

# 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 2008 に準拠して作成

<b>抗悪性腫瘍剤 (mTOR阻害剤)</b> <small>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</small>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">薬価基準収載</div>
<h2>トーリセル<sup>®</sup> 点滴静注液 25mg</h2>	
<b>TORISEL<sup>®</sup> Injection 25mg</b> テムシロリムス点滴静注液	

剤 形	注射剤（用時調整）
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	1 バイアル（1.0mL）中にテムシロリムス 25mg を含有
一 般 名	和名：テムシロリムス（JAN） 洋名：Temsirolimus（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：2010年7月23日 薬価基準収載年月日：2010年9月17日 発 売 年 月 日：2010年9月22日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ファイザー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 <a href="http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo">http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo</a>

本 IF は 2017 年 5 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

### 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 判、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。
- ②IF 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】

- ①IF 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。
- ②IF 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
I-1. 開発の経緯.....	1
I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>
II-1. 販売名.....	3
II-2. 一般名.....	3
II-3. 構造式又は示性式.....	3
II-4. 分子式及び分子量.....	3
II-5. 化学名（命名法）.....	4
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
II-7. CAS登録番号.....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
III-1. 物理化学的性質.....	5
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
III-3. 有効成分の確認試験法.....	6
III-4. 有効成分の定量法.....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>
IV-1. 剤形.....	7
IV-2. 製剤の組成.....	7
IV-3. 注射剤の調製法.....	7
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	8
IV-5. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
IV-6. 溶解後の安定性.....	8
IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8
IV-8. 生物学的試験法.....	8
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	9
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法.....	9
IV-11. 力価.....	9
IV-12. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
IV-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報.....	9
IV-14. その他.....	9

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
V-1. 効能又は効果.....	10
V-2. 用法及び用量.....	10
V-3. 臨床成績.....	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>20</b>
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	20
VI-2. 薬理作用.....	20
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>28</b>
VII-1. 血中濃度の推移・測定法.....	28
VII-2. 薬物速度論的パラメータ.....	32
VII-3. 吸収.....	33
VII-4. 分布.....	33
VII-5. 代謝.....	34
VII-6. 排泄.....	35
VII-7. 透析等による除去率.....	35
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>36</b>
VIII-1. 警告内容とその理由.....	36
VIII-2. 禁忌内容とその理由.....	37
VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	37
VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	37
VIII-5. 慎重投与内容とその理由.....	37
VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	39
VIII-7. 相互作用.....	41
VIII-8. 副作用.....	43
VIII-9. 高齢者への投与.....	64
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	64
VIII-11. 小児等への投与.....	64
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	65
VIII-13. 過量投与.....	65
VIII-14. 適用上の注意.....	65
VIII-15. その他の注意.....	66
VIII-16. その他.....	66

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>67</b>
IX-1. 薬理試験.....	67
IX-2. 毒性試験.....	68
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>70</b>
X-1. 規制区分.....	70
X-2. 有効期間又は使用期限.....	70
X-3. 貯法・保存条件.....	70
X-4. 薬剤取扱い上の注意点.....	70
X-5. 承認条件等.....	70
X-6. 包装.....	70
X-7. 容器の材質.....	70
X-8. 同一成分・同効薬.....	70
X-9. 国際誕生年月日.....	70
X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	71
X-11. 薬価基準収載年月日.....	71
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.....	71
X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	71
X-14. 再審査期間.....	71
X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	71
X-16. 各種コード.....	71
X-17. 保険給付上の注意.....	71
<b>X I. 文献</b> .....	<b>72</b>
X I-1. 引用文献.....	72
X I-2. その他の参考文献.....	73
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>74</b>
X II-1. 主な外国での発売状況.....	74
X II-2. 海外における臨床支援情報.....	74
<b>X III. 備考</b> .....	<b>75</b>
その他の関連資料.....	75

## I. 概要に関する項目

### I-1. 開発の経緯

トーリセル点滴静注液 25mg（一般名：テムシロリムス）は、癌細胞の成長・増殖を調節するキナーゼである哺乳類のラパマイシン標的タンパク質（mammalian target of rapamycin：mTOR）の阻害剤である。

米国ワイス社（現ファイザー社）では、mTORの特異的阻害剤として知られているシロリムス（別名：ラパマイシン）に着目し、その誘導体であるテムシロリムスを見出した。テムシロリムスは、シロリムスと同等のmTOR活性阻害を示し、*in vitro*、*in vivo*の試験において多くの腫瘍細胞の増殖を抑制したことから、mTORを標的とする新規抗癌剤としてテムシロリムスの開発を開始した。

海外において、1998年より欧州で実施した進行性固形癌患者を対象とする第Ⅰ相臨床試験では、トーリセルの週1回静脈内投与による安全性及び忍容性を検討するとともに、最大耐量（MTD）を決定した。次いで、2000年からは米国にて第Ⅱ相臨床試験、2003年からは多国間における第Ⅲ相臨床試験を実施し、進行性腎細胞癌に対するトーリセルの有効性及び安全性を検討した。その結果、トーリセル25mgの週1回単独投与は進行性腎細胞癌の治療法として臨床的有用性が高いことが確認され、米国ワイス社では2006年に米国及び欧州において承認申請を行い、2007年に承認された。

本邦においては、2002年10月より第Ⅰ相臨床試験を実施し、進行性固形癌患者に対するトーリセル15mg/m<sup>2</sup>の週1回静脈内投与による忍容性を確認した。その後、2007年に日本、韓国、中国を含めた国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験を開始し、日本人を含むアジア人の進行性腎細胞癌患者に対する25mg週1回静脈内投与の有効性及び安全性を確認した。これらの国内外の臨床試験の結果をもって承認申請を行い、2010年7月、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を適応症として製造販売承認を取得した。

#### 【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) トーリセルはmTORを阻害する新しいタイプの分子標的治療薬である。

癌細胞の成長・増殖を調節するキナーゼであるmTORの活性を阻害し、細胞周期の移行及び血管新生を抑制することにより、癌細胞の生存・増殖・転移を抑えるとともにアポトーシスを誘導すると考えられている。

- (2) 進行性腎細胞癌\*患者に対する有用性が認められている。

日本、韓国及び中国で実施した国際共同(アジア)第II相臨床試験において、トーリセル25mg/bodyを週1回投与した進行性腎細胞癌患者の奏効率(CR+PR)は11.8%、臨床的利益率(CR+PR+24週以上のSD)は47.4%であった。

高リスクの未治療進行性腎細胞癌患者を対象とした海外第III相臨床試験において、IFN- $\alpha$ 投与群と比較して、トーリセル25mg週1回投与群の全生存期間(中央値)の有意な延長が認められた( $p=0.0083$ , log-rank test)。(海外データ)

※: 国内において承認されている「効能・効果」は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」である。

- (3) 副作用

国際共同(アジア)第II相臨床試験において、本剤が投与された82例における副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は98.8%(81/82例)であった。主な副作用は、発疹58.5%(48/82例)、口内炎57.3%(47/82例)、高コレステロール血症42.7%(35/82例)、高トリグリセリド血症39.0%(32/82例)、食欲不振36.6%(30/82例)、ALT(GPT)上昇32.9%(27/82例)、高血糖31.7%(26/82例)であった。(承認時)

海外第III相臨床試験において、安全性評価対象208例における副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は93.8%(195/208例)であった。主な副作用は、無力症39.9%(83/208例)、発疹33.7%(70/208例)、貧血32.7%(68/208例)、悪心26.0%(54/208例)、高脂血症24.5%(51/208例)、食欲不振22.6%(47/208例)、高コレステロール血症20.7%(43/208例)、口内炎19.7%(41/208例)、粘膜炎18.3%(38/208例)であった。(承認時)

市販後の特定使用成績調査において、本剤が投与された1001例(全例)における副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は77.7%(778/1001例)であった。主な副作用は、口内炎26.7%(267/1001例)、間質性肺疾患17.3%(173/1001例)、血小板数減少11.1%(111/1001例)、高血糖9.8%(98/1001例)、発疹7.4%(74/1001例)、貧血6.3%(63/1001例)、高脂血症6.1%(61/1001例)、高コレステロール血症5.5%(55/1001例)等であった。(調査終了時)

- (4) 重大な副作用

重大な副作用として、間質性肺疾患、重度のinfusion reaction、静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症、肺塞栓症等)、血栓性静脈炎、腎不全、消化管穿孔、心嚢液貯留、胸水、痙攣、脳出血、高血糖、感染症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、横紋筋融解症、口内炎、貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少があらわれることがある。

### 【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30~60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。



## II. 名称に関する項目

### II-1. 販売名

(1) 和名

トーリセル点滴静注液 25mg

(2) 洋名

TORISEL Injection 25mg

(3) 名称の由来

TOR (mTOR) +ISEL (in cell)

### II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テムシロリムス (JAN)

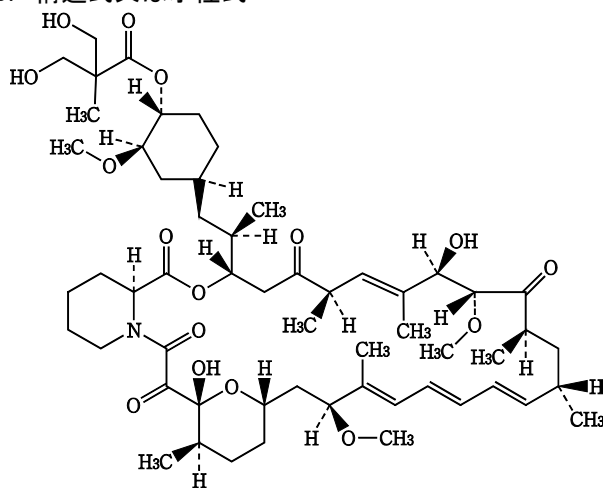
(2) 洋名 (命名法)

Temsirolimus (JAN)

(3) ステム

-rolimus : immunosuppressants, rapamycin derivatives

### II-3. 構造式又は示性式



### II-4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{56}H_{87}NO_{16}$

分子量 : 1030.29

II-5. 化学名 (命名法)

(1*R*, 2*R*, 4*S*)-4-[(2*R*)-2-[(3*S*, 6*R*, 7*E*, 9*R*, 10*R*, 12*R*, 14*S*, 15*E*, 17*E*, 19*E*, 21*S*, 23*S*, 26*R*, 27*R*, 34*aS*)-9, 27-Dihydroxy-10, 21-dimethoxy-6, 8, 12, 14, 20, 26-hexamethyl-1, 5, 11, 28, 29-pentaoxo-1, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 34*a*-tetracosahydro-3*H*-23, 27-epoxyprido[2, 1-*c*][1, 4]oxazacyclohentriacontin-3-yl]propyl]-2-methoxycyclohexyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CCI-779、WAY-130779

II-7. CAS 登録番号

162635-04-3

### 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～灰白色の粉末である。

(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。

(3) 吸湿性

非吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 164℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

水にほとんど溶けないため、直接分配係数を測定することができない。

(7) その他の主な示性値

比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$  = 約-124°（1%アセトニトリル溶液）

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量 等

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	ポリエチレン製袋*	36 ヶ月	変化なし
加速試験		25℃/60%RH		36 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度湿度	40℃/75%RH		6 ヶ月	6 ヶ月目にわずかに含量が減少した1ロットを除いて、含量の大きな変化及び不純物の増加は認められず、全て規格に適合した。
	光	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	ペトリ皿	140 万 lux・hr 及び 200W・hr/m <sup>2</sup>	類縁物質の増加、含量の減少が認められ、光感受性であった。

\*ポリエチレン製袋に入れ、これを気密容器に保存した。

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法  
赤外吸収スペクトル  
液体クロマトグラフィー

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、規格及び性状

区別：注射剤（用時調製）

規格：1 バイアル（1.0mL）中にテムシロリムス 25mg を含有

性状：無色～淡黄色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル 1.0mL 中にテムシロリムス 25mg を含有（本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。実充填量 1.2mL）

(2) 添加物

1 バイアル 1.0mL 中にトコフェロール 0.75mg、無水エタノール 394.6mg、無水クエン酸 0.025mg、プロピレングリコール 503.325mg を含有

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

1 バイアル 1.8mL 中にポリソルベート 80 0.72g、無水エタノール 0.358g、マクロゴール 400 0.77g を含有

淡黄色～黄色で、澄明あるいはわずかに濁った液

（添付希釈用液は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。実充填量 2.2mL）

(5) その他

該当資料なし

### IV-3. 注射剤の調製法

本剤の調製は、無菌的に、二段階の希釈調製を行う（「XIII その他の関連資料」P.75 参照）。

① 1 バイアルに添付希釈用液 1.8mL を加え、バイアルをよく振り混和する。気泡がおさまるまで待ち、微粒子がないことを目視により確認すること。20～25℃では、24 時間安定である。なお、本剤を直接、日局生理食塩液で希釈しないこと。

② ①で希釈した液から 2.5mL を抜き取り、日局生理食塩液 250mL に速やかに混和する。本剤を混和する際は激しく振とうしないこと。調製後 6 時間以内に投与を終了すること。

#### IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### IV-5. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

測定項目：性状、含量、分解生成物、水分 等

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	密封ガラス製 バイアル	36 ヶ月	変化なし
加速試験	25℃/60%RH	密封ガラス製 バイアル	6 ヶ月	分解生成物の増加が認められた
苛酷（光安定性）試験	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ	密封ガラス製 バイアル	140 万 lux・hr 及び 200W・hr/m <sup>2</sup>	含量の減少及び分解生成物の増加が認められた

#### IV-6. 溶解後の安定性

##### ●添付希釈用液との調製後の安定性<sup>2)</sup>

測定項目：性状、含量、分解生成物、水分 等

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
添付希釈用液との 調製後の安定性	室温	密封ガラス製 バイアル	24 時間	変化なし

##### ●日局生理食塩液との混和後の安定性<sup>2)</sup>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
日局生理食塩液との 混和後の安定性	室温及び蛍光灯下	ガラス瓶・ポリオレフィン又は ポリオレフィンコーティングした バック及び輸液セット	6 時間	変化なし

#### IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

##### 【使用上の注意】8. 適用上の注意（抜粋）

調製後の本剤は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないこと。

#### 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

液体クロマトグラフィー

#### 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

製剤品質に影響を与える分解生成物は認められていない。

#### IV-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

##### 【用法・用量】用法・用量に関連する使用上の注意（抜粋）

・本剤を投与する際には、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含む輸液セット等を使用しないこと。

・本剤を投与する際には、孔径 5  $\mu\text{m}$  以下のインラインフィルターを使用すること。

##### 【使用上の注意】8. 適用上の注意（抜粋）

本剤を投与する際には、DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含まない輸液バック・ボトル、輸液セットを使用すること。

#### IV-14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

#### 効能又は効果に関連する使用上の注意

1. 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。

#### <解説>

これまでに実施した臨床試験では、術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性についての情報はなから設定した。

2. 「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踏まえた上で、適応患者の選択を行うこと。 [「臨床成績」の項参照]

#### <解説>

本剤の使用にあたって、より適正使用を推進するために設定した。

### V-2. 用法及び用量

通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 用法及び用量に関連する使用上の注意

1. 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。 [「その他の注意」、「臨床成績」の項参照]

#### <解説>

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、有効性及び安全性の根拠となる試験成績は得られていないことから設定した。



2. 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度に応じて、以下の目安を考慮して、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

症状	投与の可否等
無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続。
軽度の臨床症状 <sup>注)</sup> を認める（日常生活に支障なし）	症状が回復するまで休薬すること。
重度の臨床症状 <sup>注)</sup> を認める（日常生活に支障があり、酸素療法を要する）	投与中止。
臨床症状に増悪傾向を認め、肺拡散能の低下を認める	
肺の基礎疾患があり、臨床上又は画像所見上の変化を認める	

注) 呼吸困難、咳嗽等

#### <解説>

本剤単独投与での間質性肺疾患（ILD）及びILD アドバイザリーボードで推奨されたILDのモニタリング、診断及び治療法に基づき設定した。

間質性肺疾患が発現した場合には、症状、重症度に応じて、本剤の休薬又は中止を考慮すること（「Ⅷ-1 警告内容とその理由」P. 36、「Ⅷ-5 慎重投与内容とその理由」P. 37、「Ⅷ-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P. 39、「Ⅷ-8 (2) 重大な副作用と初期症状」P. 43～45参照）。

3. 間質性肺疾患以外の重度（グレード3以上）の副作用が発現した場合は、回復まで本剤の投与を休止し、3週間以内に回復が認められ、再投与を行う場合には、投与量を1レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量25mg→20mg→15mg→10mg）。

#### <解説>

国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験での経験に基づき設定した。

間質性肺疾患以外の重度（グレード3以上）の副作用が発現した場合には、本剤の投与休止を考慮すること。グレード3以上の副作用が発現した場合には、グレード2以下（血液毒性については好中球数が1000/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が75000/mm<sup>3</sup>以上）に回復するまで投与を休止し、3週間以内に回復が認められた場合には、投与量を1レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量25mg→20mg→15mg→10mg）。

4. infusion reaction を予防するため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（*o*-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩等）を投与すること。本剤投与中に infusion reaction が発現した場合には、投与を直ちに中止すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

<解説>

本剤投与による infusion reaction の発現の可能性を最小限とするために設定した。

患者には本剤投与前に抗ヒスタミン剤（*o*-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩等）を投与すること。臨床試験においては、本剤投与開始 30 分前にジフェンヒドラミン 25mg 又は 50mg を静脈内投与（急速投与）<sup>\*</sup>する典型的な投与方法を用いた。本剤投与中に infusion reaction が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止すること（「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P. 39、「VIII-8 (2) 重大な副作用と初期症状」P. 46 参照）。  
※国内未承認

5. 本剤を投与する際には、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含む輸液セット等を使用しないこと。[「適用上の注意」の項参照]

<解説>

添付希釈用液や使用時の容器/用具との適合性に基づき設定した。

本剤は、無水エタノールや界面活性剤（ポリソルベート 80）が配合されているため、ポリ塩化ビニルと接触すると DEHP のような可塑剤が溶出される。本剤は 2.5mL の調製液を日局生理食塩液 250mL に加え投与用注射液とした後、静脈注射により投与するが、その際、DEHP を含む輸液セット等を使用しないこと（「VIII-14 適用上の注意」P. 65 参照）。

6. 本剤を投与する際には、孔径 5 $\mu$ m 以下のインラインフィルターを使用すること。

<解説>

国際共同（アジア）第II相臨床試験での経験に基づき設定した。

臨床試験において、本剤投与には孔径が 5 $\mu$ m 以下のインラインフィルターが使用された。

7. 重度の肝機能障害のある患者では、減量を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕

<解説>

肝機能障害を有する固形癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験の結果に基づき設定した。重度の肝機能障害を有する患者では軽度の肝機能障害患者に比べて、テムシロリムスの平均 AUC が高値であったことから、重度の肝機能障害を有する患者では、本剤の減量を考慮すること（「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」P. 30、「VIII-5 慎重投与内容とその理由」P. 38 参照）。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	国内臨床試験	海外臨床試験
I 相	進行性癌患者を対象とした第 I 相試験 (131-JA) : 週 1 回静脈内反復投与試験	進行性癌患者を対象とした第 I 相試験 (101-EU) : 週 1 回静脈内反復投与試験
II 相	進行性腎細胞癌患者を対象とした国際共同 (アジア) 第 II 相試験 (2217-AP) [ILD に関するレトロスペクティブ評価の結果を含む]	進行性腎細胞癌患者を対象とした 3 用量群間比較第 II 相試験 (200-US)
III 相	—	進行性腎細胞癌患者を対象とした無作為化多施設共同第 III 相試験 (304-WW) [ILD に関するレトロスペクティブ評価の結果を含む]

ILD : Interstitial Lung Disease

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験

国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験<sup>3)</sup>

日本、中国及び韓国で実施した国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において、進行性腎細胞癌患者 82 例を対象として、本剤 20mg/m<sup>2</sup>（6 例）又は 25mg/body（76 例）を 1 週間に 1 回、30～60 分かけて点滴静脈内投与を行うスケジュールで投与した結果、20mg/m<sup>2</sup> 投与群に奏効例はなく、25mg/body 投与群の奏効例は 9 例（11.8%）であった。

有効性結果の概要

		グループ A : 20mg/m <sup>2</sup> (n=6)	グループ B : 25mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
主要評価項目	臨床的利益率（CR+PR+24週以上のSD）（%） [95%信頼区間]	50.0 [11.8-88.2]	47.4 [35.8-59.2]	47.6 [36.4-58.9]
	奏効率（CR+PR）（%） [95%信頼区間]	0	11.8 [5.6-21.3]	11.0 [5.1-19.8]
副次評価項目	無増悪生存期間中央値（月） [95%信頼区間]	8.7 [4.0-NA]	7.3 [3.8-9.2]	7.3 [4.0-9.2]
	治療成功期間中央値（月） [95%信頼区間]	7.7 [1.9-NA]	5.4 [3.5-7.4]	5.4 [3.5-7.4]
	全生存期間中央値（月） [95%信頼区間]	NA [4.4-NA]	19.8 [12.5-NA]	19.8 [12.5-NA]

