

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アフィニトール錠 5mg
[一 般 名] エベロリムス
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 1 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 11 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

また、承認条件について、医療従事者の役割を明確にするため記載整備することとされた。

[承 認 条 件]

1. 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。
2. 腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

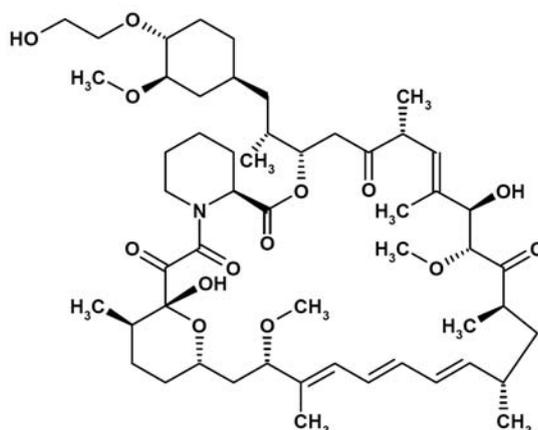
審査報告書

平成 21 年 11 月 19 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アフィニトール錠 5mg
[一 般 名] エベロリムス
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 1 月 28 日
[剤型・含量] 1 錠中にエベロリムスを 5mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{53}H_{83}NO_{14}$

分子量 : 958.22

化学名 : (1*R*, 9*S*, 12*S*, 15*R*, 16*E*, 18*R*, 19*R*, 21*R*, 23*S*, 24*E*, 26*E*, 28*E*, 30*S*, 32*S*, 35*R*)-1, 18-Dihydroxy-12-[(1*R*)-2-[(1*S*, 3*R*, 4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19, 30-dimethoxy-15, 17, 21, 23, 29, 35-hexamethyl-11, 36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16, 24, 26, 28-tetraene-2, 3, 10, 14, 20-pentaone

[特記事項] 優先審査 (平成 21 年 4 月 2 日付薬食審査発第 0402002 号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成21年11月19日作成

[販売名] アフィニトール錠 5mg
[一般名] エベロリムス
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成21年1月28日

審査結果

提出された資料から、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]

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

[承認条件]

1. 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。
2. 本剤の投与が、腎細胞癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 21 年 10 月 16 日

I. 品目の概要

- [販売名] アフィニトール錠 5mg
[一般名] エベロリムス
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 1 月 28 日
[剤型・含量] 1 錠中にエベロリムスを 5mg 含有する錠剤
[申請時の効能・効果]
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
[申請時の用法・用量]
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。
[特記事項] 優先審査 (平成21年4月2日付薬食審査発第0402002号)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本薬の概要

エベロリムス(以下、本薬)は、マクロライド系免疫抑制剤として開発されたシロリムス誘導体であり、イムノフィリンである FK506 結合タンパク質-12(以下、FKBP-12)と複合体を形成する。この複合体は、セリン/スレオニンキナーゼである哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(以下、mTOR)に結合し、細胞増殖シグナルを阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。また本薬は、血管新生を阻害することによっても、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

なお、本薬を有効成分とするサーティカン錠 0.25mg、同 0.5mg 及び同 0.75mg(以下、サーティカン錠)は、本邦において「心移植における拒絶反応の抑制」を効能・効果として 2007 年 1 月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

海外における本薬の抗悪性腫瘍用剤としての臨床開発は、Novartis Pharma 社により、2002 年 2 月から進行性固形癌患者を対象とした、本薬単剤投与の安全性及び薬物動態の検討を目的とした第 I 相試験(2101/02 試験)より開始された。その後、Amato *et al.*によって、2005 年 5 月から実施された腎細胞癌患者を対象とした臨床研究成績(Cancer 2009; 115: 2438-46)を参考として、2006 年 12 月から、ソラフェニブトシル酸塩(以下、ソラフェニブ)又はスニチニブリンゴ酸塩(以下、スニチニブ)による治療後に増悪した転移性腎細胞癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する国際共同第 III 相試験(2240 試験)が、本邦を含む 10 カ国で実施された。

欧米において、2240 試験の成績に基づき 2008 年 6 月にアフィニトール錠(以下、本剤)の承認申請がなされ、米国では、2009 年 3 月に「Afinitor is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with sunitinib or sorafenib.」、EU では、2009 年 8 月に「Afinitor is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma, whose disease has progressed on or after treatment with VEGF-targeted therapy.」を効能・効果として承認された。2009 年 9 月時点で、本剤は腎細胞癌に関する効能・効果で、米国及び EU の他、8 カ国で承認されている。

