時間後に腫瘍を採取し、蛋白質抽出液の S6K1 活性を測定した。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

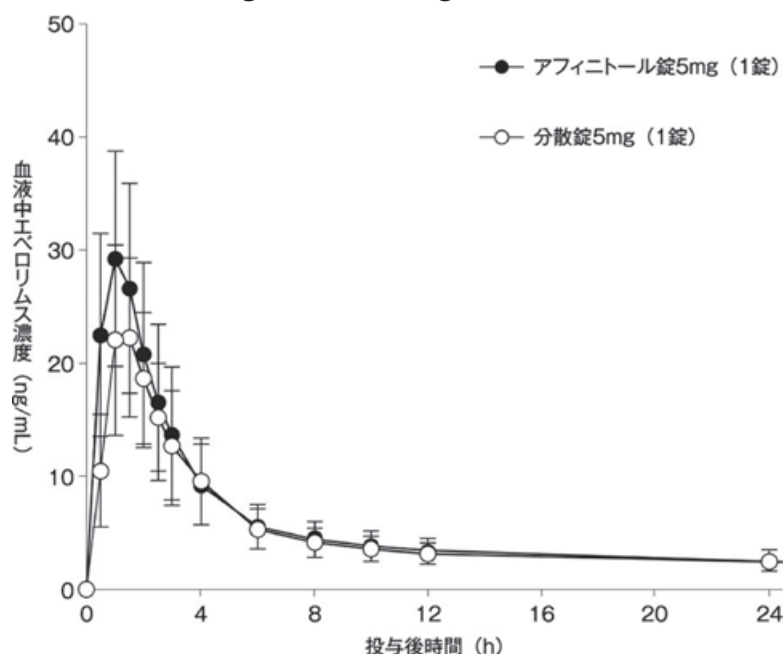
1. 単回経口投与（1101 試験）¹⁷⁾

日本人進行性固形癌患者 3 例に本剤 10mg を投与したとき、投与初日の最高血中濃度到達時間（Tmax）の中央値は 2.00 時間（範囲 1.92～2.00 時間）であった。

2. 本剤（アフィニール錠）と分散錠の比較（X2106 試験、外国人のデータ）⁶²⁾

健康成人 53 例に本剤 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ところ、本剤または分散錠を投与後の Tmax の中央値は、それぞれ 1.0 時間（範囲 0.5～3.0 時間）または 1.5 時間（範囲 0.5～4.0 時間）であった。

健康成人に本剤 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



健康成人に本剤 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	本剤 (n = 53)	分散錠 (n = 53)
Tmax (h)	1.00 (0.5～3.0)	1.50 (0.5～4.0)
Cmax (ng/mL)	33.1 ± 9.7	26.6 ± 6.8
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	262.6 ± 82.4	238.2 ± 59.3 *

Tmax は中央値（最小値～最大値）、他は平均値 ± 標準偏差

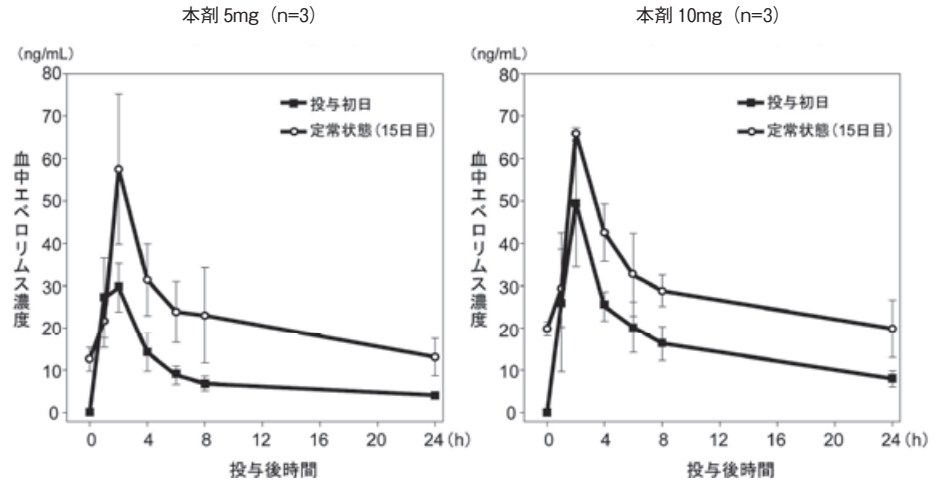
* : n = 52

- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 反復経口投与（1101 試験）¹⁷⁾

日本人進行性固形癌患者 9 例に本剤 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。

日本人進行性固形癌患者に本剤 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血中濃度推移



日本人進行性固形癌患者に本剤 2.5~10mg 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 (Day15)	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

2. 反復経口投与 (2240 試験、外国人のデータ)²⁾

外国人腎細胞癌患者 13 例に本剤 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与初日、投与開始 15 日目ともに、Tmax の中央値は 1 時間であった。投与開始 15 日目の Cmax 及び CL/F は、それぞれ 76.7 ± 39.3ng/mL (平均値 ± 標準偏差) 及び 15.4 ± 5.3L/h であった。

外国人腎細胞癌患者に本剤 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	投与初日 (n = 13)	定常状態 (Day15) (n = 12)
Tmax (h)	1.0 (1.0~2.0)	1.0 (1.0~5.0)
Cmax (ng/mL)	68.1 ± 29.8	76.7 ± 39.3
Cmin (ng/mL)	7.9 ± 3.4	19.8 ± 12.3
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	455.0 ± 168.5	729.1 ± 262.7
CL/F (L/h)	NC	15.4 ± 5.3

Tmax は中央値 (最小値~最大値)、他は平均値 ± 標準偏差、NC: 算出せず

3. 反復経口投与 (2324 試験、外国人のデータ)⁴⁾

外国人膵神経内分泌腫瘍患者 8 例に本剤 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与開始 29 日目における Tmax の中央値は 1.17 時間であり、Cmax、Cmin 及び CL/F の平均値はそれぞれ 56.3ng/mL、8.80 ng/mL 及び 24.0L/h であった。

外国人膵神経内分泌腫瘍患者に本剤 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	n=7	n=5 ^{*1}
Tmax (h)	1.17 (0.5~24.0)	1.17 (0.5~2.0)
Cmax (ng/mL)	62.4 ± 18.5	56.3 ± 11.8
Cmin (ng/mL)	9.80 ± 4.95	8.80 ± 3.78
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	554 ± 311 ^{*2}	430 ± 79
CL/F (L/h)	20.2 ± 7.7	24.0 ± 4.9

頻回採血前に 1 日投与量を 5mg に減量した 1 例を除くデータ

* 1 : 投与後 24 時間の濃度が異常高値であった 2 例を除外して算出

* 2 : n=6

Tmax は中央値 (最小値~最大値)、他は平均値 ± 標準偏差

4. 反復経口投与 (T2302 試験)⁶⁾

カルチノイド症候群の既往歴がない消化管又は肺を原発部位とする進行性神経内分泌腫瘍患者 48 例に本剤 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与開始 29 日目における血中トラフ濃度は 16.4 ± 13.3ng/mL であり、膵神経内分泌腫瘍患者における血中トラフ濃度 (13.3 ± 9.6ng/mL、n=114) と同程度であった。

5. 反復経口投与 (Y2301 試験、外国人のデータ)⁸⁾

エストロゲン受容体 (ER) 陽性で非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤 (NSAI) に抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌の外国人患者にエキセメスタン併用下で本剤 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、week4 におけるエベロリムスの Cmin 及び C_{2h} の平均値はそれぞれ 16.0ng/mL、46.5ng/mL であった。

乳癌患者にエキセメスタン併用下で本剤 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

Cmin (ng/mL)		C _{2h} (ng/mL)	
n	平均値 ± 標準偏差	n	平均値 ± 標準偏差
22	16.0 ± 9.4	24	46.5 ± 18.0

6. 反復経口投与 (M2302 試験、外国人のデータ)^{10, 63)}

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患者に本剤 10mg を 1 日 1 回経口反復投与したとき、Cmin 及び投与 2 時間後 (C_{2h}) は、投与期間を通じてほぼ一定であった。

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患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

Week	Cmin (ng/mL)				C _{2h} (ng/mL)			
	n	10mg 投与後 平均値 ± 標準偏差 (中央値)	n	5mg 投与後 平均値 ± 標準偏差 (中央値)	n	10mg 投与後 平均値 ± 標準偏差 (中央値)	n	5mg 投与後 平均値 ± 標準偏差 (中央値)
2	43	7.63 ± 4.32 (6.6)			55	33.38 ± 15.66 (31.5)		
4	41	7.85 ± 4.49 (7.2)	3	6.04 ± 0.22 (6.0)	46	31.44 ± 15.28 (29.1)	3	22.47 ± 3.29 (21.6)
12	42	9.40 ± 7.03 (7.6)	5	4.89 ± 2.82 (3.9)	45	37.39 ± 14.76 (36.2)	9	19.40 ± 6.26 (19.7)
24	39	10.13 ± 9.34 (6.9)	5	4.57 ± 1.92 (5.0)	39	44.18 ± 22.55 (41.5)	9	19.93 ± 6.69 (19.6)
48	11	13.10 ± 13.69 (7.8)	3	5.30 ± 0.93 (5.7)	10	36.54 ± 21.03 (35.0)	4	24.88 ± 4.34 (24.0)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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 1 日 1 回 10mg を経口投与する。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。」である。

7. 反復経口投与（C2485 試験、外国人のデータ）¹¹⁾

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫病変の外国人患者に本剤 3.0mg/m²/日を開始用量として経口投与し、血中トラフ濃度（C_{min}）5～15ng/mL を目標に用量調節したとき、C_{min} の中央値は CYP3A4 誘導剤を併用している被験者では 2.8～3.5ng/mL であり、CYP3A4 阻害 / 誘導剤を併用していない被験者 3.3～6.5ng/mL に比べて低かった。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの血中トラフ濃度 (ng/mL)

Month	全サンプル		CYP3A4 阻害 / 誘導剤を非併用		CYP3A4 誘導剤併用	
	n	平均値 ± 標準偏差 (中央値)	n	平均値 ± 標準偏差 (中央値)	n	平均値 ± 標準偏差 (中央値)
1	24	3.44 ± 2.14 (3.3)	8	4.05 ± 3.04 (3.3)	14	2.87 ± 1.49 (2.8)
2	20	4.14 ± 2.32 (3.7)	8	5.03 ± 3.07 (4.9)	12	3.55 ± 1.54 (3.2)
3	21	4.75 ± 2.86 (3.9)	6	6.85 ± 3.16 (6.1)	14	4.00 ± 2.40 (2.9)
4	22	5.06 ± 3.72 (3.5)	9	7.39 ± 4.71 (6.5)	12	3.33 ± 1.60 (2.8)
5	24	5.65 ± 4.15 (4.3)	9	6.92 ± 4.76 (5.9)	14	4.96 ± 3.83 (3.3)
6	19	5.56 ± 3.57 (4.5)	8	6.20 ± 2.81 (6.0)	10	5.23 ± 4.29 (3.5)

8. 反復経口投与（M2301 試験、外国人のデータ）¹⁴⁾

外国人結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者にエベロリムス（臨床試験錠 1mg）4.5mg/m²/日を開始用量として経口投与し、血中トラフ濃度（C_{min}）5～15ng/mL を目標に用量調節したとき、血中トラフ濃度の中央値は Week 2 及び 4 で 3.80 ng/mL 及び 3.90ng/mL であり、その後全期間を通して 5～7ng/mL に維持されていた。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者にエベロリムス（臨床試験錠 1mg）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

Week	C _{min} (ng/mL)		C _{2h} (ng/mL)	
	n	平均値 ± 標準偏差 (中央値)	n	平均値 ± 標準偏差 (中央値)
2	94	4.42 ± 2.653 (3.80)	92	23.18 ± 12.010 (20.10)
4	88	5.10 ± 3.429 (3.90)	23	23.89 ± 12.651 (22.10)
6	94	6.09 ± 3.708 (5.25)	47	27.74 ± 16.202 (22.30)
8	90	7.80 ± 9.256 (5.90)	30	31.58 ± 17.626 (28.35)
12	84	6.72 ± 4.198 (5.78)	29	33.21 ± 14.443 (30.40)
18	94	6.90 ± 4.150 (5.95)	15	36.98 ± 22.885 (29.10)
24	89	6.86 ± 3.504 (6.30)	13	39.25 ± 14.662 (36.20)
36	94	7.69 ± 7.014 (6.30)	6	48.12 ± 19.589 (41.75)
48	86	7.07 ± 3.214 (6.40)	3	49.73 ± 28.884 (45.50)
60	89	7.25 ± 3.678 (6.60)	7	28.39 ± 11.996 (31.90)
72	92	7.25 ± 3.660 (6.85)	13	29.59 ± 8.218 (29.20)
84	90	7.15 ± 3.768 (6.35)	5	38.00 ± 11.056 (37.90)
96	83	7.09 ± 3.697 (6.40)	6	31.63 ± 21.902 (22.10)
108	80	6.94 ± 3.223 (6.55)	9	30.67 ± 12.355 (28.90)
120	86	7.08 ± 3.728 (6.40)	5	47.64 ± 11.421 (43.40)
132	83	7.42 ± 3.950 (6.70)	7	49.50 ± 33.353 (39.10)
144	69	7.28 ± 3.350 (6.80)	6	26.33 ± 11.908 (25.25)
156	77	7.14 ± 3.430 (6.60)	4	30.08 ± 11.267 (30.15)
168	70	6.92 ± 3.507 (6.70)	1	24.70 (24.70)
180	56	6.75 ± 3.056 (6.65)	1	67.00 (67.00)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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 1 日 1 回 10mg を経口投与する。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。」である。

9. 反復経口投与 (M2304 試験)¹⁵⁾

結節性硬化症に伴うてんかん部分発作を有する患者に、コア期では抗てんかん薬*に加えてエベロリムス (分散錠) を下表に示す用量で経口投与し、2つの血中トラフ濃度範囲 (3~7ng/mL 及び 9~15ng/mL) を目標とし用量調節した。継続期では全例をエベロリムスの血中トラフ濃度 6~10ng/mL に調整し、その後は医師の判断により 3~15ng/mL の血中トラフ濃度範囲での用量調節を行った。

開始用量

年齢	CYP3A4/Pgp 誘導剤	
	併用なし	併用あり
10歳未満の患者	6.0mg/m ² /日	9.0mg/m ² /日
10歳以上18歳未満の患者	5.0mg/m ² /日	8.0mg/m ² /日
18歳以上の患者	3.0mg/m ² /日	5.0mg/m ² /日

コア期において、血中濃度モニタリングに基づく用量調節実施前の Week 1 における血中トラフ濃度は低トラフ群と高トラフ群で同様であり、中央値はそれぞれ 5.58ng/mL 及び 5.30ng/mL であった。その後血中トラフ濃度に基づき用量調節を実施した結果、低トラフ群における血中トラフ濃度の中央値は Week 18 のコア期終了時点まで 4.39~5.13ng/mL であった。高トラフ群では、用量調節によってコア期終了時点まで徐々に増加し、Week 18 における血中トラフ濃度の中央値は 8.32ng/mL で高トラフ群の約 60% の被験者では目標血中トラフ濃度下限である 9ng/mL に達していなかった。

結節性硬化症に伴うてんかん部分発作を有する患者にエベロリムス (分散錠) を 1日1回反復経口投与したときの血中トラフ濃度 (コア期)

血中トラフ濃度 (ng/mL)	Week 1	Week 3	Week 5	Week 10	Week 14	Week 18
低トラフ群						
n	92	94	103	101	100	95
平均 (標準偏差)	6.83 (4.89)	5.94 (3.62)	5.42 (3.54)	5.34 (3.58)	5.96 (4.82)	5.67 (3.32)
CV%	71.7	60.8	65.4	66.9	81.0	58.6
中央値 (最小値、最大値)	5.58 (1.35、35.6)	5.13 (1.59、19.2)	4.40 (1.31、21.4)	4.39 (0.37、25.8)	4.75 (1.07、40.6)	5.05 (1.36、25.3)
高トラフ群						
n	109	108	107	111	110	102
平均 (標準偏差)	5.68 (2.45)	6.07 (3.19)	7.52 (6.51)	7.45 (3.75)	9.06 (12.65)	8.81 (4.55)
CV%	43.1	52.6	86.6	50.3	139.7	51.7
中央値 (最小値、最大値)	5.30 (1.92、15.2)	5.43 (0.99、22.6)	6.31 (1.20、55.8)	6.76 (1.34、22.6)	6.81 (0.78、125)	8.32 (0.77、22.0)

コア期及び継続期を通して、低トラフ群における血中トラフ濃度は、継続期も含めて目標血中トラフ濃度範囲である 3~7ng/mL で維持されていた。一方、高トラフ群における継続期の血中トラフ濃度は、コア期終了時点の Week 18 と同程度で推移した。コア期にプラセボ群に割り付けられた後で継続期からエベロリムスを投与された患者では、Week 1 (実薬投与開始日を Week 0 とした) で目標血中トラフ濃度範囲である 3~15ng/mL となり、その後もこの範囲で維持された。

* : コア期では抗てんかん薬の種類及び用量変更は不可、継続期以降は種類及び用量の変更を可とした。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

10. 反復経口投与（X2201 試験、外国人のデータ）²⁴⁾

結節性硬化症に伴うリンパ脈管筋腫症又は孤発性リンパ脈管筋腫症患者に本剤を1日1回2.5mgの用量で4週間投与した後、用量を5mgに増量して4週間投与し、さらに10mgに増量して18週間投与したとき、C_{min}の中央値は、それぞれ2.69ng/mL（4週）、5.12 ng/mL（8週）、13.7 ng/mL（14週）、12.3 ng/mL（26週）であった。C_{2h}の中央値は12.0ng/mL（4週）、20.5ng/mL（8週）、46.0ng/mL（14週）、50.6ng/mL（26週）であった。C_{min}及びC_{2h}は概ね用量比例的な増加がみられた。

投与前及び投与2時間後のエベロリムス濃度（X2201 試験）

エベロリムス用量	2.5mg	5mg	10mg	10mg
投与開始後	4週（Day28）	8週（Day56）	14週（Day98）	26週（Day182）
C _{min} （ng/mL）				
n	12	11	8	8
平均（標準偏差）	3.15（1.37）	6.25（3.30）	16.6（13.5）	12.6（4.30）
CV%	43.3	52.8	81.1	34.2
中央値（最小値、最大値）	2.69（1.74、6.05）	5.12（3.61、15.2）	13.7（6.93、48.8）	12.3（7.43、18.8）
C _{2h} （ng/mL）				
n	12	13	8	8
平均（標準偏差）	12.5（3.46）	22.9（7.68）	42.1（18.3）	50.8（16.7）
CV%	27.8	33.5	43.5	32.9
中央値（最小値、最大値）	12.0（8.32、20.2）	20.5（14.9、40.8）	46.0（8.02、68.6）	50.6（26.8、81.2）

注）本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

11. 本剤（アフィニトール錠）と分散錠の比較（X2106 試験、外国人のデータ）⁶²⁾

健康成人に本剤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の範囲であったが、分散錠のAUC_{0-144h}は10%低く、C_{max}は20%低かった。

健康成人に本剤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	本剤（n = 53）	分散錠（n = 53）	幾何平均比*（90%信頼区間）
C _{max} （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

*：アフィニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

12. 本剤（アフィニトール錠）と臨床試験錠1mgの比較（X2113 試験、外国人のデータ）⁶⁴⁾

健康成人に本剤5mg（1錠）又は臨床試験錠1mg（5錠）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の範囲であったが、臨床試験錠のAUC_{0-144h}は8%高く、C_{max}は48%高かった。

健康成人に本剤5mg（1錠）又は臨床試験錠1mg（×5錠）を単回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	本剤（n = 22）	臨床試験錠（n = 22）	幾何平均比*（90%信頼区間）
C _{max} （ng/mL）	28.7	42.3	1.48（1.35～1.62）
AUC _{0-144h} （ng・h/mL）	231	250	1.08（1.01～1.16）

数値は幾何平均値

*：アフィニトール錠に対する臨床試験錠の幾何平均比

13. 肝機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）⁶⁵⁾

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本剤 10mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較したところ、AUC_{0-inf} は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ 1.6 倍、3.3 倍、3.6 倍に増加した。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。

肝機能障害患者に本剤 10mg を単回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	軽度 (Child-Pugh 分類クラス A)	中等度 (Child-Pugh 分類クラス B)	重度 (Child-Pugh 分類クラス C)	肝機能正常
n	6	9	6	13
Tmax (h)	1.5 (0.5~4.0)	1.5 (1.0~3.0)	2.25 (0.5~4.0)	1.0 (1.0~4.0)
Cmax (ng/mL)	37.0 ± 13.2	43.2 ± 13.0	34.6 ± 16.7	33.8 ± 12.8
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	539 ± 212	1,056 ± 298	1,297 ± 747	317 ± 55
CL/F (L/h)	21.6 ± 9.8	10.2 ± 2.9	10.0 ± 5.2	32.6 ± 6.7

Tmax：中央値（最小値～最大値）、Cmax、AUC_{0-inf}、CL/F：平均値±標準偏差

14. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）

維持期腎移植患者 4 例に ¹⁴C 標識したエベロリムス 3mg を単回経口投与したとき、放射能の尿中回収率は 5% 以下であり、また未変化体は尿中に検出されなかったことから、腎機能の低下はエベロリムスの薬物動態に影響しないと考えられる⁶⁶⁾。実際、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、エベロリムスの CL/F に対するクレアチニンクリアランス（25~178mL/min）の有意な影響は認められなかった⁶⁷⁾。また、腎移植患者を対象とした臨床試験においても、エベロリムスの CL/F とクレアチニンクリアランスとの間に有意な相関は認められなかった⁶⁸⁾。以上のことから、腎機能の低下している患者に対してエベロリムスの用量を調節する必要はないと考えられた。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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 1 日 1 回 10mg を経口投与する。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。」である。

15. 高齢者における薬物動態（外国人のデータ）

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）により本剤の CL/F に対する有意な影響は認められなかった⁶⁷⁾。また、腎移植患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果では、年齢（16~70 歳）の影響は CL/F に対して統計学的に有意であったが、成人の年齢範囲における 1 歳あたりのクリアランスの低下率は 0.33% とわずかであった。さらに、Bayesian posthoc 解析で推定した年齢 65~70 歳の患者 18 例のクリアランスは 8.4 ± 2.3L/h（平均値±標準偏差）であり、母集団の平均値 8.8L/h と同程度であった⁶⁹⁾。以上のことから、高齢者に対してエベロリムスの用量を調節する必要はないと考えられた。

16. 小児における薬物動態

(1) C2485 試験 (外国人のデータ)¹¹⁾

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) に本剤を投与したとき、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。

(2) M2304 試験¹⁵⁾

小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん患者 (2~57 歳) にアフィニートル分散錠を投与したとき、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、高年齢層 (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年齢層より高いことが示唆された。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1. 食事の影響 (2120 試験)⁷⁰⁾

食事の影響を検討するため、健康成人を対象に本剤 10mg を空腹時、高脂肪食及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。その結果、高脂肪食摂取後に投与したときの Tmax は、空腹時に比べて 1.75 時間遅延した。また、Cmax は 54% 低下し、AUC_{0-inf} は 22% 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 1 時間遅延し、Cmax は 42% 低下、AUC_{0-inf} は 32% 低下した。一方、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 35.6、40.5 及び 39.6 時間であり、食事による差はみられなかった。本剤の薬物動態は食事の影響を受けることから、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与する必要があると考えられた。

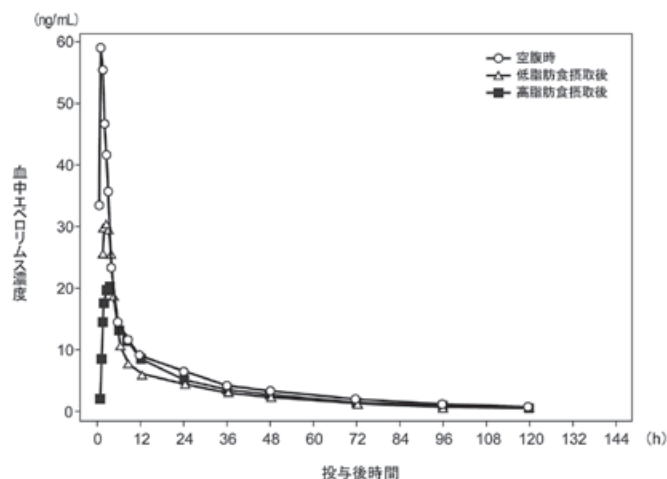
エベロリムスの薬物動態に対する食事の影響

薬物動態パラメータ	空腹時	高脂肪食摂取後	低脂肪食摂取後
n	20	19	22
Tmax (h)	1.0 (0.5~3.0)	2.5 (0.5~8.0)	1.8 (0.5~4.0)
Cmax (ng/mL)	71.8 ± 27.4	33.2 ± 11.4	43.8 ± 20.2
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	679.9 ± 189.1	529.0 ± 136.1	464.3 ± 94.7
T _{1/2} (h)	35.6 ± 6.4	40.5 ± 8.2	39.6 ± 5.9
Cmax の空腹時に対する比	—	0.46 [0.39~0.56]	0.58 [0.49~0.69]
AUC _{0-inf} の空腹時に対する比	—	0.78 [0.73~0.85]	0.68 [0.63~0.73]
Tmax の空腹時に対する差	—	1.75 (- 2~7.5)	1 (- 1.5~2)

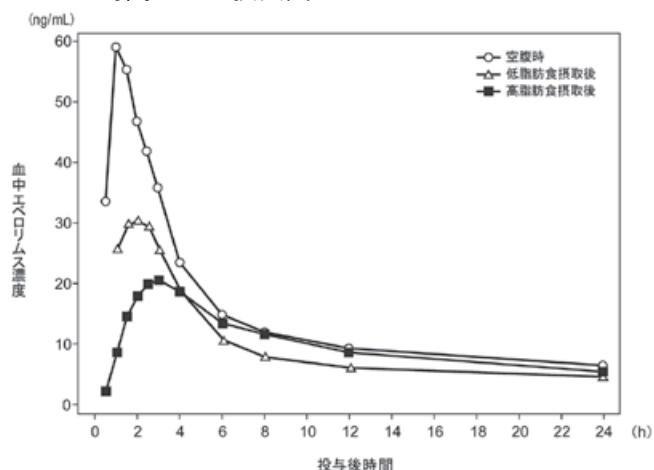
Tmax 及び Tmax の空腹時に対する差は中央値 (最小値~最大値)。Cmax、及び AUC_{0-inf} の空腹時に対する比は幾何平均比 [90% 信頼区間]。他は算術平均値 ± 標準偏差。—: 該当しない

エベロリムスの血中濃度推移に対する食事の影響

全測定時点



24 時間までの拡大図



2. 併用薬の影響（外国人のデータ）

ゲムシタピン又はパクリタキセル（外国人進行性固形癌患者対象）、レトロゾール又はエキセメスタン（外国人進行性乳癌患者対象）、イマチニブ（外国人慢性期慢性骨髄性白血病患者対象）、オクトレオチド（外国人進行性膵神経内分泌腫瘍患者対象）をそれぞれ本剤と併用投与し、薬物間相互作用を検討した。その結果、これらの薬剤との併用により本剤の薬物動態はほとんど影響を受けなかった。併用により影響を及ぼす薬剤については「VIII-7. 相互作用」の項参照。

3. 併用薬への影響（併用された抗てんかん薬に対するエベロリムスの影響、M2304 試験）¹⁵⁾

エベロリムス（分散錠）の投与前（Week-8 及びベースライン）及び投与開始後（Week 1 及び Week3）に、抗てんかん薬の血中トラフ濃度を測定した。エベロリムスの投与前と投与後における抗てんかん薬濃度を比較したところ、エベロリムスの投与によって、カルバマゼピン、クロバザム及びクロバザムの代謝物である N-脱メチルクロバザムの血中トラフ濃度の約 10% 増加が認められた。また、エベロリムスは、CYP3A4 の基質である抗てんかん薬（クロナゼパム、ジアゼパム、フェルバメート及びゾニサミド）、その他の抗てんかん薬（バルプロ酸、トピラマート、オキシカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン及びプリミドンを含む）の血中トラフ濃度に対して影響を与えなかった。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

1. 母集団薬物動態解析（固形癌患者対象試験、外国人のデータ）⁶⁷⁾

外国臨床試験 6 試験（2101 試験、2101/02 試験、2104 試験、X2106 試験、X2107 試験、X2108 試験）に組み入れられた固形癌患者 170 例のデータを用いて、母集団薬物動態解析を行った。血液中エベロリムス濃度推移を 2-コンパートメントモデルに当てはめて解析し、薬物動態に対する人口統計学的数値（年齢、体重、身長、体表面積、性別、人種）、臨床検査値（総ビリルビン、クレアチニンクリアランス）、本剤の用量、併用薬（CYP3A4 の誘導剤及び阻害剤、ゲムシタピン、パクリタキセル、レトロゾール）、腫瘍の原発部位、及び代謝／排泄組織（肝臓、腎臓）への腫瘍の転移の影響をそれぞれ評価したところ、いずれの要因もエベロリムスの薬物動態に対する有意な共変量ではなかった。

2. 母集団薬物動態解析（結節性硬化症患者対象試験）⁷¹⁾

結節性硬化症患者を対象とした M2301 試験、M2302 試験及び M2304 試験で 531 例の患者から得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を行い、エベロリムスの薬物動態に対する年齢及び CYP3A4/Pgp 誘導剤の影響について検討した。その結果、個体あたりのクリアランスは、CYP3A4/Pgp 誘導剤の併用有無にかかわらず、年齢区分が高い方が高かった。一方、体表面積あたりのクリアランスは、CYP3A4/Pgp 誘導剤を併用した場合には 12 歳未満では年齢によらず約 21~22L/h/m² の範囲で同程度であり、12 歳以上では約 18~19L/h/m² と若干低い傾向がみられたものの 12 歳未満と比較的類似していた。CYP3A4/Pgp 誘導剤を併用していない場合の体表面積あたりのクリアランスは、12 歳未満では約 21~24L/h/m² であり、12 歳以上 18 歳未満では約 19L/h/m² と若干低いものの 12 歳未満と比較的類似していたが、18 歳以上では約 14L/h/m² と低かった。

年齢区分別及び CYP3A4/Pgp 誘導剤併用有無別の母集団薬物動態パラメータ推定値

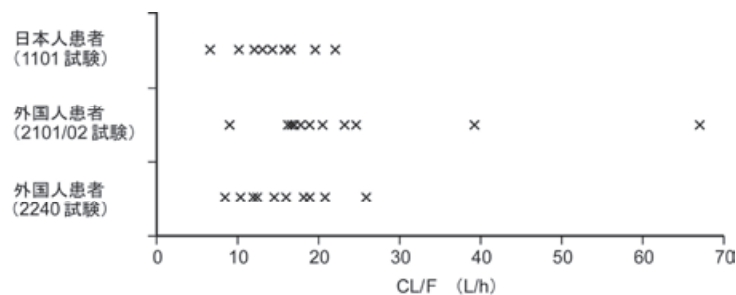
CYP3A4/ Pgp 誘導剤 併用	年齢区分	n	クリアランス (L/h)		クリアランス/体表面積 (L/h/m ²)	
			平均値	CV%	平均値	CV%
あり	< 3 歳	32	12.36	24.30	22.19	34.78
	3~< 6 歳	263	15.70	30.90	21.12	31.54
	6~< 12 歳	465	22.22	31.27	22.17	32.75
	12~< 18 歳	470	27.50	34.09	18.21	43.20
	18 歳 ≤	419	32.98	36.40	18.85	37.55
	全体	1,649	25.23	42.71	20.03	37.43
なし	< 3 歳	241	12.31	42.11	20.73	37.72
	3~< 6 歳	838	18.01	34.82	24.28	35.75
	6~< 12 歳	1,591	21.28	37.76	20.63	36.34
	12~< 18 歳	1,051	27.89	38.81	18.86	42.81
	18 歳 ≤	1,279	24.88	38.35	13.66	38.44
	全体	5,000	22.61	42.58	19.09	42.92

3. 日本人と外国人の比較⁷²⁾

日本人進行性固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（1101 試験）、海外で実施した進行性固形癌患者を対象とした第 I 相試験（2101/02 試験）及び国際共同治験として実施した転移性腎細胞癌患者を対象とした第 III 相試験（2240 試験）の外国人データで得られた見かけの全身クリアランス（CL/F）を比較した結果、2240 試験で得られた外国人患者の CL/F と日本人患者の CL/F に差はなかった。

また、2101/02 試験で得られた外国人患者の CL/F の平均値は日本人患者に比べて 1.7 倍高かったものの、個別値で比較した場合、外国人患者（2101/02 試験）では著しく高い患者 1 例が含まれており、これを除外すると CL/F の分布は日本人と外国人で同様であった。以上のことから、癌患者に本剤を反復経口投与したときの CL/F に人種差はないものと考えられた。

固形癌患者に本剤を反復経口投与したときの見かけの全身クリアランスの比較



VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法 該当資料なし
- (2) 吸収速度定数 該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ 該当資料なし（耐容性が良好な静脈注射用製剤がないため、ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティは検討していない。）
- (4) 消失速度定数 健康成人（外国人のデータ）⁷⁰⁾
本剤 10mg を空腹時（n = 20）、低脂肪食摂取後（n = 22）、高脂肪食摂取後（n = 19）に単回経口投与したとき、消失速度定数はそれぞれ 0.020 ± 0.0032 、 0.018 ± 0.0027 、 $0.018 \pm 0.0031 \text{ h}^{-1}$ （算術平均値 ± 標準偏差）であった。
- (5) クリアランス
1. 健康成人⁷³⁾
日本人健康成人 6 例にエベロリムス（錠）2mg を単回経口投与したときの見かけの全身クリアランスは $16.3 \pm 6.2 \text{ L/h}$ （算術平均値 ± 標準偏差）であった。
 2. 進行性固形癌患者¹⁷⁾
日本人進行性固形癌患者 9 例に本剤を反復経口投与したときの見かけの全身クリアランス（CL/F）は、 $14.4 \pm 4.7 \text{ L/h}$ （算術平均値 ± 標準偏差）であった。
 3. 母集団薬物動態解析（固形癌患者対象試験、外国人のデータ）⁶⁷⁾
固形癌患者を対象とした外国臨床試験 6 試験に組み入れられた 170 例のデータを用いた母集団薬物動態解析における、見かけの全身クリアランス（CL/F）は 19.1 L/h （母集団平均の推定値）であった。
- (6) 分布容積 健康成人⁷³⁾
日本人健康成人 6 例にエベロリムス（錠）2mg を単回経口投与したときの消失相分布容積は $875 \pm 223 \text{ L}$ （算術平均値 ± 標準偏差）であった。
- (7) 血漿蛋白結合率 *ex vivo* 試験（外国人のデータ）⁷⁴⁾
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% であった。