NA : not applicable（該当なし）

CR : complete response（完全奏効）、PR : partial response（部分奏効）、SD : stable disease（安定）

2) 海外臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験<sup>4, 5)</sup>

高リスク<sup>注)</sup>の未治療進行性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群（25mg週1回点滴静脈内投与）は、インターフェロン-α 投与群（週3回皮下投与、第1週：3MU、第2週：9MU、第3週以降：18MU）に比較して、全生存期間の有意な延長が認められた。なお、本剤とインターフェロン-α との併用時は延命効果が検証されていない。

注) 以下に示す6項目の予後因子のうち3項目以上に該当する患者

- ・腎細胞癌と診断されてから本試験の無作為割付けまで1年未満
- ・Karnofsky 一般状態（PS）が60%～70%
- ・ヘモグロビン値が基準値の下限未満
- ・補正カルシウム値>10mg/dL
- ・乳酸脱水素酵素（LDH）値が基準値上限の>1.5倍
- ・転移巣数>1

有効性結果の概要（第2回中間解析結果）

評価指標	インターフェロン-α 投与群 (n=207)	本剤投与群 (n=209)	本剤とインターフェロン-α 併用投与群 (n=210)
全生存期間の中央値（月） [95%信頼区間]	7.3 [6.1-8.9]	10.9 [8.6-12.7]	8.4 [6.6-10.2]
ハザード比 <sup>a</sup> [95%信頼区間]	—	0.73 [0.58-0.92]	0.96 [0.76-1.20]
P 値 <sup>b</sup>	—	0.0083 <sup>c</sup>	0.6956

a : Cox 比例ハザードモデル（腎切除の有無及び地域により層別）

b : log-rank 検定（腎切除の有無及び地域により層別）

c : 第2回中間解析の有意水準 0.0135（O'Brien-Fleming 法に基づく）よりも小さいため、統計学的に有意であると判定した。

【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>（抜粋）

1. 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。

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

#### 1) 国内第 I 相臨床試験<sup>6)</sup>

<対象> 進行性固形癌患者 10 例

<試験デザイン・投与方法>

● 単施設、非盲検試験

● テムシロリムス 15mg/m<sup>2</sup> 又は 45mg/m<sup>2</sup> を 30 分間点滴静脈内投与した。週 1 回の投与（投与後 6 日間は休薬）を最低 3 回行った。

<試験結果>

テムシロリムス 45mg/m<sup>2</sup> を投与した 3 例中 2 例において、テムシロリムスに関連する用量制限毒性 (DLT) であるグレード 3 の下痢又は口内炎が認められた。テムシロリムス単独による週 1 回静脈内投与時の用量として、15mg/m<sup>2</sup> の忍容性が示された。

テムシロリムスを投与した 10 例全てに副作用が発現し、主なものは低リン酸血症 (9 例)、下痢、高血糖 (各 8 例)、口内炎、発熱、AST (GOT) 増加、発疹 (各 7 例) であった。

#### 2) 海外第 I 相臨床試験 (パート 1・パート 2)<sup>7, 8, 9)</sup>

##### パート 1

<対象> 進行性固形癌患者 24 例

<試験デザイン・投与方法>

● 用量漸増、2 期非盲検試験 (パート 1・パート 2)

● テムシロリムスの開始用量は 7.5mg/m<sup>2</sup>/日として、週 1 回、30 分間静脈内投与し、患者の状態 (毒性所見) により増量を実施した。

<試験結果>

テムシロリムス 220mg/m<sup>2</sup> を投与した 6 例中 2 例において、テムシロリムスに関連する許容できない毒性所見 (グレード 3 の口内炎及び無力症) が認められたため、最大耐量 (MTD) は 220mg/m<sup>2</sup> と考えられた。テムシロリムス 7.5~220mg/m<sup>2</sup> の忍容性が示された。

テムシロリムスを投与した 24 例全てに副作用が発現し、主なものは粘膜炎 (75%)、発疹/斑状丘疹状皮疹 (50%)、爪の障害、無力症 (各 46%) であった。

##### パート 2

<対象> 手術不能又は再発性悪性神経膠腫患者及び他の固形癌からの脳転移患者 16 例

<試験デザイン・投与方法>

● 用量漸増、2 期非盲検試験 (パート 1・パート 2)

● テムシロリムス 220mg/m<sup>2</sup>/日を週 1 回 30 分間静脈内投与した。テムシロリムスに対する忍容性が示され、進行が認められない場合は投与継続可能とし、投与期間を 8 又は 16 週間とした。

<試験結果>

テムシロリムスを投与した 16 例全てに副作用が発現し、主なものは血小板減少症 (62.5%)、高コレステロール血症 (56.3%)、貧血 (50.0%) 高脂血症 (43.8%) であった。

#### 【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30~60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

海外第Ⅱ相用量探索試験<sup>10, 11)</sup>

<対象> 進行性腎細胞癌患者 111 例

<試験デザイン・投与方法>

●多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、用量設定試験

●テムシロリムス25、75、250mgの3用量の投与群に無作為に割り付け、各用量を週1回、30分間静脈内投与した。投与期間は特に規定せず、原疾患の増悪が認められず、テムシロリムスの忍容性が良好な場合は投与を継続した。

<試験結果>

●有効性

抗腫瘍効果について検討したところ、用量別の奏効率（CR+PR）は、25mg 群 5.6%、75mg 群 7.9%、250mg 群 8.1%であり、臨床的利益率（CR+PR+MR+24 週以上のSD）は25mg 群 52.8%、75mg 群 55.3%、250mg 群 43.2%であった。また、用量別の無増悪期間（TTP）の中央値は、25mg 群 6.3 カ月、75mg 群 6.7 カ月、250mg 群 5.2 カ月であり、用量別の全生存期間（OS）の中央値は、25mg 群 13.8 カ月、75mg 群 11.0 カ月、250mg 群 17.5 カ月であった。

		25mg 群 (n=36)	75mg 群 (n=38)	250mg 群 (n=37)	全症例 (n=111)
主要評価項目 (抗腫瘍効果)	奏効率 (CR+PR) (%) [95%信頼区間]	5.6 [0.7-18.7]	7.9 [1.7-21.4]	8.1 [1.7-21.9]	7.2 [3.2-13.7]
	臨床的利益率 (CR+PR+ MR+24週以上のSD) (%) [95%信頼区間]	52.8 [35.5-69.6]	55.3 [38.3-71.4]	43.2 [27.1-60.5]	50.5 [40.8-60.1]
副次評価項目	無増悪期間中央値 (月) [95%信頼区間]	6.3 [3.6-7.8]	6.7 [3.5-8.5]	5.2 [3.7-7.4]	5.8 [4.5-7.2]
	全生存期間中央値 (月) [95%信頼区間]	13.8 [9.0-18.7]	11.0 [8.6-18.6]	17.5 [12.0-24.6]	15.0 [10.4-18.3]

CR: complete response (完全奏効)、PR: partial response (部分奏効)、MR: minor response (やや有効)、SD: stable disease (安定)

●安全性

安全性評価対象 110 例全てに副作用が発現し、主な副作用は、発疹/斑状丘疹状皮疹 (75.5%)、粘膜炎 (70.9%)、無力症 (50.9%)、悪心 (42.7%)、ざ瘡 (35.5%)、食欲不振 (33.6%)、そう痒症 (32.7%)、下痢 (31.8%)、嘔吐 (30.0%) であった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

**【本剤の国内承認用法・用量】**

通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 2) 比較試験

### 海外第Ⅲ相臨床試験<sup>4, 5)</sup>

<対象> 高リスクの未治療進行性腎細胞癌患者 626 例

<試験デザイン・投与方法>

●多施設共同、無作為化、非盲検、3 群比較試験

●テムシロリムス単独群、インターフェロン- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) 単独群、テムシロリムス+IFN- $\alpha$  併用群(併用群)に無作為に割り付け、テムシロリムス単独群においてはテムシロリムス25mgを週1回、30~60分間静脈内投与、IFN- $\alpha$  単独群においてはIFN- $\alpha$ を週3回皮下投与(第1週: 3MU、第2週: 9MU、第3週以降: 18MU)、また、併用群においてはIFN- $\alpha$ を週3回皮下投与(第1週: 3MU、第2週以降: 6MU)及びテムシロリムス15mgを週1回30~60分間静脈内投与(第2週以降)した。投与期間は、原疾患の増悪又は許容できない毒性の発現が認められるまでとした。

<評価項目>

●有効性

主要評価項目: 全生存期間(無作為化された日から死亡又は最終生存確認日までの期間)

副次評価項目: 無増悪生存期間(無作為化された日から増悪又は死亡までの期間)、抗腫瘍効果(奏効率: CR又はPRを示した患者の割合、臨床的利益率: CR、PR又は24週以上のSDを示した患者の割合)、治療成功期間(無作為化から増悪、死亡又は投与中止のいずれかが確認されるまでの期間): RECISTの規準を用いて評価

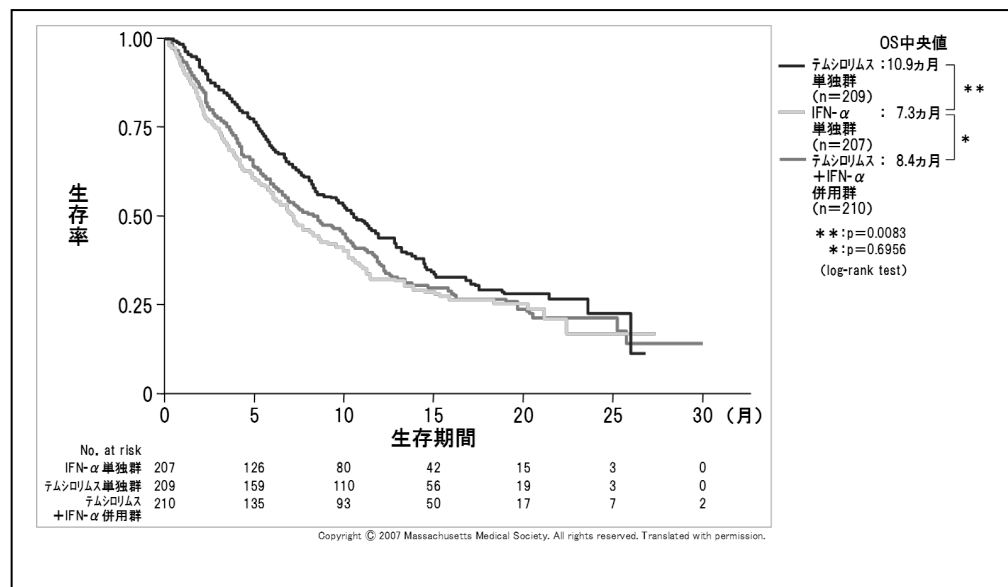
●安全性

副作用及び臨床検査値異常: NCI-CTCAE Version 3.0を用いて評価

<試験結果>

●全生存期間(OS: overall survival)

OS中央値は、テムシロリムス単独群で10.9ヵ月、IFN- $\alpha$  単独群で7.3ヵ月、併用群で8.4ヵ月であった。



全生存期間

### 【本剤の国内承認用法・用量】

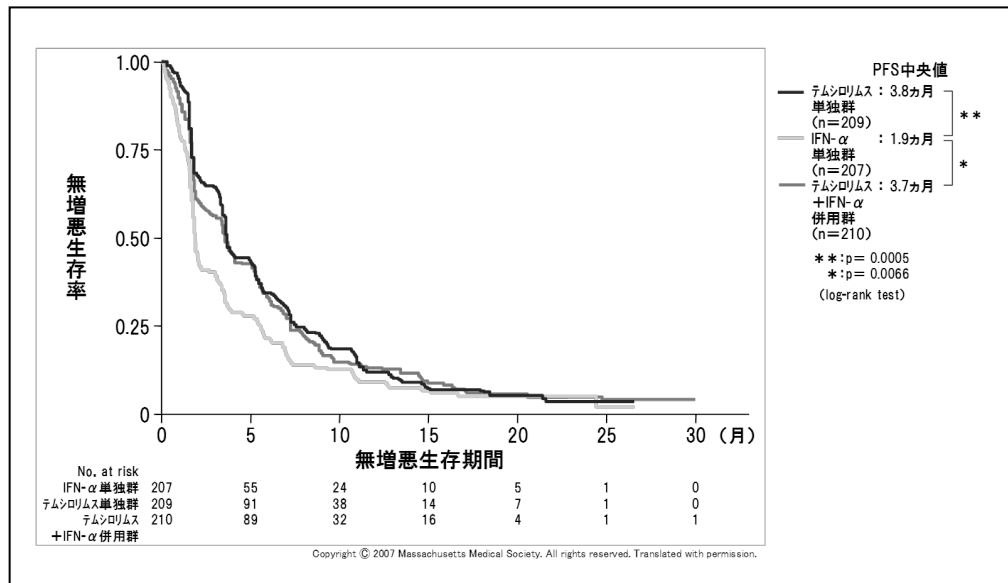
通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30~60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

1. 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。

●無増悪生存期間（PFS：progression free survival）

治験担当医師評価によるPFS中央値は、テムシロリムス単独群で3.8ヵ月、IFN- $\alpha$ 単独群で1.9ヵ月、併用群で3.7ヵ月であった。



無増悪生存期間

●抗腫瘍効果

奏効率（CR+PR）は、テムシロリムス単独群で8.6%、IFN- $\alpha$ 単独群で7.7%、併用群で11.4%であった。また、臨床的利益率（CR+PR+24週以上のSD）は、テムシロリムス単独群で33.0%、IFN- $\alpha$ 単独群で17.9%、併用群で30.0%であった。

●治療成功期間（TTF：time to treatment failure）

TTF中央値は、テムシロリムス単独群で3.8ヵ月、IFN- $\alpha$ 単独群で1.9ヵ月、併用群で2.5ヵ月であった。

●安全性

副作用発現率は、テムシロリムス単独群で93.8%、IFN- $\alpha$ 単独群で88.5%、併用群で95.2%であった。主な副作用は、テムシロリムス単独群では無力症（39.9%）、発疹（33.7%）、貧血（32.7%）、IFN- $\alpha$ 単独群では無力症（47.0%）、発熱（42.0%）、食欲不振（32.0%）、悪心（31.5%）、併用群では無力症（51.9%）、発熱（50.5%）、貧血（44.2%）、血小板減少症（37.0%）、高脂血症（34.6%）であった。

**【本剤の国内承認用法・用量】**

通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>（抜粋）**

1. 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。



3) 安全性試験

該当資料なし

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）

該当資料なし

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

承認条件（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対する試験として全例を対象とした特定使用成績調査を実施した。平成 28 年 12 月 27 日付で、厚生労働省から承認条件の記載を添付文書から削除して差し支えないとの事務連絡を受け、付された以下の承認条件は解除された。

【承認条件】（解除済み）

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## VI. 薬効薬理に関する項目

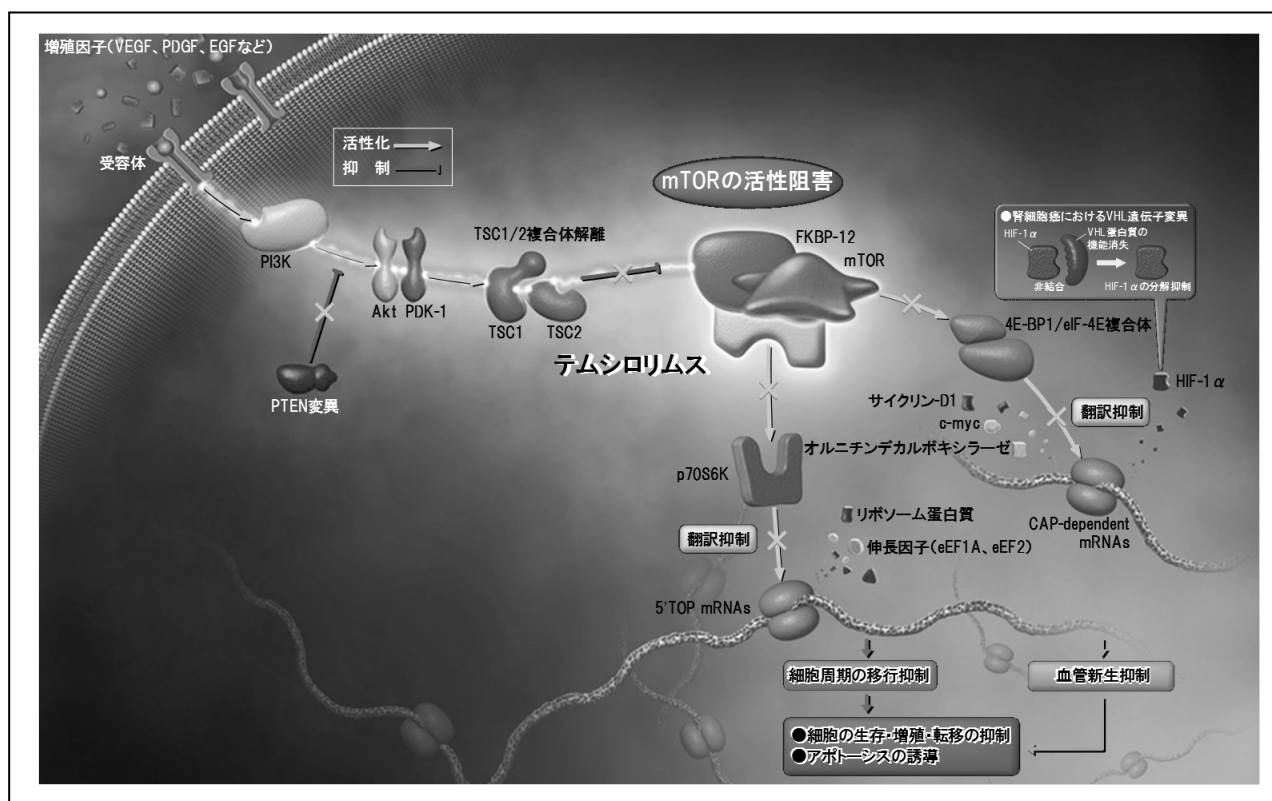
### VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

mTOR 阻害剤：エベロリムス

### VI-2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>12)</sup>

テムシロリムスは、抗腫瘍作用を有する免疫抑制剤シロリムス（別名：ラパマイシン）の42位水酸基のエステル体であり、癌細胞の成長・増殖を調節するキナーゼであるmTORの阻害剤である。本剤は、FK506結合タンパク質-12（FKBP-12）と結合してmTORの活性を阻害し、細胞周期の移行及び血管新生を抑制することにより、癌細胞の生存・増殖・転移を抑えるとともにアポトーシスを誘導すると考えられている。



テムシロリムスの作用機序

監修：

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 教授 中川和彦 先生  
 慶應義塾大学医学部泌尿器科学 教授 大家基嗣 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍作用に関する試験

①細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

癌細胞株を用いて、テムシロリムスの細胞増殖抑制作用を評価したところ、各癌細胞株に対するテムシロリムスの平均IC<sub>50</sub>値は、1.4 μMであった。癌細胞株の中でも、特に乳癌及び前立腺癌細胞株におけるIC<sub>50</sub>値は平均値の1/1000以下であった。

ヒト癌細胞パネル（ワイス社：現ファイザー社）に対するテムシロリムスの抗腫瘍作用 (*in vitro*)

由来組織	細胞株	IC <sub>50</sub> (μM)
乳癌	BT-474	0.0006
	SKBR-3	0.0007
	MCF7	0.001
前立腺癌	PC-3	0.0005
	LNCaP	0.0007
	DU 145	0.001
悪性黒色腫	LOX	0.001
卵巣癌	A2780 S	0.004
	A2780 DDP	0.04
	HTB 161	0.07
肺癌	A549	0.1
	LX-1	2.5
結腸癌	CaCo 2	0.004
	HCT-15	0.07
	SW 948	0.05
	MIP 101	0.08
	CX-1	4.4
	SW 620	4.4
	COLO 205	4.8
	LS 174T	4.9
SW 480	5.9	
白血病	CCRF-CEM	0.1
	HL-60	5.8

腎癌において、6株中3株がテムシロリムスに強く反応し、そのIC<sub>50</sub>値は0.08 μM以下であった。また、大部分の中枢神経腫瘍由来の細胞株におけるIC<sub>50</sub>値は0.01 μM以下であった。

ヒト癌細胞パネル（NCI※）に対するテムシロリムスの抗腫瘍作用 (*in vitro*)