本邦では、海外での第Ⅰ相試験開始の3年9カ月後の2005年11月から、進行性固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（1101試験）が実施された。また、2240試験の他に、20年 月からは進行性胃癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（1201試験）が実施された。今般、2240試験の結果を主要な試験成績として、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として本剤の新規承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

2.1 原薬

本剤の有効成分であるエベロリムスは、申請者であるノバルティス ファーマ株式会社が承認を取得しているサートイカン錠の原薬と同一である。

2.2 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、1錠中に5mgのエベロリムスを含有する素錠である。本剤の処方を以下に示す。

アフィニートール錠 5mg の処方

成分名	規格	配合目的	配合量 (mg)
エベロリムス*1	別紙規格	有効成分	5.00
無水乳糖	日局	賦形剤	
ヒプロメロース*2	日局	賦形剤	
乳糖水和物	日局	賦形剤	
クロスポビドン	薬添規	崩壊剤	
ジブチルヒドロキシトルエン (BHT)	薬添規	抗酸化剤	
ステアリン酸マグネシウム	日局	滑沢剤	
			合計

*1：安定化剤としてBHTを %含む、*2：置換度タイプ、粘度 mPa・s 未満

2) 製剤開発

本薬は、水に溶けにくく、温度に対して不安定で、光の影響を受けやすい化合物であることから、サートイカン錠と同様に、抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエン（以下、BHT）が添加された物質A*を中間体として製剤化が行われている。なお、本剤はサートイカン錠と有効成分の本薬含量は異なるが、剤及び工程はサートイカン錠と同一である。

また、本剤の臨床開発には円形の錠剤を使用したが、サートイカン錠との識別性を保つため、製造販売予定製剤の剤形は楕円形に変更された。

3) 製造方法

本剤は、原薬から物質A*（中間体）を得るまでの工程と、物質A*から出荷製品を得るまでの工程の2段階に分けて製造されており、原薬が不安定であるため、物質A*の製造工程はで行われている。

物質A*の製造工程は、全7工程（混合工程1、工程、工程、工程、工程及び混合工程2）、出荷製品までの製造工程は、全7工程（混合工程3、篩過工程、混合工程4、混合工程5、打錠工程、一次包装工程、最終包装工程）とされた。

第1工程（混合工程1）から第5工程（工程）まではNovartis Pharma AG（スイス）にて、第6工程（工程）から第12工程（打錠工程）まではNovartis Pharma Stein AG（スイス）にて、第13工程（一次包装工程）及び第14工程（最終包装工程）は日本チバガイギー株式会社 篠山工場（兵庫）にて実施される。なお、重要工程は、第工程（工程）、第工程（工程）、第工程（工程）、及び第工程（工程）とされている。

(1) 物質A*の製造工程

■及び■を混合（第1工程：混合工程1）した後、■及び■を加え、■する（第2工程：■工程）。■及び■の■後、■を加え、■しながら均一に■させる（第3工程：■工程）。次に、■を加え、■しながら均一に■させる（第4工程：■工程）。第4工程で得た混合物を■に投入し、■で■しながら■を留去し（第5工程：■工程）、第5工程で得られた混合物を■で■する（第6工程：■工程）。第6工程で得られた混合物を混合し、物質A*を得る（第7工程：混合工程2）。第7工程で得られた物質A*は、■した■容器又は■袋に入れ、■℃で保存する。

(2) 製剤の製造工程

物質A*、■及び■を混合（第8工程：混合工程3）した後、篩過する（第9工程：篩過工程）。その後、篩過品を混合し（第10工程：混合工程4）、篩過した■を加え、混合し、打錠用混合末とする（第11工程：混合工程5）。打錠用混合末を打錠（第12工程：打錠工程）した後、PTP包装（第13工程：一次包装工程）し、PTP包装品を紙箱に詰める（第14工程：最終包装工程）。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、純度試験（類縁物質；液体クロマトグラフィー）、水分（容量滴定法）、製剤均一性（含量均一性試験法）、溶出性（パドル法）、BHT（ガスクロマトグラフィー）、微生物限度（■試験）、及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

5) 標準物質

本薬の標準物質は、サーティカン錠に使用されている標準物質と同一である。

6) 安定性

本剤の安定性試験は、「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」（平成14年7月31日付医薬審発第0731004号）に基づき、ブラケットティング法により、パイロットスケールで製造された2.5mg錠及び10mg錠の各3ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存条件及び保存期間を下表に示す。なお、申請者は、現在、実生産スケールで製造される5mg錠についても、長期保存試験及び加速試験を実施中（2012年12月終了予定）である。