VII-3. 吸収

- 1) 吸収部位
該当資料なし
 - 2) 吸収率
腎移植患者（外国人のデータ）⁶⁶⁾
維持期腎移植患者 4 例に [¹⁴C] エベロリムス 3mg を単回経口投与し、血液、尿及び糞中の放射能レベルをラジオ HPLC 法で測定した結果、エベロリムスは速やかに吸収され（Tmax；1～2 時間）、Tmax における放射能から算出した吸収率（血液容積を 5L と仮定）は 11% 以上であった。
- 注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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 1 日 1 回 10mg を経口投与する。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 3.0 mg/m^2 を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。」である。
- 3) 腸肝循環
該当資料なし

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

雄性ラットに [³H] エベロリムス 0.1~30mg/kg を静脈内投与し、2時間後の血液中及び脳中の放射能濃度及び未変化体濃度を測定し、脳/血液濃度比を検討した。0.1~1mg/kg では放射能濃度比は0.3と低い値を示したが、30mg/kg における未変化体の脳/血液濃度比は3に上昇し、本剤が血液-脳関門を通過することが認められた。また、雄性ラットに [³H] エベロリムス 1mg/kg を静脈内投与し、5分、2、8、24及び168時間後の [³H] エベロリムスの血液中及び脳中濃度を測定した結果、脳内に速やかに取り込まれたのち、緩徐に排泄されることが裏付けられた。なお、安全性薬理試験では、本薬に中枢神経系への著明な影響は認められなかった(「IX-1. (3) 安全性薬理試験」の項参照)。

[³H] エベロリムス投与2時間後の血液中及び脳中の放射能及び未変化体濃度

放射能濃度 (ng-cq/g、平均値±標準偏差)						
試料	投与量 (mg/kg)					
	0.1	0.3	1	3	10	30
血液	11 ± 0	34 ± 1	102 ± 14	367 ± 8	1,803 ± 239	7,793 ± 377
脳	3 ± 0	9 ± 1	32 ± 1	122 ± 6	655 ± 118	4,173 ± 287
脳/血液比	0.2 ± 0	0.3 ± 0	0.3 ± 0	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
未変化体濃度 (ng/g、平均値±標準偏差)						
試料	投与量 (mg/kg)					
	0.1	0.3	1	3	10	30
血液	12 ± 1	23 ± 2	51 ± 11	93 ± 29	320 ± 117	1,426 ± 216
脳	3 ± 0	9 ± 2	26 ± 2	107 ± 23	628 ± 218	4,173 ± 991
脳/血液比	0.2 ± 0	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.2	1.3 ± 0.6	2.3 ± 1.6	3.1 ± 1.2
脳中未変化体 /放射能比	0.9 ± 0.2	1 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1 ± 0.1

(放射能：LSC法、未変化体濃度：LC-RID法)

[³H] エベロリムス 1mg/kg 投与後の経時的な血液中及び脳中の放射能及び未変化体濃度

放射能濃度 (ng-cq/g、平均値±標準偏差)					
試料	投与経過時間				
	5分	2時間	8時間	24時間	168時間
血液	727 ± 36	164 ± 17	90 ± 5	37 ± 8	3 ± 0
血漿	1,078 ± 90	194 ± 24	111 ± 10	39 ± 1	2 ± 0
血球	69 ± 1	32 ± 3	25 ± 3	9 ± 2	1 ± 0
脳	48 ± 4	34 ± 4	35 ± 3	28 ± 3	15 ± 1
未変化体濃度 (ng/g、平均値±標準偏差)					
試料	投与経過時間				
	5分	2時間	8時間	24時間	168時間
血液	305 ± 24	77 ± 20	25 ± 7	7 ± 1	0.2*
血漿	205 ± 26	42 ± 9	13 ± 1	1 ± 0.2	< LOQ
血球	63 ± 4	28 ± 4	18 ± 4	5 ± 1	0.2*
脳	48 ± 5	27 ± 2	24 ± 10	23 ± 7	6 ± 2

LOQ：< 2ng/mL、*：n = 1 (放射能：LSC法、未変化体濃度：LC-RID法)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし
 <参考>動物データ（ラット）
 妊娠ラットに [³H] エベロリムス 0.9mg/kg を単回経口投与し、胎盤通過を検討したところ、胎児への移行が認められた。

[³H] エベロリムス単回経口投与時の放射能濃度

試料	妊娠 13 日目の放射能濃度 (pmol/g)				妊娠 17 日目の放射能濃度 (pmol/g)			
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間
母獣血液	3	6	6	5	25	19	76	ND
胎児	2	2	3	3	ND	ND	66	T
胎盤	11	19	21	15	38	113	588	27
羊水	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND
羊膜	-	-	-	-	ND	41	356	127

ND：検出できず、T：痕跡（6～10pmol/g）、-：未測定、1pmol/g=0.95825ng/g（LSC 法）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし
 <参考>動物データ（ラット）
 分娩後 9 日目のラットに [³H] エベロリムス 0.9mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中及び血液中の放射能濃度及び未変化体濃度を測定したところ、乳汁への移行が認められた。

[³H] エベロリムス単回経口投与時の放射能濃度

薬物動態パラメータ	放射能濃度		未変化体	
	血液	乳汁	血液	乳汁
Tmax (h)	0.5	2	-	-
Cmax (nmol/L)	21.3	25.7	-	-
AUC ₀₋₂₄ (nmol·h/L)	114	416	38.6	60.7
AUC ₀₋₉₆ (nmol·h/L)	191	634	46.9 ^{*1}	73.2 ^{*1}
T _{1/2} (h)	86	- ^{*2}	-	-

1nmol/L=0.95825ng/mL（放射能：LSC 法、未変化体：HPLC 法）

*1：算出した範囲は 0～48 時間、*2：算出しなかったが血液と同程度、-：算出せず

時間 (h)	放射能濃度 (nmol/L、平均値 ± 標準偏差)								
	0 (n=8)	0.5 (n=4)	2 (n=4)	4 (n=4)	8 (n=4)	24 (n=4)	48 (n=4)	72 (n=4)	96 (n=4)
乳汁	0 ± 0	9.21 ± 3.47	25.66 ± 8.73	-	22.02 ± 3.97	8.49 ± 0.37	2.20 ± 0.43	2.06 ± 0.95	1.15 ± 0.12
血液	0 ± 0	21.27 ± 7.57	8.99 ± 1.02	6.66 ± 1.63	4.26 ± 1.05	1.86 ± 0.56	1.03 ± 0.22	0.88 ± 0.14	0.70 ± 0.18

-：算出せず（LSC 法）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

in vitro 試験⁷⁵⁾
 エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、5～5,000ng/mL の範囲では 27～83% であった。また、[³H] エベロリムスの血液成分への分布は以下のとおりであった。

血球移行率 (n=5)

[³ H] エベロリムス濃度 (ng/mL)	血球移行率 (%)
5	83
50	81
100	80
500	58
1,000	58
5,000	27

血液成分への分布率 (n=3)

[³ H] エベロリムス濃度 (ng/mL)	分画			
	血漿 (%)	リンパ球 (%)	好中球 (%)	赤血球 (%)
5	17	1.0	0.8	82
50	12	0.6	0.7	87
100	12	0.7	1.1	86
500	29	0.6	2.5	68
1,000	51	1.9	3.4	44
5,000	76	3.0	3.8	17

<参考>動物データ (ラット)

雄性ラットに [¹⁴C] エベロリムス 1.5mg/kg を単回経口投与したときの臓器及び組織内放射能分布を下記に示す。経口投与後2時間に高血流臓器 (心臓、肺、肝臓、腎臓)、脾臓、甲状腺、副腎に最も高濃度の放射能が検出された。ほとんどの組織の放射能濃度は、同時点に測定した血液中濃度に比べて高かったが、血液中濃度推移に伴い減衰した。

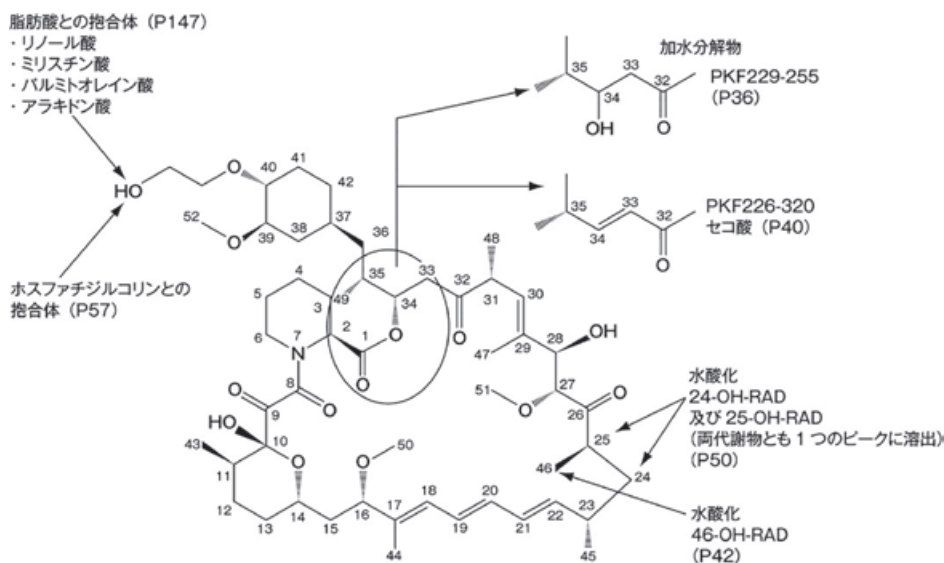
組織/臓器	放射能濃度 (pmol/g、平均値)			
	2 時間	8 時間	24 時間	144 時間
血液	38	16	5	1
血漿	37	14	5	1
唾液腺	296	220	91	15
甲状腺	471	324	81	19
食道	176	134	76	9
腸間膜リンパ節	463	390	131	13
胸腺	112	111	112	21
肺	751	302	84	12
心臓	513	213	71	8
大動脈	151	74	82	14
肝臓	1,402	621	133	22
膵臓	481	314	78	10
脾臓	802	391	124	18
副腎	682	328	102	18
腎臓	642	285	121	25
精巣	8	10	7	4
骨髄	218	128	58	1
皮膚	77	80	42	8
筋肉	91	72	37	6
眼	28	24	14	3
脳	3	4	3	8
腺胃	635	219	97	24
前胃	1,618	504	123	29
小腸	1,495	470	159	24
褐色脂肪	412	166	65	10
白色脂肪	105	83	35	7

1pmol/g=0.95825ng/g

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝臓で代謝されるが、腸管でも代謝される。
 代謝経路：維持期腎移植患者（海外データ）に [¹⁴C] エベロリムス 3mg を単回経口投与後に採取した試料、及び動物より得られた試料から検討した主な代謝物及び推定代謝経路を下記に示す。
 血液中では主に未変化体として存在したが、その他に5種類の主要な代謝物のピーク（P36、P40、P42、P50、P57）が同定された。このうち2種はエベロリムスの開環加水分解物（P36；PKF229-255）とセコ酸（P40；PKF226-320）で、P42は46-水酸化体（46-OH-エベロリムス）、P50は分離できない2つの水酸化代謝物（24-/25-OH-エベロリムス）、P57はホスファチジルコリンとの抱合体であった。また、ラット乳汁中及びラットの一部組織、サル及びヒトの糞中に脂溶性の高いP147（複数の脂肪酸との抱合体）が検出された。



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主に CYP3A4 によって代謝される⁷⁶⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし
 <参考>動物データ (ラット)

1. 初回通過代謝⁷⁷⁾

腸間膜静脈モデル及び腸単回通過透過性モデルにエベロリムス 0.5mg/kg の低用量を経口投与したところ、吸収されたエベロリムスの約半分が腸で代謝され、約 5mg/kg の高用量を投与した場合には、代謝を受ける割合が 30% に低下した。この結果から、エベロリムスはラットで顕著な初回通過代謝を受けることが示された。

2. *in vitro* 試験⁷⁸⁾

Caco-2細胞透過性モデルを用いた*in vitro*での輸送メカニズム試験において、本薬が膜貫通排出トランスポーターであるP糖蛋白(Pgp)の基質であることが認められた。さらに、エベロリムスの排出はPgp阻害剤のベラパミルによって大きく阻害されたことから、Pgpがエベロリムスの腸管吸収に関する主要な膜貫通排出トランスポーターであることが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

腎移植患者（外国人のデータ）⁶⁶⁾

シクロスポリンの投与を受けている維持期腎移植患者4例に、^[14C] エベロリムス 3mg を単回経口投与し、血液中の放射能、未変化体及び代謝物を測定した結果を下記に示す。

主要代謝物の薬物動態パラメータ (n=3)*

主要ピーク；化合物	Tmax (h)	Cmax (pmol/mL)	AUC _(0-24h) (pmol・h/mL)	放射能のAUC _(0-24h) に対する%
P36；PKF229-255	2	4.49 ± 4.67	21.5 ± 12.6	4.1
P40；PKF226-320	2	6.27 ± 4.92	34.1 ± 8.7	6.5
P42；46-OH-RAD	3	4.93 ± 0.60	65.7 ± 8.2	12.6
P50；24-/25-OH-RAD	3	6.84 ± 3.6	64.5 ± 13.3	12.4
P57；P-Ch-RAD ^a	2	6.38 ± 1.67	29.3 ± 6.1	5.6
シロリムス	2	0.76 ± 0.29	6.3 ± 0.8	1.2
未変化体	2	33.14 ± 13.53	207.5 ± 26.3	39.9
放射能	2	69.28 ± 14.27	520.7 ± 54.1	100.0

平均値±標準偏差、1pmol=0.95825ng

a：P-Ch-RAD：エベロリムスのホスファチジルコリン抱合体

*：嘔吐により放射能の回収は不完全であったため、1例のデータを除外した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として糞中に排泄される。

(2) 排泄率

腎移植患者（外国人のデータ）⁶⁶⁾

シクロスポリンを投与している維持期腎移植患者4例に^[14C] エベロリムス 3mg を単回経口投与し、尿中及び糞中の放射能を測定した結果を以下に示す。

[¹⁴C]エベロリムス 3mg 投与後の放射能の累積排泄率（投与量に対する %）（n=3）*

排泄経路	尿	糞	合計
0～24h	2.1 ± 0.6	0.07 ± 0.13	2.2 ± 0.5
24～48h	2.9 ± 0.6	23.0 ± 37.3	25.8 ± 36.9
48～72h	3.5 ± 1.1	25.9 ± 42.2	29.4 ± 41.5
72～96h	4.2 ± 1.9	37.5 ± 37.0	41.8 ± 35.4
96～120h	4.6 ± 2.0	66.5 ± 13.5	71.0 ± 13.2
120～240h	5.1 ± 1.7	79.5 ± 6.0	84.6 ± 7.3

平均値 ± 標準偏差

*：嘔吐により放射能の回収が不完全であった1例のデータを除外した。

追記：尿及び糞中に未変化のエベロリムスは検出されなかったことから、代謝がエベロリムスの主な消失機序であることが示唆された。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

<参考>動物データ（マウス、ラット、サル）

[³H] エベロリムス単回投与後7日目（168時間）までの排泄率（投与量に対する %、平均）

動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	尿	糞	屍体	総回収率
マウス	0.9	経口	1.90	95.4	0.16	97.4
ラット	0.5	経口	1.1	72.8	ni	73.9
	1.5	経口	5.6	73.8	4.2	85.2
	15	経口	4.8	79.1	3.0	87.0
サル	5	経口	7.2	75.7	ni	84.5

ni：検討せず

(3) 排泄速度

腎移植患者（外国人のデータ）⁶⁶⁾

シクロスポリンを投与している維持期腎移植患者4例に [¹⁴C] エベロリムス 3mg を単回経口投与したとき、放射能は10日目（240時間）までに投与放射能の約80%が糞中に、約5%が尿中に排泄された。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症」、用法及び用量は腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症の場合、「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1日1回10mgを経口投与する。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。」である。

VII-7. トランスポーターに関する情報

エベロリムスはP糖蛋白の基質である。

VII-8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅷ-1. 警告内容とその理由

【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、がん化学療法又は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. 本剤の投与により、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＞、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用 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、本剤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。（「重要な基本的注意」、「副作用 重大な副作用」の項参照）
4. 本剤とアフィニートール分散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）

（解説）

1. がん化学療法又は結節性硬化症治療に対し十分な知識・経験を持つ医師により投与されるよう、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から設定した。また、間質性肺疾患の早期発見のためには、患者及びその家族に間質性肺疾患に関する情報を提供することが重要であることから設定した。
2. 臨床試験及び市販後の集積データにおいて、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患が認められた。また、国内市販後においても、本剤との関連が否定できない死亡例が報告されていることから、投与に際してはこれらの臨床症状に留意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、注意を喚起した。
3. 隣神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（2324 試験）において、B型肝炎感染歴のある患者でB型肝炎ウイルスの再活性化による致死的な転帰をたどった症例が海外で1例報告された。また、国内市販後においても同様の症例が認められている。肝炎ウイルスキャリアの患者及び感染歴のある患者では、本剤の免疫抑制作用により、再活性化が起こるおそれがあることから、定期的に肝炎ウイルスマーカーや肝機能検査を行い、肝炎ウイルスの再活性化の徴候及び症状に対する注意を喚起した。なお、B型肝炎感染歴の確認については、日本肝臓学会の最新の「B型肝炎治療ガイドライン」*も参考にし、異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談することを検討すること。
*：一般社団法人 日本肝臓学会ホームページ URL：<http://www.jsh.or.jp/medical/>
4. 健康成人で実施した生物学的同等性試験の結果から、本剤及びアフィニートール分散錠を投与したときの AUC_{0-144h} の幾何平均比は生物学的に同等な範囲内（90%信頼区間が0.8~1.25）であったが、分散錠の AUC_{0-144h} は10%低く C_{max} は20%低かった。投与後2時間以降の濃度はほぼ同等であり、いずれの製剤を投与した場合でも血中トラフ濃度は同様と考えられるが、本剤とアフィニートール分散錠は体内動態が異なるおそれがある。そのため、本剤とアフィニートール分散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して大きな変動がないことを確認し、切り換え時の安全性に十分留意する必要があるため設定した。

VIII-2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

【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（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(解説)

1. 本剤はシロリムス（別名：ラパマイシン）から誘導された薬剤であるため、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ある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから注意を喚起した。
2. 「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

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（「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。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

- (1) 国内外の臨床試験において、本剤による間質性肺疾患の発現が認められた。転移性腎細胞癌を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（2240 試験）において、本剤投与開始時の胸部画像に異常所見がみられた被験者群では、異常所見なしの被験者群に比べて、間質性肺疾患の発現頻度は同程度であったが、重症度の高い間質性肺疾患の発現が多くみられた。また、本剤投与開始時の胸部画像に異常所見ありの被験者群では、異常所見なしの被験者群に比べて高い割合で、本剤投与後に胸部 CT 検査又は胸部 X 線の画像所見にベースラインより悪化又は新たに異常が認められた。以上のことから肺に間質性陰影を認める場合には、間質性肺疾患の発症、重篤化を防ぐために、慎重に投与するよう注意を喚起した。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」の項参照）
- (2) 本剤は免疫抑制作用を有しており、患者は感染、特に日和見感染に罹患しやすくなる。感染症を合併している患者では、本剤の免疫抑制作用により、感染症の悪化がおこるおそれがあるため注意喚起した。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（2）」の項参照）
- (3) 外国において、軽度（Child-Pugh 分類クラス A）、中等度（Child-Pugh 分類クラス B）又は重度（Child-Pugh 分類クラス C）の成人肝機能障害患者でエベロリムスの AUC_{0-inf} が健康成人と比較してそれぞれ 1.6 倍、3.3 倍及び 3.6 倍高値であったとの報告がある。成人の肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。なお、小児の肝機能障害のある患者に対する臨床成績は得られていない。したがって、小児の肝機能障害のある患者では、投与の可否について慎重に判断して頂き、本剤の全血中濃度を測定して血中トラフ濃度を 5~15ng/mL となるように投与量調節をする必要がある。（「V-2. 用法及び用量」及び「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (4) 本剤の臨床試験成績及び薬物動態における母集団解析では、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見は認められていないが、一般に高齢者では生理機能が低下していることから設定した。（「VIII-9. 高齢者への投与」及び「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」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では、本剤の免疫抑制作用により、再活性化がおこるおそれがあることから設定した。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（2）」の項参照）

Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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＞、「慎重投与」、「副作用 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をしておくこと。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。

（解説）

- (1) 臨床試験及び市販後の集積データにおいて、重症の間質性肺疾患の症例が報告された。このうち多くの症例で、投与開始時より画像上異常所見がみられたことから、投与開始時には必ず胸部 CT 検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状と併せて、投与開始の可否を慎重に判断する必要がある。さらに、投与開始後に定期的な画像検査を実施することによって、間質性肺疾患の早期発見、重症化の抑制に有用である可能性が考えられる。また、一般に、薬剤性肺障害の診断にあたっては、呼吸器症状等の臨床症状、胸部 CT スキャン又は胸部 X 線上の画像所見、その他の検査による評価とともに感染症、腫瘍の進行などとの鑑別が臨床上重要であることから記載した。特に感染性の肺炎（ニューモシスチス肺炎等）については、注意深く鑑別する必要がある。

なお、小児については放射線に対する感受性が成人の数倍高いことや、体格が小さいため、成人と同様の撮影条件では、臓器あたりの被曝量は 2 倍から 5 倍になることなどから、CT 検査の実施にあたっては、適応を厳密に検討する必要があるとされている。そのため、胸部 CT 検査の実施にあたっては、診療上の有益性と被曝による不利益を十分考慮する必要がある。胸部 CT 検査の実施が困難な小児患者においては、必要に応じて就寝時あるいは安静時の脈拍数や呼吸数を確認し、間質性肺疾患を示唆する臨床症状（発熱、咳嗽、呼吸困難、脈拍数・呼吸数の増加等）の発現が認められた場合には、胸部画像検査（X 線、CT 検査）の必要性について検討することが推奨される。また、KL-6 や SP-D 等のバイオマーカーを投与前及び投与中に定期的に測定し、ベースライン時と比較することにより、間質性肺疾患を診断する際の参考となる。

- (2) 本剤は免疫抑制作用を有しており、本剤投与により感染のリスクが増大するおそれがある。市販後及び臨床試験の集積データにおいて、重篤な感染症が認められており、これらの多くは肺炎及び毛包炎であった。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者において本剤投与後に、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。HBs抗原陰性であってもB型肝炎に感染歴のある患者や、結核の感染歴のある患者等の再燃が懸念される感染症に感染歴のある患者では、本剤の免疫抑制作用により病原体が再活性化するおそれがあるため、注意が必要である。本剤投与に先立ち、肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、必要に応じて感染症の増悪について予防を講じること、また投与中の感染症の発現及び増悪に十分注意することが重要であることから記載した。なお、本剤投与中にリンパ球や好中球の減少が認められた場合には感染症の発現にも注意すること。
- (3) 市販後及び臨床試験の集積データにおいて、Grade3もしくはGrade4の腎不全（急性腎不全を含む）が報告されており、海外においては急性腎不全もしくは腎不全を合併したまま死亡したとの報告がある。このことから本剤投与開始後は定期的に血清クレアチニン、尿蛋白あるいは血中尿素窒素等の腎機能検査の実施が必要と考え記載した。
- (4) 市販後及び臨床試験の集積データにおいて、本剤による重症の高血糖及び血中ブドウ糖増加が認められていることから設定した（「重大な副作用」の項参照）。また、本剤投与開始前に血糖値の管理を行うことが重要と考えられる。
- (5) 市販後及び臨床試験の集積データにおいて、本剤によるヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少が認められていることから記載した。なお、リンパ球や好中球の減少が認められた場合には感染症の発現にも注意が必要である。

Ⅷ-7. 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、結節性硬化症患者では、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) 併用禁忌とその理由

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。

(解説)

本剤の免疫抑制作用により、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起り、発症する可能性があると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

◆エベロリムスの血中濃度が低下する薬剤・食品

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 プレドニゾロン等	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。	
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。

(解説)

本剤は主に CYP3A4 で代謝されるため、本酵素を誘導する薬剤や食品と併用した場合、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。

・リファンピシンとの相互作用⁷⁹⁾

健康成人にリファンピシンを反復投与した後に、エベロリムス 4mg を単回投与したところ、エベロリムスの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 58% 及び 63% 減少した。

・CYP3A4/Pgp 誘導剤 / 阻害剤の影響¹⁵⁾

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 M2304 試験の継続期終了時データを用いて、エベロリムスの血中トラフ濃度に対する CYP3A4/Pgp 誘導剤及び阻害剤の影響について検討した。CYP3A4/Pgp 誘導剤を併用した場合の血中トラフ濃度は、併用していない場合と比較して統計学的に有意に低かった（幾何平均比 0.623、90%CI：0.556～0.697）。CYP3A4/Pgp の中程度～強力な阻害剤を併用した場合の血中トラフ濃度は、併用していない場合と比較して統計学的に有意に高かった（幾何平均比 1.358、90% 信頼区間：1.222～1.509）。

◆エベロリムスの血中濃度が上昇する薬剤・食品

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。 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。
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。	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。

(解説)

本剤は主にCYP3A4で代謝されること、及びPgp蛋白の基質となるため、CYP3A4で代謝される薬剤や競合する薬剤と併用した場合、もしくはPgpの基質となる薬剤と併用した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

- ・アゾール系抗真菌剤（参考：ケトコナゾール、経口剤は国内未販売）⁸⁰⁾

健康成人にケトコナゾールを反復投与した後、エベロリムス1mgを単回投与したところ、本剤単独投与時と比較してCmax及びAUCはそれぞれ3.9倍及び15倍に増加し、半減期は1.9倍に延長した。

- ・マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン）⁸¹⁾

健康成人にエリスロマイシン反復投与下でエベロリムス2mgを単回経口投与したところ、本剤単独投与時と比較してエベロリムスのCmax及びAUCはそれぞれ2.0倍、4.4倍に増加し、半減期は1.4倍延長した。

・ベラパミル⁸²⁾

健康成人にベラパミル併用下でエベロリムス 2mg を単回投与したところ、本剤単独投与時と比較してエベロリムスの Cmax 及び AUC はそれぞれ 2.3 倍、3.5 倍に増加した。一方、ベラパミルの Cmin はエベロリムス併用により、2 倍増加した。

・シクロスポリン⁸³⁾

健康成人にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤併用下で、エベロリムス 2mg を単回経口投与したところ、本剤単独投与時に比較してエベロリムスの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍、2.7 倍に増加した。

◆免疫抑制作用により相互作用を生じる薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤の免疫抑制作用によりワクチンに対する免疫が得られないことが考えられる。

◆併用により併用薬の血中濃度が上昇する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤は CYP3A4 で代謝されるため、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。

・ミダゾラム（経口剤は国内未販売）⁸⁴⁾

健康成人にエベロリムス反復投与下でミダゾラム 4mg を単回経口投与したところ、本剤非併用時と比較してミダゾラムの Cmax 及び AUC はそれぞれ 25%、30% 増加した。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

転移性腎細胞癌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 385 例（日本人 24 例を含む）中、副作用は 339 例（88.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）167 例（43.4%）、発疹 109 例（28.3%）、貧血 103 例（26.8%）、疲労 97 例（25.2%）、下痢 86 例（22.3%）、無力症 81 例（21.0%）、高コレステロール血症 74 例（19.2%）、粘膜の炎症 73 例（19.0%）、食欲減退 72 例（18.7%）、悪心 68 例（17.7%）、高トリグリセリド血症 61 例（15.8%）、感染症 58 例（15.1%）、嘔吐 55 例（14.3%）、末梢性浮腫 55 例（14.3%）、咳嗽 52 例（13.5%）、そう痒症 49 例（12.7%）、皮膚乾燥 46 例（11.9%）、間質性肺疾患 46 例（11.9%）、鼻出血 44 例（11.4%）、味覚異常 41 例（10.6%）、呼吸困難 40 例（10.4%）等であった。（2012 年 3 月カットオフ）

脾神経内分泌腫瘍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 376 例（日本人 39 例を含む）中、副作用は 360 例（95.7%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）246 例（65.4%）、発疹 178 例（47.3%）、下痢 124 例（33.0%）、疲労 111 例（29.5%）、感染症 110 例（29.3%）、食欲減退 79 例（21.0%）、悪心 76 例（20.2%）、末梢性浮腫 72 例（19.1%）、味覚異常 72 例（19.1%）、貧血 69 例（18.4%）、体重減少 64 例（17.0%）、高血糖 63 例（16.8%）、そう痒症 62 例（16.5%）、鼻出血 59 例（15.7%）、頭痛 59 例（15.7%）、間質性肺疾患 54 例（14.4%）、血小板減少 54 例（14.4%）、嘔吐 53 例（14.1%）、無力症 50 例（13.3%）、爪の障害 48 例（12.8%）、発熱 41 例（10.9%）、皮膚乾燥 41 例（10.9%）、好中球減少 41 例（10.9%）、咳嗽 39 例（10.4%）、高コレステロール血症 39 例（10.4%）等であった。（2014 年 3 月カットオフ）

消化管又は肺神経内分泌腫瘍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 202 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 193 例（95.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）127 例（62.9%）、下痢 63 例（31.2%）、疲労 62 例（30.7%）、感染症 60 例（29.7%）、発疹 55 例（27.2%）、末梢性浮腫 52 例（25.7%）、悪心 35 例（17.3%）、無力症 33 例（16.3%）、貧血 33 例（16.3%）、食欲減退 32 例（15.8%）、間質性肺疾患 32 例（15.8%）、味覚異常 30 例（14.9%）、咳嗽 26 例（12.9%）、そう痒症 26 例（12.9%）、発熱 22 例（10.9%）、高血糖 21 例（10.4%）、呼吸困難 21 例（10.4%）等であった。（2014 年 11 月カットオフ）

エストロゲン受容体（estrogen receptor, ER）陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌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 482 例（日本人 71 例を含む）中、副作用は 466 例（96.7%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）318 例（66.0%）、発疹 167 例（34.6%）、疲労 118 例（24.5%）、間質性肺疾患 102 例（21.2%）、食欲減退 97 例（20.1%）、下痢 97 例（20.1%）、味覚異常 93 例（19.3%）、感染症 91 例（18.9%）、悪心 89 例（18.5%）、体重減少 72 例（14.9%）、血小板減少 66 例（13.7%）、貧血 58 例（12.0%）、鼻出血 56 例（11.6%）、高血糖 55 例（11.4%）、AST（GOT）増加 52 例（10.8%）、咳嗽 51 例（10.6%）、呼吸困難 51 例（10.6%）、ALT（GPT）増加 50 例（10.4%）、そう痒症 48 例（10.0%）、頭痛 48 例（10.0%）等であった。（2014 年 12 月カットオフ）

進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与 53 例中、副作用は 52 例（98.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎 38 例（71.7%）、食欲不振 25 例（47.2%）、発疹 23 例（43.4%）、疲労 22 例（41.5%）、悪心 13 例（24.5%）、そう痒症 10 例（18.9%）、味覚異常 9 例（17.0%）、血小板減少症 8 例（15.1%）、下痢 8 例（15.1%）、肺臓炎 8 例（15.1%）、発熱 6 例（11.3%）等であった。（試験終了時の集計）

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（腔出血、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。

（解説）

承認効能・効果に係る臨床試験（2240 試験、2324 試験、T2302 試験、Y2301 試験、M2302 試験、C2485 試験、M2301 試験、M2304 試験）において、発現率が 10% 以上の副作用を記載した。

なお、間質性肺疾患、感染症、腎不全、糖尿病の発症又は増悪、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少、口内炎、出血、男性性腺機能低下の各事象の発現頻度は関連する事象を合算した数値をもとに設定した。

また、日本人の転移性腎癌患者に対する本剤の安全性を補完する目的で、国内で実施した進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（1201 試験）において、発現率が 10% 以上の副作用を記載した³¹⁾。

これらの臨床試験で認められた副作用については、「Ⅷ-8.（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

（2）重大な副作用と初期症状

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、承認効能・効果に係る臨床試験（2240 試験、2324 試験、T2302 試験、Y2301 試験、M2302 試験、C2485 試験、M2301 試験、M2304 試験）に基づき記載した。また、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) 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、肺胞出血、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＞、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

重篤な間質性肺疾患が報告されており、間質性肺疾患を合併したまま死亡したとの報告がある。臨床試験では、肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性が報告されており、また、非感染性肺関連事象として肺線維症、拘束性肺疾患が報告されている。本剤投与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の適切な処置を行うこと。