由来組織	細胞株	IC <sub>50</sub> (μM)
中枢神経腫瘍	SF-268	2.6
	SF-295	<0.01
	SF-539	<0.01
	SNB-19	<0.01
	SNB-75	<0.01
	U251	<0.01
腎癌	786-0	<0.01
	CAKI-1	4.7
	RXF 393	1.6
	SN12C	0.9
	TK-10	0.08
	UO-31	<0.01
乳癌	MCF7	<0.01
	MDA-MB-231	5.9
	MDA-MB-435	1.6
	MDA-N	5.9
	BT-549	<0.01
	T-47D	<0.01

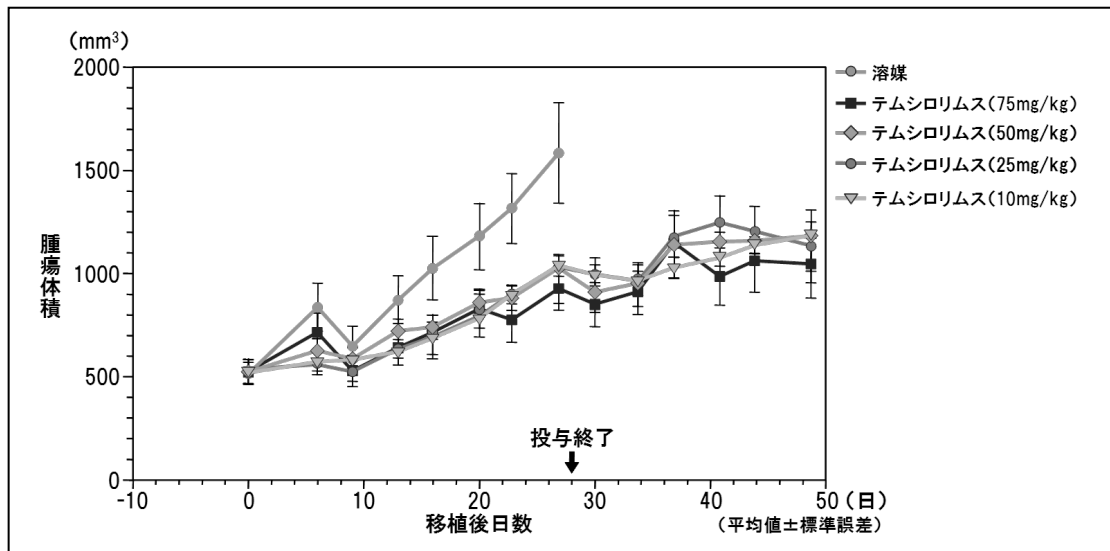
※：NCI (National Cancer Institute)

【試験方法】

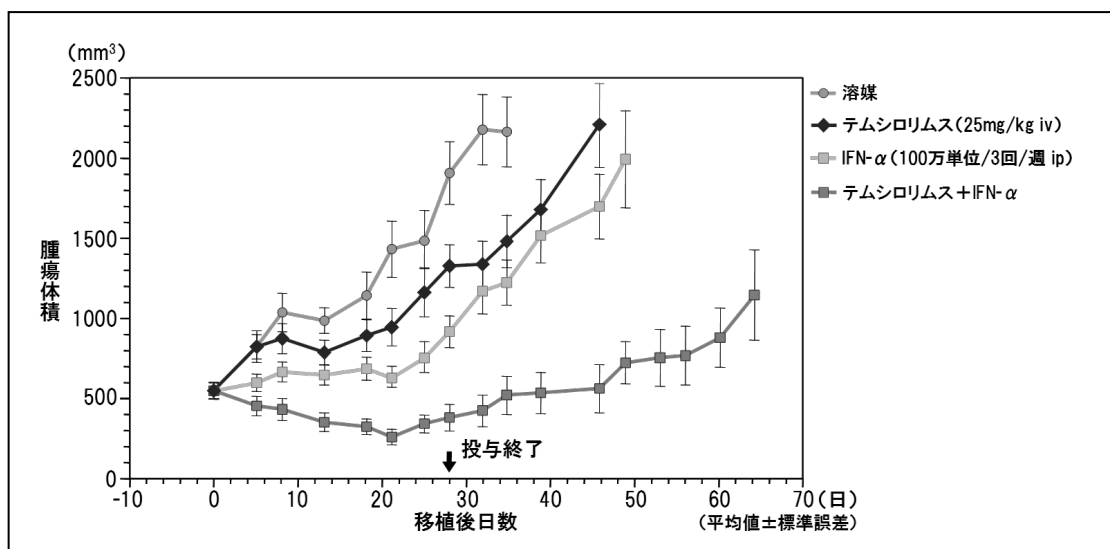
ワイス社（現ファイザー社）及びNCIに保存されている腎癌、中枢神経腫瘍、乳癌、前立腺癌、悪性黒色腫、卵巣癌、肺癌、結腸癌及び白血病由来のヒト癌細胞パネルを用いた。それぞれの細胞株を5~20×10<sup>3</sup>細胞/wellでプレートに播種し、1日前培養後、一部の細胞はトリクロロ酢酸処理により固定後保存し（T0）、残りの細胞は種々の濃度のテムシロリムスで処置した。2日間の培養後、細胞を固定してT0の細胞とともに染色し、比色定量により被験物質未処理群（対照群）と比較した細胞増殖抑制率（%）を「(テムシロリムス添加群の吸光度-T0の吸光度) / (対照群の吸光度-T0の吸光度) ×100」から算出した。また、細胞増殖を50%抑制するために必要な被験物質濃度（IC<sub>50</sub>値）を算出した。

②ヒト腎癌由来細胞移植ヌードマウスに対する単独及びインターフェロン- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) との併用作用 (マウス)<sup>14)</sup>

ヒト腎癌由来細胞に対するテムシロリムスの単独及び IFN- $\alpha$  との併用効果について検討したところ、テムシロリムスは、ヒト腎癌由来細胞に対し、静脈内投与により 10~75mg/kg の用量範囲で腫瘍増殖抑制作用を示した。また、テムシロリムス及び IFN- $\alpha$  の併用投与による腫瘍退縮も認められた。



テムシロリムス単独投与による用量別の腫瘍増殖抑制作用



テムシロリムス単独及び IFN- $\alpha$  との併用投与による腫瘍増殖抑制作用

【試験方法】

ヒト腎癌由来 A498 細胞 ( $1 \times 10^7$  細胞) を雌ヌードマウス (n=10/群) に皮下移植し、腫瘍の大きさが  $500\text{mm}^3$  に達した時点 (Day0) から、テムシロリムスを 10~75mg/kg の用量で週 1 回、4 週間静脈内投与した。IFN- $\alpha$  との併用効果については、4 週にわたり 100 万単位の IFN- $\alpha$  を週 3 回 (週の 1、3、5 日目) 腹腔内投与した後、テムシロリムスを 25mg/kg の用量で週の 6 日目に静脈内投与した。腫瘍体積の測定は、移植後 7、14、21、28 日目に実施した。移植後日数は、いずれも腫瘍体積が  $500\text{mm}^3$  に達してからの日数で示した。

③その他の抗腫瘍作用に関する試験<sup>15)</sup>

●ヒト神経膠芽腫由来細胞移植ヌードマウスに対する作用（マウス）

ヒト神経膠芽腫由来細胞（U87MG 細胞）移植ヌードマウスにテムシロリムス 0.01~10mg/kg を 1 日 1 回、5 日間静脈内投与したところ、テムシロリムス 0.1mg/kg 以上では、投与開始後 19 日目までの観察期間を通して用量依存的な腫瘍増殖抑制効果が認められた（ $p < 0.05$  ; Student's T 検定）。

●ヒト膵臓腫瘍由来細胞移植ヌードマウスに対する作用（マウス）

ヒト膵臓腫瘍由来細胞（Capan2、HPAF II、MiaPaCa 細胞）移植ヌードマウスにテムシロリムス 10 又は 20mg/kg を 1 日 1 回、5 日間静脈内投与したところ、腫瘍増殖抑制効果が認められた。また、MiaPaCa 細胞では、テムシロリムス投与後 35 日目まで有意な腫瘍増殖抑制効果が継続して認められた（ $p < 0.01$  ; Student's T 検定）。

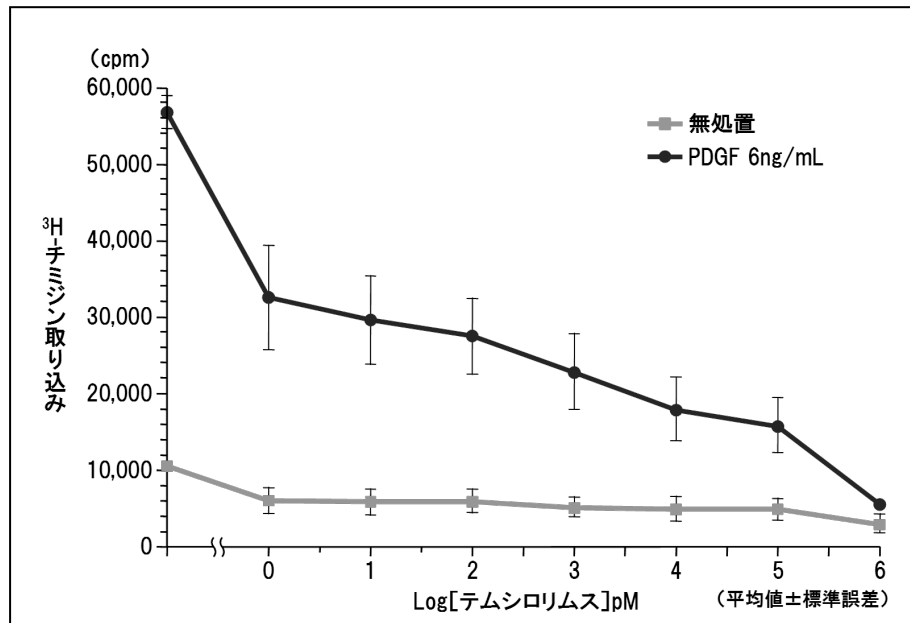
●ヒト乳癌及び種々のヒト癌由来細胞移植ヌードマウスに対する作用（マウス）

ヒト乳癌（MDA-468 細胞）及び種々のヒト癌由来細胞（類表皮癌（A431 細胞）、結腸癌（KM20、SW620、DLD1 細胞）、悪性黒色腫（LOX 細胞））移植ヌードマウスにテムシロリムス 10、20 又は 40mg/kg を 1 日 1 回、5 日間腹腔内あるいは静脈内投与したところ、乳癌由来細胞において、テムシロリムス投与後 14 日目まで有意な腫瘍増殖の抑制が認められた（ $p < 0.01$  ; Student's T 検定）。また、類表皮癌、結腸癌、悪性黒色腫由来細胞に対しても、テムシロリムスの抗腫瘍効果が認められた。

## 2) 作用機序に関する試験

### ①増殖因子依存性チミジン取り込み抑制作用 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

ヒト神経膠芽腫由来細胞 (T98G 細胞) における血小板由来増殖因子 (PDGF) 刺激によるチミジン取り込みに対して、テムシロリムスが及ぼす影響について検討したところ、テムシロリムスは、PDGF 刺激による T98G 細胞に対するチミジン取り込み抑制作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値は 1pM であった。



テムシロリムスの神経膠芽腫由来細胞に対する濃度依存性の<sup>3</sup>H-標識チミジン取り込み抑制作用

#### 【試験方法】

PDGF依存性の増殖を示すヒト神経膠芽腫由来T98G細胞 ( $2 \times 10^5$ 細胞/mL) を用いて、6ng/mLのPDGF存在又は非存在下で種々の濃度のテムシロリムスを添加して18時間培養した後、 $1 \mu$  Ciの<sup>3</sup>H-標識チミジンで6時間パルス処理した。チミジンの取り込み量 (cpm) は液体シンチレーションカウンタにより定量し、3回反復測定後、テムシロリムスの各濃度点における平均値を算出した。

### ②細胞周期移行阻害作用 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

ヒト前立腺癌由来細胞 (PC3MM2 細胞) を用いて、テムシロリムスの細胞周期移行に対する影響について検討したところ、16 時間後に細胞周期が G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期にある細胞の割合は増加し、24 時間後における G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期の細胞は全体の 88%に及んだ。

ヒト前立腺癌由来細胞の細胞周期移行に対するテムシロリムスの影響

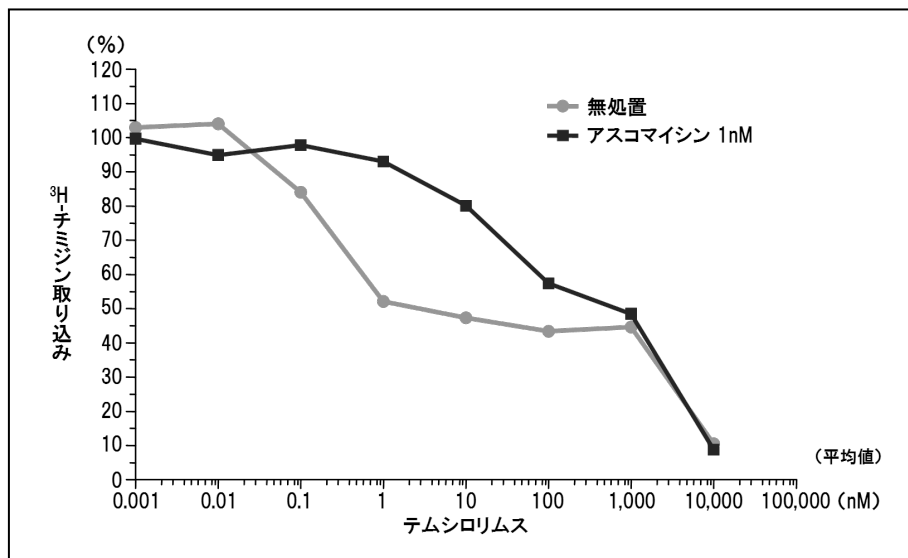
培養時間	蛍光色素標識細胞 (%)					
	16 時間			24 時間		
	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期	S 期	G <sub>2</sub> /M 期	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期	S 期	G <sub>2</sub> /M 期
無処置対照群	48	22	29	54	18	28
テムシロリムス (10 $\mu$ g/mL)	77	3	18	88	2	8

#### 【試験方法】

ヒト前立腺癌由来PC3MM2細胞を10  $\mu$ g/mLのテムシロリムス存在又は非存在下で16又は24時間培養後、ヨウ化プロピジウムを用いてDNAを染色し、細胞の染色強度をフローサイトメトリーで測定した。本法において、細胞周期のG<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期にある細胞は陽性染色細胞として検出された。

③FKBP-12の競合的阻害剤によるテムシロリムスのチミジン取り込み抑制阻害 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

ヒト神経膠芽腫由来細胞 (U87MG 細胞) を用いて、FKBP-12 と競合的な結合を示すアスコマイシン (タクロリムスのエチル体) の存在及び非存在下におけるテムシロリムスのチミジン取り込みの割合について検討したところ、テムシロリムスは、アスコマイシン非存在下において、チミジンの取り込みを用量依存的に抑制し、その IC<sub>50</sub> 値は約 1nM であった。一方、アスコマイシン存在下ではテムシロリムスのチミジン取り込み抑制作用は阻害された。



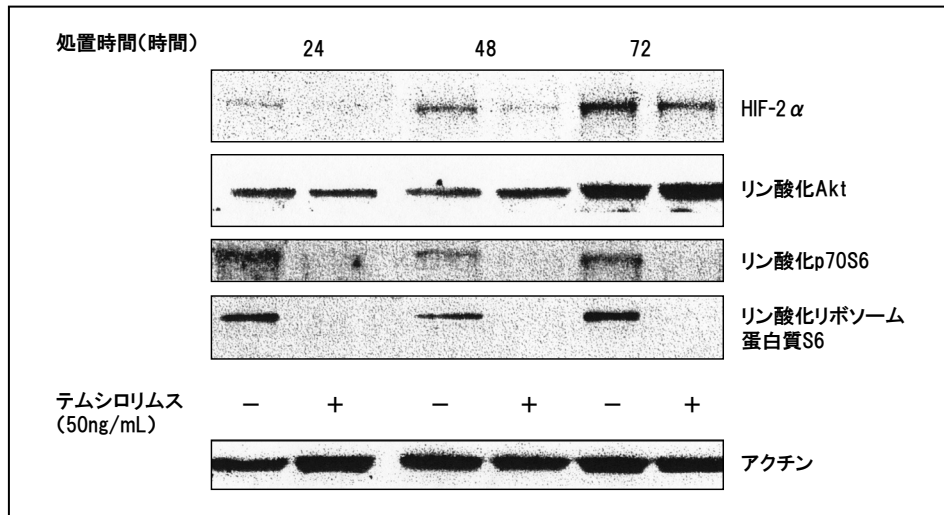
テムシロリムスの神経膠芽腫由来細胞に対する<sup>3</sup>H-標識チミジン取り込み抑制効果

【試験方法】

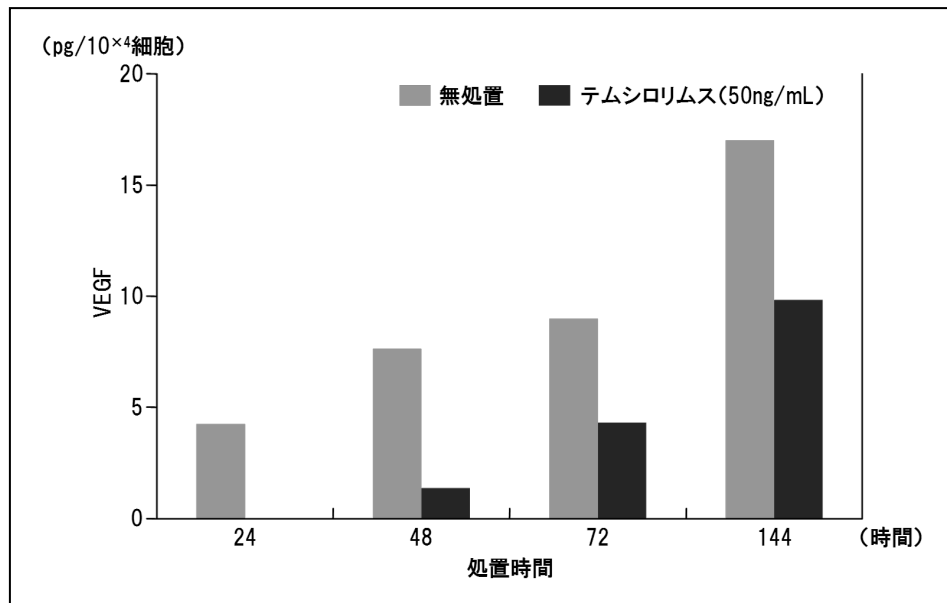
ヒト神経膠芽腫由来U87MG細胞 (1×10<sup>5</sup>細胞/mL) を用いて、1nMのアスコマイシン存在及び非存在下で種々の濃度のテムシロリムスを添加して18時間培養した後、<sup>3</sup>H-標識チミジンで6時間パルス処理した。チミジンの取り込み量 (cpm) は、液体シンチレーションカウンタにより定量し、テムシロリムス無添加対照群と比較した各濃度のテムシロリムス処置におけるチミジン取り込みの割合 (%) を算出した。

④mTOR 活性及び血管新生因子に対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

ヒト腎癌由来細胞 (A498 細胞) を用いて、テムシロリムスによる処置の有無別に mTOR の下流標的蛋白である p70S6 のリン酸化体量及び血管新生に関与する因子である HIF-2 $\alpha$  量について検討したところ、テムシロリムスは p70S6 及びその基質であるリボソーム蛋白質 S6 のリン酸化を抑制するとともに、HIF-2 $\alpha$  量の経時的な増加を抑制した。また、血管新生に関与する VEGF についても検討したところ、テムシロリムスは全ての処置時間を通して VEGF の産生を抑制した。



テムシロリムスのヒト腎癌由来細胞における mTOR 活性及び HIF-2 $\alpha$  濃度に対する経時的な抑制作用



テムシロリムスのヒト腎癌由来細胞における VEGF 産生に対する経時的な抑制作用

【試験方法】

ヒト腎癌由来A498細胞 (5×10<sup>3</sup>細胞) をプレートに播種し、24時間の前培養後、50ng/mLのテムシロリムスで処理した。HIF-2 $\alpha$ 、リン酸化Akt、リン酸化p70S6及びリン酸化リボソーム蛋白質S6については処置開始24、48、72時間後にウェスタンブロット法により、また、VEGFについては処置開始24、48、72、144時間後にELISA法により、それぞれ測定した。



⑤癌細胞のテムシロリムスに対する感受性亢進の分子機序

●PTEN 腫瘍抑制遺伝子の生殖系列変異を持つマウスを用いた試験 (マウス) <sup>20)</sup>

PTEN 遺伝子の生殖系列変異を持つマウスにおいて、テムシロリムス (20mg/kg/日) の 10 週間にわたる隔週投与 (5 日間連日) により、腫瘍及び異常部位 (子宮異型肥大) の減少が認められた。