患者 性 年齢	1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
男性 70代	10mg 39日間	<p>間質性肺疾患、血糖値上昇</p> <p>投与開始日 10mgにて本剤投与開始。</p> <p>投与23日目 38度前後の発熱、咳嗽発現。</p> <p>投与25日目 体温35.6度、胸部X-Pを実施するも異常は認められなかった。</p> <p>WBC：4,000/μL、好中球：2,308/μL。</p> <p>投与30日目 来院時体温35.3度、SpO₂：97%、胸部X-Pでは異常を認めなかったが、発熱と軽い咳が続くとの訴えあり。</p> <p>投与34日目 発熱が続くため胸部CTを撮影したところ間質性肺炎を疑う所見を認めた。</p> <p>投与39日目 呼吸器内科を対診し、入院にて精査となった。</p> <p>(中止日) 本剤投与中止。</p> <p>中止翌日 気管支鏡を実施するも出血が多く、気管支肺胞洗浄(BAL)のみ実施。好酸球29.3%と高く、また画像所見も考慮すると薬剤性の肺炎である可能性が極めて高いと判断され、プレドニゾン経口投与開始。胸部X-Pにて両下肺野中心に全肺野すりガラス陰影を認めた。</p> <p>中止2日後 血糖値の上昇が認められ、経口血糖降下剤・インスリンによる血糖コントロール開始。気管支鏡による出血は消失。発熱、出血は回復。</p> <p>中止4日後 胸部X-P上、すりガラス影は徐々に軽快。</p> <p>中止6日後 胸部X-P上、すりガラス影は徐々に軽快。</p> <p>中止8日後 プレドニゾン20mg/日。</p> <p>中止11日後 プレドニゾン10mg/日に減量。</p> <p>中止13日後 胸部X-P所見に変化なし。CRP、好酸球上昇を認め、再度プレドニゾン20mg/日に増量。咳嗽消失。</p> <p>中止20日後 プレドニゾン15mg/日に減量。</p> <p>中止21日後 本剤投与は減量により継続可能と判断され、5mg/日にて再開。</p> <p>中止40日後 胸部X-P所見に増悪がないことを確認し、退院。</p>	国内 症例
<p>使用理由(病歴)：転移性腎細胞癌(高血圧、高尿酸血症、甲状腺機能低下症)</p> <p>併用薬：アロプリノール、レボチロキシン、セフカペンピボキシル、ゲンタマイシン、クロロヘキシジン、ロキソプロフェン、レバピミド、タムスロシン、デキストロメトルファン、アンブロキソール</p>			

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】、「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

本剤の免疫抑制作用により、感染症の発症及び重症化、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。また、結節性硬化症の臨床試験において、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ことが報告されている。本剤投与中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投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。またB型肝炎ウイルスキャリアの患者及び感染歴のある患者(HBs抗原陰性でHBc抗体陽性かつ/又は、HBs抗体陽性の患者)で、肝炎ウイルスマーカーや肝機能検査値に異常が認められた場合は、肝臓専門医に相談すること。

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。(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

Grade3 もしくは Grade4 の腎不全 (急性腎不全を含む) が報告されており、海外においては急性腎不全もしくは腎不全を合併したまま死亡したとの報告がある。そのため、腎機能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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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。(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

重篤な高血糖、血中ブドウ糖増加、糖尿病が報告されている。したがって、本剤投与後は定期的に空腹時血糖値の測定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。

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。(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

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、血小板減少が報告されている。そのため、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うとともに、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の適切な処置を行うこと。

6) 口内炎 (62.1%) : 口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍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。

(解説)

重篤な口内炎が報告されており、また、口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍が高頻度に報告されている。本剤投与後には観察を十分に行い、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。また、これらの治療方法としては、一般的に含嗽剤の使用や局所鎮痛薬、局所コルチコステロイドの口腔内投与である。しかし、アルコール、過酸化水素及びヨードを含む含嗽剤は、口腔内潰瘍を悪化させる可能性がある。また、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) の全身投与は、本剤の代謝を阻害することによって本剤の血中濃度が上昇することがあるため、真菌感染症が診断されていない場合は、抗真菌剤の投与は避ける必要がある。

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。

(解説)

血管浮腫、舌浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、頭部浮腫、呼吸困難を伴う気管支過敏、頸脈、低血圧等のアナフィラキシー症状が報告されている。また、アナフィラキシー症状は、他のシロリムス誘導体においても報告されている。そのため、本剤投与中はアナフィラキシー症状の発現に注意し、このような異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うことが必要である。

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。

(解説)

急性呼吸窮迫症候群が報告されているため、本剤投与後は観察を十分に行うとともに、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の中止及び適切な処置を行うことが必要である。

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。

(解説)

重症の肺塞栓症及び深部静脈血栓症が報告されているため、観察を十分に行うとともに、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が必要である。

- 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。

(解説)

移植領域において、本剤と同一成分の薬剤 (サーティカン錠) が販売されており、添付文書には重大な副作用として、悪性腫瘍 (二次発癌)、創傷治癒不良、進行性多巣性白質脳症 (PML)、BK ウイルス腎症、血栓性微小血管障害、肺胞蛋白症、心嚢液貯留を記載し、注意喚起を行っている。本剤においても、悪性腫瘍 (二次発癌)、創傷治癒不良及び心嚢液貯留の報告があり、他の上記事象についても発現する可能性があるため、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置が必要である。

(3) 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
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、歯肉炎	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	白血球破碎性血管炎	発疹(紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、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、卵胞刺激ホルモン増加)、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、メレナ、血尿等) ^{注)}	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチニン血症、APTT 延長、血中アルブミン減少

注) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査
値異常一覧

- 1) 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (n=385、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 3) 腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (n=376、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 4) 腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 5) 消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (n=202、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 6) 消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の国内症例 (n=7) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 7) エストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (n=482、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 8) 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 (n=112、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 9) 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の国内症例 (n=10) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 10) 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 (n=28) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 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とした第Ⅲ相海外臨床試験 (n=111) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 12) 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相国際共同臨床試験 (n=361、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 13) 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相国際共同臨床試験の国内症例 (n=35) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 14) 進行性胃癌 (未承認) 患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験 (n=53) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

Ⅷ-9. 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。

(解説)

高齢者は一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

なお、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、本剤の全身クリアランスに対する年齢（27～85歳）の有意な影響は認められていない^{67, 69)}。

Ⅷ-10. 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。〕
- (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。〕

(解説)

(1) 妊婦への投与に関する試験成績は得られていないが、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り、企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）においても、ヒトへのリスクは不明であるとし、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、妊婦に本剤を投与してはならないと明記されている。また、妊娠の可能性のある女性については、本剤の服用期間中及び投与中止後8週間は避妊をするよう推奨している。これらを踏まえて、妊婦並びに胎児に対する安全性の確保のため記載した（「Ⅸ-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(2) 本剤がヒトにおいて乳汁中に移行するかどうかは不明であるが、動物実験で本剤又はその代謝物が乳汁中に移行することが確認されている（「Ⅶ-4. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。授乳をすることによって、本剤の薬理作用が児に及ぶおそれがあることから、乳児に対する安全性を確保するため本剤投与中の患者には授乳を避けるよう指導すること。

Ⅷ-11. 小児等への投与

腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
結節性硬化症患者において、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）。

(解説)

腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌において、小児に対する臨床試験は実施しておらず、小児等での安全性は確立していない。

また、結節性硬化症の低出生体重児、新生児又は乳児の患者における臨床試験での使用経験はない。

Ⅷ-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

Ⅷ-13. 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。

(解説)

海外臨床試験において、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。
本剤の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こと。

Ⅷ-14. 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)

(解説)

「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が報告されているため注意を喚起した。

Ⅷ-15. 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。

(解説)

動物実験（ラット）において、雄の授胎能に対する影響が認められたため記載した（「Ⅸ-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

Ⅷ-16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験については呼吸器系、心血管系、中枢神経系、自律神経系、消化器系及び腎機能に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。モルモットの呼吸器系、ミニブタ及びカニクイザルの心血管系、マウス及びラットの中枢神経系、マウスの消化器系に対して、エベロリムスは最大用量で影響を及ぼさなかった。また、ヒツジ摘出プルキンエ線維に対する作用は認められず、hERG チャンネルを阻害しなかったことから、エベロリムスはQT 延長に起因した有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。一方、エベロリムスは15mg/kg の用量で電解質の尿中排泄量増加が認められた。

動物種 (試験項目)	投与経路	投与量	実験結果
呼吸器系に対する作用			
麻酔 Dunkin-Hartley モルモット (基礎肺機能及び気道反応)	静脈内	0.3, 3, 30mg/kg (単回)	基礎気管抵抗及び動的肺コンプライアンスに影響は認められず、肺機能に対する生物学的に重要な急性の影響は認められなかった。
心血管系に対する作用			
ヒツジプルキンエ線維	<i>in vitro</i>	0.1~10 μ g/mL 0.5 時間灌流	QT 間隔延長を示唆する作用は認められなかった。
hERG をトランスフェクトした HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	100ng/mL 10 分灌流	hERG チャンネルの阻害は認められなかった。
ミニブタ (心電図)	静脈内	0.05, 0.1, 1mg/kg (2 週間)	心電図に重要な変化は認められなかった。
カニクイザル (心電図)	経口	5, 15, 45mg/kg (2 週間)	
カニクイザル (心電図)	経口	0.1, 0.25, 0.5mg/kg (4 週間)	
カニクイザル (心電図)	経口	0.1, 0.5, 1.5, 5mg/kg (26 週間)	
カニクイザル (心電図)	経口	エベロリムス / シクロスポリン (mg/kg) 0.25/0, 0.25/50, 0.25/100, 1.5/50, 1.5/100 (4 週間)	
麻酔ブタ (心電図、血圧及び心拍数)	静脈内	0.01, 0.1, 1, 10mg/kg (単回)	心電図、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。
中枢神経系に対する作用			
マウス (ペントバルビタール麻酔に及ぼす作用、抗痙攣作用 [ペントラゾール及び電撃誘発痙攣]、ペントラゾール誘発痙攣協力作用)	経口	1.5, 5, 15, 50mg/kg (単回)	作用は認められなかった。
Sprague-Dawley ラット (primary observation test)	経口	2, 20, 50mg/kg (単回)	行動に重要と考えられる影響は認められなかった。
マウス	経口	2,000mg/kg (単回)	
Han Wistar ラット	経口	2,000mg/kg (単回)	

自律神経系に対する作用			
モルモット (摘出回腸収縮)	<i>ex vivo</i> 摘出回腸	$10^{-7} \sim 10^{-5} \text{M}$	塩化バリウム及びセロトニンによって誘発される摘出回腸の収縮を 10^{-5}M 濃度で阻害したが、ヒスタミン及びアセチルコリンによって誘発される収縮反応に著明な影響は認められなかった。
消化器系に対する作用			
マウス (腸管輸送能)	経口	1.5, 5, 15, 50mg/kg (単回)	腸管輸送能に影響は認められなかった。
腎機能に対する作用			
ラット (水分及び電解質代謝)	経口	1.5, 5, 15, 50mg/kg (単回)	15mg/kg 以上の用量で K^+ 及び Cl^- の尿中排泄量増加、尿量の増加傾向、50mg/kg で Na^+ の尿中排泄量増加が認められた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットにおけるエベロリムスの単回経口投与による急性毒性は軽度であり、2,000mg/kg (最高用量) の投与により死亡や重度の毒性は観察されなかった。概略の致死量は2,000mg/kg 超と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

エベロリムスをマウス、ラット、ミニブタ及びサルに反復経口投与したところ、特記すべき一般状態の変化は認められなかった。全動物種 (マウス $\geq 5 \text{mg/kg}$ 、ラット $\geq 0.5 \text{mg/kg}$ 、ミニブタ $\geq 1.5 \text{mg/kg}$ 、サル $\geq 0.5 \text{mg/kg}$) で認められた体重増加抑制は、シロリムスで報告 (ラット) されている腸管吸収に対する本薬の抑制作用が関与している可能性が考えられた。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 [mg/kg/日]	無毒性量 [mg/kg/日]
マウス	13週	経口	0.15, 0.5, 1.5, 5, 15	雄: 0.15 雌: 0.5
ラット	2週	経口	2.5, 10, 40	2.5 未満
	4週 + 2週回復	経口	0.5, 1.5, 5, 15	0.5 未満
	4週 + 2週回復	経口	0.1, 0.25, 0.5, 1.5	0.5
	26週 + 4週回復	経口	0.05, 0.1, 0.15, 0.5, 1.5	0.15
ミニブタ	2週	経口	0.5, 1.5, 5	0.5 未満
	4週 + 4週回復	経口	1.5, 5, 15	1.5 未満
カニクイザル	2週	経口	5, 15, 45	5 未満
	4週 + 2週回復	経口	1.5, 5, 15	1.5
	26週	経口	0.1, 0.5, 1.5, 5	0.5
	39/52週	経口	0.1, 0.3, 0.9	0.1
カニクイザル幼若	4週 + 2週回復	経口	0.1, 0.25, 0.5	0.5

・マウス

血液生化学的検査では、コレステロールの増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$)、クレアチニンの増加 (15mg/kg)、アルブミンの減少 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) 及びアルブミン/グロブリン比の減少 (15mg/kg) が認められた。器官重量の変化として、胸腺及び生殖器重量の低下が認められた。病理組織学的検査において、免疫抑制が示唆される胸腺萎縮及び皮膚病変が認められた。 5mg/kg 以上の群でみられた尿細管変性は免疫抑制による自然発生性腸炎の悪化に伴う二次的变化、もしくは腎病変の再生障害が関与している可能性が考えられた。毒性標的臓器は、肺 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$: 肺胞マクロファージ集簇) 及び雌雄の生殖器 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$: 精巣の生殖細胞減少及び生殖上皮の空胞化; $\geq 1.5\text{mg/kg}$: 精巣上体の精子減少、卵胞の発育低下及び子宮萎縮) であった。

・ラット

血液学的検査では、赤血球パラメータ (ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数) の増加 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$)、好中球数の増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) 及び血小板数の減少 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$) がみられ、血液生化学的検査では、コレステロールの増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) が認められた。器官重量の変化として、免疫系器官、生殖器及び下垂体重量の減少並びに肺重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、末梢のリンパ系細胞の減少を伴うリンパ系器官 (胸腺、脾臓及びリンパ節など) の萎縮性変化が認められた。 1.5mg/kg 以上の群で心筋変性もしくは慢性心筋炎がみられたが、全ての試験で認められた変化ではなかった。心臓病変の原因は不明であるが、シロリムスで報告された同様の所見は、既に存在していたパルボウイルスによるものと考えられている。毒性標的臓器は、肺 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$: 肺胞マクロファージ集簇)、眼 ($\geq 5\text{mg/kg}$: 水晶体皮質線維の腫脹/断裂) 及び雌雄の生殖器 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$: 精巣の生殖細胞減少、精細管空胞化、精巣上体の精子減少、前立腺の分泌低下/萎縮、卵巣間質細胞の肥大/過形成、子宮萎縮) であった。なお、4週間投与試験の 5mg/kg 以上の群で大腿骨の皮質骨菲薄化がみられたが、がん原性試験 (0.9mg/kg を 104 週投与) において同所見は認められなかった。また、13週間投与試験の 5mg/kg 群で血漿中テストステロン濃度の減少がみられた。26週間投与試験の 0.5mg/kg 以上の群で加齢性変化である腎尿細管のリポフスチン沈着の投与量依存的な発現頻度の増加が認められた。

・ミニブタ

全ての群で腸コクシジウム症の発症に伴う一般状態の悪化がみられ、 15mg/kg 群では死亡又は瀕死例が認められた。血液学的検査では、好中球数の増加、血小板数の減少 (15mg/kg) がみられ、血液生化学的検査では、リン、アルカリホスファターゼ及びアルブミンの減少 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) が認められた。病理組織学的検査では免疫系器官の萎縮性変化、精細管萎縮、精巣上体の精子減少 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$)、睪外分泌腺細胞の空胞化 ($\geq 5\text{mg/kg}$)、並びに子宮及び膣の萎縮 (15mg/kg) が認められた。

・カニクイザル

血液学的検査において、赤血球系パラメータ (ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数) の減少、並びに好中球数、単球数及びフィブリノーゲン濃度の増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) がみられた。血液生化学的検査では、リンの減少 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$)、アルブミンの減少及び α/β グロブリンの増加 ($\geq 5\text{mg/kg}$) がみられ、26週間投与試験ではコレステロールの増加 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$) も認められた。病理組織学的検査では、免疫抑制に伴う免疫系器官の萎縮性変化が認められた。2週間投与試験 ($\geq 5\text{mg/kg}$) 及び 26週間投与試験 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) では、退行性の心筋病変が認められた。

26週間投与試験では健康状態不良のため、投与 9~10 週に 1.5mg/kg 群の雄 2 例及び 5mg/kg 群の全動物を早期に安楽死処分した。血漿を用いてウイルス学的検査を実施したところ、高用量 (5mg/kg) 群ではコクサッキーウイルス B4 の増加が認められた。抗コクサッキーウイルス抗体を用いて心臓、脾臓及びリンパ節の免疫組織化学的検査を実施したところ、 5mg/kg 群の心臓

組織で陽性所見の増強が認められた。52 週間投与試験では免疫抑制に伴う二次的变化と考えられる消化管の炎症性変化が認められ (≥ 0.3mg/kg)、0.9mg/kg 群ではこの炎症性変化に伴い一般状態が悪化したため、39 週で投与を中止した。0.3mg/kg 以上の群で用量依存的な精細管萎縮が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖試験	投与期間 動物種	投与経路	投与量 [mg/kg/ 日]	無毒性量 [mg/kg/ 日]
1. 授胎能用量設定試験 (雄投与)	交配の 4 週前～雌剖検終了日 雄性ラット	経口	0.15, 0.5, 1.5	雄親動物 (一般) : 0.5 雄親動物 (生殖) : 1.5
2. 13 週授胎能試験及び 13 週回復試験 (雄投与)	交配の 10 週前～交配後までの 92 日間 雄性ラット	経口	0.1, 0.5, 5.0	雄親動物 (一般・生殖) : 0.1
3. 受胎能及び胚・胎児 発生に関する用量設 定試験 (雌投与)	交配の 2 週前～妊娠 16 日 雌性ラット	経口	0.15, 0.5, 1.5	母動物 (一般) : 0.5 母動物 (生殖)・胎児 : 0.15
4. 受胎能及び胚・胎児 発生に関する試験 (雌投与)	交配の 2 週前～妊娠 16 日 雌性ラット	経口	0.1, 0.3, 0.9	母動物 (一般) : 0.3 母動物 (生殖)・胎児 : 0.1 未満
5. 胚・胎児発生に関す る用量設定試験	妊娠 6～18 日 雌性ウサギ	経口	0.5, 1, 1.5, 5	母動物 (一般) : 0.5 未満 母動物 (生殖)・胎児 : 1
6. 胚・胎児発生に関す る試験	妊娠 6～18 日 雌性ウサギ	経口	0.05, 0.2, 0.8	母動物 (一般・生殖) : 0.05 胎児 : 0.2
7. 出生前及び出生後の 発生並びに母体の機 能に関する試験	妊娠 6 日～分娩後 20 日 雌性ラット	経口	0.03, 0.1, 0.3	母動物 (一般・母体機能) : 0.3 出生児 (一般) : 0.03 出生児 (生殖) : 0.3

1. 雄性ラット (0.15, 0.5, 1.5mg/kg/ 日、交配の 4 週前から交配後雌動物剖検終了まで経口投与)
1.5mg/kg 群で精子形成への影響が認められたが、雌の生殖能に影響は認められなかった。
2. 雄性ラット (0.1, 0.5, 5mg/kg/ 日、交配の 10 週前から交配後までの 92 日間経口投与、13 週間の回復性試験)
・ 0.1mg/kg 群ではエベロリムスによる影響は認められなかった。
・ 0.5mg/kg 群で精巣に軽度の組織学的変化が認められたが、13 週間の休薬後は回復した。生殖パラメータに影響は認められなかった。
・ 5mg/kg 群では雄授胎能に影響が認められ、交配した雌に妊娠は認められなかった。精巣 (生殖細胞減少) 及び精巣上体 (精子減少～無精子) に組織学的変化が認められた。また、精子検査において運動精子率及び精子数が減少し、血漿中テストステロン濃度の低下が認められた。
・ 13 週間の休薬により半数例の組織学的変化に回復傾向が認められ、授胎率は 65% に回復した。雄性ラットにエベロリムスを投与しても、胚・胎児に対する有害な影響は認められなかった。
3. 雌性ラット (0.15, 0.5, 1.5mg/kg/ 日、交配の 2 週前から妊娠 16 日まで経口投与)
≥ 0.5mg/kg 群で体重増加抑制、着床後死亡率増加、1.5mg/kg 群で摂餌量減少、全着床胚の吸収が認められた。

4. 雌性ラット (0.1, 0.3, 0.9mg/kg/ 日、交配の2週前から妊娠16日まで経口投与)
 - ・ $\geq 0.1\text{mg/kg}$ 群で着床前及び着床後死亡率の増加、骨化遅延が認められた。
 - ・ $\geq 0.3\text{mg/kg}$ 群で体重増加抑制 (胚・胎児毒性の二次的影響として)、胎児体重減少、自然発生性異常胎児の発現率増加が認められた。
 - ・ 0.9mg/kg 群で摂餌量減少、14肋骨胎児の出現率増加、胸骨裂 (2例) が認められた。
5. 雌性ウサギ (0.5, 1, 1.5, 5mg/kg/ 日、妊娠6日から18日まで経口投与)
 - $\geq 0.5\text{mg/kg}$ 群で体重・摂餌量・摂水量の減少、胎盤・子宮内膜の出血、変性・壊死、うっ血が認められた。 $\geq 1.5\text{mg/kg}$ 群で着床後死亡率増加が認められた。
6. 雌性ウサギ (0.05, 0.2, 0.8mg/kg/ 日、妊娠6日から18日まで経口投与)
 - ・ 0.2mg/kg 及び 0.8mg/kg 群で母動物死亡 (各1例) が認められた。
 - ・ $\geq 0.2\text{mg/kg}$ 群で体重増加抑制、 0.8mg/kg 群で体重減少、摂餌量減少及び後期胚吸収率の増加が認められた。
7. 雌性ラット (0.03, 0.1, 0.3mg/kg/ 日、妊娠6日後から分娩後20日まで経口投与)
 - $\geq 0.1\text{mg/kg}$ 群で F1 出生児の体重及び生存率の軽度低下が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1. 抗原性試験

モルモットにおける能動全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応試験、ラットにおける受身皮膚アナフィラキシー反応試験のいずれの試験においても抗原性は認められなかった。
2. 局所刺激性試験
 - ・ 皮膚一次刺激性

ウサギ皮膚にエベロリムスを半閉塞状態で4時間貼付 ($500\text{mg}/6\text{cm}^2$) したところ、皮膚刺激性及び腐食性変化は認められなかった。
 - ・ 皮膚感作性 (Maximization 試験)

モルモット皮膚にエベロリムスを投与 (感作: 皮内 0.2%、塗布 50%、惹起: 塗布 50%) した結果、皮膚反応は認められず、皮膚感作性はないものと考えられた。
 - ・ 静脈内投与時の刺激性

ウサギ耳介辺縁静脈にエベロリムス 0.066 及び 0.2% 溶液を $0.5\text{mL}/\text{分}$ の速度で4分間灌流したところ、局所刺激性は認められなかった。
3. 遺伝毒性試験

下記の試験において、遺伝毒性は認められなかった。

 - ・ *in vitro* 試験
 - ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験
 - V79 チャイニーズハムスター細胞を用いた染色体異常誘発試験
 - マウスリンパ腫 L5178Y 細胞チミジンキナーゼ (tk) 遺伝子座における遺伝子突然変異試験
 - ・ *in vivo* 試験
 - 雌雄 CD-1 マウスを用いた骨髓小核試験 (経口)
4. がん原性試験

マウス及びラットに最大 $0.9\text{mg/kg}/\text{日}$ を104週反復経口投与したところ、がん原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：アフィニトール 2.5mg、5mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：エベロリムス 毒薬
X-2. 有効期間又は使用期限	有効期間：3年（安定性試験の結果に基づく） 包装に表示の使用期限内に使用すること
X-3. 貯法・保存条件	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
X-4. 薬剤取扱い上の注意 点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	光に不安定であるため、また湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	特記事項なし
X-5. 承認条件等	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 「医薬品リスク管理計画」 URL： http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html 本剤の適応のうち、「結節性硬化症」に対し、希少疾病用医薬品として指定されている。
X-6. 包装	アフィニトール錠 2.5mg 30錠（両面アルミニウム PTP） アフィニトール錠 5mg 30錠（両面アルミニウム PTP）
X-7. 容器の材質	PTPシート：ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
X-8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：アフィニトール分散錠（エベロリムス 2mg、3mg 含有製剤として、「結節性硬化症」の効能又は効果に対して承認されている）、免疫抑制剤であるサーティカン錠（エベロリムス 0.25mg、0.5mg、0.75mg 含有製剤として、「心移植における拒絶反応の抑制」、「腎移植における拒絶反応の抑制」、「肝移植における拒絶反応の抑制」の効能又は効果に対して承認されている） 同効薬：スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、テムシロリムス、シロリムス、アキシチニブ、ストレプトゾシン、オクトレオチド酢酸塩
X-9. 国際誕生年月日	2009年3月
X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2.5mg 2012年8月24日 5mg 2010年1月20日 承認番号：2.5mg 22400AMX01370000 5mg 22200AMX00246000

X-11. 薬価基準収載年月日	2.5mg 2012年11月30日 5mg 2010年4月16日												
X-12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	<p>効能・効果追加：2011年12月22日「膝神経内分泌腫瘍」 2012年11月21日「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」、 「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」 2014年3月17日「手術不能又は再発乳癌」</p> <p>効能・効果一部変更：2016年8月26日「膝神経内分泌腫瘍」から「神経内分泌腫瘍」に変更 2019年8月22日「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」及び「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」から「結節性硬化症」に変更</p>												
X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再審査結果：2019年3月14日付（厚生労働省発薬生0314第11号） 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない</p> <p>神経内分泌腫瘍 再審査結果：2019年3月14日付（厚生労働省発薬生0314第11号） 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない</p> <p>手術不能又は再発乳癌 再審査結果：2019年3月14日付（厚生労働省発薬生0314第11号） 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない</p>												
X-14. 再審査期間	<p>結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫：2012年11月21日～2022年11月20日（希少疾病医薬品） 結節性硬化症：2019年8月22日～2022年11月20日（希少疾病医薬品） 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：2010年1月20日～2018年1月19日（終了） 膝神経内分泌腫瘍：2011年12月22日～2018年1月19日（終了） 手術不能又は再発乳癌：2014年3月17日～2018年1月19日（終了） 神経内分泌腫瘍：2016年8月26日～2018年1月19日（終了）</p>												
X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。												
X-16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="512 1525 762 1621">販売名</th> <th data-bbox="762 1525 991 1621">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th data-bbox="991 1525 1219 1621">レセプト電算処理 コード</th> <th data-bbox="1219 1525 1457 1621">HOT（13桁）番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="512 1621 762 1682">アフィニトール錠 2.5mg</td> <td data-bbox="762 1621 991 1682">4291023F2027</td> <td data-bbox="991 1621 1219 1682">622216801</td> <td data-bbox="1219 1621 1457 1682">1221688010101</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1682 762 1756">アフィニトール錠 5mg</td> <td data-bbox="762 1682 991 1756">4291023F1020</td> <td data-bbox="991 1682 1219 1756">621980901</td> <td data-bbox="1219 1682 1457 1756">1198096010101</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード	HOT（13桁）番号	アフィニトール錠 2.5mg	4291023F2027	622216801	1221688010101	アフィニトール錠 5mg	4291023F1020	621980901	1198096010101
販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード	HOT（13桁）番号										
アフィニトール錠 2.5mg	4291023F2027	622216801	1221688010101										
アフィニトール錠 5mg	4291023F1020	621980901	1198096010101										
X-17. 保険給付上の注意	特になし												

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) Motzer, R. J. et al. : Lancet 372 (9637), 449, 2008 [CERM00841]
- 2) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2240 試験) [CERU00028]
- 3) Yao, J. C. et al. : N. Engl. J. Med. 364(6), 514, 2011 [CERM01678]
- 4) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2324 試験) [CERU00055]
- 5) Yao, J. C. et al. : Lancet 387(10022), 968, 2016 [20160605]
- 6) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (T2302 試験) [20160606]
- 7) Baselga, J. et al. : N. Engl. J. Med. 366(6), 520, 2012 [CERF00080]
- 8) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (Y2301 試験) [CERU00070]
- 9) Bissler, J. J. et al. : Lancet 381(9869), 817, 2013 [CERF00079]
- 10) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (M2302 試験) [20190281]
- 11) 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2485 試験) [20190282]
- 12) Krueger, D. A. et al. : N. Engl. J. Med. 363(19), 1801, 2010 [20110130]
- 13) Franz, D. N. et al. : Lancet 381(9861), 125, 2013 [20140670]
- 14) 社内資料：海外臨床試験の結果 (M2301 試験) [20190283]
- 15) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (M2304 試験) [20190284]
- 16) French, J. A. et al. : Lancet 388(10056), 2153, 2016 [20190289]
- 17) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1), 17, 2010 [CERJ00122]
- 18) O' Donnell, A. et al. : J. Clin. Oncol. 26(10), 1588, 2008 [CERM00774]
- 19) Tabernero, J. et al. : J. Clin. Oncol. 26(10), 1603, 2008 [CERM00775]
- 20) Awada, A. et al. : Eur. J. Cancer 44(1), 84, 2008 [CERM00721]
- 21) 社内資料：心機能への影響 (2118 試験) [CERU00046]
- 22) Yao, J. C. et al. : J. Clin. Oncol. 28(1), 69, 2010 [CERF00016]
- 23) Franz, D. N. et al. : Ann. Neurol. 78(6), 929, 2015 [20190293]
- 24) 社内資料：海外臨床試験の結果 (X2201 試験) [20190285]
- 25) Baselga, J. et al. : J. Clin. Oncol. 27(16), 2630, 2009 [CERM01084]
- 26) 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2222 試験) [CERU00074]
- 27) Bissler, J. J. et al. : PLoS One 12(8), e0180939, 2017 [20190294]
- 28) Franz, D. N. et al. : PLoS One 11(6), e0158476, 2016 [20190292]
- 29) Mizuguchi, M. et al. : Brain Dev. 41(1), 1, 2019 [20190290]
- 30) Curatolo, P. et al. : Lancet Child Adolesc. Health 2(7), 495, 2018 [20190291]
- 31) 社内資料：進行性胃癌対象国内第Ⅱ相臨床試験の結果 (1201 試験) [CERU00047]
- 32) 社内資料：エベロリムスの FKBP12 に対する結合能 [CERU00044]
- 33) 社内資料：エベロリムスの mTOR に対する結合能 [CERU00048]
- 34) 社内資料：プロテインキナーゼ阻害作用 [CERU00049]
- 35) 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]
- 36) 社内資料：*In vitro* 腫瘍増殖抑制作用 (患者腫瘍組織をマウスに移植した異種移植腫瘍) [CERU00050]
- 37) 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]
- 38) Bago-Horvath, Z. et al. : Neuroendocrinology 96(3), 228, 2012 [20160607]
- 39) Zatelli, M. C. et al. : Endocr. Relat. Cancer 17(3), 719, 2010 [20160608]
- 40) 社内資料：定型気管支カルチノイド細胞株 NCI-H727 の増殖に対する作用 [20160609]
- 41) Zitzmann, K. et al. : Cancer Lett. 295(1), 100, 2010 [20160613]
- 42) Svejda, B. et al. : Cancer 117(18), 4141, 2011 [20160610]
- 43) Gorshtein, A. et al. : Endocr. Relat. Cancer 16(3), 1017, 2009 [20160611]
- 44) Grozinsky-Glasberg, S. et al. : Mol. Cell. Endocrinol. 315(1-2), 87, 2010 [20160612]
- 45) 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]
- 46) 社内資料：*In vivo* 腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織) [CERU00039]
- 47) 社内資料：*In vivo* 腫瘍増殖抑制作用 (腎癌 Caki-1 細胞株) [CERU00040]
- 48) 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]
- 49) 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]

- 50) 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]
- 51) 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 HBCx3 細胞株） [CERU00075]
- 52) Meikle, L. et al. : J. Neurosci. 28(21), 5422, 2008 [CERM00816]
- 53) Pollizzi, K. et al. : Mol. Cancer 8, 38, 2009 [CERM01073]
- 54) Boulay, A. et al. : Cancer Res. 64(1), 252, 2004 [CERM00235]
- 55) 社内資料：In vivo 腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌 GH3 細胞株） [CERU00041]
- 56) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 [CERU00042]
- 57) 社内資料：In vivo 血管新生阻害作用 [CERU00043]
- 58) Lane, H. A. et al. : Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009 [CERM00998]
- 59) 社内資料：腫瘍及び皮膚の mTOR 標的分子への影響 [CERU00045]
- 60) Boulay, A. et al. : Clin. Cancer Res. 11(14), 5319, 2005 [CERF00081]
- 61) 社内資料：In vitro 腫瘍増殖抑制作用（アロマトラ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]
- 62) 社内資料：アフィニトール錠 5mg と分散錠の生物学的同等性試験（X2106 試験） [CERU00066]
- 63) Budde, K. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 81(5), 958, 2016 [20190288]
- 64) 社内資料：臨床試験錠 1mg とアフィニトール錠 5mg の相対バイオアベイラビリティ（X2113 試験） [CERU00076]
- 65) 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]
- 66) 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]
- 67) 社内資料：母集団薬物動態解析（固形癌患者対象試験） [CERU00027]
- 68) 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（B157 試験、1年の検討） [CERU00008]
- 69) 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]
- 70) 社内資料：食事の影響（2120 試験） [CERU00025]
- 71) 社内資料：母集団薬物動態解析（結節性硬化症患者対象試験） [20190287]
- 72) 社内資料：日本人と外国人の薬物動態の比較 [CERU00051]
- 73) 社内資料：健康成人日本人男性に対するエベロリムスの臨床第 I 相試験-単回経口投与- [CERU00001]
- 74) Kovarik, J. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70(5), 425, 2001 [CERM00127]
- 75) 社内資料：[³H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 76) 社内資料：In vitro 代謝 [CERU00026]
- 77) Crowe, A. et al. : Drug Metab. Dispos. 27(5), 627, 1999 [CERM00034]
- 78) Crowe, A. et al. : Pharm. Res. 15(11), 1666, 1998 [CERM00018]
- 79) Kovarik, J. M. et al. : Ann. Pharmacother. 36(6), 981, 2002 [CERM00145]
- 80) Kovarik, J. M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 45(5), 514, 2005 [CERM00358]
- 81) Kovarik, J. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 61(1), 35, 2005 [CERM00357]
- 82) Kovarik, J. M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 60(4), 434, 2005 [CERM00419]
- 83) Kovarik, J. M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 42(1), 95, 2002 [CERM00137]
- 84) 社内資料：ミダゾラムの薬物動態に対するエベロリムスの影響 [CERU00059]