●PTEN 遺伝子をノックアウトした胚性幹細胞 (ES) 由来腫瘍を用いた試験 (マウス) <sup>21)</sup>

野生型 ES 細胞のヌードマウスにおける腫瘍の増殖は、PTEN 遺伝子をノックアウトした細胞と比較して、テムシロリムスにより阻害されにくいことが示された。

●野生型 PTEN を有するヒト前立腺癌細胞を用いた試験 (マウス) <sup>21)</sup>

野生型 PTEN を有するヒト前立腺癌細胞は、*in vivo* においてはテムシロリムスに対して耐性を示すが、Akt を過剰発現させることでテムシロリムスへの感受性を有することが確認された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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

該当資料なし

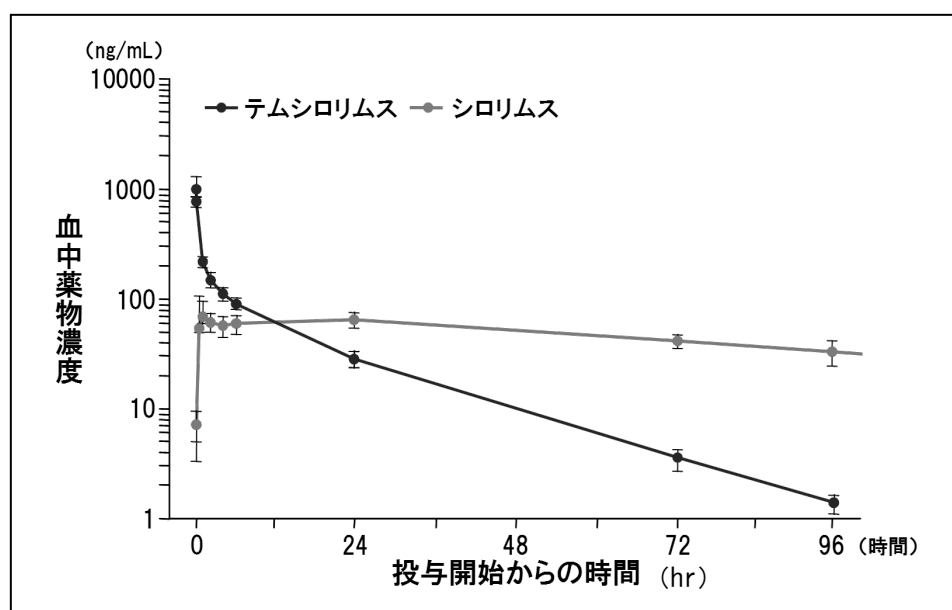
(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1 (3) 1) 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス投与後の薬物動態 (単回投与)」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス投与後の薬物動態 (単回投与)<sup>22)</sup>

日本人進行性固形癌患者 7 例に対して、テムシロリムス 15mg/m<sup>2</sup> (平均投与量: 24.2 mg) を 30 分間定速静脈内投与したところ、テムシロリムスの全血中濃度は多相性の消失を示した。また、テムシロリムスの主要代謝物であるシロリムスは投与 15 分後より全血中に認められ、テムシロリムスと比較して緩徐に消失した。



日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス 15mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与後のテムシロリムス及びシロリムスの血中濃度-時間推移 (平均値±標準偏差)

#### 【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

また、日本人進行性固形癌患者 3 例に対して、テムシロリムス 45mg/m<sup>2</sup>を 30 分間定速静脈内投与した 45mg 投与群では 15mg 投与群に比べて、テムシロリムスの AUC を除く全血中の曝露量 (C<sub>max</sub>、AUC 及び AUC<sub>sum</sub>) は高値であったが、その増加率は用量の増加率よりも低値であった。

日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス 15mg/m<sup>2</sup> 及び 45mg/m<sup>2</sup>

静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	15mg/m <sup>2</sup> 投与群 (n=7)	45mg/m <sup>2</sup> 投与群 (n=3)
テムシロリムス		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1014±316	1793±422
t <sub>max</sub> (hr)	0.51±0.0	0.34±0.2
t <sub>1/2</sub> (hr)	14.8±0.68	13.5±1.09
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	2873±358	2750±250
CL (L/hr)	8.48±1.73	27.2±6.37
V <sub>dss</sub> (L)	84±11	163±27
シロリムス (代謝物)		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	89.1±40.5	157.3±37.1
t <sub>max</sub> (hr)	7.53±11.3	1.87±1.9
t <sub>1/2</sub> (hr)	67.0±17.4	59.2±28.9
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	8168±2089	13524±9763
CL/f <sub>m</sub> <sup>注)</sup> (L/hr)	3.05±0.61	7.11±3.41
V <sub>dss</sub> /f <sub>m</sub> <sup>注)</sup> (L)	190±23	325±103

注) f<sub>m</sub>: テムシロリムスからシロリムスへの代謝率 平均値±標準偏差

## 2) 健康被験者及び癌患者における薬物動態 (外国人データ<併合解析>) <sup>23)</sup>

テムシロリムス 25mg を 30 分間定速静脈内投与した 6 件の海外臨床試験における健康被験者及び癌患者 64 例の薬物動態データ (全血) を統合した併合解析を実施したところ、健康被験者及び癌患者における薬物動態は類似していると考えられた。

健康被験者及び癌患者を対象としたテムシロリムス 25mg 静脈内単回投与及び反復投与後の薬物動態パラメータ (全血)

	健康被験者	癌患者	
	単回投与 (n=51)	単回投与 (n=13) <sup>a</sup>	反復投与 (n=11) <sup>b</sup>
テムシロリムス			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	592.4±101.9	585.4±83.1	443.0±109.2
t <sub>1/2</sub> (hr)	17.7±4.5	17.3±5.9	NC
AUC (ng·hr/mL)	2276±340	1627±425	1349±231.8
CL (L/hr)	11.4±2.4	16.2±3.5	19.0±3.0
V <sub>dss</sub> (L)	189.6±55.2	172.3±39.4	NC
シロリムス			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	57.4±14.3	55.4±31.8	34.5±19.3
t <sub>1/2</sub> (hr)	73.3±23.2	54.6±1.5	NC
AUC (ng·hr/mL)	5479±1799	4151±1600	3793±1466
CL/f <sub>m</sub> (L/hr)	4.9±1.2	6.9±2.6	7.4±2.5
テムシロリムス+シロリムス			
AUC <sub>ratio</sub>	2.45±0.84	2.68±1.22	2.98±1.47
AUC <sub>sum</sub> (ng·hr/mL)	7755±1875	5778±1722	5141±1345

平均値±標準偏差

NC: 算出せず (データなし)

a: C<sub>max</sub>; n=5、t<sub>1/2</sub>、V<sub>dss</sub>; n=2

b: テムシロリムスの C<sub>max</sub>; n=7、シロリムスの C<sub>max</sub>; n=3

### 【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30~60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3) 肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態（外国人データ）<sup>24)</sup>

軽度及び中等度<sup>注)</sup>の肝機能障害患者（17例及び7例）にテムシロリムス 25mg を 30 分間静脈内投与したとき、テムシロリムスの平均 AUC は同じ投与量を肝機能正常患者 6 例に投与したときの約 1.4 倍及び約 1.7 倍であり、シロリムスの平均 AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.7 倍であった。また、重度<sup>注)</sup>の肝機能障害患者 7 例にテムシロリムス 10mg を 30 分間静脈内投与したときのテムシロリムスの平均 AUC は同じ投与量を軽度<sup>注)</sup>の肝機能障害患者 7 例に投与したときの約 1.7 倍であり、シロリムスの平均 AUC は約 0.8 倍であった。注：NCI-ODWG 基準による分類

肝機能障害患者におけるテムシロリムス 25mg 又は 10mg 静脈内投与後の薬物動態

25mg 投与群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)	CL (L/hr)	V <sub>ss</sub> (L)
テムシロリムス						
正常 (n=6)	613±205	0.50 (0.50-0.50)	19.80±5.00	2230±426	11.6±2.63	220±39.8
軽度 (n=17)	673±327	0.50 (0.50-24.00)	24.99±6.26	3050±1050	9.12±2.99	211±57.7
中等度 (n=7)	981±926	0.50 (0.50-0.50)	23.85±4.81	3870±1270	7.01±2.03	162±46.6
シロリムス						
正常 (n=6)	52.9±31.3	1.00 (1.00-24.00)	55.28±12.66	5000±2920	13.8±22.4	898±1160
軽度 (n=17)	61.5±29.4	2.00 (1.00-72.00)	71.12±18.88	7390±3520	4.12±1.76	412±134
中等度 (n=7)	65.4±16.6	24.00 (2.00-72.00)	68.58±18.49	8470±3970	3.57±1.77	350±92.6
10mg 投与群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)	CL (L/hr)	V <sub>ss</sub> (L)
テムシロリムス						
軽度 (n=7)	392±93.9	0.50 (0.50-0.50)	19.85±6.00	1910±737	6.08±2.73	108±16.9
中等度 (n=4)	324±43.2	0.50 (0.50-0.50)	28.63±8.30	2980±1000	3.66±1.25	99.5±26.4
重度 (n=7)	455±250	0.50 (0.50-0.50)	28.09±8.04	3200±708	3.25±0.677	105±30.6
肝移植 (n=1)	237	0.50	17.16	973	10.3	158
シロリムス						
軽度 (n=7)	30.2±13.1	2.00 (2.00-96.00)	87.03±24.16	4070±2730	4.67±5.07	450±294
中等度 (n=4)	24.8±7.60	48.00 (6.00-96.00)	NC	NC	NC	NC
重度 (n=7)	37.4±13.4	24.00 (1.00-96.00)	47.67±7.78	3380±717	3.02±0.642	247±1.45
肝移植 (n=1)	34.8	2.00	64.48	1650	6.06	475

※：中央値（最小値-最大値）

平均値±標準偏差

NC：算出せず

【肝機能障害の分類（NCI-ODWG（Organ Dysfunction Working Group）基準による）】

肝機能障害	正常	軽度	中等度	重度	肝移植
総ビリルビン	≦正常値上限	軽度 1：≦正常値上限 軽度 2：>1.0~1.5 ×正常値上限	>1.5~3.0 ×正常値上限	>3.0 ×正常値上限	規定なし
AST (GOT)	≦正常値上限	軽度 1：>正常値上限 軽度 2：規定なし	規定なし	規定なし	規定なし

(4) 中毒域

該当資料なし

【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30~60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(5) 食事・併用薬の影響

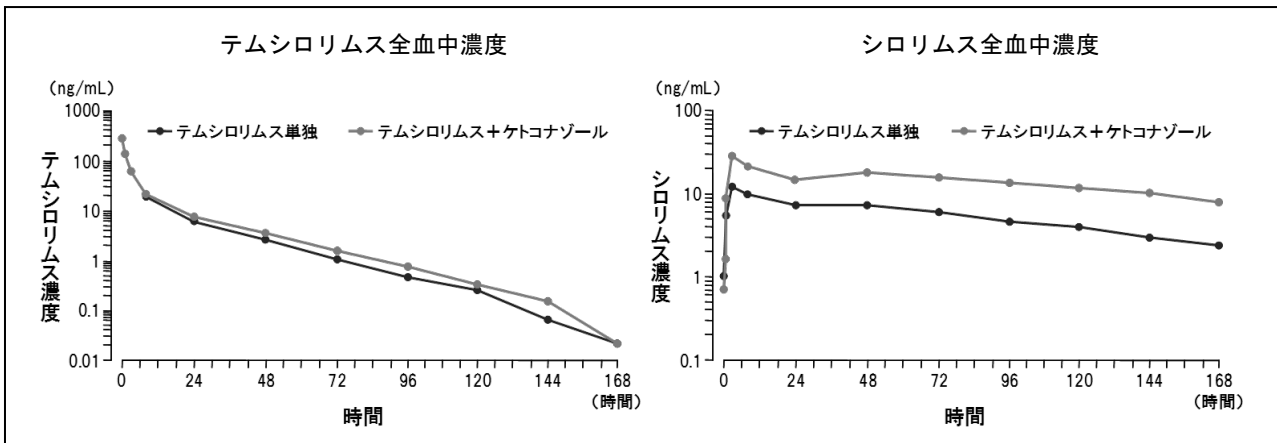
1) 食事の影響

該当資料なし

2) CYP3A4 阻害剤との併用（外国人データ）<sup>25)</sup>

健康成人 16 例に対して、テムシロリムス 5mg を 1 日目（第 1 期）と 15 日目（第 2 期）に 30 分間静脈内投与し、ケトコナゾール 400mg/日を 15～21 日目に反復経口投与<sup>\*</sup>（15 日目はテムシロリムス投与開始 2 時間前に投与）したところ、全血中におけるテムシロリムスの  $C_{max}$  及び AUC に有意な影響は認められなかったが、主要代謝物であるシロリムスの  $C_{max}$  は約 2.2 倍、AUC は約 3.1 倍に増加した。

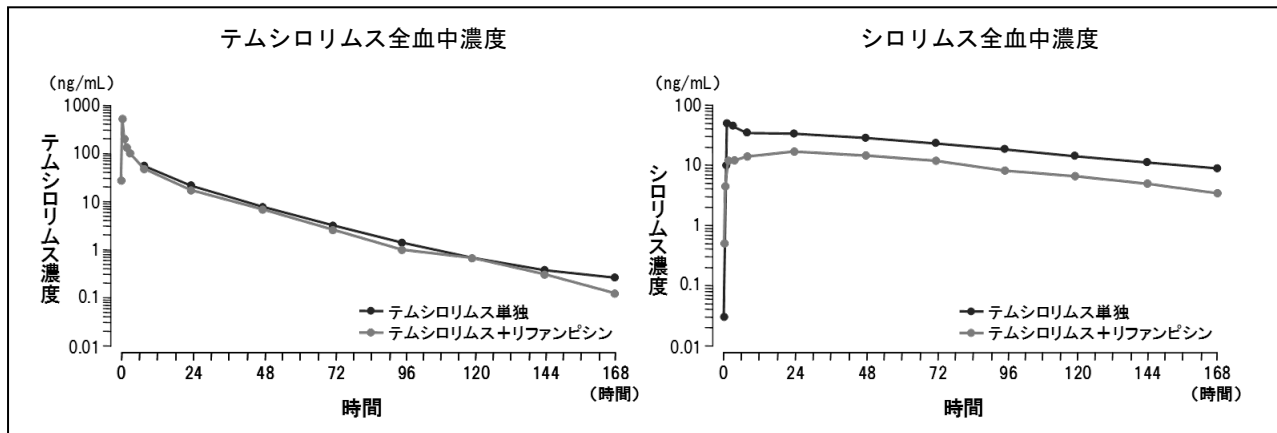
<sup>\*</sup>ケトコナゾールの経口剤は国内未承認



ケトコナゾール併用時におけるテムシロリムス及びシロリムスの血中濃度推移（全血）

3) CYP3A4 誘導剤との併用（外国人データ）<sup>26)</sup>

健康成人 16 例に対して、テムシロリムス 25mg を 1 日目（第 1 期）と 21 日目（第 2 期）に 30 分間静脈内投与し、リファンピシン 600mg を 15～27 日目に反復経口投与（21 日目はテムシロリムスと同時に投与）したところ、全血中におけるテムシロリムスの  $C_{max}$  及び AUC に有意な影響は認められなかったが、主要代謝物であるシロリムスの  $C_{max}$  は約 65%、AUC は約 56%低下した。



リファンピシン併用時におけるテムシロリムス及びシロリムスの血中濃度推移（全血）

**【本剤の国内承認用法・用量】**

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(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<sup>27)</sup>

日本、韓国及び中国で実施した国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験で得られたテムシロリムスの血中濃度についてポピュレーション解析を行った結果、テムシロリムスの薬物動態に統計学的に有意に影響を与える共変量は検出されなかった。

## VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル<sup>6)</sup>

全血中のテムシロリムス及びシロリムス濃度における薬物動態をノンコンパートメントモデルにより解析した。

(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

(4) 消失速度定数<sup>6)</sup>

日本人進行性固形癌患者 7 例へのテムシロリムス 15mg/m<sup>2</sup>（平均投与量：24.2 mg）の 30 分間定速静脈内投与後における平均消失速度定数（ $\lambda_z$ ）は、テムシロリムスでは 0.0470hr<sup>-1</sup>であり、シロリムスでは 0.0109hr<sup>-1</sup>であった。

(5) クリアランス

「VII-1 (3) 1) 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス投与後の薬物動態（単回投与）」の項参照

(6) 分布容積

「VII-1 (3) 1) 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス投与後の薬物動態（単回投与）」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）<sup>28)</sup>

ヒト男性血漿を用いた赤血球懸濁液（ヘマトクリットが 0.45 となるように調製）と <sup>14</sup>C-標識テムシロリムス 10 及び 100ng/mL をインキュベーションしたところ、<sup>14</sup>C-標識テムシロリムスの血漿蛋白結合率はそれぞれ 85% 及び 87% であった。

**【本剤の国内承認用法・用量】**

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### VII-3. 吸収

該当しない

### VII-4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(参考：ラット) <sup>29)</sup>

雄 SD ラットに <sup>14</sup>C-標識テムシロリムス 2.5mg/kg を単回静脈内投与したところ、脳/血液中放射能濃度の AUC 比は 1.02 であった。

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考：ラット) <sup>30)</sup>

妊娠 SD ラットに <sup>14</sup>C-標識テムシロリムス 1.5mg/kg を単回経口投与したところ、胚/母動物血液中放射能濃度の AUC<sub>0-72</sub> 比は 10.0 であり、投与 72 時間後の胚の放射能濃度は C<sub>max</sub> の 29.9% であった。また、胎盤/母動物血液中放射能濃度の AUC<sub>0-72</sub> 比は 5.9 であり、投与 72 時間後の胎盤の放射能濃度は C<sub>max</sub> の 28.4% であった。一方で、羊水及び胎児中放射能濃度は、投与 72 時間後までの全ての測定時点で定量限界未満であった。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (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

##### ●血球中 FKBP-12 に対する結合濃度（解離定数）（外国人データ）<sup>31)</sup>

健康成人 30 例に対して、テムシロリムス 1、3、10、15 又は 25mg を 30 分間単回静脈内投与したところ（各群 6 例）、テムシロリムスは血球中の FKBP-12 と結合し、用量依存的な分布を示した。また、テムシロリムスが血球中の全 FKBP-12 に 50% 結合する濃度（解離定数 (Kd)）は 5.1 ± 3.0ng/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

##### ●血液/血漿中放射能濃度比（*in vitro*）<sup>28)</sup>

<sup>14</sup>C-標識テムシロリムス濃度を 20 及び 100ng/mL に調製したヒト血液を 37°C で 30 分間インキュベーションしたところ、血液/血漿中放射能濃度比はそれぞれ 3.6 及び 3.4 であった。

##### ●組織/血液中放射能濃度の AUC 比（参考：ラット）<sup>29)</sup>

雄 SD ラットに <sup>14</sup>C-標識テムシロリムス 2.5mg/kg を単回静脈内投与したところ、ほとんどの組織において、組織/血液中放射能濃度の AUC 比は 1 以上であった。組織/血液中放射能濃度の AUC 比が高い組織としては、胸腺 (26.4)、胃 (19.2)、副腎 (19.2)、下垂体 (16.9)、肝臓 (16.6)、甲状腺 (16.3) 及び大腸 (15.2) であった。また、組織/血液中放射能濃度の AUC 比が低い組織としては、眼 (0.583)、脳 (1.02) 及び精巣 (1.99) であった。

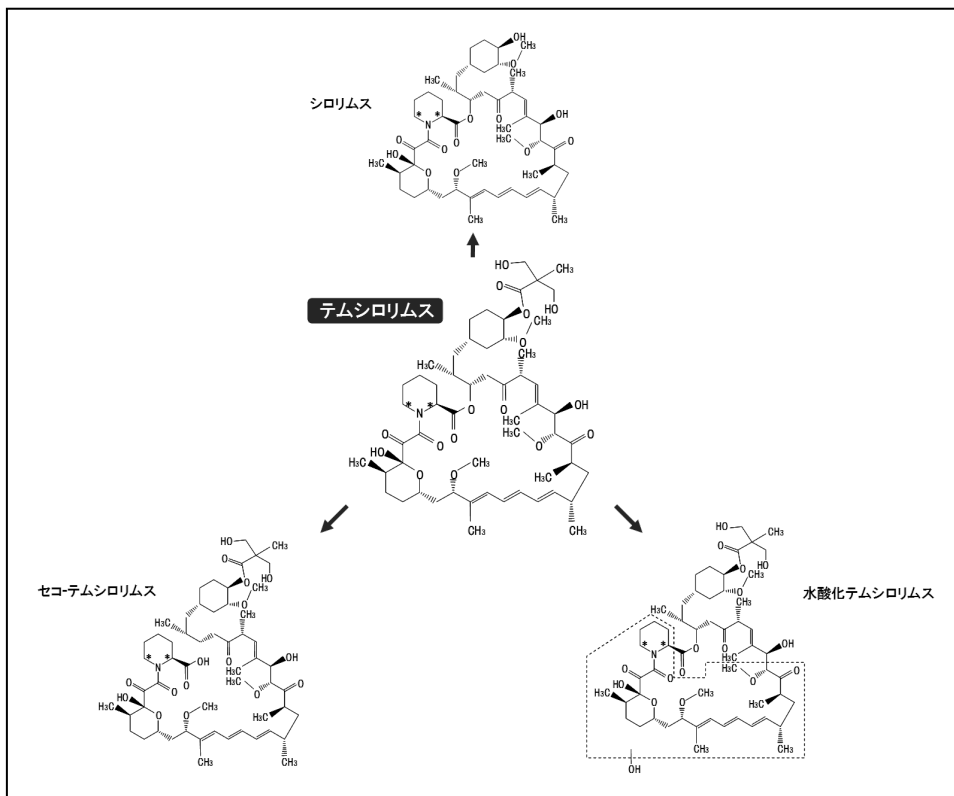
#### 【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## VII-5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）<sup>32)</sup>

健康成人男性 6 例に対して、<sup>14</sup>C-標識テムシロリムス 25mg を 30 分間単回静脈内投与したところ、主要代謝物としてシロリムスが同定され、副次的代謝物としてテムシロリムス異性体 C、セコテムシロリムス及び水酸化テムシロリムスが同定された。



テムシロリムスの推定代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種<sup>32)</sup>

テムシロリムスはエステラーゼを介してシロリムスに代謝されると考えられる。主要代謝物であるシロリムスは主に CYP3A4 により代謝される。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

静脈内投与製剤のため該当しない

### (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

活性代謝物シロリムスの速度論的パラメータについては、「VII-1 (3) 1) 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス投与後の薬物動態（単回投与）」の項参照

#### 【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。



## VII-6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路<sup>32)</sup>

主として糞便中に排泄される。

### (2) 排泄率（外国人データ）<sup>32)</sup>

健康成人男性 6 例に対して、<sup>14</sup>C-標識テムシロリムス 25mg を 30 分間単回静脈内投与したところ、投与 336 時間後までに総放射能の 83% が体内から回収され、そのうち 78% が糞便中に、4.6% が尿中に排泄された。また、放射能濃度は血漿中では投与 72 時間後、全血中では投与 168 時間後に定量限界以下となった。

### (3) 排泄速度

「VII-6 (2) 排泄率」の項参照

## VII-7. 透析等による除去率

該当資料なし

### 【本剤の国内承認用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 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

1. 本剤の投与にあたっては、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実施すること。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、投与中の注意事項、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すること。

#### <解説>

がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的な注意事項として記載した。

他のがん化学療法に使用される薬剤と同様に、本剤についてもがん化学療法に十分な知識・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ために、また、治療開始前に、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分に説明し、同意が得られた患者に対して、本剤を投与するために設定した。

2. 臨床試験において、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・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

#### <解説>

特に注意喚起が必要な事象として警告欄に設定した（「V-2 用法及び用量に関連する使用上の注意」P. 11、「VIII-5 慎重投与内容とその理由」P. 37、「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P. 39、「VIII-8 (2) 重大な副作用と初期症状」P. 43～45 参照）。

3. 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、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。

#### <解説>

肝炎ウイルスキャリアの患者では、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、類薬の記載を踏まえて設定した（「VIII-5 慎重投与内容とその理由」P. 38、「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P. 40参照）。

## VIII-2. 禁忌内容とその理由

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

### <解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分又はシロリムス誘導体に対して重度の過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診により本剤の成分又はシロリムス誘導体に対する既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

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>

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対するリスクを考慮し、禁忌に設定した（「VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」P. 64 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) 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。]

### <解説>

間質性肺疾患を有する患者において、本剤の投与により、症状の再燃又は増悪が認められた。国内を含む国際共同（アジア）第II相臨床試験においては、ベースライン時に画像上に間質性肺疾患所見が認められた77例中11例（14.3%）のうち、本剤投与後に画像上の悪化所見が6例（54.5%）に認められた。

そのため、肺に間質性陰影を認める患者に投与する際は、慎重に投与するよう、注意喚起することとした（「V-2 用法及び用量に関連する使用上の注意」P. 11、「VIII-1 警告内容とその理由」P. 36、「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P. 39、「VIII-8 (2) 重大な副作用と初期症状」P. 43～45 参照）。

(2) 肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)]

<解説>

本剤投与により、重度の肝機能障害を有する固形癌患者において、軽度の肝機能障害患者と比べて本剤のAUCの上昇が示された。

そのため、肝機能障害を有する患者に投与する際は、本剤の減量を考慮する等、慎重に投与するよう、注意喚起することとした (「V-2 用法及び用量に関連する使用上の注意」P.13、 「VII-1 (3) 肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態 (外国人データ)」 P.30 参照)。

(3) 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。 (「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、日和見感染等の感染症が悪化する可能性がある。国際共同 (アジア) 第II相臨床試験において、重篤な感染症として肺炎、尿路感染、肺感染が認められた。

そのため、感染症を合併している患者に投与する際は、慎重に投与するよう、注意喚起することとした (「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」 P.40、 「VIII-8 (2) 重大な副作用と初期症状」 P.48参照)。

(4) 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>

本剤の免疫抑制作用により、肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者では、再活性化が起こるおそれがある。

そのため、肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者に投与する際は、慎重に投与するよう、注意喚起することとした (「VIII-1 警告内容とその理由」 P.36、 「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」 P.40参照)。

## 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（致命的な転帰をたどることがある）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を注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
  - 1) 本剤投与前に、胸部CT検査を実施し、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状の有無を確認した上で、投与開始の可否を慎重に判断すること。
  - 2) 本剤投与開始後は、定期的な胸部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。呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状が認められた場合には、必要に応じて、肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO]）、動脈血酸素飽和度測定等）を実施し、観察を十分に行うこと。
  - 3) 患者に対しては、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床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。

### <解説>

本剤投与により、致命的な転帰をたどることがある間質性肺疾患の発現が報告されている。重症度は症例により異なり、国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では、死亡に至った症例が報告されている。呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状があらわれることもあるが、軽微あるいは無症候性の場合もあり、胸部CT検査等によってはじめて発見される症例も認められている。また、発現時期が遅い症例も認められている。そのため、本剤投与前には胸部CT検査等を実施し、肺の基礎疾患の有無を確認した上で投与開始の可否を慎重に判断し、また、投与開始後は胸部CT検査を定期的に行うとともに、臨床症状の観察を行う必要があることから、注意喚起することとした（「V-2 用法及び用量に関連する使用上の注意」P. 11、「VIII-1 警告内容とその理由」P. 36、「VIII-5 慎重投与内容とその理由」P. 37、「VIII-8 (2) 重大な副作用と初期症状」P. 43～45 参照）。

- (2) infusion reaction として、潮紅、胸痛、呼吸困難、低血圧、無呼吸、意識消失、アナフィラキシー等の症状があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与開始後はバイタルサインのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。また、重度な infusion reaction が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

### <解説>

本剤投与により、致命的な転帰をたどることがある infusion reaction が発現することがある。国内外の臨床試験において、本剤投与日に過敏症関連の副作用の発現が認められた。本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始する等、注意喚起することとした（「V-2 用法及び用量に関連する使用上の注意」P. 12、「VIII-8 (2) 重大な副作用と初期症状」P. 46 参照）。

(3) 高血糖があらわれることがあるため、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。 [「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内外の臨床試験において、本剤投与により、高血糖が認められたことから、本剤投与による高血糖の発現を最小限にとどめるため、注意喚起することとした（「Ⅷ-8 (2) 重大な副作用と初期症状」P. 48 参照）。

(4) 脂質代謝異常があらわれることがあるため、本剤投与前及び投与中は、血清コレステロール、トリグリセリドの測定を行うこと。

<解説>

国内外の臨床試験において、本剤投与により、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症が認められたことから、注意喚起することとした。

(5) 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可能性があり、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可能性があるため、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。 [「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において、重篤な感染症が認められた。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のリスクが増大するおそれがある。また、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があることから、注意喚起することとした（「Ⅷ-1 警告内容とその理由」P. 36、「Ⅷ-5 慎重投与内容とその理由」P. 38、「Ⅷ-8 (2) 重大な副作用と初期症状」P. 48 参照）。

(6) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

<解説>

海外第Ⅲ相臨床試験において、治癒異常が認められたことから、注意喚起することとした。

(7) 腎不全があらわれ、致命的な転帰をたどることがあるため、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）等の腎機能検査を行うこと。 [「重大な副作用」の項参照]

<解説>

海外第Ⅲ相臨床試験において、急性腎不全が認められたことから、注意喚起することとした（「Ⅷ-8 (2) 重大な副作用と初期症状」P. 46 参照）。

(8) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるため、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

<解説>

本剤は無水エタノールを含有していることから、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性がある。そのため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に関して注意喚起することとした。

(9) 低カリウム血症、低リン酸血症があらわれることがあるため、定期的に血中電解質検査を行うこと。

<解説>

国内外の臨床試験において、本剤投与により、低カリウム血症、低リン酸血症が認められたことから、注意喚起することとした。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

<解説>

生ワクチンは、免疫抑制下で接種されると増殖し、病原性をあらわす可能性があるため、類薬の記載を踏まえて設定した。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>CYP3A 酵素誘導作用を有する薬剤</b> カルバマゼピン、フェニトイン、バルビツール酸系製剤、リファブチン、リファンピシン、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 等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。	これらの薬剤は、CYP3A4/5を誘導することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。
<b>CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤</b> プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル、リトナビル等）、抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール等）、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）、グレープフルーツジュース、ベラパミル、アプレピタント 等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるため、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。	これらの薬剤は、CYP3A4を阻害することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。
<b>不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等）</b>	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。
<b>ACE 阻害剤</b> エナラプリル、リシノプリル、キナプリル 等	本剤とこの薬剤の併用により、血管神経性浮腫反応（投与開始2ヵ月後に発現した遅延性反応を含む）が報告されている。	機序不明

<解説>

**CYP3A 酵素誘導作用及び CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤**

本剤は CYP3A4 酵素誘導作用を有するリファンピシン、CYP3A4 酵素阻害作用を有するケトコナゾールとの併用により、本剤の血中濃度がそれぞれ低下及び上昇することが報告されていることから設定した（リファンピシン及びケトコナゾール併用時の本剤の薬物動態に関しては「VII-1（5）食事・併用薬の影響」P. 31 参照）。

**不活化ワクチン**

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おそれがあることから設定した。

**ACE 阻害剤**

本剤との併用により、血管神経性浮腫反応（投与開始2ヵ月後に発現した遅延性反応を含む）が報告されていることから設定した。



## VIII-8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験

国内を含む第Ⅱ相臨床試験において、本剤が投与された82例中81例（98.8%）に副作用が認められた。その主な副作用は、発疹48例（58.5%）、口内炎47例（57.3%）、高コレステロール血症35例（42.7%）、高トリグリセリド血症32例（39.0%）、食欲不振30例（36.6%）、ALT（GPT）上昇27例（32.9%）、高血糖26例（31.7%）であった。（承認時）

#### 海外第Ⅲ相臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象 208 例中、195 例（93.8%）に副作用が認められた。その主な副作用は無力症 83 例（39.9%）、発疹 70 例（33.7%）、貧血 68 例（32.7%）、悪心 54 例（26.0%）、高脂血症 51 例（24.5%）、食欲不振 47 例（22.6%）、高コレステロール血症 43 例（20.7%）、口内炎 41 例（19.7%）、粘膜炎 38 例（18.3%）であった。（承認時）

#### 特定使用成績調査

市販後の特定使用成績調査（全例）において、本剤が投与された 1001 例中 778 例（77.7%）に副作用が認められた。その主な副作用は、口内炎 267 例（26.7%）、間質性肺疾患 173 例（17.3%）、血小板数減少 111 例（11.1%）、高血糖 98 例（9.8%）、発疹 74 例（7.4%）、貧血 63 例（6.3%）、高脂血症 61 例（6.1%）、高コレステロール血症 55 例（5.5%）等であった。（調査終了時）

#### <解説>

進行性腎細胞癌患者を対象とした、国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験の 82 例、海外第Ⅲ相臨床試験の 208 例及び特定使用成績調査（全例）の 1001 例における安全性情報に基づき記載した。

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（P. 51～63）」に示した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

1) 間質性肺疾患（17.1%）：間質性肺疾患があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもある。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。

#### <解説>

本剤投与により、間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがある。国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、82 例中 14 例（17.1%）に間質性肺疾患が認められ、そのうち 3 例（3.7%）がグレード 3 以上であった。また、放射線専門医を含む ILD アドバイザリーボードによる評価では、CT 画像による評価が可能であった 77 例中 44 例（57.1%）で画像上に間質性肺疾患所見が認められ、そのうち 21 例は無症候性<sup>\*</sup>であった。

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（「V-2 用法及び用量に関連する使用上の注意」P. 11、「VIII-1 警告内容とその理由」P. 36、「VIII-5 慎重投与内容とその理由」P. 37、「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P. 39 参照）。

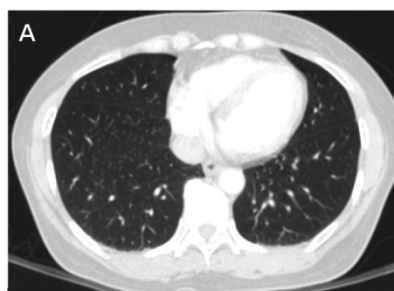
<sup>\*</sup>本画像所見が発現した日を起点として、その 8 週間から 4 週間までに呼吸器関連有害事象が認められなかった症例

【症例1】過敏性肺炎（HP）に類似する画像所見

本症例の間質性肺疾患は、放射線専門医を含むILDアドバイザーボードによるCT画像の評価で発見された。画像変化は軽微であるが、悪化のリスクは否定できないため、間質性肺疾患の早期発見と嚴重な経過観察のため定期的な胸部CT検査による確認が必要と考えられる。

<p>●女性、40歳代、喫煙歴不明</p> <p>腎癌診断時期：投与開始約7年7ヵ月前</p> <p>前治療：左腎摘出術、放射線治療、インターフェロン-α、スニチニブ</p> <p>使用理由：腎細胞癌StageIV（反対側腎再発、甲状腺転移）</p>	<p>国際共同（アジア）第II相臨床試験における韓国症例</p> <p>ILD発現日：投与開始後第163日（レトロスペクティブ評価）</p> <p>最終投与日：投与開始後第596日現在継続中</p>
---	---

胸部CT画像所見



【投与開始前】

**A**  
間質性肺疾患様の異常所見なし。他の肺基礎疾患なし。肺転移なし。



【投与開始後第163日】

**B**  
両側肺に薄い斑状スリガラス状陰影（GGO）が出現した。



【投与開始後第332日】

**C**  
両側肺底部に新たな斑状GGOが出現した。やや広範囲に広がる。

間質性肺疾患の経過

本剤25mg/週投与



投与開始後第163日：  
胸部CT画像の評価にて、間質性肺疾患と診断された。自覚症状は認められなかった。

投与開始後第596日現在継続中

【症例 2】びまん性肺胞障害（DAD）に類似する画像所見

本症例では投与開始約2ヵ月後に呼吸器症状を伴う間質性肺疾患が発現した。発現当初は感染症を疑い抗菌剤投与を行い、症状と画像所見の悪化から間質性肺疾患の診断となり、ステロイド治療を行ったが、間質性肺疾患の悪化のため死亡した。

<p>●男性、50歳代</p> <p>腎癌診断時期：投与開始約6年前</p> <p>前治療：インターフェロン-α、インターロイキン-2、サリドマイド<sup>*1</sup>、ゲムシタピン<sup>*1</sup>、カベシタピン<sup>*1</sup>、ドセタキセル<sup>*1</sup>、ガンボギン酸<sup>*2</sup>、ソラフェニブ</p>	<p>国際共同(アジア)第II相臨床試験における中国症例</p> <p>使用理由：腎細胞癌StageⅣ(肺転移、胸膜転移、リンパ節転移)</p> <p>ILD発現日：投与開始後第54日(レトロスペクティブ評価)</p> <p>最終投与日：投与開始後第57日</p> <p>※1 国内において腎細胞癌に対する適応なし ※2 国内未承認</p>
--	--

**間質性肺疾患の経過**

本剤25mg/週投与

↓

投与開始後第58日：  
呼吸器症状(呼吸困難、喀痰分泌増加)が出現した。

投与開始後第57日を最終投与として本剤の投与を中止した。

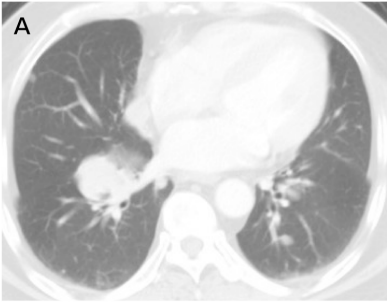
投与開始後第62日：  
肺炎を疑い抗菌剤の投与を開始した。

投与開始後第69日：  
間質性肺疾患と判断し、ステロイドパルス療法及びマスクでの酸素療法を開始した。

投与開始後第80日：  
呼吸状態悪化のため、気管内挿管の上、人工呼吸を開始した。


投与開始後第101日：  
全身状態悪化のため死亡した。(剖検未実施)

**胸部CT画像所見**



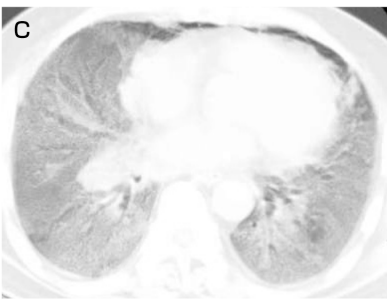
A

間質性肺疾患所見なし、多発性肺転移、胸膜転移。



B

両側肺に広範囲な淡いスリガラス状陰影(GGO)が出現。明らかな浸潤影はなし。



C

両肺のGGOの悪化に加え、縦隔気腫と胸壁内気腫が出現した。牽引性気管支拡張が広範囲に認められた。びまん性肺胞障害(DAD)パターンを呈した。

[投与開始後第84日(投与終了後第28日)]

2) 重度の infusion reaction (頻度不明<sup>注1)</sup>) : infusion reaction があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもあるので、観察を十分に行うこと。重度の infusion reaction 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。

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与日に報告された有害事象のうちアナフィラキシー反応が認められた。

重度の infusion reaction 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（「Ⅴ-2 用法及び用量に関連する使用上の注意」P. 12、「Ⅷ-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P. 39 参照）。

3) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>) : 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）、血栓性静脈炎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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外第Ⅲ相臨床試験において、208 例中、深部静脈血栓症及び血栓性静脈炎が各 1 例（0.5%）に認められた。

本剤投与中は静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎の発現に関する観察を十分に行い、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。

4) 腎不全（頻度不明<sup>注1)</sup>) : 腎不全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>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外第Ⅲ相臨床試験において、208 例中、急性腎不全が 3 例（1.4%）に認められた。

本剤投与中は腎不全の発現に関する観察を十分に行い、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（「Ⅷ-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P. 40 参照）。

5) 消化管穿孔（1～5%未満）: 消化管穿孔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>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、82 例中、腸管穿孔及び消化管穿孔が各 1 例（1.2%）に認められた。

本剤投与中は消化管穿孔の発現に関する観察を十分に行い、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。

注 1) 海外での報告のため頻度不明

6) 心嚢液貯留（頻度不明<sup>注1)</sup>）：心嚢液貯留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>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかった。また、海外第Ⅲ相臨床試験において心嚢液貯留が報告されているが、本剤との因果関係は認められなかった。

本剤投与中は心嚢液貯留の発現に関する観察を十分に行い、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。

7) 胸水（5%以上）：胸水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>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、82例中5例（6.1%）に胸水が認められ、そのうち1例（1.2%）はグレード3以上であった。

本剤投与中は胸水の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 痙攣（頻度不明<sup>注1)</sup>）：痙攣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>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかった。また、海外第Ⅲ相臨床試験において痙攣が報告されているが、本剤との因果関係は認められなかった。

本剤投与中は痙攣の発現に関する観察を十分に行い、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。

9) 脳出血（1～5%未満）：脳出血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>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、82例中、脳出血が1例（1.2%）に認められた。

本剤投与中は脳出血の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

注1) 海外での報告のため頻度不明

10) **高血糖 (45.1%)** : 糖尿病、耐糖能障害等の高血糖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適切な処置を行うこと。

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、糖尿病、耐糖能障害等の高血糖が45.1%に認められた。