XI-2. その他の文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2019年8月現在、アフィニトールは120カ国以上で承認されており、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、ホルモン受容体（HR）陽性/HER2陰性閉経後乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫及び結節性硬化症に伴う難治性てんかん発作に対する治療薬として使用されている。なお、本邦におけるアフィニトール錠の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2. 神経内分泌腫瘍
3. 手術不能又は再発乳癌
4. 結節性硬化症

【用法及び用量】

腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合

通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

手術不能又は再発乳癌の場合

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

結節性硬化症の場合

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1日1回10mgを経口投与する。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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

国名	米国
会社名	Novartis
販売名	AFINITOR [®] (everolimus) tablets, for oral use AFINITOR DISPERZ [®] (everolimus tablets for oral suspension)
剤形・規格	錠剤：2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg 分散錠：2mg, 3mg, 5mg
発売年	2009年
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・レトロゾールまたはアナストロゾールに不応の閉経後ホルモン受容体陽性・HER2陰性進行性乳癌（エキセメスタンと併用）【錠剤】 ・切除不能・局所進行性又は転移性の成人進行性膵神経内分泌腫瘍、切除不能・局所進行性又は転移性の成人進行性・高分化・非機能性の消化管又は肺神経内分泌腫瘍【錠剤】（本剤は機能性カルチノイド腫瘍の治療には適応されない） ・スニチニブ又はソラフェニブに不応の成人進行性腎細胞癌【錠剤】 ・直ちに外科的手術を必要としない結節性硬化症に伴う成人腎血管筋脂肪腫【錠剤】 ・治療を必要としながらも根治的切除手術の適応とならない結節性硬化症に伴う1歳以上の小児及び成人における上衣下巨細胞性星細胞腫【錠剤・分散錠】 ・2歳以上の小児及び成人における結節性硬化症に伴うてんかんの部分発作に対する併用療法【分散錠】
用法及び用量	<p>重要な用法用量に関する情報</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アフィニトールには、錠剤（AFINITOR Tablets）と経口懸濁用の分散錠（AFINITOR DISPERZ）の2種類の剤形がある。適応症に基づき、推奨される剤形を選択すること。用量を達成するために2つの剤形（錠剤と分散錠）を併用してはならない。 ・肝機能障害のある患者及びP糖蛋白（Pgp）やCYP3A4の阻害剤又は誘導剤を使用している患者には用量調節を行うこと。

ホルモン受容体陽性/HER2 陰性進行性乳癌・神経内分泌腫瘍・腎細胞癌・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫における推奨用量
 アフィニトール錠の推奨用量は1日1回10mgを疾患進行、もしくは許容できない毒性が生じるまでの経口投与である。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫における推奨用量
 アフィニトール錠又はアフィニトール分散錠の推奨開始用量は1日1回4.5mg/m²を疾患進行、もしくは許容できない毒性が生じるまでの経口投与である。

結節性硬化症に伴うてんかんの部分発作における推奨用量
 アフィニトール分散錠の推奨開始用量は1日1回5mg/m²を疾患進行、もしくは許容できない毒性が生じるまでの経口投与である。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫及び結節性硬化症に伴うてんかんの部分発作における薬物血中濃度モニタリングと用量調節
 ・表1に示す推奨されるタイミングでエベロリムスの全血トラフ濃度をモニタリングする。
 ・5~15ng/mLのトラフ濃度が達成されるように用量を調節する。
 ・用量調節には以下の式を使用する。
 新用量* = 現在の用量 × (目標のトラフ濃度 ÷ 現在のトラフ濃度)
 * どの調節でも最大増量幅は5mgを超えないこと。目標のトラフ濃度を達成するには、複数の用量調節が必要な場合がある。
 ・可能であれば、薬物血中濃度モニタリングは投与期間を通して同じ測定方法及び検査室を使用すること。

表1：薬物血中濃度モニタリングの推奨されるタイミング

イベント	イベント後のトラフ濃度測定タイミング
アフィニトール錠・分散錠の投与開始	1 から 2 週間
アフィニトール錠・分散錠の用量調節	1 から 2 週間
アフィニトール錠と分散錠での切替え	1 から 2 週間
Pgp 及び中等度の CYP3A4 阻害剤の投与開始又は中止	2 週間
Pgp 及び強力な CYP3A4 誘導剤の投与開始又は中止	2 週間
肝機能の変化	2 週間
用量安定かつ体表面積の変化がある場合	3 から 6ヶ月ごと
用量安定かつ体表面積が安定している場合	6 から 12ヶ月ごと

肝機能障害に対する用量調節
 肝機能障害のある患者に対するアフィニトール錠・アフィニトール分散錠の推奨用量を表3に示す。

表3：肝機能障害のある患者に対して推奨される用量調節

適応症	アフィニトール錠・アフィニトール分散錠の用量調節
乳癌、神経内分泌腫瘍、腎細胞癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫	軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス A) のある患者：1日7.5mg。もし、許容されない場合には5mgに減量すること。 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) のある患者：1日5mg。もし、許容されない場合には2.5mgに減量すること。 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス C) のある患者：ベネフィットがリスクを上回る場合では1日2.5mgの投与を行ってもよいが、1日2.5mgを超えないこと。
結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫、結節性硬化症に伴うてんかんの部分発作	重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス C) のある患者：1日2.5mg/m ² 。 推奨されるエベロリムスの血中トラフ濃度に基づいて用量調節を行うこと。

投与と調製

- ・毎日同じ時間に投与する。
- ・食後又は空腹時のいずれかの一定条件で投与する。
- ・飲み忘れた場合には通常の投与時間の6時間以内であれば投与可能である。6時間以上経過していればその日の分は飛ばす。翌日通常の投与時間に投与する。飲み忘れた分を補うために2回分を同時に飲んではいならない。

アフィニトール錠

- ・本剤はグラス1杯の水と一緒に飲むこと。錠剤を割ったり粉砕して服用しないこと。

アフィニトール分散錠

- ・服用する患者以外が懸濁液を調製する際は、分散錠に触れないよう手袋を着用すること。
- ・必ず懸濁液として投与すること。
- ・懸濁液は調製後すぐに投与する。調製後60分以内に投与しない場合は懸濁液を破棄すること。
- ・調製の際は水のみを使用すること。

－シリンジを使用する場合－

- ・10mLのシリンジに処方された用量を入れる。シリンジ1本あたりの用量が10mgを超えないこと。これより高用量が必要な場合はシリンジをもう1本用意する。分散錠は割ったり粉砕しないこと。
- ・シリンジに約5mLの水と約4mLの空気を吸引する。
- ・先端を上にして、懸濁液になるまで3分間静置する。
- ・投与直前に、おだやかにシリンジを5回転倒する。
- ・懸濁液の投与後、同じシリンジ内に、約5mLの水と約4mLの空気を入れて残った薬剤を再度懸濁する。シリンジの全内容物を投与する。

－グラスを使用する場合－

- ・最大でも100mLまでのグラスに約25mLの水を入れ、処方された分散錠の服用量を入れる。グラス1つあたりの用量が10mgを超えないこと。これより高用量が必要な場合はグラスをもう1つ用意する。分散錠は割ったり粉砕しないこと。
- ・懸濁液になるまで、3分間静置する。
- ・投与直前に、おだやかにスプーンで攪拌する。
- ・投与後、グラスに25mLの水を加え同じスプーンで攪拌し、残った薬剤を再度懸濁する。グラスの全内容物を投与する。

(2018年4月改訂)

国名	欧州
会社名	Novartis
販売名	Afinitor [®] tablets
剤形・規格	錠剤：2.5mg, 5mg, 10mg
発売年	2009年
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・非ステロイド型アロマトラーゼ阻害薬で進行・再発した閉経後ホルモン受容体陽性・HER2陰性進行性乳癌（エキセメスタンと併用） ・切除不能又は転移性の高分化型又は中分化型の進行性成人膵臓原発神経内分泌腫瘍 ・切除不能又は転移性の高分化型（Grade1又はGrade2）・非機能性・進行性の成人消化管又は肺原発神経内分泌腫瘍 ・VEGFを標的とした治療薬による治療中又は治療後に、疾患の進行が認められた進行性腎細胞癌
用法及び用量	<p>本剤の投与を開始する際には、抗悪性腫瘍剤による治療経験を有する医師が治療を行い、監督すること。</p> <p>推奨用量 推奨用量は1日1回10mgである。治療は臨床的な有益性が認められる限り、もしくは許容できない毒性が生じるまで継続すること。服用し忘れた場合、追加で服薬してはならない。次回の服薬は処方されたとおりに行うこと。</p> <p>服薬方法 本剤は1日1回、空腹時、食後のいずれかの一定条件で、毎日同じ時間に経口投与する。本剤は水と一緒に飲むこと。口の中で噛み砕いたりしない。</p> <p>用量調節 肝機能障害患者： 軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスA）のある患者では推奨用量は1日7.5mgである。 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスB）のある患者では推奨用量は1日5mgである。 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスC）のある患者では、アフィニトールはベネフィットがリスクを上回るときのみ推奨される。この場合1日用量は2.5mgを超えてはならない。 治療中に肝機能障害の程度（Child-Pugh分類）が変わった場合には、用量調節を行うこと。</p> <p style="text-align: right;">(2019年4月改訂)</p>

国名	欧州
会社名	Novartis
販売名	Votubia [®] tablets Votubia [®] dispersible tablets
剤形・規格	錠剤：2.5mg, 5mg, 10mg 分散錠：1mg, 2mg, 3mg, 5mg
発売年	2011年
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・成人の直ちに手術を必要としない、合併症のリスク（腫瘍サイズ、動脈瘤の有無、腫瘍が複数か両側かなどの要因に基づく）を有する結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫【錠剤のみ】 ・成人及び小児の治療を必要としながらも根治的切除手術の適応とならない結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫【錠剤・分散錠】 ・2歳以上の結節性硬化症に伴う難治性てんかんの部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法【分散錠のみ】
用法及び用量	<p>本剤の投与を開始する際には、結節性硬化症治療と薬物血中濃度モニタリングの経験を有する医師が開始すること。</p> <p>推奨用量</p> <p>治療は臨床的な有益性が認められる限り、もしくは許容できない毒性が生じるまで継続すること。服用し忘れた場合、追加して服用してはならない。次回の服用は処方されたとおりに行うこと。</p> <p>【錠剤】</p> <p>結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫： 推奨用量は1日1回10mgである。</p> <p>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫： 最適な効果を得るために用量の調節が必要な場合がある。忍容性があり効果的な用量は、患者ごとに異なる。抗てんかん薬の併用はエベロリムスの代謝に影響を及ぼす可能性がある。 患者ごとの体表面積（BSA）に基づく用量はDubois式($BSA=(W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$)に基づき計算すること。体重はキログラム、身長はセンチメートルである。 推奨用量は4.5mg/m²である。1歳～3歳未満の患者には、薬物動態シミュレーションに基づき、これより高い7mg/m²が推奨される。望ましい用量を投与するため、異なる含量の製剤を組み合わせ使用できる。 投与開始から少なくとも1週間後に、エベロリムスの血中トラフ濃度を測定する。トラフ濃度が5～15ng/mLになるように投与量を調節する。最適な効果を得るため、患者の忍容性に応じて、目標範囲内の高いトラフ濃度を達成するように用量を増量してもよい。最適な効果を得る目標トラフ濃度を達成するために、2.5mgずつ増量して用量を調節する。個々の用量調節は、以下の単純な割合に基づいて行う。 新用量 = 現在の用量 × (目標のトラフ濃度 ÷ 現在のトラフ濃度) 変更された用量が2.5mgの倍数でない場合、最も近い規格の錠剤に丸めることができる。 小児患者の推奨用量は、1歳～3歳未満及び肝機能障害を有する患者を除いて、成人に対する投与推奨事項と同様である。 Votubiaの投与開始から約3ヵ月後に腫瘍体積を測定し、その後、腫瘍体積、トラフ濃度及び忍容性を考慮に入れて用量を調節する。 安定した用量が達成された後は、投与期間中に体表面積に変化がみられる患者では3～6ヵ月ごと、体表面積が安定している患者では6～12ヵ月ごとにトラフ濃度をモニタリングする。</p> <p>【分散錠】</p> <p>最適な効果を得るために用量の調節が必要な場合がある。忍容性があり効果的な用量は、患者ごとに異なる。抗てんかん薬の併用はエベロリムスの代謝に影響を及ぼす可能性がある。 患者ごとの体表面積（BSA）に基づく用量はDubois式($BSA=(W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$)に基づき計算すること。体重はキログラム、身長はセンチメートルである。 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫： 推奨用量は4.5mg/m²である。1歳～3歳未満の患者には、薬物動態シミュレーションに基づき、これより高い7mg/m²が推奨される。異なる規格の分散錠を組み合わせ、必要な用量に調節することができる。</p>

小児患者の推奨用量は、1歳～3歳未満及び肝機能障害を有する患者を除いて、成人に対する投与推奨事項と同様である。

結節性硬化症に伴う難治性てんかん発作：

推奨用量は表1。異なる規格の分散錠を組み合わせ、必要な用量に調節することができる。

表1 結節性硬化症に伴う難治性てんかん発作を有する患者のVotubiaの開始用量

年齢	CYP3A4/Pgp 誘導剤を併用しない場合の開始用量	CYP3A4/Pgp 誘導剤を併用する場合の開始用量
6歳未満	6mg/m ²	9mg/m ²
6歳以上	5mg/m ²	8mg/m ²

小児患者の推奨用量は、2歳～6歳未満及び肝機能障害を有する患者を除いて、成人に対する投与推奨事項と同様である。

用量モニタリング

投与開始から少なくとも1週間後に、エベロリムスの血中トラフ濃度を測定する。トラフ濃度が5～15ng/mLになるように投与量を調節する。最適な効果を得るため、患者の忍容性に応じて、目標範囲内の高いトラフ濃度を達成するように用量を増量してもよい。

用量調節

最適な効果を得る目標トラフ濃度を達成するために、投与1回あたり、1～4mgの用量増加によって用量を調節する必要がある。

用量調節は有効性、安全性、併用療法及びトラフ濃度に基づき計画する。

個々の用量調節は、以下の単純な割合に基づいて行う。

新用量 = 現在の用量 × (目標のトラフ濃度 ÷ 現在のトラフ濃度)

長期モニタリング

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、Votubiaの投与開始から約3ヵ月後に腫瘍体積を測定し、その後、腫瘍体積、トラフ濃度及び忍容性を考慮に入れて用量を調節する。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者及び結節性硬化症に伴う難治性てんかん発作を有する患者において、安定した用量が達成された後は、投与期間中に体表面積に変化がみられる患者では3～6ヵ月ごと、体表面積が安定している患者では6～12ヵ月ごとにトラフ濃度をモニタリングする。

薬物血中濃度モニタリング

上衣下巨細胞性星細胞腫患者及び結節性硬化症に伴う難治性てんかん発作を有する患者では、確立された測定法を用いてエベロリムスの血中濃度をモニタリングする必要がある。投与開始、用量又は剤形の変更、CYP3A4 阻害剤の併用投与の開始又は変更、肝機能障害の程度 (Child-Pugh 分類) の変化から少なくとも1週間後にトラフ濃度を測定する。CYP3A4 誘導剤を開始もしくは変更した場合は、誘導された酵素の自然分解時間を考慮する必要があるため、約2～4週間後にトラフ濃度を測定する。

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の患者において、CYP3A4 誘導剤又は阻害剤の投与開始又は変更後、もしくは肝機能障害の程度 (Child-Pugh 分類) の変化後の確立された測定法を用いたエベロリムスの血中濃度モニタリングは任意である。【錠剤】

可能であれば、同様の測定方法を用いたモニタリングを治療中は常に行うべきである。

服薬方法

【錠剤】

本剤は1日1回、空腹時、食後のいずれかの一定条件で、毎日同じ時間に経口投与する。本剤は水と一緒に飲むこと。口の中で噛み砕いたりしない。飲み込むことができない結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の患者に対しては、服用直前に本剤を1杯の水 (約30mL) で十分に溶解 (おおよそ7分) させて服用すること。錠剤を確実に服用するため、同量の水でコップをすすぎ、すべて服用すること。

【分散錠】

本剤は1日1回、空腹時、食後のいずれかの一定条件で、毎日同じ時間に経口投与する。本剤は懸濁して服用すること。懸濁せずにそのまま服用したり、口の中で噛み砕いたりしない。懸濁は水を用いて経口用シリンジ又はコップで行うこと。投与量全体が確実に摂取されるように注意する必要がある。本剤は懸濁後すぐに服用すること。

以下の時間内に投与できない場合は懸濁液を廃棄し、新しく懸濁すること。
経口用シリンジを使用する場合：懸濁後 30 分以内
コップを使用する場合：懸濁後 60 分以内

剤形変更

Votubia には錠剤と分散錠の 2 種類の剤形がある。Votubia 錠と Votubia 分散錠に互換性はない。望ましい用量を達成するために 2 つの剤形を併用してはならない。いずれか一方の剤形を使用すること。

剤形変更を行う場合には、変更後の剤形で最も近い用量に調節し、少なくとも 1 週間後にエベロリムスのトラフ濃度を測定する。

用量調節

肝機能障害患者（結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫）：

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A）のある患者では推奨用量は 1 日 7.5mg である。

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）のある患者では推奨用量は 1 日 5mg である。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）のある患者では、Votubia はベネフィットがリスクを上回るときのみ推奨される。この場合 1 日用量は 2.5mg を超えてはならない。

治療中に肝機能障害の程度（Child-Pugh 分類）が変わった場合には、用量調節を行うこと。

肝機能障害患者（結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫及び結節性硬化症に伴う難治性てんかん発作）：

18 歳未満の患者

上衣下巨細胞性星細胞腫又は難治性てんかん発作と、肝機能障害を合併する患者には推奨されない。

18 歳以上の患者

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A）のある患者では体表面積から算出した用量の 75%（最も近い用量を選択する）。

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）のある患者では体表面積から算出した用量の 50%（最も近い用量を選択する）。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）のある患者では、Votubia はベネフィットがリスクを上回るときのみ推奨される。この場合体表面積から算出した用量の 25%（もっとも近い用量を選択する）を超えてはならない。

治療中に肝機能障害の程度（Child-Pugh 分類）が変わった場合には、少なくとも 1 週間後にトラフ濃度を測定すること。

(2018 年 7 月改訂)

XII-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌である。使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）

- 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】

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。〕

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月改訂)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u> Based on animal studies and the mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], AFINITOR/AFINITOR DISPERZ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are limited case reports of AFINITOR use in pregnant women; however, these reports are not sufficient to inform about risks of birth defects or miscarriage. In animal studies, everolimus caused embryo-fetal toxicities in rats when administered during the period of organogenesis at maternal exposures that were lower than human exposures at the recommended dose of AFINITOR 10 mg orally once daily (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage is 2% to 4% and 15% to 20% of clinically recognized pregnancies, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In animal reproductive studies, oral administration of everolimus to female rats before mating and through organogenesis induced embryo-fetal toxicities, including increased resorption, pre-implantation and post-implantation loss, decreased numbers of live fetuses, malformation (e.g., sternal cleft), and retarded skeletal development. These effects occurred in the absence of maternal toxicities. Embryo-fetal toxicities in rats occurred at doses ≥ 0.1 mg/kg (0.6 mg/m²) with resulting exposures of approximately 4% of the human exposure at the recommended dose of AFINITOR 10 mg orally once daily based on area under the curve (AUC). In rabbits, embryo-toxicity evident as an increase in resorptions occurred at an oral dose of 0.8 mg/kg (9.6 mg/m²), approximately 1.6 times the recommended dose of AFINITOR 10 mg orally once daily or the median dose administered to patients with tuberous sclerosis complex (TSC)-associated subependymal giant cell astrocytoma (SEGA), and 1.3 times the median dose administered to patients with TSC-associated partial-onset seizures based on body surface area. The effect in rabbits occurred in the presence of maternal toxicities.</p> <p>In a pre- and post-natal development study in rats, animals were dosed from implantation through lactation. At the dose of 0.1 mg/kg (0.6 mg/m²), there were no adverse effects on delivery and lactation or signs of maternal toxicity; however, there were reductions in body weight (up to 9% reduction from the control) and in survival of offspring (~5% died or missing). There were no drug-related effects on the developmental parameters (morphological development, motor activity, learning, or fertility assessment) in the offspring.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of everolimus or its metabolites in human milk, the effects of everolimus on the breastfed infant or on milk production. Everolimus and its metabolites passed into the milk of lactating rats at a concentration 3.5 times higher than in maternal serum. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from everolimus, advise women not to breastfeed during treatment with AFINITOR/AFINITOR DISPERZ and for 2 weeks after the last dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Pregnancy Testing</u> Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting AFINITOR/AFINITOR DISPERZ [see <i>Use in Specific Population (8.1)</i>].</p> <p><u>Contraception</u> AFINITOR/AFINITOR DISPERZ can cause fetal harm when administered to pregnant women [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. <i>Females:</i> Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with AFINITOR/AFINITOR DISPERZ and for 8 weeks after the last dose.</p>

	<p><i>Males</i>: Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with AFINITOR/AFINITOR DISPERZ and for 4 weeks after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Females</i>: Menstrual irregularities, secondary amenorrhea, and increases in luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) occurred in female patients taking AFINITOR/AFINITOR DISPERZ. Based on these findings, AFINITOR/AFINITOR DISPERZ may impair fertility in female patients [see <i>Adverse Reactions (6.1), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p><i>Males</i>: Cases of reversible azoospermia have been reported in male patients taking AFINITOR. In male rats, sperm motility, sperm count, plasma testosterone levels and fertility were diminished at AUC similar to those of the clinical dose of AFINITOR 10 mg orally once daily. Based on these findings, AFINITOR/AFINITOR DISPERZ may impair fertility in male patients [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>
--	---

	分 類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2018年7月改訂)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び欧州共通の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】

7. 小児等への投与

腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
 結節性硬化症患者において、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）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月改訂)	<p>小児の効能又は効果、用法及び用量については、「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p><u>TSC-Associated SEGA</u></p> <p>The safety and effectiveness of AFINITOR/AFINITOR DISPERZ have been established in pediatric patients age 1 year and older with TSC-associated SEGA that requires therapeutic intervention but cannot be curatively resected. Use of AFINITOR/AFINITOR DISPERZ for this indication is supported by evidence from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adult and pediatric patients (EXIST-1); an open-label, single-arm trial in adult and pediatric patients (Study 2485); and additional pharmacokinetic data in pediatric patients [see <i>Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.5)</i>]. The safety and effectiveness of AFINITOR/AFINITOR DISPERZ have not been established in pediatric patients less than 1 year of age with TSC-associated SEGA.</p>

	<p>In EXIST-1, the incidence of infections and serious infections were reported at a higher frequency in patients < 6 years of age. Ninety-six percent of 23 AFINITOR-treated patients < 6 years had at least one infection compared to 67% of 55 AFINITOR-treated patients ≥ 6 years. Thirty-five percent of 23 AFINITOR-treated patients < 6 years of age had at least 1 serious infection compared to 7% of 55 AFINITOR-treated patients ≥ 6 years.</p> <p>Although a conclusive determination cannot be made due to the limited number of patients and lack of a comparator arm in the open label follow-up periods of EXIST-1 and Study 2485, AFINITOR did not appear to adversely impact growth and pubertal development in the 115 pediatric patients treated with AFINITOR for a median duration of 4.1 years.</p> <p><u>TSC-Associated Partial-Onset Seizures</u></p> <p>The safety and effectiveness of AFINITOR DISPERZ has been established for the adjunctive treatment of pediatric patients aged 2 years and older with TSC-associated partial-onset seizures. Use of AFINITOR DISPERZ for this indication is supported by evidence from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adult and pediatric patients (EXIST-3) with additional pharmacokinetic data in pediatric patients [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, <i>Clinical Studies (14.6)</i>]. The safety and effectiveness of AFINITOR DISPERZ and AFINITOR have not been established for the adjunctive treatment of pediatric patients less than 2 years of age with TSC-associated partial-onset seizures.</p> <p>The incidence of infections and serious infections were reported at a higher frequency in patients < 6 years of age compared to patients ≥ 6 years old. Seventy-seven percent of 70 AFINITOR DISPERZ-treated patients < 6 years had at least one infection, compared to 53% of 177 AFINITOR DISPERZ-treated patients ≥ 6 years. Sixteen percent of 70 AFINITOR DISPERZ-treated patients < 6 years of age had at least 1 serious infection, compared to 4% of 177 AFINITOR DISPERZ-treated patients ≥ 6 years of age. Two fatal cases due to infections were reported in pediatric patients.</p> <p><u>Other Indications</u></p> <p>The safety and effectiveness of AFINITOR/AFINITOR DISPERZ in pediatric patients have not been established in:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer · Neuroendocrine tumors (NET) · Renal cell carcinoma (RCC) · TSC-associated renal angiomyolipoma
<p>欧州の添付文書 (Afinitor : 2019年4月改訂) (Votubia : 2018年7月改訂)</p>	<p>小児の効能又は効果、用法及び用量については、「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照</p> <p>【Afinitor】 The safety and efficacy of Afinitor in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available.</p> <p>【Votubia】 <i>Tablet</i> The safety and efficacy of Votubia in children aged 0 to 18 years with renal angiomyolipoma associated with TSC in the absence of SEGA have not been established. No data are available. The safety, efficacy and pharmacokinetic profile of Votubia in children below the age of 1 year with TSC who have SEGA have not been established. No data are available (see sections 5.1 and 5.2). Clinical study results did not show an impact of Votubia on growth and pubertal development.</p>

	<p><i>Dispersible tablet</i></p> <p>The safety, efficacy and pharmacokinetic profile of Votubia in children below the age of 1 year with TSC who have SEGA have not been established. No data are available (see sections 5.1 and 5.2).</p> <p>The safety, efficacy and pharmacokinetic profile of Votubia in children below the age of 2 years with TSC and refractory seizures have not been established. No data are available (see sections 5.1 and 5.2).</p> <p>Clinical study results did not show an impact of Votubia on growth and pubertal development.</p>
--	---

XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料 | 該当資料なし

1) 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (n=385、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	339 (88.1)	148 (38.4)	20 (5.2)
感染症および寄生虫症	58 (15.1)	7 (1.8)	6 (1.6)
肺炎	10 (2.6)	2 (0.5)	2 (0.5)
鼻咽頭炎	5 (1.3)	0	0
口腔ヘルペス	5 (1.3)	0	0
口角口唇炎	4 (1.0)	0	0
結膜炎	4 (1.0)	0	0
毛包炎	4 (1.0)	0	0
歯肉炎	4 (1.0)	0	0
尿路感染	4 (1.0)	0	0
肺感染	3 (0.8)	1 (0.3)	0
爪囲炎	3 (0.8)	0	0
鼻炎	3 (0.8)	0	0
気管支炎	2 (0.5)	0	0
単純ヘルペス	2 (0.5)	0	0
带状疱疹	2 (0.5)	0	0
感染	2 (0.5)	1 (0.3)	0
限局性感染	2 (0.5)	0	0
歯周炎	2 (0.5)	0	0
四肢膿瘍	1 (0.3)	0	0
気管支肺炎アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
カンジダ感染	1 (0.3)	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.3)	0	0
大腸菌感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)
眼感染	1 (0.3)	0	0
胃腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)
クレブシエラ感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0
クレブシエラ性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0
口腔ウイルス感染	1 (0.3)	0	0
中耳炎	1 (0.3)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0
敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.3)	0	1 (0.3)
副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0
皮膚感染	1 (0.3)	0	0
股部白癬	1 (0.3)	0	0
足部白癬	1 (0.3)	0	0
菌感染	1 (0.3)	0	0
腔感染	1 (0.3)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.5)	1 (0.3)	0
基底細胞癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腫瘍疼痛	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	140 (36.4)	51 (13.2)	2 (0.5)
貧血	103 (26.8)	32 (8.3)	1 (0.3)
リンパ球減少症	31 (8.1)	14 (3.6)	1 (0.3)
血小板減少症	24 (6.2)	5 (1.3)	0
白血球減少症	9 (2.3)	1 (0.3)	0
好中球減少症	9 (2.3)	3 (0.8)	0
白血球増加症	2 (0.5)	1 (0.3)	0
血球減少症	1 (0.3)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0	0
小球性貧血	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	0	0
過敏症	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	3 (0.8)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (0.5)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	339 (88.1)	148 (38.4)	20 (5.2)
代謝および栄養障害	172 (44.7)	36 (9.4)	5 (1.3)
高コレステロール血症	74 (19.2)	8 (2.1)	1 (0.3)
食欲減退	72 (18.7)	2 (0.5)	0
高トリグリセリド血症	61 (15.8)	5 (1.3)	0
高血糖	33 (8.6)	13 (3.4)	0
低リン酸血症	17 (4.4)	6 (1.6)	0
脱水	8 (2.1)	2 (0.5)	0
高脂血症	8 (2.1)	1 (0.3)	2 (0.5)
糖尿病	6 (1.6)	4 (1.0)	0
高カリウム血症	6 (1.6)	0	1 (0.3)
低カルシウム血症	6 (1.6)	0	0
低ナトリウム血症	5 (1.3)	1 (0.3)	0
脂質異常症	3 (0.8)	0	0
高クレアチニン血症	2 (0.5)	0	0
低アルブミン血症	2 (0.5)	0	0
低マグネシウム血症	2 (0.5)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	0	1 (0.3)
成長障害	1 (0.3)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3)	0	0
高尿酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低血糖	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低カリウム血症	1 (0.3)	0	0
低蛋白血症	1 (0.3)	0	0
食欲亢進	1 (0.3)	0	0
2型糖尿病	1 (0.3)	0	0
精神障害	19 (4.9)	2 (0.5)	0
不眠症	14 (3.6)	1 (0.3)	0
うつ病	2 (0.5)	0	0
睡眠障害	2 (0.5)	0	0
錯乱状態	1 (0.3)	1 (0.3)	0
リビドー減退	1 (0.3)	0	0
涙ぐむ	1 (0.3)	0	0
神経系障害	87 (22.6)	3 (0.8)	0
味覚異常	41 (10.6)	0	0
頭痛	31 (8.1)	0	0
錯感覚	6 (1.6)	0	0
浮動性めまい	5 (1.3)	1 (0.3)	0
味覚消失	3 (0.8)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.8)	0	0
平衡障害	2 (0.5)	0	0
知覚過敏	2 (0.5)	0	0
感覚鈍麻	2 (0.5)	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.5)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.5)	1 (0.3)	0
健忘	1 (0.3)	0	0
無嗅覚	1 (0.3)	0	0
失声症	1 (0.3)	0	0
脳出血	1 (0.3)	0	0
複合性局所疼痛症候群	1 (0.3)	0	0
異常感覚	1 (0.3)	0	0
味覚減退	1 (0.3)	0	0
意識消失	1 (0.3)	1 (0.3)	0
嗅覚錯誤	1 (0.3)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	0
感覚障害	1 (0.3)	0	0
傾眠	1 (0.3)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0	0
振戦	1 (0.3)	0	0
眼障害	26 (6.8)	0	0
眼瞼浮腫	14 (3.6)	0	0
流涙増加	3 (0.8)	0	0
眼刺激	2 (0.5)	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (0.5)	0	0
霰粒腫	1 (0.3)	0	0
眼乾燥	1 (0.3)	0	0
緑内障	1 (0.3)	0	0
眼充血	1 (0.3)	0	0
眼傍結合織炎	1 (0.3)	0	0
網膜出血	1 (0.3)	0	0
眼瞼腫脹	1 (0.3)	0	0
霧視	1 (0.3)	0	0
視力障害	1 (0.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	339 (88.1)	148 (38.4)	20 (5.2)
耳および迷路障害	7 (1.8)	0	0
回転性めまい	4 (1.0)	0	0
耳痛	3 (0.8)	0	0
耳閉	1 (0.3)	0	0
心臓障害	20 (5.2)	5 (1.3)	1 (0.3)
動悸	5 (1.3)	0	0
うっ血性心不全	3 (0.8)	2 (0.5)	0
心不全	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
左室機能不全	2 (0.5)	1 (0.3)	0
心嚢液貯留	2 (0.5)	1 (0.3)	0
頻脈	2 (0.5)	0	0
狭心症	1 (0.3)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.3)	0	0
不整脈	1 (0.3)	0	0
心障害	1 (0.3)	0	0
心筋症	1 (0.3)	0	0
拡張機能障害	1 (0.3)	0	0
右室不全	1 (0.3)	0	0
洞性頻脈	1 (0.3)	0	0
血管障害	16 (4.2)	4 (1.0)	0
高血圧	8 (2.1)	3 (0.8)	0
ほてり	2 (0.5)	0	0
低血圧	2 (0.5)	0	0
末梢冷感	2 (0.5)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
潮紅	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害	145 (37.7)	26 (6.8)	5 (1.3)
咳嗽	52 (13.5)	0	0
鼻出血	44 (11.4)	0	0
呼吸困難	40 (10.4)	9 (2.3)	1 (0.3)
肺臓炎	29 (7.5)	9 (2.3)	0
労作性呼吸困難	12 (3.1)	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	10 (2.6)	4 (1.0)	0
肺障害	10 (2.6)	3 (0.8)	0
胸水	9 (2.3)	3 (0.8)	0
肺浸潤	7 (1.8)	2 (0.5)	0
口腔咽頭痛	7 (1.8)	0	0
咯血	4 (1.0)	1 (0.3)	0
湿性咳嗽	4 (1.0)	0	0
無気肺	3 (0.8)	0	0
低酸素症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻潰瘍	3 (0.8)	0	0
胸膜炎	3 (0.8)	0	0
呼吸不全	3 (0.8)	0	1 (0.3)
鼻漏	3 (0.8)	0	0
急性呼吸不全	2 (0.5)	0	2 (0.5)
鼻閉	2 (0.5)	0	0
胞隔炎	1 (0.3)	0	0
咽喉乾燥	1 (0.3)	0	0
発声障害	1 (0.3)	0	0
下気道の炎症	1 (0.3)	0	0
鼻の炎症	1 (0.3)	0	0
鼻粘膜障害	1 (0.3)	0	0
口腔咽頭腫脹	1 (0.3)	0	0
胸膜痛	1 (0.3)	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肺胞出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肺塞栓症	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肺線維症	1 (0.3)	0	0
肺腫瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肺水腫	1 (0.3)	0	0
肺毒性	1 (0.3)	0	0
上気道の炎症	1 (0.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	339 (88.1)	148 (38.4)	20 (5.2)
胃腸障害	268 (69.6)	24 (6.2)	0
口内炎	134 (34.8)	14 (3.6)	0
下痢	86 (22.3)	5 (1.3)	0
悪心	68 (17.7)	1 (0.3)	0
嘔吐	55 (14.3)	3 (0.8)	0
アフタ性潰瘍	39 (10.1)	0	0
便秘	26 (6.8)	0	0
口内乾燥	22 (5.7)	0	0
腹痛	15 (3.9)	2 (0.5)	0
消化不良	10 (2.6)	0	0
上腹部痛	8 (2.1)	1 (0.3)	0
嚥下障害	8 (2.1)	1 (0.3)	0
口腔内痛	8 (2.1)	0	0
腹部膨満	6 (1.6)	0	0
痔核	6 (1.6)	0	0
口腔内潰瘍形成	6 (1.6)	0	0
歯肉痛	4 (1.0)	0	0
口唇浮腫	4 (1.0)	0	0
舌潰瘍	4 (1.0)	0	0
口唇腫脹	3 (0.8)	0	0
鼓腸	2 (0.5)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.5)	0	0
舌痛	2 (0.5)	0	0
口腔内不快感	2 (0.5)	0	0
口腔障害	2 (0.5)	0	0
肛門周囲痛	2 (0.5)	0	0
レッチング	2 (0.5)	0	0
舌浮腫	2 (0.5)	0	0
空気嚥下	1 (0.3)	0	0
肛門の炎症	1 (0.3)	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.3)	0	0
大腸炎	1 (0.3)	0	0
心窩部不快感	1 (0.3)	0	0
変色便	1 (0.3)	0	0
胃腸出血	1 (0.3)	0	0
胃腸の炎症	1 (0.3)	0	0
歯肉不快感	1 (0.3)	0	0
口唇水疱	1 (0.3)	0	0
口唇障害	1 (0.3)	0	0
口唇痛	1 (0.3)	0	0
口唇潰瘍	1 (0.3)	0	0
メレナ	1 (0.3)	0	0
嚥下痛	1 (0.3)	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.3)	0	0
唾液管の炎症	1 (0.3)	0	0
歯の知覚過敏	1 (0.3)	0	0
亜イレウス	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	7 (1.8)	1 (0.3)	0
肝機能異常	3 (0.8)	0	0
肝障害	2 (0.5)	0	0
肝毒性	1 (0.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	339 (88.1)	148 (38.4)	20 (5.2)
皮膚および皮下組織障害	211 (54.8)	8 (2.1)	0
発疹	109 (28.3)	4 (1.0)	0
そう痒症	49 (12.7)	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	46 (11.9)	1 (0.3)	0
爪の障害	27 (7.0)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (4.4)	1 (0.3)	0
爪破損	13 (3.4)	0	0
皮膚病変	12 (3.1)	1 (0.3)	0
紅斑	10 (2.6)	1 (0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	9 (2.3)	0	0
寝汗	7 (1.8)	0	0
皮膚剥脱	7 (1.8)	1 (0.3)	0
そう痒性皮膚疹	6 (1.6)	0	0
皮膚潰瘍	6 (1.6)	0	0
脱毛症	5 (1.3)	0	0
湿疹	4 (1.0)	0	0
毛髪変色	4 (1.0)	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	4 (1.0)	0	0
丘疹性皮膚疹	4 (1.0)	0	0
ざ瘡	3 (0.8)	0	0
剥脱性発疹	3 (0.8)	0	0
過角化	3 (0.8)	0	0
全身性そう痒症	3 (0.8)	0	0
皮膚色素過剰	3 (0.8)	0	0
顔面腫脹	3 (0.8)	0	0
乾皮症	3 (0.8)	0	0
毛髪成長異常	2 (0.5)	0	0
蕁麻疹	2 (0.5)	0	0
血管浮腫	1 (0.3)	0	0
皮膚炎	1 (0.3)	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.3)	0	0
薬疹	1 (0.3)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	0	0
全身紅斑	1 (0.3)	0	0
多汗症	1 (0.3)	0	0
多毛症	1 (0.3)	0	0
爪床の炎症	1 (0.3)	0	0
爪変色	1 (0.3)	0	0
爪甲剥離症	1 (0.3)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.3)	0	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0
紅斑性皮膚疹	1 (0.3)	0	0
全身性皮膚疹	1 (0.3)	0	0
皮膚亀裂	1 (0.3)	0	0
皮膚刺激	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	59 (15.3)	3 (0.8)	0
関節痛	18 (4.7)	1 (0.3)	0
四肢痛	11 (2.9)	1 (0.3)	0
筋痙縮	10 (2.6)	0	0
背部痛	8 (2.1)	0	0
筋肉痛	7 (1.8)	1 (0.3)	0
筋骨格痛	4 (1.0)	0	0
側腹部痛	3 (0.8)	0	0
関節腫脹	2 (0.5)	0	0
筋骨格系胸痛	2 (0.5)	0	0
関節炎	1 (0.3)	0	0
骨痛	1 (0.3)	0	0
筋力低下	1 (0.3)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.3)	0	0
骨減少症	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	31 (8.1)	5 (1.3)	1 (0.3)
頻尿	8 (2.1)	0	0
夜間頻尿	7 (1.8)	0	0
腎不全	5 (1.3)	4 (1.0)	0
急性腎障害	3 (0.8)	0	1 (0.3)
多尿	3 (0.8)	0	0
排尿困難	2 (0.5)	0	0
血尿	2 (0.5)	1 (0.3)	0
膀胱痛	1 (0.3)	0	0
蛋白尿	1 (0.3)	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	0
尿閉	1 (0.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	339 (88.1)	148 (38.4)	20 (5.2)
生殖系および乳房障害	6 (1.6)	0	0
性器不快感	1 (0.3)	0	0
性器紅斑	1 (0.3)	0	0
不正子宮出血	1 (0.3)	0	0
骨盤痛	1 (0.3)	0	0
精巣腫脹	1 (0.3)	0	0
膣出血	1 (0.3)	0	0
外陰陰の炎症	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	235 (61.0)	38 (9.9)	2 (0.5)
疲労	97 (25.2)	15 (3.9)	1 (0.3)
無力症	81 (21.0)	13 (3.4)	0
粘膜の炎症	73 (19.0)	7 (1.8)	0
末梢性浮腫	55 (14.3)	1 (0.3)	0
発熱	27 (7.0)	1 (0.3)	0
顔面浮腫	9 (2.3)	1 (0.3)	0
悪寒	7 (1.8)	0	0
非心臓性胸痛	6 (1.6)	1 (0.3)	0
倦怠感	5 (1.3)	0	0
冷感	4 (1.0)	0	0
胸痛	3 (0.8)	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (0.8)	0	0
末梢腫脹	3 (0.8)	0	0
全身健康状態低下	2 (0.5)	0	1 (0.3)
浮腫	2 (0.5)	0	0
萎縮	1 (0.3)	0	0
腋窩痛	1 (0.3)	0	0
胸部不快感	1 (0.3)	0	0
嚢胞	1 (0.3)	0	0
顔面痛	1 (0.3)	0	0
異常感	1 (0.3)	0	0
熱感	1 (0.3)	0	0
全身性浮腫	1 (0.3)	0	0
低体温	1 (0.3)	0	0
治癒不良	1 (0.3)	0	0
限局性浮腫	1 (0.3)	0	0
粘膜乾燥	1 (0.3)	0	0
疼痛	1 (0.3)	0	0
活動状態低下	1 (0.3)	0	0
乾燥症	1 (0.3)	0	0
臨床検査	87 (22.6)	23 (6.0)	0
体重減少	27 (7.0)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	16 (4.2)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16 (4.2)	9 (2.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (2.9)	1 (0.3)	0
血中トリグリセリド増加	9 (2.3)	2 (0.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.1)	1 (0.3)	0
血中コレステロール増加	8 (2.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.8)	1 (0.3)	0
血中ブドウ糖増加	7 (1.8)	4 (1.0)	0
血小板数減少	6 (1.6)	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	5 (1.3)	1 (0.3)	0
駆出率減少	3 (0.8)	1 (0.3)	0
血中重炭酸塩減少	2 (0.5)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.5)	0	0
白血球数減少	2 (0.5)	1 (0.3)	0
血中クレアチン増加	1 (0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血中リン減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0
身長減少	1 (0.3)	0	0
呼吸音異常	1 (0.3)	0	0
体重増加	1 (0.3)	0	0
白血球数増加	1 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.0)	0	0
食道熱傷	1 (0.3)	0	0
挫傷	1 (0.3)	0	0
皮膚裂傷	1 (0.3)	0	0
眼の擦過傷	1 (0.3)	0	0
先天性・家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	0	0
白質ジストロフィー	1 (0.3)	0	0

(2012年3月カットオフ)

2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

調査症例数	1,694	副作用等の種類	n (%)	副作用等の種類	n (%)	副作用等の種類	n (%)
副作用等の発現症例数	1,469	ヘルペス眼感染	1 (0.06)	低カルシウム血症	1 (0.06)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	550 (32.47)
副作用等の発現症例率	86.72%	気道感染	1 (0.06)	低カリウム血症	4 (0.24)	急性呼吸窮迫症候群	1 (0.06)
副作用等の種類	n (%)	感染性胆嚢炎	1 (0.06)	低ナトリウム血症	1 (0.06)	アレルギー性胸膜炎	1 (0.06)
感染症および寄生虫症	196 (11.57)	ダニ皮膚炎	1 (0.06)	低リン酸血症	3 (0.18)	喘息	1 (0.06)
口角口唇炎	9 (0.53)	末梢神経感染	1 (0.06)	脂質異常症	2 (0.12)	無気肺	1 (0.06)
異型肺炎	1 (0.06)	口腔ヘルペス	1 (0.06)	高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.06)	咳嗽	21 (1.24)
気管支炎	7 (0.41)	非定型マイコバクテリア肺炎	1 (0.06)	食欲減退	64 (3.78)	発声障害	2 (0.12)
気管支肺炎	1 (0.06)	ニューモシスチス・イロベチ肺炎	8 (0.47)	高脂血症	45 (2.66)	呼吸困難	16 (0.94)
ペルギルス症	1 (0.06)	ニューモシスチス・イロベチ感染	1 (0.06)	精神障害	6 (0.35)	労作性呼吸困難	3 (0.18)
蜂巣炎	4 (0.24)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	23 (1.36)	譫妄	1 (0.06)	鼻出血	55 (3.25)
結膜炎	1 (0.06)	骨転移	1 (0.06)	うつ病	2 (0.12)	咯血	1 (0.06)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.06)	肝転移	1 (0.06)	摂食障害	1 (0.06)	間質性肺疾患	453 (26.74)
感染性皮膚炎	1 (0.06)	肺転移	1 (0.06)	不眠症	1 (0.06)	肺障害	2 (0.12)
毛包炎	4 (0.24)	悪性新生物進行	17 (1.00)	抑うつ症状	1 (0.06)	肺浸潤	9 (0.53)
歯肉炎	8 (0.47)	癌性リンパ管症	2 (0.12)	神経系障害	60 (3.54)	鼻閉	1 (0.06)
B型肝炎	2 (0.12)	癌疼痛	1 (0.06)	味覚消失	1 (0.06)	咽頭浮腫	1 (0.06)
単純ヘルペス	2 (0.12)	新生物進行	1 (0.06)	脳出血	5 (0.30)	咽頭潰瘍	1 (0.06)
帯状疱疹	26 (1.53)	血液およびリンパ系障害	224 (13.22)	意識レベルの低下	1 (0.06)	胸水	30 (1.77)
感染	5 (0.30)	貧血	177 (10.45)	浮動性めまい	8 (0.47)	誤嚥性肺炎	2 (0.12)
肝膿瘍	2 (0.12)	播種性血管内凝固	2 (0.12)	味覚異常	29 (1.71)	肺臓炎	8 (0.47)
肺膿瘍	3 (0.18)	肺門リンパ節腫脹	1 (0.06)	頭痛	6 (0.35)	肺うっ血	2 (0.12)
上咽頭炎	3 (0.18)	白血球減少症	9 (0.53)	感覚鈍麻	3 (0.18)	肺線維症	1 (0.06)
口腔カンジダ症	3 (0.18)	リンパ球減少症	4 (0.24)	味覚減退	1 (0.06)	肺水腫	1 (0.06)
爪囲炎	12 (0.71)	好中球減少症	8 (0.47)	白質脳症	1 (0.06)	呼吸不全	1 (0.06)
歯冠周囲炎	1 (0.06)	汎血球減少症	5 (0.30)	末梢性ニューロパチー	2 (0.12)	気道出血	1 (0.06)
歯周炎	1 (0.06)	血小板減少症	32 (1.89)	錯感覚	1 (0.06)	上気道の炎症	1 (0.06)
腹膜炎	1 (0.06)	骨髓機能不全	6 (0.35)	鎮静	1 (0.06)	喉頭不快感	1 (0.06)
咽頭炎	5 (0.30)	血球減少症	1 (0.06)	傾眠	1 (0.06)	咽頭の炎症	1 (0.06)
肺炎	52 (3.07)	免疫系障害	2 (0.12)	末梢神経病変	1 (0.06)	気管支分泌物貯留	1 (0.06)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.06)	薬物過敏症	1 (0.06)	眼障害	12 (0.71)	口腔咽頭痛	4 (0.24)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.06)	過敏症	1 (0.06)	眼の障害	1 (0.06)		
腎盂腎炎	1 (0.06)	内分泌障害	15 (0.89)	眼出血	1 (0.06)		
急性腎盂腎炎	1 (0.06)	副腎機能不全	1 (0.06)	眼瞼浮腫	5 (0.30)		
膿疱性皮膚疹	1 (0.06)	甲状腺機能低下症	13 (0.77)	網膜静脈閉塞	1 (0.06)		
敗血症	3 (0.18)	亜急性甲状腺炎	1 (0.06)	霧視	1 (0.06)		
敗血症性ショック	2 (0.12)	代謝および栄養障害	340 (20.07)	眼そう痒症	1 (0.06)		
唾液腺炎	1 (0.06)	脱水	2 (0.12)	後天性涙道狭窄	1 (0.06)		
足部白癬	2 (0.12)	糖尿病	47 (2.77)	視神経障害	1 (0.06)		
扁桃炎	1 (0.06)	耐糖能障害	10 (0.59)	耳および迷路障害	4 (0.24)		
結核	1 (0.06)	高カルシウム血症	1 (0.06)	耳痛	1 (0.06)		
上気道感染	4 (0.24)	高コレステロール血症	36 (2.13)	耳鳴	2 (0.12)		
尿路感染	2 (0.12)	高血糖	144 (8.50)	聴力低下	1 (0.06)		
創傷感染	1 (0.06)	高カリウム血症	13 (0.77)	心臓障害	17 (1.00)		
肛門膿瘍	3 (0.18)	高トリグリセリド血症	40 (2.36)	大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.06)		
エンテロバクター感染	1 (0.06)	高尿酸血症	12 (0.71)	心不全	6 (0.35)		
顎膿瘍	1 (0.06)	低アルブミン血症	3 (0.18)	急性心不全	1 (0.06)		
皮膚カンジダ	1 (0.06)			うっ血性心不全	2 (0.12)		
ブドウ球菌感染	1 (0.06)			動悸	3 (0.18)		
感染性腸炎	1 (0.06)			心嚢液貯留	4 (0.24)		
白癬感染	1 (0.06)			頻脈	2 (0.12)		
腹部膿瘍	1 (0.06)			血管障害	27 (1.59)		
細菌性肺炎	17 (1.00)			潮紅	4 (0.24)		
肺感染	1 (0.06)			高血圧	19 (1.12)		
胸膜感染	1 (0.06)			低血圧	2 (0.12)		
非定型マイコバクテリア感染	2 (0.12)			起立性低血圧	1 (0.06)		
細菌性気管支炎	1 (0.06)			深部静脈血栓症	1 (0.06)		

副作用等の種類	n (%)	副作用等の種類	n (%)	副作用等の種類	n (%)	副作用等の種類	n (%)
胃腸障害	833 (49.17)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	23 (1.36)	非心臓性胸痛	1 (0.06)	体重減少	2 (0.12)
腹部不快感	2 (0.12)	光線過敏性反応	2 (0.12)	臨床検査	615 (36.30)	白血球数減少	120 (7.08)
腹部膨満	2 (0.12)	そう痒症	41 (2.42)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (1.83)	白血球数増加	4 (0.24)
腹痛	5 (0.30)	発疹	130 (7.67)	アミラーゼ増加	3 (0.18)	血中リン減少	1 (0.06)
上腹部痛	3 (0.18)	全身性皮疹	19 (1.12)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39 (2.30)	駆出率減少	1 (0.06)
痔瘻	2 (0.12)	斑状丘疹状皮疹	1 (0.06)	血中コレステロール増加	32 (1.89)	血小板数増加	1 (0.06)
アフタ性潰瘍	1 (0.06)	そう痒性皮疹	3 (0.18)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (0.41)	好酸球百分率増加	1 (0.06)
腹水	3 (0.18)	皮膚変色	1 (0.06)	血中クレアチニン増加	95 (5.61)	リンパ球百分率増加	1 (0.06)
口唇炎	5 (0.30)	皮膚障害	3 (0.18)	血中ブドウ糖増加	43 (2.54)	尿中蛋白陽性	1 (0.06)
便秘	9 (0.53)	皮膚剥脱	3 (0.18)	血中乳酸脱水素酵素増加	79 (4.66)	トランスアミンナーゼ上昇	1 (0.06)
下痢	53 (3.13)	皮膚潰瘍	2 (0.12)	血圧低下	1 (0.06)	胸部コンピュータ断層撮影異常	4 (0.24)
胃出血	1 (0.06)	顔面腫脹	1 (0.06)	血圧上昇	3 (0.18)	血中アルカリホスファターゼ増加	37 (2.18)
胃潰瘍	2 (0.12)	蕁麻疹	5 (0.30)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.06)	尿量減少	1 (0.06)
胃炎	5 (0.30)	爪破損	4 (0.24)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.06)	肝酵素上昇	4 (0.24)
胃食道逆流性疾患	2 (0.12)	全身紅斑	1 (0.06)	血中トリグリセリド増加	27 (1.59)	細胞マーカー増加	6 (0.35)
胃腸障害	2 (0.12)	全身性そう痒症	9 (0.53)	血中尿酸増加	23 (1.36)	サーファクタントプロテイン増加	2 (0.12)
胃腸出血	4 (0.24)	中毒性皮疹	1 (0.06)	血中尿酸減少	1 (0.06)	ニューモシスチス検査陽性	1 (0.06)
消化管穿孔	3 (0.18)	色素沈着障害	6 (0.35)	血中尿酸増加	5 (0.30)	肝機能検査値上昇	1 (0.06)
舌炎	6 (0.35)	剥脱性発疹	2 (0.12)	C-反応性蛋白増加	37 (2.18)	傷害、中毒および処置合併症	4 (0.24)
舌痛	1 (0.06)	筋骨格系および結合組織障害	8 (0.47)	胸部X線異常	1 (0.06)	爪裂離	2 (0.12)
血便排泄	1 (0.06)	関節痛	4 (0.24)	白血球百分率数異常	1 (0.06)	ストーマ部ヘルニア	1 (0.06)
痔核	4 (0.24)	関節炎	1 (0.06)	好酸球数増加	7 (0.41)	爪損傷	1 (0.06)
腸閉塞	1 (0.06)	筋肉内出血	1 (0.06)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	47 (2.77)		
大腸穿孔	1 (0.06)	顎痛	1 (0.06)	尿中ブドウ糖	2 (0.12)		
口唇痛	1 (0.06)	骨病変	1 (0.06)	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.06)		
口唇潰瘍	2 (0.12)	腎および尿路障害	108 (6.38)	グリコヘモグロビン増加	7 (0.41)		
メレナ	1 (0.06)	出血性膀胱炎	1 (0.06)	ヘマトクリット減少	4 (0.24)		
悪心	25 (1.48)	血尿	2 (0.12)	ヘモグロビン異常	1 (0.06)		
口腔内痛	1 (0.06)	頻尿	1 (0.06)	ヘモグロビン減少	51 (3.01)		
歯周病	2 (0.12)	蛋白尿	6 (0.35)	リパーゼ増加	2 (0.12)		
肛門周囲痛	2 (0.12)	腎障害	6 (0.35)	脂質異常	6 (0.35)		
口内炎	764 (45.10)	腎不全	2 (0.12)	低比重リポ蛋白増加	1 (0.06)		
舌障害	1 (0.06)	腎機能障害	85 (5.02)	リンパ球数減少	41 (2.42)		
嘔吐	15 (0.89)	急性腎障害	7 (0.41)	単球数減少	1 (0.06)		
肛門出血	1 (0.06)	生殖系および乳房障害	1 (0.06)	好中球数減少	43 (2.54)		
痔出血	1 (0.06)	不正子宮出血	1 (0.06)	好中球数増加	2 (0.12)		
口腔挫傷	1 (0.06)	一般・全身障害および投与部位の状態	219 (12.93)	血小板数減少	350 (20.66)		
口唇紅斑	1 (0.06)	無力症	1 (0.06)	赤血球数減少	5 (0.30)		
肝胆道系障害	77 (4.55)	胸部不快感	1 (0.06)	赤血球数増加	1 (0.06)		
急性胆管炎	1 (0.06)	胸痛	4 (0.24)				
肝機能異常	69 (4.07)	悪寒	1 (0.06)				
劇症肝炎	1 (0.06)	状態悪化	2 (0.12)				
肝障害	7 (0.41)	不快感	1 (0.06)				
皮膚および皮下組織障害	280 (16.53)	顔面浮腫	13 (0.77)				
ざ瘡	5 (0.30)	疲労	17 (1.00)				
脱毛症	5 (0.30)	全身性浮腫	4 (0.24)				
水疱	2 (0.12)	高熱	1 (0.06)				
褥瘡性潰瘍	1 (0.06)	倦怠感	84 (4.96)				
皮膚囊腫	1 (0.06)	粘膜の炎症	1 (0.06)				
皮膚炎	2 (0.12)	浮腫	9 (0.53)				
ざ瘡様皮膚炎	6 (0.35)	末梢性浮腫	54 (3.19)				
水疱性皮膚炎	1 (0.06)	疼痛	1 (0.06)				
薬疹	10 (0.59)	発熱	48 (2.83)				
皮膚乾燥	7 (0.41)	口渴	1 (0.06)				
湿疹	13 (0.77)	全身健康状態低下	2 (0.12)				
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.06)						
紅斑	11 (0.65)						
環状紅斑	1 (0.06)						
多形紅斑	2 (0.12)						
結節性紅斑	1 (0.06)						
皮下出血	5 (0.30)						
爪の障害	9 (0.53)						

(2018年1月カットオフ)

3) 腭神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (n=376、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧

全グレード	n (%)	全グレード	n (%)	全グレード	n (%)	全グレード	n (%)
発現例数	360 (95.7)	発現例数	360 (95.7)	発現例数	360 (95.7)	発現例数	360 (95.7)
感染症および寄生虫症	110 (29.3)	感染性腸炎	1 (0.3)	高カルシウム血症	2 (0.5)	眼痛	1 (0.3)
肺炎	21 (5.6)	感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	低ナトリウム血症	1 (0.3)	眼瞼そう痒症	1 (0.3)
上気道感染	10 (2.7)	B型肝炎	1 (0.3)	鉄欠乏	1 (0.3)	耳および迷路障害	8 (2.1)
鼻咽頭炎	10 (2.7)	B型肝炎再活性化	1 (0.3)	コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	耳鳴	3 (0.8)
歯肉炎	10 (2.7)	感染性嚢腫	1 (0.3)	水分過負荷	1 (0.3)	耳痛	2 (0.5)
毛包炎	9 (2.4)	口唇感染	1 (0.3)	痛風	1 (0.3)	回転性めまい	1 (0.3)
尿路感染	8 (2.1)	臍炎	1 (0.3)	高アンモニア血症	1 (0.3)	聴覚不全	1 (0.3)
口腔ヘルペス	8 (2.1)	真菌性口腔咽頭炎	1 (0.3)	低鉄血症	1 (0.3)	メニエール病	1 (0.3)
口角口唇炎	7 (1.9)	処置後蜂巣炎	1 (0.3)	ケトアシドーシス	1 (0.3)	心臓障害	12 (3.2)
気管支炎	6 (1.6)	ブドウ球菌性敗血症	1 (0.3)	代謝性アルカローシス	1 (0.3)	動悸	3 (0.8)
副鼻腔炎	5 (1.3)	外陰部陰カンジダ症	1 (0.3)	多飲症	1 (0.3)	頻脈	2 (0.5)
咽頭炎	5 (1.3)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (0.8)	1型糖尿病	1 (0.3)	心嚢液貯留	2 (0.5)
膀胱炎	5 (1.3)	ガストリノーマ	1 (0.3)	精神障害	24 (6.4)	心不全	1 (0.3)
爪囲炎	4 (1.1)	脂肪腫	1 (0.3)	不眠症	13 (3.5)	右室不全	1 (0.3)
インフルエンザ	4 (1.1)	舌の良性新生物	1 (0.3)	うつ病	4 (1.1)	急性冠動脈症候群	1 (0.3)
口腔カンジダ症	4 (1.1)	血液およびリンパ系障害	130 (34.6)	リビドー減退	2 (0.5)	徐脈	1 (0.3)
帯状疱疹	3 (0.8)	貧血	69 (18.4)	気分変化	2 (0.5)	心拡大	1 (0.3)
蜂巣炎	2 (0.5)	血小板減少症	44 (11.7)	易刺激性	1 (0.3)	心筋梗塞	1 (0.3)
鼻炎	2 (0.5)	好中球減少症	34 (9.0)	不安	1 (0.3)	右室機能不全	1 (0.3)
ウイルス感染	2 (0.5)	リンパ球減少症	20 (5.3)	錯乱状態	1 (0.3)	心室性期外収縮	1 (0.3)
膣感染	2 (0.5)	白血球減少症	19 (5.1)	情動障害	1 (0.3)	血管障害	38 (10.1)
カンジダ感染	2 (0.5)	鉄欠乏性貧血	4 (1.1)	初期不眠症	1 (0.3)	高血圧	24 (6.4)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.5)	リンパ節症	1 (0.3)	リビドー消失	1 (0.3)	潮紅	8 (2.1)
クロストリジウム・デフィシル感染	2 (0.5)	内出血発生の増加傾向	1 (0.3)	神経系障害	137 (36.4)	ほてり	3 (0.8)
肝膿瘍	2 (0.5)	慢性疾患の貧血	1 (0.3)	味覚異常	72 (19.1)	血腫	3 (0.8)
口腔真菌感染	2 (0.5)	赤芽球癆	1 (0.3)	頭痛	59 (15.7)	深部静脈血栓症	2 (0.5)
肺結核	2 (0.5)	発熱性好中球減少症	1 (0.3)	浮動性めまい	13 (3.5)	末梢冷感	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	2 (0.5)	低色素性貧血	1 (0.3)	錯覚	6 (1.6)	動脈瘤破裂	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)	小赤血球症	1 (0.3)	嗜眠	6 (1.6)	蒼白	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.3)	内分泌障害	1 (0.3)	末梢性ニューロパチー	4 (1.1)		
耳感染	1 (0.3)	性腺機能低下	1 (0.3)	末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.5)		
気道感染	1 (0.3)	代謝および栄養障害	197 (52.4)	傾眠	2 (0.5)		
皮膚感染	1 (0.3)	食欲減退	79 (21.0)	片頭痛	2 (0.5)		
扁桃炎	1 (0.3)	高血糖	63 (16.8)	記憶障害	2 (0.5)		
膿疱性皮疹	1 (0.3)	高コレステロール血症	39 (10.4)	健忘	2 (0.5)		
せつ	1 (0.3)	糖尿病	35 (9.3)	脳血管発作	2 (0.5)		
限局性感染	1 (0.3)	低リン酸血症	28 (7.4)	味覚消失	1 (0.3)		
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	高脂血症	16 (4.3)	知覚過敏	1 (0.3)		
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	高トリグリセリド血症	14 (3.7)	運動失調	1 (0.3)		
肺感染	1 (0.3)	脱水	10 (2.7)	振戦	1 (0.3)		
四肢膿瘍	1 (0.3)	低カリウム血症	9 (2.4)	感覚障害	1 (0.3)		
真菌感染	1 (0.3)	低血糖	6 (1.6)	一過性脳虚血発作	1 (0.3)		
皮膚真菌感染	1 (0.3)	低カルシウム血症	5 (1.3)	カタプレキシー	1 (0.3)		
喉頭炎	1 (0.3)	低マグネシウム血症	3 (0.8)	意識レベルの低下	1 (0.3)		
歯膿瘍	1 (0.3)	悪液質	3 (0.8)	肝性脳症	1 (0.3)		
外陰腔真菌感染	1 (0.3)	脂質異常症	2 (0.5)	視野欠損	1 (0.3)		
敗血症性ショック	1 (0.3)	高クレアチニン血症	2 (0.5)	眼障害	24 (6.4)		
菌感染	1 (0.3)			眼乾燥	6 (1.6)		
麦粒腫	1 (0.3)			眼瞼浮腫	4 (1.1)		
菌血症	1 (0.3)			流涙増加	4 (1.1)		
細気管支炎	1 (0.3)			眼窩周囲浮腫	4 (1.1)		
大腸菌感染	1 (0.3)			視力障害	3 (0.8)		
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)			霧視	2 (0.5)		
術後創感染	1 (0.3)			眼充血	1 (0.3)		
細菌性関節炎	1 (0.3)			眼瞼炎	1 (0.3)		
感染性皮膚炎	1 (0.3)			眼部腫脹	1 (0.3)		
憩室炎	1 (0.3)			結膜出血	1 (0.3)		