本剤投与中は糖尿病、耐糖能障害等の高血糖の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと（「Ⅷ-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P.40参照）。

11) **感染症 (13.4%)** : 肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）等の重篤な感染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等、適切な処置を行うこと。

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において、重篤な感染症として肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、尿路感染及び肺感染が認められた。

本剤投与中は感染症の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと（「Ⅷ-5 慎重投与内容とその理由」P.38、「Ⅷ-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」P.40参照）。

12) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明<sup>注1)</sup>** : 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）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>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外市販後及び他の疾患での使用において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）が報告されている。

本剤投与中は皮膚粘膜眼症候群の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

13) **横紋筋融解症（頻度不明<sup>注1)</sup>** : 横紋筋融解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し、適切な処置を行うこと。

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外市販後及び他の疾患での使用において、横紋筋融解症が報告されている。

本剤投与中は横紋筋融解症の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

注 1) 海外での報告のため頻度不明

14) 口内炎 (67.1%) : 口内炎、口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛等があら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適切な処置を行うこと。

<解説>

国内を含む国際共同 (アジア) 第Ⅱ相臨床試験において、口内炎 (口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛等を含む) が 67.1% に認められた。

本剤投与中は口内炎、口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛等の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

15) 貧血 (30.5%)、血小板減少 (31.7%)、白血球減少 (19.5%)、好中球減少 (11.0%)、リンパ球減少 (7.3%) : 貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少があら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適切な処置を行うこと。

<解説>

国内を含む国際共同 (アジア) 第Ⅱ相臨床試験において、貧血が 30.5%、血小板減少 31.7%、白血球減少が 19.5%、好中球減少が 11.0%、リンパ球減少が 7.3% に認められた。

本剤投与中は貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
皮膚 <sup>注2)</sup>	発疹(そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、湿疹を含む)(50%以上)、爪の障害、そう痒症、ざ瘡	皮膚乾燥	剥脱性皮膚炎
循環器	高血圧		
呼吸器	鼻出血、咳嗽、呼吸困難		
消化器	食欲不振、下痢、悪心、嘔吐	腹部膨満、腹痛、歯肉炎、消化管出血	
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、 $\gamma$ -GTP上昇等の肝機能障害		
代謝・内分泌	高コレステロール血症(40%以上)、高トリグリセリド血症、低リン酸血症、低カリウム血症	高脂血症	
腎臓	クレアチニン上昇		
感染症	上気道感染	尿路感染(排尿困難、血尿、膀胱炎、頻尿を含む)、細菌・ウイルス感染(蜂巣炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、気管支炎、膿瘍を含む)、毛包炎、咽頭炎	鼻炎
眼		白内障	結膜炎(流涙障害を含む)
精神神経系	味覚異常	不眠症	味覚消失、うつ病、不安
筋・骨格系	筋肉痛(下肢痙攣を含む)、関節痛	背部痛	
その他	疲労、発熱、浮腫、無力症、悪寒	粘膜炎、胸痛	疼痛、創傷治癒遅延、倦怠感

副作用の頻度は、国際共同(アジア)第II相臨床試験に基づく。

注1) 上記臨床試験で報告されていないため頻度不明

注2) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

<解説>

多様な副作用があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。



(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用

評価対象例数	グループ A : 20mg/m <sup>2</sup> (n=6)	グループ B : 25mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
発現例数 (%)	6 (100)	75 (98.7)	81 (98.8)

副作用	グループ A : 20mg/m <sup>2</sup> (n=6)	グループ B : 25mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
胃腸障害	5 (83.3)	62 (81.6)	67 (81.7)
口内炎	5 (83.3)	42 (55.3)	47 (57.3)
下痢	2 (33.3)	16 (21.1)	18 (22.0)
悪心	0	14 (18.4)	14 (17.1)
口腔内潰瘍形成	0	9 (11.8)	9 (11.0)
嘔吐	2 (33.3)	7 (9.2)	9 (11.0)
腹部不快感	1 (16.7)	5 (6.6)	6 (7.3)
口唇炎	2 (33.3)	3 (3.9)	5 (6.1)
便秘	1 (16.7)	4 (5.3)	5 (6.1)
腹部膨満	0	4 (5.3)	4 (4.9)
肛門直腸不快感	0	4 (5.3)	4 (4.9)
腹痛	0	2 (2.6)	2 (2.4)
消化不良	0	2 (2.6)	2 (2.4)
上腹部痛	0	2 (2.6)	2 (2.4)
歯肉炎	0	2 (2.6)	2 (2.4)
歯痛	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
下腹部痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
アフタ性口内炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
嚥下障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
心窩部不快感	0	1 (1.3)	1 (1.2)
変色便	1 (16.7)	0	1 (1.2)
胃炎	1 (16.7)	0	1 (1.2)
消化管穿孔	0	1 (1.3)	1 (1.2)
歯肉痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
舌炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
腸管穿孔	0	1 (1.3)	1 (1.2)
歯周炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
腹膜炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
小腸出血	0	1 (1.3)	1 (1.2)
臨床検査	6 (100)	58 (76.3)	64 (78.0)
ALT (GPT) 増加	5 (83.3)	22 (28.9)	27 (32.9)
AST (GOT) 増加	5 (83.3)	18 (23.7)	23 (28.0)
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	20 (26.3)	21 (25.6)
血小板数減少	3 (50.0)	18 (23.7)	21 (25.6)
体重減少	4 (66.7)	17 (22.4)	21 (25.6)
血中トリグリセリド増加	3 (50.0)	15 (19.7)	18 (22.0)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	16 (21.1)	17 (20.7)
血中LDH増加	3 (50.0)	12 (15.8)	15 (18.3)
血中コレステロール増加	2 (33.3)	12 (15.8)	14 (17.1)
白血球数減少	0	12 (15.8)	12 (14.6)
血中A1-P増加	4 (66.7)	8 (10.5)	12 (14.6)
血中ブドウ糖増加	0	9 (11.8)	9 (11.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	5 (6.6)	8 (9.8)
グリコヘモグロビン増加	2 (33.3)	5 (6.6)	7 (8.5)
血中アルブミン減少	3 (50.0)	3 (3.9)	6 (7.3)

例数 (%)

**【本剤の国内承認用法・用量】**

通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

副作用	グループ A : 20mg/m <sup>2</sup> (n=6)	グループ B : 25mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
ヘマトクリット減少	0	5 (6.6)	5 (6.1)
好中球数減少	0	5 (6.6)	5 (6.1)
血中カルシウム減少	2 (33.3)	2 (2.6)	4 (4.9)
C-反応性蛋白増加	2 (33.3)	2 (2.6)	4 (4.9)
プロトロンビン時間延長	4 (66.7)	0	4 (4.9)
赤血球数減少	0	4 (5.3)	4 (4.9)
血中クロール増加	0	3 (3.9)	3 (3.7)
血中クレアチン増加	0	3 (3.9)	3 (3.7)
血中クレアチニン	0	3 (3.9)	3 (3.7)
血中リン減少	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
血中尿素増加	0	3 (3.9)	3 (3.7)
血小板数増加	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
総蛋白増加	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
血中 Al-P	0	2 (2.6)	2 (2.4)
血中 LDH 減少	0	2 (2.6)	2 (2.4)
血中カリウム増加	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
一酸化炭素拡散能減少	0	2 (2.6)	2 (2.4)
総蛋白減少	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
体重増加	0	2 (2.6)	2 (2.4)
血中クロール減少	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血中铁減少	1 (16.7)	0	1 (1.2)
血中 LDH	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血中カリウム減少	1 (16.7)	0	1 (1.2)
血圧上昇	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血中尿素	0	1 (1.3)	1 (1.2)
ヘモグロビン	0	1 (1.3)	1 (1.2)
リンパ球数減少	0	1 (1.3)	1 (1.2)
好中球数増加	1 (16.7)	0	1 (1.2)
肺機能検査異常	0	1 (1.3)	1 (1.2)
肺機能検査値低下	0	1 (1.3)	1 (1.2)
赤血球数増加	0	1 (1.3)	1 (1.2)
白血球数増加	1 (16.7)	0	1 (1.2)
代謝及び栄養障害	4 (66.7)	57 (75.0)	61 (74.4)
高コレステロール血症	2 (33.3)	33 (43.4)	35 (42.7)
高トリグリセリド血症	2 (33.3)	30 (39.5)	32 (39.0)
食欲不振	0	30 (39.5)	30 (36.6)
高血糖	2 (33.3)	24 (31.6)	26 (31.7)
低リン酸血症	2 (33.3)	21 (27.6)	23 (28.0)
低カルシウム血症	1 (16.7)	7 (9.2)	8 (9.8)
低カリウム血症	1 (16.7)	7 (9.2)	8 (9.8)
高マグネシウム血症	0	6 (7.9)	6 (7.3)
高脂血症	0	4 (5.3)	4 (4.9)
糖尿病	2 (33.3)	1 (1.3)	3 (3.7)
高カルシウム血症	0	3 (3.9)	3 (3.7)
低ナトリウム血症	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
高カリウム血症	0	2 (2.6)	2 (2.4)
低アルブミン血症	0	2 (2.6)	2 (2.4)
脂質異常症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
高ナトリウム血症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
高リン酸塩血症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
高 Al-P 血症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
高尿酸血症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
過小食	0	1 (1.3)	1 (1.2)

例数 (%)

**【本剤の国内承認用法・用量】**

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

副作用	グループ A : 20mg/m <sup>2</sup> (n=6)	グループ B : 25mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
皮膚及び皮下組織障害	6 (100)	51 (67.1)	57 (69.5)
発疹	6 (100)	42 (55.3)	48 (58.5)
爪の障害	4 (66.7)	20 (26.3)	24 (29.3)
そう痒症	1 (16.7)	22 (28.9)	23 (28.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	6 (7.9)	6 (7.3)
ざ瘡	2 (33.3)	3 (3.9)	5 (6.1)
皮膚剥脱	0	5 (6.6)	5 (6.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (5.3)	4 (4.9)
剥脱性発疹	0	4 (5.3)	4 (4.9)
皮膚反応	3 (50.0)	1 (1.3)	4 (4.9)
皮膚乾燥	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
眼窩周囲浮腫	0	3 (3.9)	3 (3.7)
皮膚色素過剰	2 (33.3)	1 (1.3)	3 (3.7)
皮膚炎	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
多汗症	0	2 (2.6)	2 (2.4)
色素沈着障害	0	2 (2.6)	2 (2.4)
脱毛症	1 (16.7)	0	1 (1.2)
紅斑	0	1 (1.3)	1 (1.2)
多形紅斑	0	1 (1.3)	1 (1.2)
手掌紅斑	0	1 (1.3)	1 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
そう痒性皮疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
脂漏性皮膚炎	1 (16.7)	0	1 (1.2)
蕁麻疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
全身障害及び投与局所様態	5 (83.3)	51 (67.1)	56 (68.3)
疲労	3 (50.0)	21 (27.6)	24 (29.3)
発熱	2 (33.3)	19 (25.0)	21 (25.6)
顔面浮腫	1 (16.7)	8 (10.5)	9 (11.0)
無力症	0	8 (10.5)	8 (9.8)
悪寒	1 (16.7)	6 (7.9)	7 (8.5)
末梢性浮腫	1 (16.7)	5 (6.6)	6 (7.3)
胸部不快感	0	4 (5.3)	4 (4.9)
粘膜の炎症	0	4 (5.3)	4 (4.9)
浮腫	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
非心臓性胸痛	0	2 (2.6)	2 (2.4)
腋窩痛	1 (16.7)	0	1 (1.2)
胸痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
全身健康状態低下	0	1 (1.3)	1 (1.2)
全身性浮腫	0	1 (1.3)	1 (1.2)
低体温	0	1 (1.3)	1 (1.2)
注射部位反応	0	1 (1.3)	1 (1.2)
注射部位熱感	1 (16.7)	0	1 (1.2)
限局性浮腫	0	1 (1.3)	1 (1.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6 (100)	38 (50.0)	44 (53.7)
鼻出血	3 (50.0)	15 (19.7)	18 (22.0)
咳嗽	2 (33.3)	13 (17.1)	15 (18.3)
間質性肺疾患	3 (50.0)	11 (14.5)	14 (17.1)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	8 (10.5)	9 (11.0)
呼吸困難	0	6 (7.9)	6 (7.3)
胸水	0	5 (6.6)	5 (6.1)
労作性呼吸困難	1 (16.7)	3 (3.9)	4 (4.9)
湿性咳嗽	0	4 (5.3)	4 (4.9)
鼻部障害	0	3 (3.9)	3 (3.7)
肺高血圧症	3 (50.0)	0	3 (3.7)
鼻漏	3 (50.0)	0	3 (3.7)

例数 (%)

**【本剤の国内承認用法・用量】**

通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

副作用	グループ A : 20mg/m <sup>2</sup> (n=6)	グループ B : 25mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
無気肺	0	2 (2.6)	2 (2.4)
咯血	0	2 (2.6)	2 (2.4)
しゃっくり	0	1 (1.3)	1 (1.2)
低酸素症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
感染症及び寄生虫症	4 (66.7)	38 (50.0)	42 (51.2)
上気道感染	0	15 (19.7)	15 (18.3)
肺炎	1 (16.7)	7 (9.2)	8 (9.8)
インフルエンザ	0	5 (6.6)	5 (6.1)
爪囲炎	0	5 (6.6)	5 (6.1)
鼻咽頭炎	0	3 (3.9)	3 (3.7)
麦粒腫	0	2 (2.6)	2 (2.4)
毛包炎	0	2 (2.6)	2 (2.4)
肺感染	0	2 (2.6)	2 (2.4)
爪感染	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
尿路感染	0	2 (2.6)	2 (2.4)
アデノウイルス結膜炎	1 (16.7)	0	1 (1.2)
蜂巣炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
膀胱炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
単純ヘルペス	0	1 (1.3)	1 (1.2)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.3)	1 (1.2)
帯状疱疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
限局性感染	0	1 (1.3)	1 (1.2)
咽頭炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
膿疱性皮疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
副鼻腔炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
膿性痰	1 (16.7)	0	1 (1.2)
歯感染	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血液及びリンパ系障害	4 (66.7)	29 (38.2)	33 (40.2)
貧血	4 (66.7)	20 (26.3)	24 (29.3)
白血球減少症	2 (33.3)	5 (6.6)	7 (8.5)
血小板減少症	1 (16.7)	6 (7.9)	7 (8.5)
リンパ球減少症	1 (16.7)	4 (5.3)	5 (6.1)
好中球減少症	2 (33.3)	3 (3.9)	5 (6.1)
好酸球増加症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
顆粒球減少症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.3)	1 (1.2)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (33.3)	19 (25.0)	21 (25.6)
筋肉痛	0	8 (10.5)	8 (9.8)
関節痛	0	7 (9.2)	7 (8.5)
背部痛	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
関節炎	0	2 (2.6)	2 (2.4)
側腹部痛	0	2 (2.6)	2 (2.4)
関節腫脹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
筋痙縮	0	1 (1.3)	1 (1.2)
筋骨格不快感	1 (16.7)	0	1 (1.2)
筋骨格痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
筋骨格硬直	1 (16.7)	0	1 (1.2)
神経系障害	5 (83.3)	15 (19.7)	20 (24.4)
味覚異常	3 (50.0)	6 (7.9)	9 (11.0)
浮動性めまい	0	5 (6.6)	5 (6.1)
頭痛	1 (16.7)	4 (5.3)	5 (6.1)
末梢性ニューロパチー	3 (50.0)	0	3 (3.7)
脳出血	0	1 (1.3)	1 (1.2)
嗅覚錯誤	1 (16.7)	0	1 (1.2)
傾眠	0	1 (1.3)	1 (1.2)

例数 (%)

**【本剤の国内承認用法・用量】**

通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

副作用	グループ A : 20mg/m <sup>2</sup> (n=6)	グループ B : 25mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
血管障害	2 (33.3)	11 (14.5)	13 (15.9)
高血圧	0	8 (10.5)	8 (9.8)
静脈炎	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
ほてり	2 (33.3)	0	2 (2.4)
潮紅	0	1 (1.3)	1 (1.2)
眼障害	1 (16.7)	6 (7.9)	7 (8.5)
眼乾燥	0	2 (2.6)	2 (2.4)
白内障	0	1 (1.3)	1 (1.2)
結膜充血	1 (16.7)	0	1 (1.2)
眼瞼浮腫	0	1 (1.3)	1 (1.2)
流涙増加	0	1 (1.3)	1 (1.2)
霧視	0	1 (1.3)	1 (1.2)
視力障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
心臓障害	2 (33.3)	2 (2.6)	4 (4.9)
頻脈	2 (33.3)	1 (1.3)	3 (3.7)
動悸	0	2 (2.6)	2 (2.4)
精神障害	0	4 (5.3)	4 (4.9)
不眠症	0	3 (3.9)	3 (3.7)
息こらえ	0	1 (1.3)	1 (1.2)
腎及び尿路障害	1 (16.7)	3 (3.9)	4 (4.9)
夜間頻尿	0	1 (1.3)	1 (1.2)
多尿	0	1 (1.3)	1 (1.2)
蛋白尿	1 (16.7)	0	1 (1.2)
尿閉	0	1 (1.3)	1 (1.2)
尿路痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
耳及び迷路障害	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
耳痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
耳漏	1 (16.7)	0	1 (1.2)
生殖系及び乳房障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
精巣腫脹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
肝胆道系障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
肝障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	0	1 (1.3)	1 (1.2)
腫瘍疼痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)

例数 (%)

注 1) 同じ器官別分類において 1 例に複数の副作用が発現することがあるため、個々の副作用の合計と器官ごとの合計とは必ずしも一致しない。

注 2) 安全性評価対象例には、国内において承認された用量以外 (20mg/m<sup>2</sup>) を投与された症例も含む。

**【本剤の国内承認用法・用量】**

通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 海外第Ⅲ相臨床試験における副作用

評価対象例数	208
発現例数 (%)	195 (93.8)

副作用	発現例数 (%)	副作用	発現例数 (%)
全身系	129 (62.0)	口腔内痛	4 (1.9)
無力症	83 (39.9)	舌浮腫	4 (1.9)
疼痛	21 (10.1)	嚥下障害	2 (1.0)
発熱	16 (7.7)	歯肉炎	2 (1.0)
腹痛	14 (6.7)	舌炎	2 (1.0)
アレルギー反応	12 (5.8)	肝機能検査異常	2 (1.0)
顔面浮腫	12 (5.8)	口腔モニリア症	2 (1.0)
悪寒	10 (4.8)	腹部膨満	1 (0.5)
頭痛	10 (4.8)	十二指腸炎	1 (0.5)
感染	8 (3.8)	鼓腸	1 (0.5)
事故による外傷	5 (2.4)	胃炎	1 (0.5)
背部痛	5 (2.4)	胃腸出血	1 (0.5)
胸痛	4 (1.9)	イレウス	1 (0.5)
インフルエンザ症候群	3 (1.4)	肝損傷	1 (0.5)
膿瘍	2 (1.0)	嘔吐を伴う悪心	1 (0.5)
蜂巣炎	2 (1.0)	口周囲紅斑	1 (0.5)
全身健康状態低下	2 (1.0)	歯周炎	1 (0.5)
臨床検査異常	2 (1.0)	直腸障害	1 (0.5)
倦怠感	2 (1.0)	唾液腺炎	1 (0.5)
医薬品副作用	2 (1.0)	舌障害	1 (0.5)
腹水	1 (0.5)	内分泌系	6 (2.9)
全身性浮腫	1 (0.5)	糖尿病	5 (2.4)
投薬過誤	1 (0.5)	甲状腺機能亢進症	1 (0.5)
心・血管系	27 (13.0)	血液・リンパ系	90 (43.3)
高血圧	4 (1.9)	貧血	68 (32.7)
血管拡張	4 (1.9)	血小板減少症	26 (12.5)
動悸	3 (1.4)	好中球減少症	13 (6.3)
頻脈	3 (1.4)	白血球減少症	10 (4.8)
低血圧	2 (1.0)	リンパ球減少症	8 (3.8)
心房細動	1 (0.5)	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (1.9)
心拡大	1 (0.5)	好酸球増加症	4 (1.9)
心血管障害	1 (0.5)	顆粒球増加症	3 (1.4)
チアノーゼ	1 (0.5)	斑状出血	1 (0.5)
深部静脈血栓症	1 (0.5)	白血球増加症	1 (0.5)
出血	1 (0.5)	リンパ節症	1 (0.5)
頭蓋内出血	1 (0.5)	リンパ球増加症	1 (0.5)
心筋虚血	1 (0.5)	代謝・栄養系	123 (59.1)
末梢血管障害	1 (0.5)	高脂血症	51 (24.5)
体位性低血圧	1 (0.5)	高コレステロール血症	43 (20.7)
ST上昇	1 (0.5)	高血糖	37 (17.8)
上室性期外収縮	1 (0.5)	体重減少	26 (12.5)
洞性頻脈	1 (0.5)	クレアチニン増加	23 (11.1)
血栓性静脈炎	1 (0.5)	末梢性浮腫	21 (10.1)
血栓症	1 (0.5)	アルカリホスファターゼ増加	15 (7.2)
消化器系	139 (66.8)	AST増加	14 (6.7)
悪心	54 (26.0)	低リン酸血症	13 (6.3)
食欲不振	47 (22.6)	浮腫	12 (5.8)
口内炎	41 (19.7)	ALT増加	10 (4.8)
粘膜炎	38 (18.3)	低カルシウム血症	9 (4.3)
下痢	35 (16.8)	低カリウム血症	9 (4.3)
嘔吐	26 (12.5)	乳酸脱水素酵素増加	8 (3.8)
便秘	14 (6.7)	脱水	6 (2.9)
口内乾燥	10 (4.8)	高カリウム血症	6 (2.9)
アフタ性口内炎	8 (3.8)	低マグネシウム血症	5 (2.4)
γグルタミルトランスペプチダーゼ増加	7 (3.4)	高カルシウム血症	4 (1.9)
口腔内潰瘍形成	5 (2.4)	低蛋白血症	3 (1.4)
口唇炎	4 (1.9)	ビリルビン血症	2 (1.0)
消化不良	4 (1.9)	BUN増加	2 (1.0)

副作用	発現例数 (%)	副作用	発現例数 (%)
治癒異常	2 (1.0)	皮膚・皮膚付属器	126 (60.6)
高リン酸塩血症	2 (1.0)	発疹	70 (33.7)
低ナトリウム血症	2 (1.0)	そう痒症	33 (15.9)
高クロール血症	1 (0.5)	爪の障害	25 (12.0)
高マグネシウム血症	1 (0.5)	ざ瘡	21 (10.1)
高尿酸血症	1 (0.5)	皮膚乾燥	20 (9.6)
筋・骨格系	18 (8.7)	剥脱性皮膚炎	14 (6.7)
関節痛	7 (3.4)	そう痒性皮膚疹	10 (4.8)
筋肉痛	5 (2.4)	紅斑	8 (3.8)
骨痛	2 (1.0)	斑状丘疹状皮膚疹	6 (2.9)
筋痙縮	2 (1.0)	皮膚障害	6 (2.9)
関節炎	1 (0.5)	脱毛症	5 (2.4)
関節症	1 (0.5)	毛包炎	4 (1.9)
関節障害	1 (0.5)	単純ヘルペス	3 (1.4)
下肢痙攣	1 (0.5)	寝汗	3 (1.4)
筋炎	1 (0.5)	膿疱性皮膚疹	3 (1.4)
骨粗鬆症	1 (0.5)	蕁麻疹	3 (1.4)
神経系	46 (22.1)	湿疹	2 (1.0)
浮動性めまい	11 (5.3)	せつ腫症	2 (1.0)
不眠症	8 (3.8)	皮膚変色	2 (1.0)
傾眠	6 (2.9)	皮膚潰瘍	2 (1.0)
錯感覚	5 (2.4)	発汗	2 (1.0)
不安	4 (1.9)	血管浮腫	1 (0.5)
ニューロパチー	4 (1.9)	帯状疱疹	1 (0.5)
錯乱	3 (1.4)	皮下結節	1 (0.5)
うつ病	2 (1.0)	特殊感覚器系	52 (25.0)
情動不安定	2 (1.0)	味覚倒錯	30 (14.4)
神経過敏	2 (1.0)	味覚消失	11 (5.3)
振戦	2 (1.0)	結膜炎	5 (2.4)
異常歩行	1 (0.5)	流涙障害	4 (1.9)
口周囲異常感覚	1 (0.5)	眼そう痒症	3 (1.4)
筋緊張亢進	1 (0.5)	眼瞼炎	2 (1.0)
反射減退	1 (0.5)	難聴	2 (1.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	眼乾燥	2 (1.0)
睡眠障害	1 (0.5)	眼の障害	2 (1.0)
自殺念慮	1 (0.5)	視覚異常	1 (0.5)
思考異常	1 (0.5)	眼痛	1 (0.5)
攣縮	1 (0.5)	泌尿生殖器系	19 (9.1)
回車性めまい	1 (0.5)	急性腎不全	3 (1.4)
呼吸器系	60 (28.8)	尿路感染	3 (1.4)
呼吸困難	17 (8.2)	膀胱炎	2 (1.0)
咳嗽増加	14 (6.7)	排尿困難	2 (1.0)
咽喉炎	13 (6.3)	女性化乳房	2 (1.0)
鼻出血	12 (5.8)	腎臓痛	2 (1.0)
鼻炎	9 (4.3)	アルブミン尿	1 (0.5)
肺炎	4 (1.9)	糸球体炎	1 (0.5)
肺臓炎	4 (1.9)	乏尿	1 (0.5)
音声変調	3 (1.4)	尿毒症	1 (0.5)
喘息	2 (1.0)	尿閉	1 (0.5)
気管支炎	2 (1.0)	排尿障害	1 (0.5)
上気道感染	2 (1.0)	尿異常	1 (0.5)
喉頭炎	1 (0.5)	種々の要因が関連する有害事象	3 (1.4)
肺障害	1 (0.5)	手技に対する局所反応	2 (1.0)
肺浸潤 NOS	1 (0.5)	薬物以外に対するアレルギー反応	1 (0.5)
胸水	1 (0.5)		
呼吸器系理学所見	1 (0.5)		
副鼻腔うっ血	1 (0.5)		
咽喉刺激感	1 (0.5)		

注) 同じ器官別分類において1例に複数の副作用が発現することがあるため、個々の副作用の合計と器官ごとの合計とは必ずしも一致しない。

3) 特定使用成績調査における副作用

	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
調査症例数	14	1001	1015
副作用等の発現症例数	14	778	792
副作用等の発現件数	252	2173	2425
副作用等の発現症例率 (%)	100.00	77.72	78.03
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)		
感染症および寄生虫症	8 ( 57.14)	136 ( 13.59)	144 ( 14.19)
B型肝炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
ウイルス性肺炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
サイトメガロウイルス性腸炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
シャント感染	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
ニューモシスチス・イロペチイ感染	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	-	6 ( 0.60)	6 ( 0.59)
ノロウイルス性胃腸炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
ブドウ球菌性肺炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
異型肺炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
咽頭炎	-	7 ( 0.70)	7 ( 0.69)
外耳炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
感染	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
感染性大腸炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
感染性皮膚潰瘍	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
眼窩周囲感染	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
気管支炎	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
気道感染	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*偽膜性大腸炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
菌血症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
結膜炎	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*限局性感染	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
口角口唇炎	-	8 ( 0.80)	8 ( 0.79)
喉頭炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*細菌性肺炎	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
細菌性肺炎	-	16 ( 1.60)	16 ( 1.58)
菌感染	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*菌周炎	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
菌周炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
菌肉炎	1 ( 7.14)	2 ( 0.20)	3 ( 0.30)
真菌感染	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
創傷感染	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
足部白癬	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
带状疱疹	-	14 ( 1.40)	14 ( 1.38)
中耳炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
爪の皮膚糸状菌症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*爪囲炎	2 ( 14.29)	-	2 ( 0.20)
爪囲炎	-	6 ( 0.60)	6 ( 0.59)
*爪感染	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
爪感染	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
尿路感染	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
膿痂疹	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
膿疱性ざ瘡	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*膿疱性皮疹	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*敗血症	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
敗血症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*敗血症性ショック	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*肺炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
肺炎	1 ( 7.14)	33 ( 3.30)	34 ( 3.35)
肺感染	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
*麦粒腫	2 ( 14.29)	-	2 ( 0.20)
皮下組織膿瘍	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
皮膚カンジダ	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*鼻咽頭炎	3 ( 21.43)	-	3 ( 0.30)
鼻咽頭炎	-	7 ( 0.70)	7 ( 0.69)



副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)		
	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
*副鼻腔炎	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
蜂巣炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
毛包炎	2 ( 14.29)	3 ( 0.30)	5 ( 0.49)
扁桃周囲炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*癬風	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
肛門直腸感染	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
肛門膿瘍	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
膀胱炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
血液およびリンパ系障害	10 ( 71.43)	93 ( 9.29)	103 ( 10.15)
リンパ球減少症	2 ( 14.29)	-	2 ( 0.20)
血小板減少症	4 ( 28.57)	19 ( 1.90)	23 ( 2.27)
*好酸球増加症	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
好中球減少症	-	8 ( 0.80)	8 ( 0.79)
骨髄機能不全	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
腎性貧血	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*鉄欠乏性貧血	1 ( 7.14)	1 ( 0.10)	2 ( 0.20)
*播種性血管内凝固	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
白血球減少症	1 ( 7.14)	2 ( 0.20)	3 ( 0.30)
発熱性好中球減少症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
貧血	5 ( 35.71)	63 ( 6.29)	68 ( 6.70)
免疫系障害	-	8 ( 0.80)	8 ( 0.79)
アナフィラキシーショック	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
アナフィラキシー反応	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
過敏症	-	5 ( 0.50)	5 ( 0.49)
免疫抑制	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
内分泌障害	-	7 ( 0.70)	7 ( 0.69)
*甲状腺機能低下症	-	7 ( 0.70)	7 ( 0.69)
代謝および栄養障害	10 ( 71.43)	260 ( 25.97)	270 ( 26.60)
*高カリウム血症	2 ( 14.29)	13 ( 1.30)	15 ( 1.48)
高コレステロール血症	6 ( 42.86)	55 ( 5.49)	61 ( 6.01)
高トリグリセリド血症	6 ( 42.86)	32 ( 3.20)	38 ( 3.74)
高血糖	5 ( 35.71)	98 ( 9.79)	103 ( 10.15)
高脂血症	3 ( 21.43)	61 ( 6.09)	64 ( 6.31)
*高尿酸血症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
脂質異常症	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
脂質代謝障害	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
*食欲減退	-	5 ( 0.50)	5 ( 0.49)
食欲減退	2 ( 14.29)	30 ( 3.00)	32 ( 3.15)
耐糖能障害	-	6 ( 0.60)	6 ( 0.59)
代謝障害	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*脱水	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*痛風	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*低アルブミン血症	2 ( 14.29)	3 ( 0.30)	5 ( 0.49)
低カリウム血症	2 ( 14.29)	14 ( 1.40)	16 ( 1.58)
*低カルシウム血症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*低ナトリウム血症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
低リン酸血症	5 ( 35.71)	35 ( 3.50)	40 ( 3.94)
糖尿病	1 ( 7.14)	20 ( 2.00)	21 ( 2.07)
精神障害	1 ( 7.14)	6 ( 0.60)	7 ( 0.69)
不安	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
不眠症	1 ( 7.14)	3 ( 0.30)	4 ( 0.39)
*落ち着きのなさ	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*譫妄	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
神経系障害	4 ( 28.57)	37 ( 3.70)	41 ( 4.04)
意識変容状態	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*感覚鈍麻	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*傾眠	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
*神経痛	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
頭痛	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
*認知症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*認知障害	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*脳梗塞	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
脳出血	1 ( 7.14)	1 ( 0.10)	2 ( 0.20)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)		
	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
*脳浮腫	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*浮動性めまい	1 ( 7.14)	1 ( 0.10)	2 ( 0.20)
*末梢性ニューロパチー	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*味覚異常	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
味覚異常	2 ( 14.29)	20 ( 2.00)	22 ( 2.17)
痙攣発作	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
眼障害	1 ( 7.14)	5 ( 0.50)	6 ( 0.59)
*眼瞼炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*眼瞼浮腫	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
眼瞼浮腫	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*結膜出血	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
視力障害	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
耳および迷路障害	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*メニエール病	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*聴覚障害	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
心臓障害	2 ( 14.29)	12 ( 1.20)	14 ( 1.38)
*完全房室ブロック	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*急性心筋梗塞	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*急性心不全	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
心嚢液貯留	-	5 ( 0.50)	5 ( 0.49)
*心肺停止	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*心不全	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*心房細動	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*動悸	2 ( 14.29)	1 ( 0.10)	3 ( 0.30)
*頻脈	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
血管障害	5 ( 35.71)	19 ( 1.90)	24 ( 2.36)
ほてり	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
高血圧	4 ( 28.57)	13 ( 1.30)	17 ( 1.67)
*静脈炎	1 ( 7.14)	2 ( 0.20)	3 ( 0.30)
潮紅	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 ( 85.71)	233 ( 23.28)	245 ( 24.14)
*しゃっくり	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*咽頭出血	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
咳嗽	3 ( 21.43)	9 ( 0.90)	12 ( 1.18)
間質性肺疾患	5 ( 35.71)	173 ( 17.28)	178 ( 17.54)
*気胸	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
胸水	3 ( 21.43)	17 ( 1.70)	20 ( 1.97)
*胸膜炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*呼吸困難	-	11 ( 1.10)	11 ( 1.08)
呼吸困難	1 ( 7.14)	22 ( 2.20)	23 ( 2.27)
*呼吸不全	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
呼吸不全	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
口腔咽頭痛	1 ( 7.14)	2 ( 0.20)	3 ( 0.30)
*湿性咳嗽	1 ( 7.14)	1 ( 0.10)	2 ( 0.20)
上気道の炎症	1 ( 7.14)	4 ( 0.40)	5 ( 0.49)
*低酸素症	1 ( 7.14)	1 ( 0.10)	2 ( 0.20)
*肺気腫	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*肺塞栓症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*肺浸潤	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*肺水腫	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
肺臓炎	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*鼻の炎症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
鼻出血	9 ( 64.29)	15 ( 1.50)	24 ( 2.36)
*鼻閉	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*鼻漏	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
*無気肺	2 ( 14.29)	-	2 ( 0.20)
*喀血	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
胃腸障害	12 ( 85.71)	339 ( 33.87)	351 ( 34.58)
*イレウス	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*悪心	-	5 ( 0.50)	5 ( 0.49)
悪心	4 ( 28.57)	16 ( 1.60)	20 ( 1.97)
*胃炎	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*胃腸出血	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)		
	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
*下痢	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
下痢	3 ( 21.43)	40 ( 4.00)	43 ( 4.24)
*血便排泄	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
口腔障害	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
口腔内痛	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
口腔内潰瘍形成	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*口唇炎	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
口唇炎	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
口唇痛	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
口内炎	11 ( 78.57)	267 ( 26.67)	278 ( 27.39)
*口内乾燥	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*菌痛	1 ( 7.14)	1 ( 0.10)	2 ( 0.20)
*痔核	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*痔出血	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*小腸出血	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
上腹部痛	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*食道炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*食道潰瘍	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
舌炎	1 ( 7.14)	2 ( 0.20)	3 ( 0.30)
大腸穿孔	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*腸炎	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
腸炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
直腸炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*潰瘍性大腸炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*腹水	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*腹部不快感	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
腹部膨満	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*便秘	1 ( 7.14)	11 ( 1.10)	12 ( 1.18)
*慢性胃炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*嘔吐	-	5 ( 0.50)	5 ( 0.49)
嘔吐	2 ( 14.29)	6 ( 0.60)	8 ( 0.79)
*嚥下障害	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
嚥下痛	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
肛門の炎症	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*肛門周囲痛	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*齲歯	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
肝胆道系障害	1 ( 7.14)	23 ( 2.30)	24 ( 2.36)
*肝機能異常	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
肝機能異常	1 ( 7.14)	15 ( 1.50)	16 ( 1.58)
*肝障害	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
肝障害	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*高ビリルビン血症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*胆道障害	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*胆嚢炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
皮膚および皮下組織障害	14 (100.00)	212 ( 21.18)	226 ( 22.27)
ざ瘡	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
*ざ瘡様皮膚炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
ざ瘡様皮膚炎	-	8 ( 0.80)	8 ( 0.79)
そう痒症	4 ( 28.57)	36 ( 3.60)	40 ( 3.94)
そう痒性皮疹	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
*アレルギー性皮膚炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
アレルギー性皮膚炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
スティーブンス・ジョンソン症候群	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
過敏性血管炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
汗疹	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
紅斑	-	8 ( 0.80)	8 ( 0.79)
湿疹	-	15 ( 1.50)	15 ( 1.48)
*手掌・足底発赤知覚不全症候群	-	16 ( 1.60)	16 ( 1.58)
*掌蹠角皮症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*色素沈着障害	-	6 ( 0.60)	6 ( 0.59)
水疱性皮膚炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*接触性皮膚炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
全身性そう痒症	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)		
	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
*多形紅斑	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
多形紅斑	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*脱毛症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
爪の障害	9 ( 64.29)	11 ( 1.10)	20 ( 1.97)
爪甲脱落症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
爪甲離床症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
爪破損	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
剥脱性皮膚炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*発疹	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
発疹	12 ( 85.71)	73 ( 7.29)	85 ( 8.37)
斑状丘疹状皮疹	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*皮脂欠乏症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
皮脂欠乏性湿疹	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
皮膚炎	-	5 ( 0.50)	5 ( 0.49)
皮膚乾燥	-	10 ( 1.00)	10 ( 0.99)
皮膚障害	-	13 ( 1.30)	13 ( 1.28)
*皮膚潰瘍	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*皮膚剥脱	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
皮膚剥脱	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
皮膚疼痛	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
薬疹	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
*嵌入爪	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
痒疹	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
蕁麻疹	-	6 ( 0.60)	6 ( 0.59)
*褥瘡性潰瘍	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
筋骨格系および結合組織障害	4 ( 28.57)	3 ( 0.30)	7 ( 0.69)
*関節腫脹	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
関節痛	3 ( 21.43)	1 ( 0.10)	4 ( 0.39)
筋肉痛	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
背部痛	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
腎および尿路障害	1 ( 7.14)	44 ( 4.40)	45 ( 4.43)
急性腎不全	-	13 ( 1.30)	13 ( 1.28)
*血尿	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
腎機能障害	-	21 ( 2.10)	21 ( 2.07)
腎障害	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
腎不全	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
*蛋白尿	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*尿閉	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
*頻尿	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
慢性腎臓病	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
生殖系および乳房障害	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
前立腺炎	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 ( 50.00)	124 ( 12.39)	131 ( 12.91)
悪寒	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
顔面浮腫	-	7 ( 0.70)	7 ( 0.69)
胸痛	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*倦怠感	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
倦怠感	1 ( 7.14)	36 ( 3.60)	37 ( 3.65)
*口渇	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*死亡	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
治癒不良	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*疾患進行	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
全身性浮腫	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
注射部位紅斑	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*注射部位反応	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
*低体温	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
*突然死	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
粘膜の炎症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
発熱	2 ( 14.29)	44 ( 4.40)	46 ( 4.53)
*疲労	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
疲労	-	15 ( 1.50)	15 ( 1.48)
*浮腫	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
浮腫	1 ( 7.14)	11 ( 1.10)	12 ( 1.18)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)		
	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
末梢性浮腫	3 ( 21.43)	4 ( 0.40)	7 ( 0.69)
*無力症	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
無力症	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
臨床検査	13 ( 92.86)	193 ( 19.28)	206 ( 20.30)
*C-反応性蛋白増加	2 ( 14.29)	11 ( 1.10)	13 ( 1.28)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST (GOT)] 異常	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST (GOT)] 増加	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST (GOT)] 増加	7 ( 50.00)	7 ( 0.70)	14 ( 1.38)
*アミラーゼ増加	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT (GPT)] 増加	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT (GPT)] 増加	6 ( 42.86)	6 ( 0.60)	12 ( 1.18)
*グリコヘモグロビン増加	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
グリコヘモグロビン増加	-	3 ( 0.30)	3 ( 0.30)
ヘモグロビン減少	7 ( 50.00)	2 ( 0.20)	9 ( 0.89)
*リパーゼ増加	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
リンパ球数減少	1 ( 7.14)	2 ( 0.20)	3 ( 0.30)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 ( 21.43)	3 ( 0.30)	6 ( 0.59)
*活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
肝機能検査異常	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
胸部X線異常	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*胸部コンピュータ断層撮影異常	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*血圧上昇	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
血圧上昇	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
血小板数減少	6 ( 42.86)	111 ( 11.09)	117 ( 11.53)
*血小板数増加	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 ( 35.71)	5 ( 0.50)	10 ( 0.99)
*血中アルブミン減少	2 ( 14.29)	-	2 ( 0.20)
*血中カリウム増加	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
*血中カルシウム減少	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
*血中クレアチニン	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
血中クレアチニン異常	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
血中クレアチニン増加	3 ( 21.43)	23 ( 2.30)	26 ( 2.56)
血中コレステロール増加	4 ( 28.57)	8 ( 0.80)	12 ( 1.18)
血中トリグリセリド増加	6 ( 42.86)	7 ( 0.70)	13 ( 1.28)
血中ブドウ糖増加	4 ( 28.57)	7 ( 0.70)	11 ( 1.08)
血中リン減少	2 ( 14.29)	4 ( 0.40)	6 ( 0.59)
*血中乳酸脱水素酵素増加	5 ( 35.71)	2 ( 0.20)	7 ( 0.69)
血中尿素増加	-	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)
*好酸球数増加	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
好中球数減少	1 ( 7.14)	13 ( 1.30)	14 ( 1.38)
*細胞マーカー増加	-	8 ( 0.80)	8 ( 0.79)
脂質異常	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*総蛋白減少	1 ( 7.14)	-	1 ( 0.10)
*体重減少	5 ( 35.71)	-	5 ( 0.49)
*体重増加	1 ( 7.14)	1 ( 0.10)	2 ( 0.20)
*尿蛋白	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
白血球数減少	2 ( 14.29)	41 ( 4.10)	43 ( 4.24)
傷害、中毒および処置合併症	-	4 ( 0.40)	4 ( 0.39)
*上腕骨骨折	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
注入に伴う反応	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
爪損傷	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)
*膝液漏出	-	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)