全グレード	n (%)	全グレード	n (%)	全グレード	n (%)	全グレード	n (%)
発現例数	360 (95.7)	発現例数	360 (95.7)	発現例数	360 (95.7)	発現例数	360 (95.7)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	152 (40.4)	胃食道逆流性 疾患	7 (1.9)	肝胆道系障害	14 (3.7)	陰茎潰瘍形成	1 (0.3)
鼻出血	59 (15.7)	消化不良	6 (1.6)	肝機能異常	6 (1.6)	脂漏	1 (0.3)
肺臓炎	40 (10.6)	口腔内痛	6 (1.6)	胆管炎	3 (0.8)	皮膚脆弱性	1 (0.3)
咳嗽	39 (10.4)	嚥下障害	5 (1.3)	高ビリルビン 血症	2 (0.5)	皮膚臭異常	1 (0.3)
呼吸困難	31 (8.2)	痔核	5 (1.3)	脂肪肝	1 (0.3)	筋骨格系およ び結合組織障 害	57 (15.2)
口腔咽頭痛	19 (5.1)	口唇のひび割 れ	4 (1.1)	肝毒性	1 (0.3)	関節痛	16 (4.3)
間質性肺炎患	8 (2.1)	歯肉痛	3 (0.8)	胆石症	1 (0.3)	筋痙縮	15 (4.0)
肺浸潤	8 (2.1)	歯痛	3 (0.8)	肝壊死	1 (0.3)	四肢痛	13 (3.5)
鼻漏	6 (1.6)	下腹部痛	3 (0.8)	皮膚および皮 下組織障害	260 (69.1)	筋肉痛	11 (2.9)
発声障害	6 (1.6)	腹水	3 (0.8)	発疹	178 (47.3)	筋骨格痛	5 (1.3)
労作性呼吸困 難	5 (1.3)	口唇潰瘍	2 (0.5)	そう痒症	62 (16.5)	関節腫脹	4 (1.1)
胸水	4 (1.1)	胃炎	2 (0.5)	爪の障害	48 (12.8)	背部痛	3 (0.8)
鼻閉	4 (1.1)	口唇乾燥	2 (0.5)	皮膚乾燥	41 (10.9)	筋骨格系胸痛	3 (0.8)
湿性咳嗽	3 (0.8)	腸炎	2 (0.5)	ざ瘡	23 (6.1)	側腹部痛	2 (0.5)
肺塞栓症	3 (0.8)	胃腸出血	2 (0.5)	ざ瘡様皮膚炎	21 (5.6)	筋力低下	2 (0.5)
鼻潰瘍	2 (0.5)	歯肉出血	2 (0.5)	脱毛症	18 (4.8)	筋骨格硬直	2 (0.5)
胸膜炎	2 (0.5)	直腸出血	2 (0.5)	爪破損	18 (4.8)	滑液包炎	2 (0.5)
胸膜痛	2 (0.5)	腹部不快感	2 (0.5)	紅斑	9 (2.4)	骨痛	1 (0.3)
上気道の炎症	2 (0.5)	嚥下痛	2 (0.5)	湿疹	9 (2.4)	骨粗鬆症	1 (0.3)
鼻粘膜潰瘍	2 (0.5)	食道炎	2 (0.5)	手掌・足底発 赤知覚不全症 候群	8 (2.1)	多発性関節炎	1 (0.3)
肺線維症	2 (0.5)	歯周病	2 (0.5)	皮膚剥脱	8 (2.1)	高クレアチン 血症	1 (0.3)
上気道咳症候 群	2 (0.5)	痔出血	2 (0.5)	そう痒性皮膚 炎	8 (2.1)	椎間板変性症	1 (0.3)
肺障害	1 (0.3)	メレナ	2 (0.5)	皮膚病変	7 (1.9)	筋炎	1 (0.3)
咯血	1 (0.3)	口の錯感覚	2 (0.5)	皮膚炎	7 (1.9)	顎痛	1 (0.3)
無気肺	1 (0.3)	上部消化管出 血	2 (0.5)	全身性そう痒 症	7 (1.9)	脊柱管狭窄症	1 (0.3)
咽頭の炎症	1 (0.3)	胃酸過多	2 (0.5)	寝汗	5 (1.3)	腎および尿路 障害	29 (7.7)
呼吸不全	1 (0.3)	イレウス	2 (0.5)	全身性皮膚 疹	5 (1.3)	蛋白尿	11 (2.9)
低酸素症	1 (0.3)	食道痛	2 (0.5)	尋麻疹	5 (1.3)	排尿困難	4 (1.1)
鼻部不快感	1 (0.3)	口唇腫脹	1 (0.3)	皮膚疼痛	5 (1.3)	腎機能障害	4 (1.1)
急性呼吸窮迫 症候群	1 (0.3)	肛門の炎症	1 (0.3)	色素沈着障害	4 (1.1)	頻尿	2 (0.5)
鼻の炎症	1 (0.3)	口唇水疱	1 (0.3)	紅斑性皮膚 疹	4 (1.1)	腎不全	2 (0.5)
閉塞性細気管 支炎	1 (0.3)	大腸炎	1 (0.3)	丘疹	4 (1.1)	夜間頻尿	2 (0.5)
喘息	1 (0.3)	胃腸の炎症	1 (0.3)	乾皮症	4 (1.1)	急性腎障害	2 (0.5)
鼻粘膜障害	1 (0.3)	消化器痛	1 (0.3)	光線過敏性反 応	3 (0.8)	血尿	1 (0.3)
気管支拡張症	1 (0.3)	口腔内不快感	1 (0.3)	斑	3 (0.8)	糖尿	1 (0.3)
しゃっくり	1 (0.3)	小腸炎	1 (0.3)	斑状丘疹状皮 疹	2 (0.5)	多尿	1 (0.3)
鼻乾燥	1 (0.3)	変色便	1 (0.3)	顔面腫脹	2 (0.5)	慢性腎臓病	1 (0.3)
鼻閉塞	1 (0.3)	肛門周囲痛	1 (0.3)	皮膚潰瘍	2 (0.5)	ケトン尿	1 (0.3)
器質化肺炎	1 (0.3)	舌浮腫	1 (0.3)	丘疹性皮膚 疹	2 (0.5)	生殖系および 乳房障害	16 (4.3)
肺高血圧症	1 (0.3)	慢性胃炎	1 (0.3)	多汗症	2 (0.5)	不規則月経	6 (1.6)
拘束性肺炎患	1 (0.3)	おくび	1 (0.3)	皮膚亀裂	2 (0.5)	勃起不全	4 (1.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.3)	びらん性胃炎	1 (0.3)	点状出血	2 (0.5)	外陰腔の炎症	2 (0.5)
副鼻腔痛	1 (0.3)	歯肉不快感	1 (0.3)	皮膚色素過剰	1 (0.3)	性器潰瘍形成	1 (0.3)
胃腸障害	313 (83.2)	口腔粘膜疹	1 (0.3)	爪ジストロ フィー	1 (0.3)	骨盤痛	1 (0.3)
口内炎	194 (51.6)	舌腫脹	1 (0.3)	接触皮膚炎	1 (0.3)	膣潰瘍	1 (0.3)
下痢	124 (33.0)	慢性胃炎	1 (0.3)	毛孔性皮膚 疹	1 (0.3)	外陰腔不快感	1 (0.3)
悪心	76 (20.2)	おくび	1 (0.3)	冷汗	1 (0.3)	亀頭包皮炎	1 (0.3)
嘔吐	53 (14.1)	びらん性胃炎	1 (0.3)	嵌入爪	1 (0.3)	射精障害	1 (0.3)
アフタ性潰瘍	44 (11.7)	歯肉不快感	1 (0.3)	痒疹	1 (0.3)	性器出血	1 (0.3)
腹痛	24 (6.4)	口腔灼熱感症 候群	1 (0.3)	光線角化症	1 (0.3)	陰茎痛	1 (0.3)
口内乾燥	22 (5.9)	歯肉腫脹	1 (0.3)	肝斑	1 (0.3)		
口腔内潰瘍形 成	21 (5.6)	歯肉潰瘍	1 (0.3)	好酸球性蜂巣 炎	1 (0.3)		
上腹部痛	18 (4.8)	吐血	1 (0.3)	雀卵斑	1 (0.3)		
舌炎	12 (3.2)	舌乳頭肥大	1 (0.3)	紅色症	1 (0.3)		
便秘	10 (2.7)	食道潰瘍	1 (0.3)	男性型多毛症	1 (0.3)		
舌潰瘍	10 (2.7)	膀胱炎	1 (0.3)	貧毛症	1 (0.3)		
鼓腸	10 (2.7)	出血性消化性 潰瘍	1 (0.3)	硬化性苔癬	1 (0.3)		
腹部膨満	9 (2.4)	直腸裂	1 (0.3)	爪軟化症	1 (0.3)		
口唇炎	8 (2.1)	小腸出血	1 (0.3)				
舌痛	8 (2.1)	舌変色	1 (0.3)				
		舌不快感	1 (0.3)				

全グレード	n (%)	全グレード	n (%)
発現例数	360 (95.7)	発現例数	360 (95.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	200 (53.2)	ヘマトクリット減少	5 (1.3)
疲労	111 (29.5)	血中尿酸減少	4 (1.1)
末梢性浮腫	72 (19.1)	血圧上昇	2 (0.5)
無力症	50 (13.3)	二酸化炭素減少	2 (0.5)
発熱	41 (10.9)	赤血球数減少	2 (0.5)
粘膜の炎症	5 (1.3)	血中鉄減少	2 (0.5)
倦怠感	5 (1.3)	好酸球数減少	2 (0.5)
悪寒	5 (1.3)	尿中ブドウ糖	2 (0.5)
顔面浮腫	4 (1.1)	γ-グルタミル	
末梢腫脹	4 (1.1)	トランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
全身性浮腫	4 (1.1)	低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	3 (0.8)	国際標準比増加	1 (0.3)
胸部不快感	3 (0.8)	トランスアミンナーゼ上昇	1 (0.3)
温度変化不耐症	3 (0.8)	体重増加	1 (0.3)
限局性浮腫	2 (0.5)	肝酵素上昇	1 (0.3)
浮腫	2 (0.5)	血中カリウム減少	1 (0.3)
胸痛	2 (0.5)	単球数減少	1 (0.3)
口渇	2 (0.5)	プロトロンビン時間延長	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	血中アルブミン減少	1 (0.3)
粘膜乾燥	1 (0.3)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)
歩行障害	1 (0.3)	血中尿酸増加	1 (0.3)
死亡	1 (0.3)	尿中血陽性	1 (0.3)
早期満腹	1 (0.3)	好酸球数増加	1 (0.3)
突然死	1 (0.3)	リンパ球数減少	1 (0.3)
臨床検査	129 (34.3)	血中ビリルビン増加	1 (0.3)
体重減少	64 (17.0)	血中リン増加	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (6.6)	尿蛋白	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	19 (5.1)	血中ナトリウム減少	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (4.8)	心電図QT延長	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	11 (2.9)	アンモニア増加	1 (0.3)
血中リン減少	11 (2.9)	心雑音	1 (0.3)
血小板数減少	10 (2.7)		
血中コレステロール増加	8 (2.1)	傷害、中毒および処置合併症	12 (3.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (2.1)	挫傷	3 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (2.1)	サンバーン	2 (0.5)
好中球数減少	8 (2.1)	皮膚擦過傷	1 (0.3)
尿中ブドウ糖陽性	7 (1.9)	皮膚損傷	1 (0.3)
白血球数減少	6 (1.6)	節足動物咬傷	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	5 (1.3)	胸部損傷	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	5 (1.3)	歯肉損傷	1 (0.3)
		ストレス骨折	1 (0.3)
		腔裂傷	1 (0.3)

(2014年3月カットオフ)

4) 腭神経内分泌腫瘍患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

調査症例数	306	副作用等の種類	n (%)	副作用等の種類	n (%)	副作用等の種類	n (%)
副作用等の発現症例数	266	好中球減少症	4 (1.31)	口腔咽頭痛	3 (0.98)	一般・全身障害および投与部位の状態	49 (16.01)
副作用等の発現症例率	86.93%	血小板減少症	2 (0.65)	胃腸障害	159 (51.96)	無力症	1 (0.33)
副作用等の種類	n (%)	内分泌障害	1 (0.33)	腹部不快感	1 (0.33)	顔面浮腫	4 (1.31)
感染症および寄生虫症	44 (14.38)	甲状腺機能低下症	1 (0.33)	腹部膨満	1 (0.33)	疲労	14 (4.58)
口角口唇炎	2 (0.65)	代謝および栄養障害	69 (22.55)	腹痛	2 (0.65)	全身性浮腫	1 (0.33)
気管支炎	1 (0.33)	糖尿病	13 (4.25)	上腹部痛	1 (0.33)	倦怠感	16 (5.23)
蜂巣炎	2 (0.65)	耐糖能障害	2 (0.65)	アフタ性潰瘍	1 (0.33)	浮腫	3 (0.98)
膀胱炎	2 (0.65)	高コレステロール血症	3 (0.98)	口唇炎	1 (0.33)	末梢性浮腫	13 (4.25)
歯肉炎	4 (1.31)	高血糖	32 (10.46)	下痢	20 (6.54)	疼痛	1 (0.33)
帯状疱疹	7 (2.29)	高カリウム血症	2 (0.65)	腸炎	1 (0.33)	発熱	12 (3.92)
麦粒腫	1 (0.33)	高トリグリセリド血症	7 (2.29)	胃出血	1 (0.33)	臨床検査	113 (36.93)
肝膿瘍	1 (0.33)	高尿酸血症	1 (0.33)	胃腸出血	1 (0.33)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (4.25)
上咽頭炎	1 (0.33)	低アルブミン血症	3 (0.98)	舌炎	2 (0.65)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (4.58)
口囲炎	2 (0.65)	低カリウム血症	2 (0.65)	腸閉塞	1 (0.33)	血中アルブミン減少	1 (0.33)
歯周炎	1 (0.33)	低リン酸血症	5 (1.63)	悪心	10 (3.27)	血中コレステロール増加	10 (3.27)
肺炎	9 (2.94)	低蛋白血症	1 (0.33)	急性膵炎	1 (0.33)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.98)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.33)	高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.33)	口内炎	145 (47.39)	血中クレアチニン増加	4 (1.31)
肺結核	1 (0.33)	食欲減退	10 (3.27)	嘔吐	6 (1.96)	血中ブドウ糖増加	9 (2.94)
膿疱性皮膚炎	1 (0.33)	高脂血症	4 (1.31)	痔出血	1 (0.33)	血中乳酸脱水素酵素増加	8 (2.61)
敗血症	2 (0.65)	高アミラーゼ血症	1 (0.33)	口の感覚鈍麻	1 (0.33)	血中トリグリセリド増加	3 (0.98)
副鼻腔炎	1 (0.33)	精神障害	1 (0.33)	肝胆道系障害	19 (6.21)	血中尿素増加	1 (0.33)
皮下組織膿瘍	1 (0.33)	不安	1 (0.33)	胆管炎	3 (0.98)	C-反応性蛋白増加	6 (1.96)
上気道感染	1 (0.33)	神経系障害	13 (4.25)	胆嚢炎	1 (0.33)	好酸球数増加	1 (0.33)
肛門膿瘍	1 (0.33)	味覚異常	10 (3.27)	肝機能異常	10 (3.27)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (3.59)
カボジ水痘様発疹	1 (0.33)	頭痛	1 (0.33)	肝障害	5 (1.63)	グリコヘモグロビン増加	3 (0.98)
マラセチア感染	1 (0.33)	感覚鈍麻	1 (0.33)	皮膚および皮下組織障害	65 (21.24)	ヘマトクリット減少	1 (0.33)
細菌性肺炎	3 (0.98)	意識消失	1 (0.33)	ざ瘡	1 (0.33)	尿中血陽性ヘモグロビン減少	5 (1.63)
肺感染	1 (0.33)	末梢性ニューロパチー	1 (0.33)	皮膚炎	4 (1.31)	高比重リポ蛋白減少	2 (0.65)
マイコプラズマ感染	1 (0.33)	眼障害	5 (1.63)	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.33)	脂質異常	2 (0.65)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.33)	眼乾燥	1 (0.33)	皮膚乾燥	6 (1.96)	脂質増加	1 (0.33)
気道感染	1 (0.33)	眼瞼浮腫	4 (1.31)	湿疹	5 (1.63)	リンパ球数減少	5 (1.63)
医療機器関連感染	1 (0.33)	心臓障害	7 (2.29)	爪の障害	4 (1.31)	好中球数減少	19 (6.21)
感染性皮膚膿瘍	1 (0.33)	心不全	3 (0.98)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (2.29)	好中球数増加	1 (0.33)
ニューモシスチス・イロパチ肺炎	1 (0.33)	動悸	2 (0.65)	そう痒症	7 (2.29)	血小板数減少	45 (14.71)
陰部単純ヘルペス	1 (0.33)	心嚢液貯留	2 (0.65)	発疹	39 (12.75)	尿蛋白	6 (1.96)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	5 (1.63)	心嚢液貯留	2 (0.65)	全身性皮膚疹	2 (0.65)	体重減少	1 (0.33)
腫瘍出血	1 (0.33)	上室性頻脈	1 (0.33)	斑状丘疹状皮膚疹	3 (0.98)	白血球数減少	13 (4.25)
悪性新生物進行	3 (0.98)	血管障害	10 (3.27)	皮膚潰瘍	2 (0.65)	尿中蛋白陽性	3 (0.98)
新生物進行	1 (0.33)	高血圧	7 (2.29)	蕁麻疹	1 (0.33)	血中アルカリホスファターゼ増加	6 (1.96)
腭神経内分泌腫瘍	2 (0.65)	リンパ浮腫	1 (0.33)	爪破損	1 (0.33)	肝酵素上昇	1 (0.33)
血液およびリンパ系障害	33 (10.78)	静脈炎	1 (0.33)	爪甲脱落症	1 (0.33)	細胞マーカー増加	3 (0.98)
貧血	27 (8.82)	ほてり	1 (0.33)	中毒性皮膚疹	1 (0.33)		
播種性血管内凝固	1 (0.33)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	77 (25.16)	色素沈着障害	2 (0.65)		
発熱性好中球減少症	1 (0.33)	咳嗽	4 (1.31)	筋骨格系および結合組織障害	4 (1.31)		
リンパ球減少症	1 (0.33)	発声障害	1 (0.33)	関節痛	2 (0.65)		
		呼吸困難	2 (0.65)	筋肉痛	1 (0.33)		
		鼻出血	5 (1.63)	筋骨格系胸痛	1 (0.33)		
		間質性肺炎患	58 (18.95)	脊椎炎	1 (0.33)		
		肺障害	1 (0.33)	脊椎痛	1 (0.33)		
		胸水	4 (1.31)	腎および尿路障害	11 (3.59)		
		肺臓炎	6 (1.96)	夜間頻尿	1 (0.33)		
		湿性咳嗽	1 (0.33)	蛋白尿	2 (0.65)		
		肺高血圧症	1 (0.33)	腎障害	7 (2.29)		
		上気道の炎症	3 (0.98)	膀胱出血	1 (0.33)		
		口腔咽頭不快感	1 (0.33)	生殖系および乳房障害	2 (0.65)		
				無精子症	1 (0.33)		
				月経過多	1 (0.33)		

(2018年1月カットオフ)

5) 消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (n=202、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	193 (95.5)	95 (47.0)	11 (5.4)
感染症および寄生虫症	59 (29.2)	10 (5.0)	4 (2.0)
肺炎	9 (4.5)	5 (2.5)	1 (0.5)
尿路感染	6 (3.0)	3 (1.5)	0
毛包炎	5 (2.5)	0	0
带状疱疹	5 (2.5)	1 (0.5)	0
上気道感染	5 (2.5)	1 (0.5)	0
気管支炎	4 (2.0)	0	0
下気道感染	4 (2.0)	1 (0.5)	0
肺感染	4 (2.0)	0	0
口腔ヘルペス	4 (2.0)	0	0
菌肉炎	3 (1.5)	0	0
咽頭炎	3 (1.5)	0	0
気道感染	3 (1.5)	0	1 (0.5)
結膜炎	2 (1.0)	0	0
単純ヘルペス	2 (1.0)	0	0
気管支肺炎アスペルギルス症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.5)	0	0
丹毒	1 (0.5)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.5)	0	0
胃腸炎	1 (0.5)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0	0
消化管感染	1 (0.5)	0	0
膵径部膿瘍	1 (0.5)	0	0
切開部位感染	1 (0.5)	0	0
感染	1 (0.5)	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.5)	0	0
食道カンジダ症	1 (0.5)	0	0
食道感染	1 (0.5)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	0	0
中耳炎	1 (0.5)	0	0
爪囲炎	1 (0.5)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
腎膿瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0
敗血症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
敗血症性ショック	1 (0.5)	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.5)	0	0
膿性痰	1 (0.5)	0	0
足部白癬	1 (0.5)	0	0
癩風	1 (0.5)	0	0
腔感染	1 (0.5)	0	0
ウイルス性心筋炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.0)	0	0
癌疼痛	1 (0.5)	0	0
メラノサイト性母斑	1 (0.5)	0	0
血液およびリンパ系障害	38 (18.8)	13 (6.4)	0
貧血	33 (16.3)	8 (4.0)	0
血小板減少症	7 (3.5)	2 (1.0)	0
好中球減少症	4 (2.0)	3 (1.5)	0
白血球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0
リンパ球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0
汎血球減少症	1 (0.5)	0	0
内分泌障害	1 (0.5)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	193 (95.5)	95 (47.0)	11 (5.4)
代謝および栄養障害	74 (36.6)	15 (7.4)	2 (1.0)
食欲減退	32 (15.8)	1 (0.5)	0
高血糖	21 (10.4)	7 (3.5)	0
高コレステロール血症	11 (5.4)	0	0
高トリグリセリド血症	9 (4.5)	1 (0.5)	0
糖尿病	7 (3.5)	3 (1.5)	0
高脂血症	5 (2.5)	1 (0.5)	0
低カリウム血症	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
低リン酸血症	4 (2.0)	2 (1.0)	0
脱水	3 (1.5)	1 (0.5)	0
低カルシウム血症	3 (1.5)	0	0
低マグネシウム血症	2 (1.0)	0	0
耐糖能障害	1 (0.5)	0	0
高カリウム血症	1 (0.5)	0	0
低血糖症	1 (0.5)	0	0
血液量減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0
2型糖尿病	1 (0.5)	0	0
精神障害	6 (3.0)	0	0
激越	1 (0.5)	0	0
不安	1 (0.5)	0	0
錯乱状態	1 (0.5)	0	0
不眠症	1 (0.5)	0	0
神経過敏	1 (0.5)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.5)	0	0
睡眠障害	1 (0.5)	0	0
神経系障害	55 (27.2)	3 (1.5)	0
味覚異常	30 (14.9)	1 (0.5)	0
頭痛	14 (6.9)	0	0
嗜眠	5 (2.5)	1 (0.5)	0
錯感覚	4 (2.0)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.0)	1 (0.5)	0
灼熱感	1 (0.5)	0	0
浮動性めまい	1 (0.5)	0	0
運動機能障害	1 (0.5)	0	0
神経痛	1 (0.5)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.5)	0	0
傾眠	1 (0.5)	0	0
眼障害	13 (6.4)	0	0
眼瞼浮腫	7 (3.5)	0	0
眼乾燥	3 (1.5)	0	0
霧視	2 (1.0)	0	0
眼瞼炎	1 (0.5)	0	0
眼の炎症	1 (0.5)	0	0
眼部腫脹	1 (0.5)	0	0
流涙増加	1 (0.5)	0	0
眼部不快感	1 (0.5)	0	0
耳および迷路障害	3 (1.5)	0	0
耳鳴	2 (1.0)	0	0
耳痛	1 (0.5)	0	0
回転性めまい	1 (0.5)	0	0
心臓障害	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
不整脈	1 (0.5)	0	0
心不全	1 (0.5)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.5)	0	1 (0.5)
心嚢液貯留	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血管障害	15 (7.4)	4 (2.0)	0
高血圧	12 (5.9)	4 (2.0)	0
深部静脈血栓症	1 (0.5)	0	0
腹腔内血腫	1 (0.5)	0	0
末梢冷感	1 (0.5)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	193 (95.5)	95 (47.0)	11 (5.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	78 (38.6)	10 (5.0)	1 (0.5)
肺臓炎	27 (13.4)	3 (1.5)	0
咳嗽	26 (12.9)	0	0
呼吸困難	21 (10.4)	2 (1.0)	0
鼻出血	17 (8.4)	1 (0.5)	0
間質性肺疾患	6 (3.0)	0	0
口腔咽頭痛	6 (3.0)	0	0
労作性呼吸困難	3 (1.5)	0	0
湿性咳嗽	3 (1.5)	0	0
喀血	2 (1.0)	0	0
胸水	2 (1.0)	1 (0.5)	0
肺塞栓症	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻漏	2 (1.0)	0	0
咽頭知覚不全	1 (0.5)	0	0
発声障害	1 (0.5)	0	0
鼻閉	1 (0.5)	0	0
鼻部不快感	1 (0.5)	0	0
鼻の炎症	1 (0.5)	0	0
閉塞性細気管支炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
胸膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
胸膜痛	1 (0.5)	0	0
気胸	1 (0.5)	1 (0.5)	0
肺血栓症	1 (0.5)	0	0
呼吸不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0
胃腸障害	157 (77.7)	32 (15.8)	3 (1.5)
口内炎	111 (55.0)	15 (7.4)	0
下痢	63 (31.2)	13 (6.4)	2 (1.0)
悪心	35 (17.3)	2 (1.0)	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	18 (8.9)	4 (2.0)	0
口内乾燥	15 (7.4)	0	0
嘔吐	14 (6.9)	3 (1.5)	0
腹痛	8 (4.0)	2 (1.0)	0
アフタ性口内炎	7 (3.5)	0	0
上腹部痛	6 (3.0)	0	0
便秘	5 (2.5)	0	0
消化不良	4 (2.0)	0	0
菌痛	4 (2.0)	0	0
直腸炎	3 (1.5)	1 (0.5)	0
腹部膨満	2 (1.0)	0	0
口唇炎	2 (1.0)	0	0
胃潰瘍	2 (1.0)	0	0
胃炎	2 (1.0)	0	0
胃腸出血	2 (1.0)	1 (0.5)	0
消化器痛	2 (1.0)	0	0
歯肉痛	2 (1.0)	0	0
舌炎	2 (1.0)	0	0
口唇腫脹	2 (1.0)	0	0
肛門の炎症	1 (0.5)	0	0
バレット食道	1 (0.5)	0	0
腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
心窩部不快感	1 (0.5)	0	0
放屁	1 (0.5)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0
血便排泄	1 (0.5)	0	0
痔核	1 (0.5)	0	0
食道炎	1 (0.5)	0	0
直腸出血	1 (0.5)	0	0
唾液変性	1 (0.5)	0	0
舌潰瘍	1 (0.5)	0	0
上部消化管出血	1 (0.5)	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	5 (2.5)	4 (2.0)	0
胆管炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
胆嚢炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
肝不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0
肝機能異常	1 (0.5)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	193 (95.5)	95 (47.0)	11 (5.4)
皮膚および皮下組織障害	119 (58.9)	5 (2.5)	1 (0.5)
発疹	55 (27.2)	1 (0.5)	0
そう痒症	26 (12.9)	1 (0.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	19 (9.4)	0	0
皮膚乾燥	15 (7.4)	0	0
爪の障害	11 (5.4)	0	0
斑状丘疹状皮膚	9 (4.5)	0	0
ざ瘡	8 (4.0)	0	0
紅斑	7 (3.5)	0	0
爪破損	7 (3.5)	0	0
脱毛症	6 (3.0)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (3.0)	1 (0.5)	0
そう痒性皮膚	5 (2.5)	0	0
皮膚炎	3 (1.5)	1 (0.5)	0
寝汗	3 (1.5)	0	0
爪甲離床症	3 (1.5)	0	0
皮膚亀裂	3 (1.5)	0	0
水疱	2 (1.0)	0	0
湿疹	2 (1.0)	0	0
多汗症	2 (1.0)	0	1 (0.5)
爪ジストロフィー	2 (1.0)	0	0
紅斑性皮膚	2 (1.0)	0	0
全身性皮膚	2 (1.0)	0	0
皮膚剥脱	2 (1.0)	0	0
顔面腫脹	2 (1.0)	0	0
血性水疱	1 (0.5)	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0
異汗性湿疹	1 (0.5)	0	0
毛質異常	1 (0.5)	0	0
過角化	1 (0.5)	0	0
爪変色	1 (0.5)	0	0
爪線状隆起	1 (0.5)	0	0
爪甲脱落症	1 (0.5)	0	0
点状出血	1 (0.5)	0	0
痒疹	1 (0.5)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.5)	0	0
乾癬	1 (0.5)	0	0
丘疹性皮膚	1 (0.5)	0	0
皮膚びらん	1 (0.5)	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.5)	0	0
皮膚病変	1 (0.5)	0	0
中毒性皮膚	1 (0.5)	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0
乾皮症	1 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	25 (12.4)	0	0
関節痛	9 (4.5)	0	0
筋肉痛	5 (2.5)	0	0
背部痛	4 (2.0)	0	0
四肢痛	4 (2.0)	0	0
関節腫脹	2 (1.0)	0	0
骨痛	1 (0.5)	0	0
関節可動域低下	1 (0.5)	0	0
筋肉疲労	1 (0.5)	0	0
筋痙縮	1 (0.5)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0	0
ミオパチー	1 (0.5)	0	0
腱鞘炎	1 (0.5)	0	0
腎および尿路障害	25 (12.4)	5 (2.5)	1 (0.5)
蛋白尿	11 (5.4)	2 (1.0)	1 (0.5)
排尿困難	4 (2.0)	0	0
血尿	4 (2.0)	0	0
夜間頻尿	2 (1.0)	0	0
腎不全	2 (1.0)	1 (0.5)	0
糖尿	1 (0.5)	0	0
ヘモグロビン尿	1 (0.5)	0	0
尿意切迫	1 (0.5)	0	0
ネフローゼ症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	0
頻尿	1 (0.5)	0	0
多尿	1 (0.5)	0	0
慢性腎不全	1 (0.5)	0	0
腎機能障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0
尿失禁	1 (0.5)	0	0
尿路の炎症	1 (0.5)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	193 (95.5)	95 (47.0)	11 (5.4)
生殖系および乳房傷害	6 (3.0)	0	0
膣の炎症	2 (1.0)	0	0
女性化乳房	1 (0.5)	0	0
月経過多	1 (0.5)	0	0
不規則月経	1 (0.5)	0	0
性器浮腫	1 (0.5)	0	0
膣出血	1 (0.5)	0	0
膣潰瘍	1 (0.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	128 (63.4)	14 (6.9)	5 (2.5)
疲労	62 (30.7)	5 (2.5)	2 (1.0)
末梢性浮腫	52 (25.7)	4 (2.0)	0
無力症	33 (16.3)	2 (1.0)	1 (0.5)
発熱	22 (10.9)	2 (1.0)	2 (1.0)
末梢腫脹	6 (3.0)	0	0
顔面浮腫	5 (2.5)	0	0
倦怠感	3 (1.5)	0	0
治療不良	2 (1.0)	0	0
悪寒	1 (0.5)	0	0
冷感	1 (0.5)	0	0
歩行障害	1 (0.5)	0	0
全身性浮腫	1 (0.5)	0	0
炎症	1 (0.5)	0	0
限局性浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)	0
粘膜の炎症	1 (0.5)	0	0
臓器不全	1 (0.5)	0	1 (0.5)
疼痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0
乾燥症	1 (0.5)	0	0
臨床検査	46 (22.8)	15 (7.4)	1 (0.5)
体重減少	16 (7.9)	2 (1.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (4.5)	5 (2.5)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (4.0)	5 (2.5)	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.5)	0	0
血中コレステロール増加	6 (3.0)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.5)	1 (0.5)	0
血小板数減少	3 (1.5)	1 (0.5)	0
血中トリグリセリド増加	2 (1.0)	0	0
尿中血陽性	2 (1.0)	0	0
全身健康状態異常	2 (1.0)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (1.0)	0	0
好中球数減少	2 (1.0)	1 (0.5)	0
白血球数減少	2 (1.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	0	0
血中クロール減少	1 (0.5)	0	0
血中クロモグラニン A 増加	1 (0.5)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	0	0
血中ブドウ糖減少	1 (0.5)	0	0
血中マグネシウム増加	1 (0.5)	0	0
血圧上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血中尿酸増加	1 (0.5)	0	0
胸部 X 線異常	1 (0.5)	0	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.5)	0	0
握力低下	1 (0.5)	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.5)	0	0
心拍数増加	1 (0.5)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.5)	1 (0.5)	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	0
赤血球数減少	1 (0.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.5)	0	0
術後貧血	1 (0.5)	0	0
転倒	1 (0.5)	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.5)	0	0

(2014年11月カットオフ)

6) 消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の国内症例 (n=7) における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	7 (100)	2 (28.6)	0
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	0	0
带状疱疹	2 (28.6)	0	0
気管支炎	1 (14.3)	0	0
肺感染	1 (14.3)	0	0
歯肉炎	1 (14.3)	0	0
咽頭炎	1 (14.3)	0	0
中耳炎	1 (14.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (28.6)	1 (14.3)	0
貧血	2 (28.6)	1 (14.3)	0
血小板減少症	1 (14.3)	0	0
代謝および栄養障害	5 (71.4)	0	0
食欲減退	3 (42.9)	0	0
高血糖	2 (28.6)	0	0
高トリグリセリド血症	2 (28.6)	0	0
糖尿病	1 (14.3)	0	0
低リン酸血症	1 (14.3)	0	0
神経系障害	5 (71.4)	0	0
味覚異常	3 (42.9)	0	0
頭痛	2 (28.6)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (14.3)	0	0
眼障害	3 (42.9)	0	0
眼瞼浮腫	2 (28.6)	0	0
霧視	1 (14.3)	0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	5 (71.4)	0	0
鼻出血	4 (57.1)	0	0
間質性肺疾患	4 (57.1)	0	0
肺臓炎	1 (14.3)	0	0
咳嗽	1 (14.3)	0	0
口腔咽頭痛	1 (14.3)	0	0
胃腸障害	7 (100)	1 (14.3)	0
口内炎	7 (100)	1 (14.3)	0
菌痛	2 (28.6)	0	0
下痢	1 (14.3)	0	0
悪心	1 (14.3)	0	0
便秘	1 (14.3)	0	0
舌炎	1 (14.3)	0	0
肝胆道系障害	1 (14.3)	0	0
肝機能異常	1 (14.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (85.7)	0	0
発疹	3 (42.9)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (42.9)	0	0
爪の障害	3 (42.9)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (28.6)	0	0
そう痒症	1 (14.3)	0	0
皮膚乾燥	1 (14.3)	0	0
ざ瘡	1 (14.3)	0	0
紅斑	1 (14.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (14.3)	0	0
皮膚炎	1 (14.3)	0	0
爪甲脱落症	1 (14.3)	0	0
皮膚びらん	1 (14.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (42.9)	0	0
関節痛	1 (14.3)	0	0
筋肉痛	1 (14.3)	0	0
腱鞘炎	1 (14.3)	0	0
腎および尿路障害	2 (28.6)	0	0
蛋白尿	2 (28.6)	0	0
生殖系および乳房傷害	1 (14.3)	0	0
月経過多	1 (14.3)	0	0
不規則月経	1 (14.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (71.4)	0	0
末梢性浮腫	4 (57.1)	0	0
疲労	2 (28.6)	0	0
発熱	1 (14.3)	0	0
顔面浮腫	1 (14.3)	0	0
倦怠感	1 (14.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	7 (100)	2 (28.6)	0
臨床検査	4 (57.1)	1 (14.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	1 (14.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (28.6)	1 (14.3)	0
体重減少	1 (14.3)	0	0
血中コレステロール増加	1 (14.3)	0	0
血小板数減少	1 (14.3)	0	0
尿中血陽性	1 (14.3)	0	0

(2014年11月カットオフ)

7) エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（n=482、国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	466 (96.7)	179 (37.1)	19 (3.9)
感染症および寄生虫症	87 (18.0)	13 (2.7)	3 (0.6)
膀胱炎	8 (1.7)	0	0
爪囲炎	8 (1.7)	0	0
尿路感染	8 (1.7)	1 (0.2)	0
鼻咽頭炎	6 (1.2)	0	0
口腔ヘルペス	6 (1.2)	0	0
上気道感染	6 (1.2)	0	0
気管支炎	5 (1.0)	0	0
肺炎	5 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
結膜炎	4 (0.8)	1 (0.2)	0
毛包炎	4 (0.8)	0	0
真菌感染	4 (0.8)	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	4 (0.8)	0	0
歯肉炎	3 (0.6)	0	0
単純ヘルペス	3 (0.6)	0	0
歯周炎	3 (0.6)	0	0
異型肺炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0
丹毒	2 (0.4)	0	0
胃腸炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
咽頭炎	2 (0.4)	0	0
四肢膿瘍	1 (0.2)	0	0
細菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0
細気管支炎	1 (0.2)	0	0
気管支肺炎	1 (0.2)	0	0
蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
眼感染	1 (0.2)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0
帯状疱疹	1 (0.2)	0	0
喉頭炎	1 (0.2)	0	0
限局性感染	1 (0.2)	0	0
粘膜感染	1 (0.2)	0	0
爪感染	1 (0.2)	0	0
日和見感染	1 (0.2)	0	0
外耳炎	1 (0.2)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
扁桃周囲炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0	0
気道感染	1 (0.2)	0	0
鼻炎	1 (0.2)	0	0
敗血症	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚感染	1 (0.2)	0	0
菌感染	1 (0.2)	0	0
泌尿生殖器細菌感染	1 (0.2)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.6)	2 (0.4)	0
悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)	0
転移部痛	1 (0.2)	0	0
腫瘍出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	131 (27.2)	36 (7.5)	4 (0.8)
貧血	58 (12.0)	14 (2.9)	2 (0.4)
血小板減少症	51 (10.6)	8 (1.7)	2 (0.4)
好中球減少症	33 (6.8)	11 (2.3)	0
白血球減少症	26 (5.4)	3 (0.6)	0
リンパ球減少症	13 (2.7)	5 (1.0)	0
鉄欠乏性貧血	6 (1.2)	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.2)	1 (0.2)	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	0	0
リンパ節症	1 (0.2)	0	0
小球性貧血	1 (0.2)	0	0
汎血球減少症	1 (0.2)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	466 (96.7)	179 (37.1)	19 (3.9)
代謝および栄養障害	180 (37.3)	30 (6.2)	2 (0.4)
食欲減退	97 (20.1)	3 (0.6)	0
高血糖	55 (11.4)	23 (4.8)	1 (0.2)
高コレステロール血症	42 (8.7)	1 (0.2)	0
高トリグリセリド血症	26 (5.4)	1 (0.2)	0
低カリウム血症	11 (2.3)	2 (0.4)	0
脱水	8 (1.7)	0	1 (0.2)
高脂血症	6 (1.2)	0	0
糖尿病	5 (1.0)	0	0
低マグネシウム血症	4 (0.8)	0	0
低アルブミン血症	3 (0.6)	1 (0.2)	0
高カリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
高尿酸血症	1 (0.2)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.2)	0	0
低リン酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
2型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0
精神障害	28 (5.8)	0	0
不眠症	20 (4.1)	0	0
うつ病	4 (0.8)	0	0
不安	1 (0.2)	0	0
無感情	1 (0.2)	0	0
食物嫌悪	1 (0.2)	0	0
気分変化	1 (0.2)	0	0
涙ぐむ	1 (0.2)	0	0
神経系障害	153 (31.7)	1 (0.2)	0
味覚異常	93 (19.3)	0	0
頭痛	48 (10.0)	0	0
浮動性めまい	13 (2.7)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (1.2)	0	0
味覚消失	4 (0.8)	0	0
錯感覚	4 (0.8)	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (0.6)	0	0
記憶障害	2 (0.4)	0	0
多発ニューロパチー	2 (0.4)	0	0
頸動脈狭窄	1 (0.2)	0	0
手根管症候群	1 (0.2)	0	0
脳神経障害	1 (0.2)	0	0
すくみ現象	1 (0.2)	0	0
知覚過敏	1 (0.2)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.2)	0	0
嗅覚減退	1 (0.2)	0	0
嗜眠	1 (0.2)	0	0
片頭痛	1 (0.2)	0	0
神経系障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	0
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	0
眼障害	27 (5.6)	1 (0.2)	0
眼乾燥	8 (1.7)	0	0
眼瞼浮腫	7 (1.5)	0	0
流涙増加	5 (1.0)	0	0
眼球浮腫	3 (0.6)	0	0
眼刺激	2 (0.4)	0	0
霧視	2 (0.4)	0	0
眼毒性	1 (0.2)	0	0
網膜動脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
視力障害	1 (0.2)	0	0
眼球乾燥症	1 (0.2)	0	0
耳および迷路障害	9 (1.9)	0	0
難聴	4 (0.8)	0	0
回転性めまい	3 (0.6)	0	0
耳痛	2 (0.4)	0	0
耳鳴	2 (0.4)	0	0
心臓障害	13 (2.7)	1 (0.2)	0
頻脈	5 (1.0)	0	0
動悸	3 (0.6)	0	0
不整脈	2 (0.4)	0	0
心筋症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心嚢液貯留	1 (0.2)	0	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0	0
頻脈性不整脈	1 (0.2)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	466 (96.7)	179 (37.1)	19 (3.9)
血管障害	43 (8.9)	4 (0.8)	1 (0.2)
ほてり	15 (3.1)	0	0
高血圧	15 (3.1)	1 (0.2)	0
リンパ浮腫	7 (1.5)	0	1 (0.2)
潮紅	2 (0.4)	0	0
高血圧クリーゼ	2 (0.4)	0	0
進行性高血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腹腔内血腫	1 (0.2)	0	0
起立性低血圧	1 (0.2)	0	0
末梢冷感	1 (0.2)	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	0
血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	193 (40.0)	27 (5.6)	1 (0.2)
肺臓炎	79 (16.4)	15 (3.1)	0
鼻出血	56 (11.6)	0	0
咳嗽	51 (10.6)	3 (0.6)	0
呼吸困難	51 (10.6)	13 (2.7)	0
間質性肺疾患	21 (4.4)	3 (0.6)	0
口腔咽頭痛	9 (1.9)	0	0
胸水	7 (1.5)	0	0
湿性咳嗽	6 (1.2)	1 (0.2)	0
肺浸潤	5 (1.0)	0	0
発声障害	4 (0.8)	0	0
労作性呼吸困難	4 (0.8)	1 (0.2)	0
肺障害	3 (0.6)	0	0
咽頭の炎症	3 (0.6)	0	0
無気肺	2 (0.4)	0	0
喀血	2 (0.4)	1 (0.2)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
喉頭の炎症	1 (0.2)	0	0
鼻閉	1 (0.2)	0	0
鼻部不快感	1 (0.2)	0	0
鼻粘膜障害	1 (0.2)	0	0
鼻潰瘍	1 (0.2)	0	0
閉塞性細気管支炎	1 (0.2)	0	0
起坐呼吸	1 (0.2)	0	0
咽頭潰瘍	1 (0.2)	0	0
胸膜痛	1 (0.2)	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肺出血	1 (0.2)	0	0
ラ音	1 (0.2)	0	0
扁桃潰瘍	1 (0.2)	0	0
上気道うっ血	1 (0.2)	0	0
上気道の炎症	1 (0.2)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	466 (96.7)	179 (37.1)	19 (3.9)
胃腸障害	397 (82.4)	56 (11.6)	2 (0.4)
口内炎	283 (58.7)	39 (8.1)	0
下痢	97 (20.1)	8 (1.7)	1 (0.2)
悪心	89 (18.5)	2 (0.4)	1 (0.2)
嘔吐	36 (7.5)	2 (0.4)	1 (0.2)
口内乾燥	35 (7.3)	0	0
便秘	29 (6.0)	1 (0.2)	0
口腔内潰瘍形成	23 (4.8)	2 (0.4)	0
アフタ性口内炎	20 (4.1)	0	0
消化不良	15 (3.1)	0	0
上腹部痛	13 (2.7)	1 (0.2)	0
口唇炎	10 (2.1)	0	0
口腔内痛	10 (2.1)	0	0
腹痛	6 (1.2)	0	0
放屁	5 (1.0)	0	0
口唇潰瘍	5 (1.0)	0	0
嚥下障害	4 (0.8)	0	1 (0.2)
胃腸障害	4 (0.8)	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	4 (0.8)	0	0
舌炎	4 (0.8)	0	0
舌痛	4 (0.8)	0	0
歯肉痛	3 (0.6)	0	0
痔核	3 (0.6)	0	0
口唇乾燥	3 (0.6)	0	0
肛門の炎症	2 (0.4)	0	0
胃炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0
胃腸の炎症	2 (0.4)	0	0
口唇痛	2 (0.4)	0	0
口唇腫脹	2 (0.4)	0	0
口腔粘膜紅斑	2 (0.4)	0	0
歯周病	2 (0.4)	0	0
直腸出血	2 (0.4)	0	0
歯痛	2 (0.4)	0	0
腹部不快感	1 (0.2)	0	0
腹部膨満	1 (0.2)	0	0
裂肛	1 (0.2)	0	0
慢性胃炎	1 (0.2)	0	0
大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
齲歯	1 (0.2)	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0	0
腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
おくび	1 (0.2)	0	0
便失禁	1 (0.2)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.2)	0	0
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0
消化器痛	1 (0.2)	0	0
歯肉出血	1 (0.2)	0	0
歯肉増殖	1 (0.2)	0	0
痔出血	1 (0.2)	0	0
嚥下痛	1 (0.2)	0	0
口腔内不快感	1 (0.2)	0	0
口腔障害	1 (0.2)	0	0
レッチング	1 (0.2)	0	0
小腸潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0
舌腫脹	1 (0.2)	0	0
舌潰瘍	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	4 (0.8)	1 (0.2)	0
胆管結石	1 (0.2)	1 (0.2)	0
胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
急性胆嚢炎	1 (0.2)	0	0
肝機能異常	1 (0.2)	0	0
脂肪肝	1 (0.2)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	466 (96.7)	179 (37.1)	19 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	279 (57.9)	10 (2.1)	1 (0.2)
発疹	167 (34.6)	6 (1.2)	0
そう痒症	48 (10.0)	0	0
爪の障害	37 (7.7)	0	0
脱毛症	33 (6.8)	0	0
皮膚乾燥	30 (6.2)	0	0
紅斑	15 (3.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
ざ瘡	13 (2.7)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	10 (2.1)	0	0
皮膚剥脱	7 (1.5)	0	0
皮膚炎	6 (1.2)	0	0
湿疹	6 (1.2)	0	0
多汗症	5 (1.0)	0	0
全身性皮疹	5 (1.0)	0	0
皮膚病変	5 (1.0)	0	0
顔面腫脹	5 (1.0)	0	0
爪甲離床症	4 (0.8)	0	0
そう痒性皮疹	4 (0.8)	0	0
爪ジストロフィー	3 (0.6)	0	0
爪破損	3 (0.6)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.6)	1 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (0.6)	0	0
皮膚色素過剰	3 (0.6)	0	0
蕁麻疹	3 (0.6)	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.4)	0	0
接触性皮膚炎	2 (0.4)	0	0
剥脱性発疹	2 (0.4)	0	0
爪変色	2 (0.4)	0	0
乾癬	2 (0.4)	0	0
紅斑性皮疹	2 (0.4)	0	0
毛孔性皮疹	2 (0.4)	0	0
斑状皮疹	2 (0.4)	1 (0.2)	0
丘疹性皮疹	2 (0.4)	0	0
皮膚潰瘍	2 (0.4)	1 (0.2)	0
蝶形皮疹	1 (0.2)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.2)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0
異汗性湿疹	1 (0.2)	0	0
毛質異常	1 (0.2)	0	0
爪床障害	1 (0.2)	0	0
爪床の炎症	1 (0.2)	0	0
爪毒性	1 (0.2)	0	0
寝汗	1 (0.2)	0	0
爪痛	1 (0.2)	0	0
点状出血	1 (0.2)	0	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0
色素沈着障害	1 (0.2)	0	0
枇糠疹	1 (0.2)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.2)	0	0
痂皮	1 (0.2)	0	0
皮膚灼熱感	1 (0.2)	0	0
皮膚障害	1 (0.2)	0	0
皮膚毒性	1 (0.2)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	466 (96.7)	179 (37.1)	19 (3.9)
筋骨格系および結合組織障害	76 (15.8)	3 (0.6)	0
関節痛	27 (5.6)	1 (0.2)	0
背部痛	12 (2.5)	0	0
筋肉痛	10 (2.1)	0	0
四肢痛	8 (1.7)	1 (0.2)	0
骨痛	4 (0.8)	1 (0.2)	0
関節腫脹	4 (0.8)	0	0
筋骨格痛	4 (0.8)	0	0
筋骨格系胸痛	3 (0.6)	0	0
関節硬直	2 (0.4)	0	0
筋痙縮	2 (0.4)	0	0
筋骨格硬直	2 (0.4)	0	0
関節炎	1 (0.2)	0	0
側腹部痛	1 (0.2)	0	0
関節滲出液	1 (0.2)	0	0
四肢不快感	1 (0.2)	0	0
筋肉内出血	1 (0.2)	0	0
筋力低下	1 (0.2)	0	0
変形性関節症	1 (0.2)	0	0
脊椎痛	1 (0.2)	0	0
腱鞘炎	1 (0.2)	0	0
腎および尿路障害	17 (3.5)	3 (0.6)	1 (0.2)
糖尿	4 (0.8)	0	0
腎不全	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)
頻尿	3 (0.6)	0	0
腎機能障害	3 (0.6)	0	0
糖尿病性腎症	1 (0.2)	0	0
排尿困難	1 (0.2)	0	0
尿意切迫	1 (0.2)	0	0
腎尿細管壊死	1 (0.2)	0	1 (0.2)
尿失禁	1 (0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	7 (1.5)	0	0
膣の炎症	2 (0.4)	0	0
外陰陰乾燥	2 (0.4)	0	0
子宮頸部紅斑	1 (0.2)	0	0
膣分泌物	1 (0.2)	0	0
外陰陰不快感	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	198 (41.1)	24 (5.0)	2 (0.4)
疲労	118 (24.5)	12 (2.5)	2 (0.4)
末梢性浮腫	42 (8.7)	3 (0.6)	0
無力症	41 (8.5)	6 (1.2)	0
発熱	27 (5.6)	0	0
悪寒	5 (1.0)	1 (0.2)	0
全身健康状態低下	5 (1.0)	2 (0.4)	0
粘膜乾燥	4 (0.8)	0	0
顔面浮腫	2 (0.4)	0	0
全身性浮腫	2 (0.4)	0	0
倦怠感	2 (0.4)	0	0
乾燥症	2 (0.4)	0	0
腋窩痛	1 (0.2)	0	0
胸部不快感	1 (0.2)	0	0
顔面痛	1 (0.2)	0	0
異常高熱	1 (0.2)	1 (0.2)	0
局所腫脹	1 (0.2)	0	0
限局性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0	0
疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0
圧痛	1 (0.2)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	466 (96.7)	179 (37.1)	19 (3.9)
臨床検査	168 (34.9)	39 (8.1)	8 (1.7)
体重減少	72 (14.9)	4 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52 (10.8)	15 (3.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (10.4)	12 (2.5)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	30 (6.2)	9 (1.9)	6 (1.2)
血中クレアチニン増加	26 (5.4)	2 (0.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	19 (3.9)	0	0
血中トリグリセリド増加	15 (3.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数減少	15 (3.1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (2.5)	0	0
ヘモグロビン減少	11 (2.3)	2 (0.4)	0
白血球数減少	9 (1.9)	0	0
血中コレステロール増加	7 (1.5)	1 (0.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	6 (1.2)	1 (0.2)	0
血中アルブミン減少	3 (0.6)	0	0
血中尿酸増加	3 (0.6)	0	1 (0.2)
国際標準比増加	3 (0.6)	3 (0.6)	0
肝機能検査異常	3 (0.6)	1 (0.2)	0
血中カリウム減少	2 (0.4)	1 (0.2)	0
血中尿素増加	2 (0.4)	0	0
肝酵素上昇	2 (0.4)	0	0
好中球数減少	2 (0.4)	1 (0.2)	0
血小板数増加	2 (0.4)	0	0
プロトロンビン時間延長	2 (0.4)	1 (0.2)	0
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.2)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.2)	0	0
血中鉄減少	1 (0.2)	0	0
血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1 (0.2)	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0	0
腎機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0
体重増加	1 (0.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.2)	0	0
挫傷	2 (0.4)	0	0
骨挫傷	1 (0.2)	0	0
口腔内損傷	1 (0.2)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0	0
創合併症	1 (0.2)	0	0

(2014年12月カットオフ)

8) 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（n=112、国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	111 (99.1)	29 (25.9)	3 (2.7)
感染症および寄生虫症	64 (57.1)	5 (4.5)	0
鼻咽頭炎	24 (21.4)	0	0
尿路感染	18 (16.1)	0	0
上気道感染	13 (11.6)	0	0
副鼻腔炎	8 (7.1)	0	0
中耳炎	6 (5.4)	0	0
肺炎	6 (5.4)	1 (0.9)	0
気管支炎	5 (4.5)	0	0
せつ	5 (4.5)	0	0
膿疱性皮膚	5 (4.5)	0	0
毛包炎	4 (3.6)	0	0
口腔ヘルペス	4 (3.6)	0	0
気道感染	4 (3.6)	0	0
鼻炎	4 (3.6)	0	0
膀胱炎	3 (2.7)	0	0
歯肉炎	3 (2.7)	0	0
インフルエンザ	3 (2.7)	0	0
咽頭炎	3 (2.7)	0	0
気管支肺炎	2 (1.8)	2 (1.8)	0
丹毒	2 (1.8)	1 (0.9)	0
皮膚真菌感染	2 (1.8)	0	0
帯状疱疹	2 (1.8)	0	0
下気道感染	2 (1.8)	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.8)	0	0
歯周炎	2 (1.8)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.8)	0	0
皮膚感染	2 (1.8)	0	0
扁桃炎	2 (1.8)	0	0
歯膿瘍	2 (1.8)	0	0
膣感染	2 (1.8)	0	0
四肢膿瘍	1 (0.9)	0	0
体部白癬	1 (0.9)	0	0
蜂巣炎	1 (0.9)	0	0
耳感染	1 (0.9)	0	0
真菌感染	1 (0.9)	0	0
胃腸炎	1 (0.9)	0	0
消化管感染	1 (0.9)	0	0
細菌性性器感染	1 (0.9)	0	0
膿痂疹	1 (0.9)	0	0
腎感染	1 (0.9)	0	0
限局性感染	1 (0.9)	0	0
爪感染	1 (0.9)	0	0
爪真菌症	1 (0.9)	1 (0.9)	0
爪囲炎	1 (0.9)	0	0
細菌性咽頭炎	1 (0.9)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.9)	0	0
軟部組織感染	1 (0.9)	0	0
尿道炎	1 (0.9)	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.9)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.7)	0	1 (0.9)
膵臓の良性新生物	1 (0.9)	0	0
線維腫	1 (0.9)	0	0
膵癌	1 (0.9)	0	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害	28 (25.0)	1 (0.9)	0
白血球減少症	14 (12.5)	0	0
貧血	10 (8.9)	0	0
リンパ球減少症	9 (8.0)	1 (0.9)	0
好中球減少症	8 (7.1)	0	0
血小板減少症	8 (7.1)	0	0
免疫系障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0
過敏症	1 (0.9)	1 (0.9)	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	111 (99.1)	29 (25.9)	3 (2.7)
代謝および栄養障害	56 (50.0)	4 (3.6)	0
高コレステロール血症	34 (30.4)	1 (0.9)	0
高脂血症	15 (13.4)	0	0
低リン酸血症	15 (13.4)	1 (0.9)	0
食欲減退	10 (8.9)	1 (0.9)	0
高トリグリセリド血症	7 (6.3)	1 (0.9)	0
鉄欠乏	4 (3.6)	0	0
高血糖	2 (1.8)	0	0
低カリウム血症	2 (1.8)	0	0
高リン酸塩血症	1 (0.9)	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.9)	0	0
血液量減少症	1 (0.9)	0	0
2型糖尿病	1 (0.9)	0	0
精神障害	6 (5.4)	1 (0.9)	0
攻撃性	1 (0.9)	0	0
双極1型障害	1 (0.9)	0	0
不眠症	1 (0.9)	0	0
易刺激性	1 (0.9)	1 (0.9)	0
リビドー減退	1 (0.9)	0	0
気分動揺	1 (0.9)	0	0
睡眠障害	1 (0.9)	0	0
神経系障害	28 (25.0)	1 (0.9)	0
頭痛	12 (10.7)	0	0
浮動性めまい	7 (6.3)	0	0
片頭痛	5 (4.5)	0	0
味覚異常	3 (2.7)	0	0
味覚消失	1 (0.9)	0	0
複合性局所疼痛症候群	1 (0.9)	0	0
痙攣	1 (0.9)	0	0
知覚過敏	1 (0.9)	0	0
嗜眠	1 (0.9)	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.9)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.9)	0	0
小発作てんかん	1 (0.9)	0	0
失神寸前の状態	1 (0.9)	1 (0.9)	0
眼障害	3 (2.7)	0	0
視力低下	2 (1.8)	0	0
眼部腫脹	1 (0.9)	0	0
眼酒さ	1 (0.9)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	0
血管障害	15 (13.4)	0	0
高血圧	7 (6.3)	0	0
リンパ浮腫	5 (4.5)	0	0
循環虚脱	3 (2.7)	0	0
レイノー現象	1 (0.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (23.2)	1 (0.9)	0
咳嗽	9 (8.0)	0	0
鼻出血	7 (6.3)	0	0
呼吸困難	3 (2.7)	0	0
口腔咽頭痛	3 (2.7)	0	0
発声障害	2 (1.8)	0	0
肺炎炎	2 (1.8)	0	0
湿性咳嗽	2 (1.8)	0	0
気管支痙攣	1 (0.9)	1 (0.9)	0
上気道の炎症	1 (0.9)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	111 (99.1)	29 (25.9)	3 (2.7)
胃腸障害	88 (78.6)	6 (5.4)	0
口内炎	47 (42.0)	1 (0.9)	0
アフタ性口内炎	24 (21.4)	1 (0.9)	0
口腔内潰瘍形成	17 (15.2)	2 (1.8)	0
下痢	14 (12.5)	0	0
悪心	13 (11.6)	0	0
嘔吐	9 (8.0)	0	0
腹痛	8 (7.1)	0	0
放屁	5 (4.5)	0	0
上腹部痛	4 (3.6)	0	0
便秘	4 (3.6)	0	0
口腔内痛	2 (1.8)	0	0
腹部不快感	1 (0.9)	0	0
腹部膨満	1 (0.9)	0	0
下腹部痛	1 (0.9)	0	0
肛門の炎症	1 (0.9)	0	0
大腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
変色便	1 (0.9)	0	0
排便回数増加	1 (0.9)	0	0
胃潰瘍	1 (0.9)	1 (0.9)	0
胃炎	1 (0.9)	0	0
歯肉痛	1 (0.9)	0	0
舌炎	1 (0.9)	0	0
血便排泄	1 (0.9)	0	0
口唇水疱	1 (0.9)	0	0
食道炎	1 (0.9)	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.9)	0	0
唾液腺結石	1 (0.9)	0	0
流涎過多	1 (0.9)	0	0
舌水疱形成	1 (0.9)	0	0
舌乾燥	1 (0.9)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0
胆管狭窄	1 (0.9)	1 (0.9)	0
胆道障害	1 (0.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	58 (51.8)	2 (1.8)	0
ざ瘡	29 (25.9)	1 (0.9)	0
皮膚乾燥	10 (8.9)	0	0
そう痒症	8 (7.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (6.3)	0	0
脱毛症	6 (5.4)	0	0
丘疹	5 (4.5)	0	0
色素沈着障害	5 (4.5)	0	0
発疹	5 (4.5)	0	0
湿疹	3 (2.7)	0	0
紅斑	3 (2.7)	0	0
毛髪変色	3 (2.7)	0	0
紅斑性皮膚疹	3 (2.7)	0	0
皮膚炎	2 (1.8)	0	0
毛髪障害	2 (1.8)	0	0
爪の障害	2 (1.8)	0	0
爪破損	2 (1.8)	0	0
丘疹性皮膚疹	2 (1.8)	0	0
そう痒性皮膚疹	2 (1.8)	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (1.8)	0	0
皮膚潰瘍	2 (1.8)	0	0
顔面腫脹	2 (1.8)	0	0
血管浮腫	1 (0.9)	1 (0.9)	0
皮脂欠乏症	1 (0.9)	0	0
冷汗	1 (0.9)	0	0
汗腺炎	1 (0.9)	0	0
多毛症	1 (0.9)	0	0
爪変色	1 (0.9)	0	0
全身性皮膚疹	1 (0.9)	0	0
斑状皮膚疹	1 (0.9)	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.9)	0	0
皮膚毒性	1 (0.9)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	111 (99.1)	29 (25.9)	3 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	10 (8.9)	0	1 (0.9)
筋肉痛	2 (1.8)	0	0
関節痛	1 (0.9)	0	0
背部痛	1 (0.9)	0	0
関節滲出液	1 (0.9)	0	0
筋痙縮	1 (0.9)	0	0
筋力低下	1 (0.9)	0	0
筋骨格痛	1 (0.9)	0	0
四肢痛	1 (0.9)	0	0
横紋筋融解症	1 (0.9)	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	12 (10.7)	2 (1.8)	0
蛋白尿	10 (8.9)	2 (1.8)	0
糖尿	1 (0.9)	0	0
血尿	1 (0.9)	0	0
腎機能障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0
生殖系および乳房障害	40 (35.7)	3 (2.7)	0
無月経	18 (16.1)	3 (2.7)	0
不規則月経	13 (11.6)	0	0
膣出血	11 (9.8)	0	0
月経過多	9 (8.0)	0	0
卵巣嚢胞	6 (5.4)	0	0
不正子宮出血	3 (2.7)	0	0
子宮内膜増殖症	2 (1.8)	0	0
希発月経	2 (1.8)	0	0
月経困難症	1 (0.9)	0	0
過長過多不規則月経	1 (0.9)	0	0
月経障害	1 (0.9)	0	0
月経遅延	1 (0.9)	0	0
卵巣嚢胞破裂	1 (0.9)	0	0
多嚢胞性卵巣	1 (0.9)	0	0
前立腺炎	1 (0.9)	0	0
子宮出血	1 (0.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (32.1)	3 (2.7)	0
疲労	17 (15.2)	1 (0.9)	0
末梢性浮腫	13 (11.6)	0	0
発熱	4 (3.6)	1 (0.9)	0
インフルエンザ様疾患	3 (2.7)	0	0
無力症	1 (0.9)	0	0
腋窩痛	1 (0.9)	0	0
薬効低下	1 (0.9)	0	0
歩行障害	1 (0.9)	0	0
炎症	1 (0.9)	1 (0.9)	0
限局性浮腫	1 (0.9)	0	0
倦怠感	1 (0.9)	0	0
末梢腫脹	1 (0.9)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	111 (99.1)	29 (25.9)	3 (2.7)
臨床検査	44 (39.3)	5 (4.5)	1 (0.9)
血中コレステロール増加	12 (10.7)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	10 (8.9)	0	0
血中トリグリセリド増加	10 (8.9)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (5.4)	1 (0.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.5)	1 (0.9)	0
体重減少	5 (4.5)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (3.6)	1 (0.9)	0
血中リン減少	4 (3.6)	3 (2.7)	0
ヘモグロビン減少	4 (3.6)	0	0
血中フィブリノゲン増加	3 (2.7)	0	0
血中黄体形成ホルモン増加	3 (2.7)	0	0
低比重リボ蛋白増加	3 (2.7)	0	0
血小板数減少	3 (2.7)	0	0
白血球数減少	3 (2.7)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.8)	0	0
血中フィブリノゲン減少	2 (1.8)	1 (0.9)	0
血中卵胞刺激ホルモン増加	2 (1.8)	0	0
血中カリウム減少	2 (1.8)	0	0
好中球数減少	2 (1.8)	0	0
尿蛋白	2 (1.8)	0	0
尿中蛋白陽性	2 (1.8)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.9)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.9)	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.9)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	0	0
血中リン増加	1 (0.9)	0	0
血中テストステロン減少	1 (0.9)	0	0
血中テストステロン増加	1 (0.9)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.9)	0	1 (0.9)
体温低下	1 (0.9)	0	0
一酸化炭素拡散能減少	1 (0.9)	0	0
心電図QT延長	1 (0.9)	0	0
好酸球数減少	1 (0.9)	0	0
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.9)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.9)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.9)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.7)	0	0
転倒	1 (0.9)	0	0
皮膚損傷	1 (0.9)	0	0
創離開	1 (0.9)	0	0

(2015年2月カットオフ)

9) 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の国内症例（n=10）における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	10 (100.0)	4 (40.0)	1 (10.0)
感染症および寄生虫症	6 (60.0)	0	0
鼻咽頭炎	2 (20.0)	0	0
皮膚感染	2 (20.0)	0	0
四肢膿瘍	1 (10.0)	0	0
膀胱炎	1 (10.0)	0	0
毛包炎	1 (10.0)	0	0
皮膚真菌感染	1 (10.0)	0	0
限局性感染	1 (10.0)	0	0
爪囲炎	1 (10.0)	0	0
咽頭炎	1 (10.0)	0	0
肺炎	1 (10.0)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (10.0)	0	1 (10.0)
腭癌	1 (10.0)	0	1 (10.0)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0)	0	0
白血球減少症	2 (20.0)	0	0
好中球減少症	1 (10.0)	0	0
代謝および栄養障害	6 (60.0)	1 (10.0)	0
食欲減退	2 (20.0)	1 (10.0)	0
高コレステロール血症	2 (20.0)	0	0
高血糖	2 (20.0)	0	0
高脂血症	1 (10.0)	0	0
神経系障害	5 (50.0)	0	0
浮動性めまい	3 (30.0)	0	0
頭痛	2 (20.0)	0	0
味覚異常	1 (10.0)	0	0
血管障害	1 (10.0)	0	0
高血圧	1 (10.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	0	0
鼻出血	1 (10.0)	0	0
上気道の炎症	1 (10.0)	0	0
胃腸障害	7 (70.0)	2 (20.0)	0
口内炎	6 (60.0)	1 (10.0)	0
アフタ性口内炎	2 (20.0)	0	0
下痢	2 (20.0)	0	0
嘔吐	2 (20.0)	0	0
腹部不快感	1 (10.0)	0	0
上腹部痛	1 (10.0)	0	0
大腸炎	1 (10.0)	1 (10.0)	0
便秘	1 (10.0)	0	0
変色便	1 (10.0)	0	0
食道炎	1 (10.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (80.0)	0	0
皮膚乾燥	6 (60.0)	0	0
丘疹	5 (50.0)	0	0
色素沈着障害	5 (50.0)	0	0
そう痒症	2 (20.0)	0	0
発疹	2 (20.0)	0	0
ざ瘡	1 (10.0)	0	0
皮脂欠乏症	1 (10.0)	0	0
冷汗	1 (10.0)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0)	0	0
湿疹	1 (10.0)	0	0
紅斑	1 (10.0)	0	0
多毛症	1 (10.0)	0	0
爪変色	1 (10.0)	0	0
爪の障害	1 (10.0)	0	0
全身性皮疹	1 (10.0)	0	0
皮膚腫瘍	1 (10.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	0	0
関節痛	1 (10.0)	0	0
腎および尿路障害	2 (20.0)	0	0
糖尿	1 (10.0)	0	0
蛋白尿	1 (10.0)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	10 (100.0)	4 (40.0)	1 (10.0)
生殖系および乳房障害	5 (50.0)	0	0
不規則月経	3 (30.0)	0	0
月経困難症	1 (10.0)	0	0
子宮内膜増殖症	1 (10.0)	0	0
月経障害	1 (10.0)	0	0
不正子宮出血	1 (10.0)	0	0
前立腺炎	1 (10.0)	0	0
膣出血	1 (10.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (50.0)	1 (10.0)	0
疲労	2 (20.0)	1 (10.0)	0
発熱	2 (20.0)	0	0
歩行障害	1 (10.0)	0	0
末梢性浮腫	1 (10.0)	0	0
臨床検査	5 (50.0)	1 (10.0)	0
体重減少	2 (20.0)	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (10.0)	1 (10.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (10.0)	0	0
体温低下	1 (10.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0)	0	0
転倒	1 (10.0)	0	0
皮膚損傷	1 (10.0)	0	0

(2015年2月カットオフ)