\*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（2015年6月改訂の添付文書に基づく）MedDRA/J18.1のPTで集計した。

(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  
該当資料なし

### VIII-9. 高齢者への投与

海外の臨床試験において、高齢者では浮腫、下痢、肺炎等の副作用<sup>注)</sup>を発現する可能性が高いと報告されている。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

注) 本剤 25mg 投与群で発現率 10%以上の有害事象のうち、65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍以上かつインターフェロン- $\alpha$  投与群の 65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍未満の副作用。

#### <解説>

海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤 25mg を投与した 65 歳以上の患者では、65 歳未満の患者と比較して浮腫、下痢及び肺炎の発現が高いことが示された。また、一般に高齢者では生理機能が低下していることから注意喚起することとした。

高齢者に本剤を投与する際は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 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。[動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児死亡率の増加、胎児発育遅延が報告されている。また、動物実験（ウサギ）において、催奇形性作用（臍ヘルニア）が報告されている。]

#### <解説>

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないが、動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児死亡率の増加、胎児発育遅延が報告されており、また、動物実験（ウサギ）において、催奇形性作用（臍ヘルニア）が報告されている<sup>33)</sup>ことから注意喚起することとした。

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。

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

#### <解説>

授乳婦を対象とした臨床試験及び非臨床試験は実施されていないため、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。

授乳中の婦人には本剤を投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう指導すること。

### VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

#### <解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施されていないため、安全性は確立していない。

#### 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

該当資料なし

#### VIII-14. 適用上の注意

- (1) **調製時**：本剤の調製は、過剰な室光及び日光を避けること。調製前に、不溶性異物と変色がないことを目視により確認すること。また、本剤を投与する際には、DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate: フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含まない輸液バック・ボトル、輸液セットを使用すること。

##### <解説>

本剤は、無水エタノールや界面活性剤（ポリソルベート 80）が配合されているため、ポリ塩化ビニルと接触すると DEHP のような可塑剤が溶出される。本剤を投与する際には、DEHP を含まない輸液バック・ボトル、輸液セットを使用すること。

- (2) 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、下表に示すように過量充填されているので、必ず下記 (3) 調製法に従い注射液の調製を行うこと。

バイアル	実充填量
トリーセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして)	1. 2mL (30mg)
添付希釈用液	2. 2mL

##### <解説>

本剤及び添付希釈用液は、必要量を十分に抜き取ることができるようにするために、過量充填されている。本剤を調製する際は必ず次項 (3) に従い注射液の調製を行うこと。

- (3) **調製法**：本剤の調製は、無菌的に、二段階の希釈調製を行う。

- 1) 1 バイアルに添付希釈用液 1. 8mL を加え、バイアルをよく振り混和する。気泡がおさまるまで待ち、微粒子がないことを目視により確認すること。20～25℃では、24 時間安定である。なお、本剤を直接、日局生理食塩液で希釈しないこと。
- 2) 1) で希釈した液から 2. 5mL を抜き取り、日局生理食塩液 250mL に速やかに混和する。本剤を混和する際は激しく振とうしないこと。調製後 6 時間以内に投与を終了すること。

##### <解説>

本剤に添付希釈用液を加え、調製後の安定性について検討したところ、室温保存下で調製後 24 時間まで安定であった。

また、本剤を日局生理食塩液と混和後の投与用注射液の安定性について、ガラス瓶、ポリオレフィン又はポリオレフィンコーティングしたバック及び輸液セットを用いて検討したところ、室温、蛍光灯下で 6 時間まで安定であった。

(4) 調製後の本剤は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないこと。

<解説>

調製後の本剤への他の薬剤又は栄養剤の添加については評価されていないため避けること。また、テムシロリムスは酸及び塩基で分解するため、テムシロリムスと溶液の pH を変化させるような薬剤との併用は避けること。

VIII-15. その他の注意

本剤15mg/週<sup>注)</sup> 静脈内投与にスニチニブ25mg経口投与（1日～28日）を併用した第 I 相臨床試験において、忍容性が認められなかった。

注) 本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして25mg週1回投与である。

<解説>

本剤 15mg/週静脈内投与にスニチニブ 25mg 経口投与（1 日～28 日）を併用した第 I 相臨床試験において、用量制限毒性※（グレード 3 の紅斑丘疹性皮疹、入院を要する痛風及び蜂巣炎）が 3 例中 2 例で認められた。

※DLT (Dose Limiting Toxicity)

VIII-16. その他



## 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<sup>34)</sup>

評価対象となる組織	動物種/系統 (例数)	投与方法	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
中枢神経系	SD系雄ラット (n=8/群)	単回静脈内投与	0、0.2、1、5	<ul style="list-style-type: none"> <li>・テムシロリムス処置に関連した中枢神経症状は認められなかった。</li> <li>・観察期間中に死亡例及び一般状態の変化はみられなかった。</li> <li>・全てのラットで投与後1日目及び2日目に用量に伴い、わずかな体重の減少(1~3%)がみられた。</li> </ul>
呼吸器系	SD系雄ラット (n=6/群)	単回静脈内投与	0、0.2、1、5	<ul style="list-style-type: none"> <li>・テムシロリムス 1mg/kg 及び 5mg/kg 投与群の投与 2 時間後に呼吸数の減少が観察され、減少率は溶媒対照群に比べてそれぞれ 15%及び 17%、また投与前の値に比べるとそれぞれ 9%及び 11%であった。</li> <li>・呼吸数の平均値は、ラットにおける拘束下での基準範囲内であることから、この呼吸数の減少は生理的に意義のある変化ではないと考えられた。</li> <li>・観察期間中に死亡例及び一般状態の変化はみられなかった。</li> </ul>
心血管系	SD系雄ラット (n=5/群)	単回静脈内投与	0、0.1、0.75、5	いずれの用量においても、テムシロリムスによる心拍数及び血圧に対する影響は認められなかった。
	SD系雌雄ラット (n=4/性別/群)	単回経口投与	0、0.3、1、3	いずれの用量においても、テムシロリムスによる心拍数及び血圧に対する影響は認められなかった。
	雌雄カニクイザル (n=3/性別/群)	用量漸増静脈内投与	0、0.1、0.5、1.5	いずれの用量においても、テムシロリムスによる心拍数、血圧及び心電図等に対する影響は認められなかった。

(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<sup>35)</sup>

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス (n=3)	静脈内	0、50	>50
ラット (n=2~3)	静脈内	0、25、50、100	50
サル (n=1~7)	静脈内※	0~2.5	>2.5

※：サルの単回投与毒性は反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>36)</sup>

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	結果	無毒性量	
用量設定試験	ラット	静脈内	1日1回	2週	0、0.1、0.25、1、2.5	全ての投与群：体重減少、コレステロール高値、フィブリノーゲン高値	<0.1mg/kg/日
毒性試験			サイクル※	4サイクル	0、0.1、0.5、2.5	2.5mg/kg 投与群：重度の精細管変性、白内障	0.5mg/kg/回
6ヵ月間毒性試験及び3ヵ月間回復性試験			1週1回	6ヵ月+3ヵ月回復	0、0.1、0.5、2.5	0.5mg/kg 以上の投与群：体重減少、グルコース高値 2.5mg/kg 投与群：精細管変性	0.1mg/kg/週
用量設定試験	サル	静脈内	1日1回	2週	0、0.1、0.25、1、2.5	0.25mg/kg 投与群：雌1例で盲腸及び結腸の炎症	0.1mg/kg/日
毒性試験			サイクル※	4サイクル	0、0.1、0.5、2.5	全ての用量で毒性学的意義のある変化はみられなかった。	2.5mg/kg/回
9ヵ月間毒性試験及び3ヵ月間回復性試験			1週1回	9ヵ月+3ヵ月回復	0、0.1、0.5、2.5	0.1及び2.5mg/kg 投与群：死亡 全ての投与群：糞便異常、消瘦、リンパ球減少、盲腸及び結腸のびらん、嚢胞及び炎症細胞浸潤	<0.1mg/kg/週

※：1日1回、5日間投与した後、9日間の休薬を1サイクルとした。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>33)</sup>

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果	無毒性量 (mg/kg/日)
雄性受胎能 (用量設定)	ラット	経口 1日1回	交配前10週～ 交配終了日	0、0.1、0.7、5	0.7 mg/kg/日以上：体重減少及び 体重増加量の減少 0.7mg/kg/日：精子の濃度、運動能 の低下、ごく軽度かつ片側性の限 局性精細管変性	0.1
雌性受胎能 (用量設定)			交配前2週～ 妊娠6日	0、0.1、0.7、5	0.7mg/kg/日以上：交配前の体重増 加量の減少、着床前後胚胎児死亡 率の増加 5mg/kg/日：黄体数の減少に伴う生 存胎児数の減少	0.1
雄性受胎能			交配前10週～ 交配2週後	0、0.05、 0.1、0.5	0.5mg/kg/日：体重減少、精子の数 及び運動能の低下、軽度の生殖能 の低下並びに精巣に精細管変性、 精巣上体管腔内に細胞残屑などの 組織学的変化	0.1
雌性受胎能			交配前2週～ 妊娠6日	0、0.1、0.3、1	1mg/kg/日：体重増加量の減少、着 床率の減少、着床前後胚胎児死亡 率の増加、生存胎児数の減少、胎児 体重の減少	母動物及び 胎児：0.3 生殖能：1
胚・胎児発生 (用量設定)	ラット	静脈内 1日1回	妊娠6～17日	0、0.05、 0.1、0.5	0.5mg/kg/日：体重減少及び摂餌量 の減少 0.05mg/kg/日以上：胚胎児吸収及 び着床後胚胎児死亡率の増加	母動物：0.1 胎児：<0.05
胚・胎児発生		経口 1日1回		0、0.06、 0.2、0.6	0.6mg/kg/日：胚胎児吸収及び着床 後胚胎児死亡率の増加	母動物：0.6 胎児：0.2
胚・胎児発生 (用量設定)	ウサギ	経口 1日1回	妊娠6～18日	0、0.06、 0.2、0.6	0.45mg/kg/日：体重増加量の減少、 着床後胚胎児死亡率の増加及び生 存胎児数の減少	母動物：0.45 胎児：0.15
胚・胎児発生				0、0.06、0.2、 0.6、0.9	0.6mg/kg/日：胚胎児吸収及び着床 後胚胎児死亡率の増加 0.6mg/kg/日以上：体重増加量の減 少、摂餌量の減少、胚胎児吸収の 増加、着床後胚胎児死亡率の増加、 前頭骨の骨化不全及び椎体分離の 発生頻度の増加 0.06及び0.9mg/kg/日：胎児膈ヘル ニア(0.2及び0.6mg/kg/日では 未発生)	母動物及び 胎児：0.2

(4) その他の特殊毒性<sup>37)</sup>

1) 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（マウス小核試験）において遺伝毒性を示さなかった。

2) 局所刺激性試験

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与毒性試験において、投与部位の局所刺激性を評価したところ、剖検及び病理組織学的検査で静脈及び周囲組織に対する影響は認められなかった。

3) 不純物の毒性試験

毒性試験で使用した原薬に比べて不純物を高濃度に含有する合成原薬を用いて、ラットを用いた反復投与毒性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験及び染色体異常試験を実施したところ、不純物による新たな毒性所見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：トーリセル点滴静注液 25mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：テムシロリムス

### X-2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

### X-3. 貯法・保存条件

遮光して2～8℃に保存する。

### X-4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

### X-5. 承認条件等

該当しない

「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

### X-6. 包装

トーリセル点滴静注液 25mg：1バイアル（希釈用液 1バイアル付き）

### X-7. 容器の材質

ガラスバイアル

（ブチルゴム栓）

### X-8. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同効薬：エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、インターフェロン- $\alpha$ 、インターフェロン- $\alpha$  2b、インターフェロン- $\gamma$  1a、テセロイキン

### X-9. 国際誕生年月日

2007年5月30日（米国）

**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：2010年7月23日

承認番号：22200AMX00870

**X-11. 薬価基準収載年月日**

2010年9月17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**

該当しない

**X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**X-14. 再審査期間**

8年：2010年7月23日～2018年7月22日

**X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

該当しない

**X-16. 各種コード**

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：4291418A1025

HOT（9桁）番号：120038602

レセプト電算コード：622003801

**X-17. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I . 文献

### X I -1. 引用文献

- 1) 社内資料：有効成分の安定性 [L20100722008]
- 2) 社内資料：製剤の安定性 [L20100203190]
- 3) 社内資料：国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験（2217-AP 試験） [L20100707001]
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（304-WW 試験） [L20100203181]
- 5) Hudes, G. et al. : N Engl J Med 356 (22) : 2271, 2007 [L20100127056]
- 6) Fujisaka, Y. et al. : Jpn J Clin Oncol 40 (8) : 732, 2010 [L20100802009]
- 7) Raymond, E. et al. : J Clin Oncol 22 (12) : 2336, 2004 [L20100209015]
- 8) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（101-EU 試験） [L20100203179]
- 9) Boni, J. et al. : Clin Cancer Res 9 (Suppl.) : 6177s, 2003 [L20100802006]
- 10) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（200-US 試験） [L20100203180]
- 11) Atkins, M. B. et al. : J Clin Oncol 22 (5) : 909, 2004 [L20071128037]
- 12) Rini, B. I. : Clin Cancer Res 14 (5) : 1286, 2008 [L20100209005]
- 13) 社内資料：抗腫瘍作用に関する試験（細胞増殖抑制作用（*in vitro*）） [L20100203163]
- 14) 社内資料：抗腫瘍作用に関する試験（ヒト腎癌由来細胞移植ヌードマウスに対する作用（*in vivo*）） [L20100203164]
- 15) 社内資料：抗腫瘍作用に関する試験（その他の抗腫瘍作用に関する試験（*in vivo*）） [L20100203165]
- 16) 社内資料：作用機序に関する試験（チミジン取り込み抑制作用） [L20100203166]
- 17) 社内資料：作用機序に関する試験（細胞周期移行阻害作用） [L20100203167]
- 18) 社内資料：作用機序に関する試験（FKBP-12 との結合に関する試験） [L20100203168]
- 19) 社内資料：作用機序に関する試験（mTOR 活性及び VEGF 産生阻害作用） [L20100203169]
- 20) Podsypanina, K. et al. : Proc Natl Acad Sci USA 98 (18) : 10320, 2001 [L70030003431]
- 21) Neshat, M. S. et al. : Proc Natl Acad Sci USA 98 (18) : 10314, 2001 [L70030003432]
- 22) 社内資料：日本人進行性固形癌患者における薬物動態 [L20100203171]
- 23) 社内資料：健康被験者及び癌患者における薬物動態（海外データ） [L20100203172]
- 24) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 [L20100707002]
- 25) Boni, J. P. et al. : Br J Cancer 98(11) : 1797, 2008 [L70030001757]
- 26) Boni, J. P. et al. : J Clin Pharmacol 47(11) : 1430, 2007 [L20100720002]
- 27) 社内資料：母集団薬物動態解析 [L20100712006]
- 28) 社内資料：血漿蛋白結合と血球移行 [L20100707004]
- 29) 社内資料：組織分布（ラット） [L20100712007]
- 30) 社内資料：胎盤通過（ラット） [L20100712008]
- 31) 社内資料：分布 [L20100707003]
- 32) 社内資料：代謝及び排泄 [L20100203174]
- 33) 社内資料：生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ） [L20100203188]
- 34) 社内資料：安全性薬理試験（ラット、サル） [L20100712004]
- 35) 社内資料：単回投与毒性試験（マウス、ラット、サル） [L20100203186]
- 36) 社内資料：反復投与毒性試験（ラット、サル） [L20100203187]
- 37) 社内資料：その他の特殊毒性 [L20100203189]

X I-2. その他の参考文献  
該当資料なし

## X II. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

米国及び欧州において2006年10月5日に承認申請が行なわれた。米国では優先審査の対象となり、2007年5月30日に承認され、欧州では、2007年11月19日に承認された。2010年3月24日現在、52ヵ国で承認されている。

外国における承認状況（2010年3月24日現在）

国名	承認年月日	効能・効果
米国	2007年5月30日	進行性腎細胞癌
欧州	2007年11月19日	進行性腎細胞癌
カナダ	2007年12月21日	進行性腎細胞癌
オーストラリア	2008年5月14日	進行性腎細胞癌
韓国	2008年10月24日	進行性腎細胞癌
スイス	2008年12月12日	進行性腎細胞癌

### X II-2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

本邦における禁忌、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FDA、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）

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〕

#### 【使用上の注意】（抜粋）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児死亡率の増加、胎児発育遅延が報告されている。また、動物実験（ウサギ）において、催奇形性作用（臍ヘルニア）が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

	分類
FDA: Pregnancy Category	D (2017年5月)
オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2016年12月)

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

D: POSITIVE EVIDENCE OF RISK

Studies in humans, or investigational or post-marketing data, have demonstrated fetal risk. Nevertheless, potential benefits from the use of the drug may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective.

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.



## XIII. 備考

### その他の関連資料

#### トーリセル<sup>®</sup>点滴静注液 25mg の調製方法

### トーリセル<sup>®</sup>点滴静注液25mgの調製方法

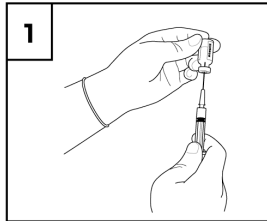
トーリセル点滴静注液25mgおよび添付希釈用液は、調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されているため、必ず下記の手順に従い注射液の調製を行ってください。

バイアル	実充填量
トーリセル点滴静注液25mg(テムシロリムスとして)	1.2mL(30mg)
添付希釈用液	2.2mL

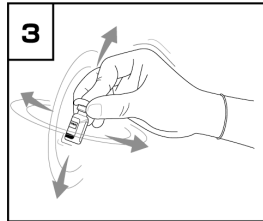
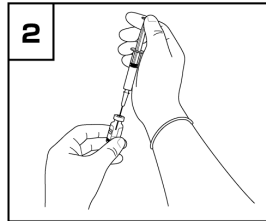
調製方法：トーリセル点滴静注液25mgは無菌的に、2段階の希釈調製を行います。

- <調製前>
- ・トーリセル点滴静注液25mgに不溶性異物と変色がないことを目視により確認してください。
  - ・調製は、過剰な室光および日光がない場所で行ってください。

#### STEP1 添付希釈用液1.8mLをトーリセル点滴静注液25mgに混和します。



添付希釈用液より1.8mLを抜き取り、トーリセル点滴静注液25mgのバイアルに注入します。

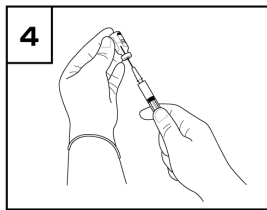


バイアルをよく振り混和し、気泡がおさまるまで待ち、微粒子がないことを目視により確認します。

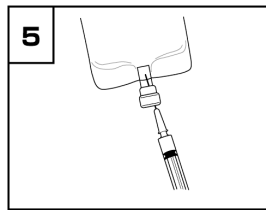
**注意** トーリセル点滴静注液25mgを直接、日局生理食塩液で希釈しないでください。

添付希釈用液との調製後、20～25℃で24時間安定であることが確認されています。

#### STEP2 日局生理食塩液250mLに混和します。



STEP1で希釈した液から2.5mLを抜き取ります。



抜き取った液を日局生理食塩液250mLに注入し、速やかに混和します。

日局生理食塩液に混和する際は、激しく振とうしないでください。  
(強く泡立つおそれがあります。)

調製後は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないでください。

調製後6時間以内に投与を終了してください。

- ・本剤を投与する際には、DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含まない輸液セット等を使用してください。
- ・本剤を投与する際には、孔径5 $\mu$ m以下のインラインフィルターを使用してください。

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の詳細は、最新の添付文書をご参照ください。

001 57256

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

製造販売

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