10) 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 (n=28) における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	28 (100.0)	9 (32.1)	0
感染症および寄生虫症	28 (100.0)	7 (25.0)	0
上気道感染	26 (92.9)	0	0
副鼻腔炎	15 (53.6)	2 (7.1)	0
蜂巣炎	12 (42.9)	2 (7.1)	0
胃腸炎	12 (42.9)	0	0
中耳炎	11 (39.3)	0	0
上咽頭炎	9 (32.1)	0	0
咽頭炎	8 (28.6)	0	0
外耳炎	7 (25.0)	0	0
肺炎	6 (21.4)	2 (7.1)	0
皮膚感染	6 (21.4)	0	0
尿路感染	6 (21.4)	0	0
体部白癬	5 (17.9)	0	0
せつ	5 (17.9)	0	0
胃感染	5 (17.9)	0	0
耳感染	3 (10.7)	0	0
四肢膿瘍	2 (7.1)	2 (7.1)	0
気管支炎	2 (7.1)	0	0
毛包炎	2 (7.1)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (7.1)	0	0
膿痂疹	2 (7.1)	0	0
感染	2 (7.1)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (7.1)	0	0
膿疱性皮膚	2 (7.1)	0	0
菌感染	2 (7.1)	0	0
ダニ皮膚炎	1 (3.6)	0	0
細菌感染	1 (3.6)	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (3.6)	1 (3.6)	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (3.6)	0	0
感染性クループ	1 (3.6)	0	0
膀胱炎	1 (3.6)	0	0
眼瞼感染	1 (3.6)	0	0
皮膚真菌感染	1 (3.6)	0	0
ロタウイルス胃腸炎	1 (3.6)	0	0
消化管感染	1 (3.6)	0	0
ヘリコバクター感染	1 (3.6)	0	0
インフルエンザ	1 (3.6)	0	0
喉頭炎	1 (3.6)	0	0
リンパ節感染	1 (3.6)	0	0
爪感染	1 (3.6)	0	0
爪真菌症	1 (3.6)	0	0
口腔ヘルペス	1 (3.6)	0	0
鼻炎	1 (3.6)	0	0
唾液腺炎	1 (3.6)	0	0
股部白癬	1 (3.6)	0	0
足部白癬	1 (3.6)	0	0
菌膿瘍	1 (3.6)	0	0
細菌性膿瘍	1 (3.6)	0	0
ウイルス性発疹	1 (3.6)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (3.6)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (7.1)	0	0
皮膚乳頭腫	2 (7.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	4 (14.3)	0	0
貧血	2 (7.1)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (3.6)	0	0
白血球増加症	1 (3.6)	0	0
代謝および栄養障害	8 (28.6)	0	0
高トリグリセリド血症	5 (17.9)	0	0
耐糖能障害	2 (7.1)	0	0
高コレステロール血症	1 (3.6)	0	0
高血糖	1 (3.6)	0	0
高脂血症	1 (3.6)	0	0
過体重	1 (3.6)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	28 (100.0)	9 (32.1)	0
精神障害	3 (10.7)	0	0
激越	1 (3.6)	0	0
怒り	1 (3.6)	0	0
不安	1 (3.6)	0	0
神経系障害	3 (10.7)	0	0
前兆	1 (3.6)	0	0
頭痛	1 (3.6)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.6)	0	0
傾眠	1 (3.6)	0	0
眼障害	9 (32.1)	0	0
結膜炎	8 (28.6)	0	0
眼充血	1 (3.6)	0	0
耳および迷路障害	1 (3.6)	0	0
耳漏	1 (3.6)	0	0
心臓障害	1 (3.6)	0	0
洞性頻脈	1 (3.6)	0	0
血管障害	1 (3.6)	0	0
高血圧	1 (3.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (35.7)	0	0
咳嗽	4 (14.3)	0	0
鼻漏	3 (10.7)	0	0
咽頭の炎症	2 (7.1)	0	0
上気道分泌増加	1 (3.6)	0	0
鼻閉	1 (3.6)	0	0
鼻部不快感	1 (3.6)	0	0
口腔咽頭痛	1 (3.6)	0	0
呼吸障害	1 (3.6)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (3.6)	0	0
胃腸障害	27 (96.4)	2 (7.1)	0
口内炎	25 (89.3)	2 (7.1)	0
口腔内潰瘍形成	14 (50.0)	0	0
下痢	6 (21.4)	0	0
胃炎	2 (7.1)	0	0
嘔吐	2 (7.1)	0	0
口唇炎	1 (3.6)	0	0
嚥下障害	1 (3.6)	0	0
菌肉の炎症	1 (3.6)	0	0
舌炎	1 (3.6)	0	0
悪心	1 (3.6)	0	0
口腔内痛	1 (3.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	15 (53.6)	0	0
ざ瘡	8 (28.6)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (25.0)	0	0
皮膚乾燥	1 (3.6)	0	0
多形紅斑	1 (3.6)	0	0
ばら色枇糠疹	1 (3.6)	0	0
発疹	1 (3.6)	0	0
皮膚障害	1 (3.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (10.7)	0	0
関節不安定	1 (3.6)	0	0
骨粗鬆症	1 (3.6)	0	0
滑膜炎	1 (3.6)	0	0
腎および尿路障害	5 (17.9)	0	0
蛋白尿	4 (14.3)	0	0
血尿	1 (3.6)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (3.6)	0	0
不規則月経	1 (3.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (35.7)	0	0
発熱	8 (28.6)	0	0
疲労	1 (3.6)	0	0
局所腫脹	1 (3.6)	0	0
非心臓性胸痛	1 (3.6)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	28 (100.0)	9 (32.1)	0
臨床検査	14 (50.0)	2 (7.1)	0
血中コレステロール増加	4 (14.3)	0	0
血中トリグリセリド増加	4 (14.3)	0	0
好中球数減少	3 (10.7)	2 (7.1)	0
血中免疫グロブリン G 減少	2 (7.1)	0	0
血中テストステロン減少	2 (7.1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.6)	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (3.6)	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (3.6)	0	0
血小板数減少	1 (3.6)	0	0
尿検査異常	1 (3.6)	0	0
白血球数減少	1 (3.6)	0	0

(2014年1月カットオフ)

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とした第Ⅲ相海外臨床試験(n=111)における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	99 (89.2)	40 (36.0)	5 (4.5)
感染症および寄生虫症	52 (46.8)	16 (14.4)	2 (1.8)
肺炎	15 (13.5)	9 (8.1)	1 (0.9)
上咽頭炎	12 (10.8)	0	0
上気道感染	11 (9.9)	2 (1.8)	0
中耳炎	10 (9.0)	2 (1.8)	0
レンサ球菌性咽頭炎	7 (6.3)	1 (0.9)	0
気管支炎	6 (5.4)	2 (1.8)	0
副鼻腔炎	6 (5.4)	0	0
耳感染	5 (4.5)	1 (0.9)	0
ウイルス性胃腸炎	4 (3.6)	3 (2.7)	0
咽頭炎	4 (3.6)	0	0
ウイルス性気道感染	4 (3.6)	1 (0.9)	0
ウイルス感染	4 (3.6)	0	0
限局性感染	3 (2.7)	0	0
アデノウイルス感染	2 (1.8)	2 (1.8)	0
蜂巣炎	2 (1.8)	1 (0.9)	0
感染性クループ	2 (1.8)	1 (0.9)	0
歯肉炎	2 (1.8)	0	0
インフルエンザ	2 (1.8)	0	0
皮膚感染	2 (1.8)	0	0
口腔膿瘍	1 (0.9)	0	0
アシネトバクター性菌血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0
細菌感染	1 (0.9)	0	0
気管支肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
結膜炎	1 (0.9)	0	0
細菌性耳感染	1 (0.9)	1 (0.9)	0
熱性感染症	1 (0.9)	0	1 (0.9)
毛包炎	1 (0.9)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.9)	0	0
せつ	1 (0.9)	0	0
胃腸炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)
手足口病	1 (0.9)	0	0
帯状疱疹	1 (0.9)	0	0
膿痂疹	1 (0.9)	0	0
咬傷感染	1 (0.9)	0	0
感染	1 (0.9)	1 (0.9)	0
喉頭炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
乳様突起炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
ウイルス性髄膜炎	1 (0.9)	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.9)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.9)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.9)	0	0
爪囲炎	1 (0.9)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.9)	0	0
細菌性咽頭炎	1 (0.9)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.9)	0	0
気道感染	1 (0.9)	0	0
鼻炎	1 (0.9)	0	0
扁桃炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
歯膿瘍	1 (0.9)	0	0
尿路感染	1 (0.9)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.9)	0	0
創傷感染	1 (0.9)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリーブを含む）	1 (0.9)	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.9)	0	0
血液およびリンパ系障害	20 (18.0)	9 (8.1)	2 (1.8)
好中球減少症	11 (9.9)	6 (5.4)	2 (1.8)
貧血	5 (4.5)	1 (0.9)	0
凝血異常	2 (1.8)	0	0
好酸球増加症	1 (0.9)	0	0
白血球減少症	1 (0.9)	0	0
リンパ節症	1 (0.9)	1 (0.9)	0
リンパ球減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	99 (89.2)	40 (36.0)	5 (4.5)
代謝および栄養障害	30 (27.0)	3 (2.7)	0
高コレステロール血症	13 (11.7)	0	0
食欲減退	8 (7.2)	0	0
高脂血症	6 (5.4)	1 (0.9)	0
高トリグリセリド血症	5 (4.5)	0	0
脱水	2 (1.8)	2 (1.8)	0
低リン酸血症	1 (0.9)	0	0
精神障害	8 (7.2)	0	0
易刺激性	4 (3.6)	0	0
攻撃性	2 (1.8)	0	0
不安	1 (0.9)	0	0
不眠症	1 (0.9)	0	0
チック	1 (0.9)	0	0
神経系障害	10 (9.0)	2 (1.8)	0
頭痛	4 (3.6)	0	0
痙攣	3 (2.7)	0	0
複雑部分発作	1 (0.9)	1 (0.9)	0
熱性痙攣	1 (0.9)	1 (0.9)	0
嗜眠	1 (0.9)	0	0
部分発作	1 (0.9)	0	0
傾眠	1 (0.9)	0	0
眼障害	2 (1.8)	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.9)	0	0
眼充血	1 (0.9)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.9)	0	0
耳痛	1 (0.9)	0	0
心臓障害	1 (0.9)	0	0
不整脈	1 (0.9)	0	0
血管障害	1 (0.9)	0	0
高血圧	1 (0.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (14.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
咳嗽	10 (9.0)	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.8)	0	0
鼻漏	2 (1.8)	0	0
気管支反応性亢進	1 (0.9)	0	0
鼻出血	1 (0.9)	0	0
鼻閉	1 (0.9)	0	0
肺臓炎	1 (0.9)	0	0
気胸	1 (0.9)	0	1 (0.9)
肺気腫	1 (0.9)	1 (0.9)	0
気道の炎症	1 (0.9)	0	0
咽喉病変	1 (0.9)	0	0
喘鳴	1 (0.9)	0	0
胃腸障害	77 (69.4)	14 (12.6)	0
口内炎	48 (43.2)	12 (10.8)	0
口腔内潰瘍形成	36 (32.4)	4 (3.6)	0
アフタ性口内炎	4 (3.6)	0	0
下痢	4 (3.6)	0	0
口腔内痛	4 (3.6)	0	0
嘔吐	4 (3.6)	0	0
腹痛	2 (1.8)	0	0
上腹部痛	2 (1.8)	0	0
小腸炎	2 (1.8)	0	0
菌肉の炎症	2 (1.8)	0	0
悪心	2 (1.8)	0	0
舌潰瘍	2 (1.8)	0	0
肛門直腸障害	1 (0.9)	0	0
便秘	1 (0.9)	0	0
齲歯	1 (0.9)	0	0
胃炎	1 (0.9)	0	0
口唇潰瘍	1 (0.9)	0	0
口腔浮腫	1 (0.9)	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.9)	0	0
噴出性嘔吐	1 (0.9)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	99 (89.2)	40 (36.0)	5 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	16 (14.4)	0	0
発疹	4 (3.6)	0	0
ざ瘡	3 (2.7)	0	0
皮膚乾燥	2 (1.8)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.8)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0	0
おむつ皮膚炎	1 (0.9)	0	0
湿疹	1 (0.9)	0	0
嵌入爪	1 (0.9)	0	0
そう痒症	1 (0.9)	0	0
全身性皮疹	1 (0.9)	0	0
斑状皮疹	1 (0.9)	0	0
皮膚病変	1 (0.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.7)	0	0
四肢痛	2 (1.8)	0	0
関節痛	1 (0.9)	0	0
背部痛	1 (0.9)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.9)	0	0
蛋白尿	1 (0.9)	0	0
生殖系および乳房障害	7 (6.3)	3 (2.7)	0
無月経	4 (3.6)	2 (1.8)	0
不規則月経	2 (1.8)	0	0
無精子症	1 (0.9)	1 (0.9)	0
生殖器病変	1 (0.9)	0	0
性器潰瘍形成	1 (0.9)	0	0
月経遅延	1 (0.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (15.3)	2 (1.8)	0
発熱	12 (10.8)	2 (1.8)	0
疲労	6 (5.4)	0	0
顔面浮腫	1 (0.9)	0	0
歩行障害	1 (0.9)	0	0
治癒不良	1 (0.9)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.9)	0	0
臨床検査	37 (33.3)	6 (5.4)	0
血中コレステロール増加	13 (11.7)	0	0
低比重リポ蛋白増加	8 (7.2)	0	0
血中トリグリセリド増加	7 (6.3)	0	0
血中フィブリノゲン減少	6 (5.4)	3 (2.7)	0
好中球数減少	5 (4.5)	1 (0.9)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (2.7)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (2.7)	0	0
国際標準比増加	3 (2.7)	1 (0.9)	0
体重減少	3 (2.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.8)	1 (0.9)	0
血中黄体形成ホルモン増加	2 (1.8)	0	0
二酸化炭素減少	2 (1.8)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (1.8)	1 (0.9)	0
白血球数減少	2 (1.8)	0	0
血中リン減少	1 (0.9)	1 (0.9)	0
血中リン増加	1 (0.9)	0	0
好酸球数増加	1 (0.9)	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.9)	0	0
肝酵素異常	1 (0.9)	0	0
リンパ球数増加	1 (0.9)	0	0
単球数減少	1 (0.9)	0	0
血小板数減少	1 (0.9)	0	0
血小板数増加	1 (0.9)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	0	0
創傷	1 (0.9)	0	0

(2014年10月カットオフ)

12) 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相国際共同臨床試験 (n=361、国内症例を含む) における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	314 (87.0)	85 (23.5)	18 (5.0)
感染症および寄生虫症	131 (36.3)	36 (10.0)	7 (1.9)
上気道感染	30 (8.3)	0	0
肺炎	27 (7.5)	15 (4.2)	3 (0.8)
上咽頭炎	21 (5.8)	0	0
気管支炎	16 (4.4)	3 (0.8)	0
胃腸炎	16 (4.4)	2 (0.6)	1 (0.3)
咽頭炎	14 (3.9)	3 (0.8)	0
扁桃炎	13 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻炎	10 (2.8)	0	0
蜂巣炎	9 (2.5)	2 (0.6)	0
副鼻腔炎	9 (2.5)	0	0
耳感染	8 (2.2)	0	1 (0.3)
尿路感染	8 (2.2)	2 (0.6)	0
インフルエンザ	6 (1.7)	0	0
気道感染	6 (1.7)	0	0
ウイルス感染	6 (1.7)	2 (0.6)	0
中耳炎	5 (1.4)	0	0
結膜炎	4 (1.1)	0	0
膀胱炎	4 (1.1)	0	0
毛包炎	4 (1.1)	0	0
口腔ヘルペス	4 (1.1)	1 (0.3)	0
ウイルス性気道感染	4 (1.1)	0	0
麦粒腫	3 (0.8)	0	0
喉頭炎	3 (0.8)	0	0
下気道感染	3 (0.8)	0	0
粘膜感染	3 (0.8)	0	0
敗血症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚感染	3 (0.8)	1 (0.3)	0
口角口唇炎	2 (0.6)	0	0
感染性クループ	2 (0.6)	0	0
エンテロウイルス感染	2 (0.6)	0	0
眼感染	2 (0.6)	0	0
眼瞼感染	2 (0.6)	0	0
菌肉炎	2 (0.6)	0	0
ヘルパンギーナ	2 (0.6)	0	0
膿痂疹	2 (0.6)	0	0
限局性感染	2 (0.6)	0	0
骨髄炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0
急性中耳炎	2 (0.6)	0	0
爪囲炎	2 (0.6)	0	0
細菌性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0
マイコプラズマ性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0
ウイルス性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0
膿疱性皮疹	2 (0.6)	0	0
敗血症性ショック	2 (0.6)	0	2 (0.6)
水痘	2 (0.6)	0	0
膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0
四肢膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0
虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
菌血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
感染性水疱	1 (0.3)	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0
コロナウイルス感染	1 (0.3)	0	0
涙小管炎	1 (0.3)	0	0
皮膚糸状菌症	1 (0.3)	0	0
熱性感染症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
真菌感染	1 (0.3)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0	0
消化管感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0
菌肉膿瘍	1 (0.3)	0	0
腎感染	1 (0.3)	0	0
乳様突起炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	314 (87.0)	85 (23.5)	18 (5.0)
感染症および寄生虫症	131 (36.3)	36 (10.0)	7 (1.9)
伝染性軟属腫	1 (0.3)	0	0
ムンプス	1 (0.3)	0	0
口腔細菌感染	1 (0.3)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
仮性クループ	1 (0.3)	1 (0.3)	0
化膿	1 (0.3)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0
足部白癬	1 (0.3)	0	0
菌膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0
尿路性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
膣感染	1 (0.3)	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.3)	0	0
ウイルス血症	1 (0.3)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	0	0
外陰陰真菌感染	1 (0.3)	0	0
創傷感染	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	26 (7.2)	8 (2.2)	4 (1.1)
貧血	10 (2.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少症	9 (2.5)	5 (1.4)	2 (0.6)
白血球減少症	3 (0.8)	0	0
血小板減少症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
単球減少症	2 (0.6)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0	0
白血球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
リンパ球減少症	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	0	0
免疫不全症	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	1 (0.3)	0	0
思春期早発症	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	60 (16.6)	8 (2.2)	1 (0.3)
食欲減退	23 (6.4)	2 (0.6)	0
高トリグリセリド血症	16 (4.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
高コレステロール血症	13 (3.6)	0	0
高脂血症	11 (3.0)	1 (0.3)	0
脱水	3 (0.8)	0	0
脂質異常症	3 (0.8)	1 (0.3)	0
高ナトリウム血症	3 (0.8)	0	0
過小食	3 (0.8)	1 (0.3)	0
低リン酸血症	2 (0.6)	2 (0.6)	0
高クロール血症	1 (0.3)	0	0
高血糖	1 (0.3)	0	0
高カリウム血症	1 (0.3)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.3)	0	0
高蛋白血症	1 (0.3)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低カリウム血症	1 (0.3)	0	0
精神障害	27 (7.5)	4 (1.1)	0
睡眠障害	7 (1.9)	0	0
不眠症	5 (1.4)	1 (0.3)	0
攻撃性	4 (1.1)	0	0
激越	3 (0.8)	1 (0.3)	0
易刺激性	3 (0.8)	0	0
不安	2 (0.6)	1 (0.3)	0
感情不安定	1 (0.3)	1 (0.3)	0
注意欠陥多動性障害	1 (0.3)	0	0
自閉症スペクトラム障害	1 (0.3)	0	0
恐怖	1 (0.3)	0	0
自殺念慮	1 (0.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	314 (87.0)	85 (23.5)	18 (5.0)
神経系障害	43 (11.9)	10 (2.8)	3 (0.8)
頭痛	10 (2.8)	1 (0.3)	0
傾眠	8 (2.2)	0	0
てんかん重積状態	6 (1.7)	3 (0.8)	3 (0.8)
嗜眠	4 (1.1)	0	0
痙攣発作	4 (1.1)	1 (0.3)	0
運動失調	3 (0.8)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	2 (0.6)	0	0
認知障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
全身性强直性間代性発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0
過眠症	1 (0.3)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	0
錯感覚	1 (0.3)	0	0
姿勢時振戦	1 (0.3)	0	0
精神運動亢進	1 (0.3)	0	0
鎮静	1 (0.3)	1 (0.3)	0
群発発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0
振戦	1 (0.3)	0	0
眼障害	6 (1.7)	1 (0.3)	0
眼瞼炎	1 (0.3)	0	0
後天性涙腺炎	1 (0.3)	0	0
眼球浮腫	1 (0.3)	0	0
流涙増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	0	0
網膜色素脱失	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	5 (1.4)	0	0
耳痛	2 (0.6)	0	0
鼓膜穿孔	1 (0.3)	0	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	0
前庭障害	1 (0.3)	0	0
心臓障害	2 (0.6)	0	1 (0.3)
心停止	1 (0.3)	0	1 (0.3)
動悸	1 (0.3)	0	0
血管障害	8 (2.2)	0	0
高血圧	3 (0.8)	0	0
血腫	2 (0.6)	0	0
充血	2 (0.6)	0	0
リンパ浮腫	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (11.9)	6 (1.7)	0
咳嗽	21 (5.8)	1 (0.3)	0
鼻出血	8 (2.2)	0	0
口腔咽頭痛	5 (1.4)	0	0
鼻漏	4 (1.1)	0	0
カタル	2 (0.6)	0	0
肺障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0
誤嚥性肺炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
喘息	1 (0.3)	0	0
喀血	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0
鼻潰瘍	1 (0.3)	0	0
咽頭浮腫	1 (0.3)	0	0
気胸	1 (0.3)	1 (0.3)	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0
肺出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
上気道うっ血	1 (0.3)	0	0
喘鳴	1 (0.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	314 (87.0)	85 (23.5)	18 (5.0)
胃腸障害	263 (72.9)	21 (5.8)	2 (0.6)
口内炎	124 (34.3)	9 (2.5)	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	100 (27.7)	5 (1.4)	0
下痢	40 (11.1)	3 (0.8)	0
アフタ性潰瘍	38 (10.5)	3 (0.8)	0
嘔吐	16 (4.4)	0	0
舌潰瘍	9 (2.5)	0	0
上腹部痛	6 (1.7)	0	0
口唇潰瘍	6 (1.7)	0	0
悪心	6 (1.7)	0	0
腹痛	5 (1.4)	1 (0.3)	0
便秘	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
口内乾燥	3 (0.8)	0	0
胃炎	3 (0.8)	0	0
齲菌	2 (0.6)	0	0
腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0
歯肉出血	2 (0.6)	0	0
口唇水疱	2 (0.6)	0	0
口唇乾燥	2 (0.6)	0	0
口腔内痛	2 (0.6)	0	0
腹部膨満	1 (0.3)	0	1 (0.3)
呼気臭	1 (0.3)	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.3)	0	0
口唇炎	1 (0.3)	0	0
細菌叢異常症	1 (0.3)	0	0
消化不良	1 (0.3)	0	0
嚥下障害	1 (0.3)	0	0
排便回数増加	1 (0.3)	0	0
胃イレウス	1 (0.3)	0	1 (0.3)
歯肉紅斑	1 (0.3)	0	0
舌炎	1 (0.3)	0	0
腸管虚血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
口唇痛	1 (0.3)	0	0
口腔内出血	1 (0.3)	0	0
口腔障害	1 (0.3)	0	0
口腔粘膜疹	1 (0.3)	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.3)	0	0
口の錯感覚	1 (0.3)	0	0
流涎過多	1 (0.3)	0	0
変色菌	1 (0.3)	0	0
歯の脱落	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	0	0
肝腫大	1 (0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	68 (18.8)	2 (0.6)	0
発疹	20 (5.5)	0	0
ざ瘡	16 (4.4)	0	0
脱毛症	8 (2.2)	0	0
皮膚乾燥	4 (1.1)	0	0
皮膚炎	3 (0.8)	0	0
湿疹	3 (0.8)	0	0
多毛症	3 (0.8)	0	0
色素沈着障害	3 (0.8)	0	0
おむつ皮膚炎	2 (0.6)	0	0
結節性紅斑	2 (0.6)	0	0
全身性そう痒症	2 (0.6)	0	0
皮膚剥脱	2 (0.6)	0	0
血管浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0
水疱	1 (0.3)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0	0
紅斑	1 (0.3)	0	0
剥脱性発疹	1 (0.3)	0	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0
ばら色秕糠疹	1 (0.3)	0	0
乾癬	1 (0.3)	0	0
紫斑	1 (0.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	314 (87.0)	85 (23.5)	18 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	68 (18.8)	2 (0.6)	0
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0	0
全身性皮疹	1 (0.3)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0	0
皮膚びらん	1 (0.3)	0	0
皮膚亀裂	1 (0.3)	0	0
皮膚硬結	1 (0.3)	0	0
皮膚刺激	1 (0.3)	0	0
汗腺障害	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.1)	1 (0.3)	0
成長遅延	1 (0.3)	0	0
筋攣縮	1 (0.3)	0	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0
多発性関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	8 (2.2)	0	1 (0.3)
蛋白尿	5 (1.4)	0	0
急性腎障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)
排尿困難	1 (0.3)	0	0
血尿	1 (0.3)	0	0
頻尿	1 (0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	28 (7.8)	10 (2.8)	0
無月経	10 (2.8)	4 (1.1)	0
不規則月経	9 (2.5)	2 (0.6)	0
月経過多	6 (1.7)	0	0
子宮出血	3 (0.8)	1 (0.3)	0
不正子宮出血	2 (0.6)	0	0
卵巣嚢胞	2 (0.6)	2 (0.6)	0
月経困難症	1 (0.3)	0	0
月経障害	1 (0.3)	0	0
子宮ポリープ	1 (0.3)	1 (0.3)	0
外陰腔そう痒症	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	65 (18.0)	7 (1.9)	0
発熱	40 (11.1)	4 (1.1)	0
疲労	13 (3.6)	1 (0.3)	0
無力症	7 (1.9)	1 (0.3)	0
倦怠感	3 (0.8)	0	0
浮腫	2 (0.6)	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	2 (0.6)	0	0
末梢腫脹	2 (0.6)	0	0
泣き	1 (0.3)	0	0
顔面浮腫	1 (0.3)	0	0
高熱	1 (0.3)	0	0
低体温	1 (0.3)	1 (0.3)	0
治癒不良	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	0
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	0
粘膜潰瘍	1 (0.3)	0	0
口渇	1 (0.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	314 (87.0)	85 (23.5)	18 (5.0)
臨床検査	66 (18.3)	9 (2.5)	1 (0.3)
血中コレステロール増加	26 (7.2)	0	0
血中トリグリセリド増加	16 (4.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	12 (3.3)	0	0
体重減少	11 (3.0)	0	0
好中球数減少	10 (2.8)	3 (0.8)	0
血中重炭酸塩減少	5 (1.4)	0	0
体温上昇	5 (1.4)	2 (0.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0
体重増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0
白血球数減少	4 (1.1)	0	0
白血球数増加	4 (1.1)	0	0
好塩基球数増加	3 (0.8)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.8)	0	0
血中テストステロン増加	3 (0.8)	0	0
リンパ球数増加	3 (0.8)	0	0
単球数減少	3 (0.8)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)	0
血中ナトリウム増加	2 (0.6)	0	0
薬物濃度治療量以上	2 (0.6)	0	0
好酸球数増加	2 (0.6)	0	0
肝酵素上昇	2 (0.6)	1 (0.3)	0
血小板数減少	2 (0.6)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血中リン減少	1 (0.3)	0	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0	0
血中尿酸減少	1 (0.3)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.3)	0	0
尿中血陽性	1 (0.3)	0	0
糸球体濾過率増加	1 (0.3)	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.3)	0	0
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.3)	0	0
脂質増加	1 (0.3)	0	0
単球数増加	1 (0.3)	0	0
好中球数増加	1 (0.3)	0	0
赤血球数減少	1 (0.3)	0	0
総コレステロール/HDL比増加	1 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (2.8)	1 (0.3)	0
転倒	4 (1.1)	0	0
咬刺傷	1 (0.3)	0	0
挫傷	1 (0.3)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0
頭部損傷	1 (0.3)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.3)	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.3)	0	0
創傷	1 (0.3)	0	0

(2017年10月カットオフ)

13) 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相国際共同臨床試験の国内症例 (n=35) における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	32 (91.4)	10 (28.6)	4 (11.4)
血液およびリンパ系障害	4 (11.4)	2 (5.7)	1 (2.9)
好中球減少症	3 (8.6)	2 (5.7)	0
血小板減少症	1 (2.9)	0	1 (2.9)
眼障害	1 (2.9)	0	0
後天性涙腺炎	1 (2.9)	0	0
胃腸障害	29 (82.9)	4 (11.4)	0
口内炎	26 (74.3)	3 (8.6)	0
アフタ性潰瘍	3 (8.6)	1 (2.9)	0
腸炎	2 (5.7)	1 (2.9)	0
便秘	1 (2.9)	0	0
下痢	1 (2.9)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (2.9)	0	0
悪心	1 (2.9)	0	0
嘔吐	1 (2.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.6)	0	0
発熱	3 (8.6)	0	0
感染症および寄生虫症	12 (34.3)	3 (8.6)	2 (5.7)
鼻咽頭炎	5 (14.3)	0	0
胃腸炎	4 (11.4)	0	1 (2.9)
肺炎	3 (8.6)	1 (2.9)	2 (5.7)
気管支炎	2 (5.7)	1 (2.9)	0
毛包炎	2 (5.7)	0	0
副鼻腔炎	2 (5.7)	0	0
上気道感染	2 (5.7)	0	0
口角口唇炎	1 (2.9)	0	0
虫垂炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0
菌血症	1 (2.9)	1 (2.9)	0
感染性クレーブ	1 (2.9)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.9)	0	0
麦粒腫	1 (2.9)	0	0
膿痂疹	1 (2.9)	0	0
インフルエンザ	1 (2.9)	0	0
ムンプス	1 (2.9)	0	0
中耳炎	1 (2.9)	0	0
急性中耳炎	1 (2.9)	0	0
仮性クレーブ	1 (2.9)	1 (2.9)	0
扁桃炎	1 (2.9)	0	1 (2.9)
水痘	1 (2.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.9)	0	0
靱帯捻挫	1 (2.9)	0	0
臨床検査	4 (11.4)	0	0
血中コレステロール増加	3 (8.6)	0	0
体重減少	2 (5.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.9)	0	0
好中球数減少	1 (2.9)	0	0
代謝および栄養障害	7 (20.0)	2 (5.7)	0
食欲減退	4 (11.4)	1 (2.9)	0
脱水	1 (2.9)	0	0
高コレステロール血症	1 (2.9)	0	0
高脂血症	1 (2.9)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (2.9)	1 (2.9)	0
神経系障害	2 (5.7)	0	1 (2.9)
傾眠	1 (2.9)	0	0
てんかん重積状態	1 (2.9)	0	1 (2.9)
精神障害	2 (5.7)	0	0
不眠症	1 (2.9)	0	0
睡眠障害	1 (2.9)	0	0
腎および尿路障害	2 (5.7)	0	0
蛋白尿	2 (5.7)	0	0
血尿	1 (2.9)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	32 (91.4)	10 (28.6)	4 (11.4)
生殖系および乳房障害	3 (8.6)	1 (2.9)	0
無月経	2 (5.7)	1 (2.9)	0
月経障害	1 (2.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.7)	1 (2.9)	0
咳嗽	1 (2.9)	0	0
間質性肺疾患	1 (2.9)	1 (2.9)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (17.1)	0	0
脱毛症	2 (5.7)	0	0
多毛症	2 (5.7)	0	0
ざ瘡	1 (2.9)	0	0
湿疹	1 (2.9)	0	0
発疹	1 (2.9)	0	0
血管障害	1 (2.9)	0	0
高血圧	1 (2.9)	0	0

(2017年10月カットオフ)

14) 進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験（n=53）における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	52 (98.1)	15 (28.3)	4 (7.5)
感染症および寄生虫症	3 (5.7)	0	0
肺炎	2 (3.8)	0	0
菌膿瘍	1 (1.9)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.9)	0	1 (1.9)
腫瘍出血	1 (1.9)	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	17 (32.1)	3 (5.7)	1 (1.9)
血小板減少症	8 (15.1)	0	0
貧血	5 (9.4)	2 (3.8)	0
好中球減少症	4 (7.5)	0	0
白血球減少症	2 (3.8)	0	0
リンパ球減少症	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
代謝および栄養障害	32 (60.4)	9 (17.0)	0
食欲不振	25 (47.2)	2 (3.8)	0
高コレステロール血症	5 (9.4)	1 (1.9)	0
高血糖	5 (9.4)	2 (3.8)	0
高脂血症	4 (7.5)	0	0
低ナトリウム血症	4 (7.5)	4 (7.5)	0
脱水	3 (5.7)	0	0
低蛋白血症	3 (5.7)	0	0
低リン酸血症	2 (3.8)	1 (1.9)	0
糖尿病	1 (1.9)	1 (1.9)	0
高トリグリセリド血症	1 (1.9)	0	0
低アルブミン血症	1 (1.9)	0	0
精神障害	2 (3.8)	0	0
不眠症	2 (3.8)	0	0
神経系障害	10 (18.9)	0	1 (1.9)
味覚異常	9 (17.0)	0	0
脳梗塞	1 (1.9)	0	1 (1.9)
眼障害	3 (5.7)	0	0
結膜炎	1 (1.9)	0	0
角膜炎	1 (1.9)	0	0
オキュラーサーフェス疾患	1 (1.9)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.9)	0	0
耳鳴	1 (1.9)	0	0
血管障害	1 (1.9)	0	0
高血圧	1 (1.9)	0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	13 (24.5)	0	0
肺臓炎	8 (15.1)	0	0
咳嗽	2 (3.8)	0	0
鼻出血	2 (3.8)	0	0
咽頭の炎症	1 (1.9)	0	0
湿性咳嗽	1 (1.9)	0	0
胃腸障害	45 (84.9)	4 (7.5)	0
口内炎	38 (71.7)	3 (5.7)	0
悪心	13 (24.5)	0	0
下痢	8 (15.1)	1 (1.9)	0
口唇炎	4 (7.5)	0	0
便秘	4 (7.5)	0	0
嘔吐	4 (7.5)	0	0
菌肉炎	2 (3.8)	0	0
腹部膨満	1 (1.9)	0	0
腹痛	1 (1.9)	0	0
上腹部痛	1 (1.9)	0	0
口唇症	1 (1.9)	0	0
歯周炎	1 (1.9)	0	0
胃不快感	1 (1.9)	0	0
肝胆道系障害	6 (11.3)	1 (1.9)	0
肝機能異常	4 (7.5)	0	0
高ビリルビン血症	1 (1.9)	0	0
門脈血栓症	1 (1.9)	1 (1.9)	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	52 (98.1)	15 (28.3)	4 (7.5)
皮膚および皮下組織障害	29 (54.7)	0	0
発疹	23 (43.4)	0	0
そう痒症	10 (18.9)	0	0
皮膚乾燥	2 (3.8)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (3.8)	0	0
脱毛症	1 (1.9)	0	0
皮膚炎	1 (1.9)	0	0
爪の障害	1 (1.9)	0	0
全身性そう痒症	1 (1.9)	0	0
皮膚毒性	1 (1.9)	0	0
蕁麻疹	1 (1.9)	0	0
全身障害および投与局所様態	28 (52.8)	2 (3.8)	0
疲労	22 (41.5)	2 (3.8)	0
発熱	6 (11.3)	0	0
末梢性浮腫	4 (7.5)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.9)	0	0
疼痛	1 (1.9)	0	0
臨床検査	10 (18.9)	2 (3.8)	1 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (5.7)	1 (1.9)	0
好中球数減少	3 (5.7)	1 (1.9)	0
体重減少	3 (5.7)	0	0
C-反応性蛋白増加	2 (3.8)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
血小板数減少	2 (3.8)	0	0
白血球数減少	2 (3.8)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)	0
ヘモグロビン減少	1 (1.9)	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	4 (7.5)	0	0
腎機能障害	2 (3.8)	0	0
頻尿	1 (1.9)	0	0
蛋白尿	1 (1.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.8)	0	0
関節痛	1 (1.9)	0	0
頸部痛	1 (1.9)	0	0

(2009年1月カットオフ)

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 〒105-6333