安定性試験における保存条件

試験	保存条件			保存期間
	温度	湿度	保存形態	
長期保存試験	25℃	60% RH		36 カ月
加速試験	40℃	75% RH	両面アルミ PTP	6 カ月
苛酷試験	50℃	—		3 カ月
光安定性試験*	(キセノンランプ)		無包装	1.2×10 ⁶ lux・h ≥200W・h/m ²

*：2.5mg錠及び10mg錠の各1ロットで実施した。

長期保存試験の結果、BHT濃度は試験開始時に比べ2.5mg錠で■%、10mg錠で■%低下が認められた。また、類縁物質については、80495（本薬の■）で試験開始時に比べ2.5mg錠で約■%、10mg錠で約■%の増加が認められた。その他の試験項目について、変化は認められなかった。

加速試験の結果、BHT 濃度は試験開始時に比べ 2.5mg 錠で ■■■%、10mg 錠で ■■■%の低下が認められた。類縁物質については、試験開始時に比べ 804-95 は 2.5mg 錠で約 ■■■%、10mg 錠で約 ■■■%、012-99（本薬の物質A*■■■の■■■）は両錠剤で約 ■■■%の増加が認められた。また、水分についても試験開始時に比べ 2.5mg 錠で ■■■%、10mg 錠で ■■■%の増加が認められたが、その他の試験項目について、変化は認められなかった。

苛酷試験の結果、試験開始時に比べて、BHT 濃度は 2.5mg 錠で ■■■%、10mg 錠で ■■■%、本薬の含量は 2.5mg 錠で ■■■%、10mg 錠で ■■■%の低下が認められた。類縁物質については、試験開始時に比べ、804-95 は 2.5mg 錠で約 ■■■%、10mg 錠で約 ■■■%、013-99 は両錠剤で約 ■■■%、005-98 は 2.5mg 錠で ■■■%、10mg 錠で ■■■%、012-99 は両錠剤で約 ■■■%の増加が認められた。また、水分については 2.5mg 錠で ■■■%の増加が認められたが、10mg 錠で増加は認められなかった。その他の試験項目について、変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、試験開始時に比べ、BHT 濃度は 2.5mg 錠で ■■■%、10mg 錠で ■■■%、本薬の含量については、2.5mg 錠で ■■■%、10mg 錠で ■■■%の低下が認められた。また、類縁物質は、対照試料（両面アルミ PTP 包装品）よりも多かった。したがって、本剤が光に対して不安定であることが確認された。

以上を踏まえて、本剤の有効期間は、アルミ PTP 包装で室温保存するとき、36 カ月と設定された。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

類縁物質（008-96）について

物質A*を製造する過程で、本薬の■■■が■■■に置換された類縁物質 008-96 が分解物として認められている。機構は、これまでに製造されているロットにおいて、不純物である 008-96 の量の変動する（約 ■■■~■■■%）理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の開発当初、物質A*の■■■工程では■■■の■■■を使用していたが、20■■■年から効率的に■■■を■■■することができる■■■の■■■を導入した。■■■の変更後、008-96 の量は変更直後の 1 ロットは ■■■%であったが、以降のロットは約 ■■■~■■■%の範囲で推移している。

機構は、現行の■■■への変更後、不純物 008-96 が低濃度で管理されていることを確認し、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として 28 の報告書が、薬力学的薬物相互作用に関する資料として 15 の報告書が、各々評価資料として提出された。なお、副次的薬理試験及び安全性薬理試験について新たな資料は提出されていない。

1) 効力を裏付ける試験

(1) 本薬の FKBP-12 及び mTOR に対する特異性(報告書 RD-20■■■-01088、RD-20■■■-00424)

本薬、シロリムス及びテムシロリムスと FKBP-12 との複合体の mTOR に対する結合能が検討されており、EC₅₀ 値はそれぞれ 6、5 及び 56nmol/L であった（「サーティカン錠 0.25mg、

同 0.5mg、同 0.75mg 初回承認申請時資料概要」参照)。今回、腫瘍の増殖等に関連する mTOR 以外の各種キナーゼ (HER1、HER2、KDR、IGF1-R、c-met、c-abl、c-Src、c-Kit、FGFR-1 及び CDK1/Cyclin B) に対する本薬の阻害作用 (IC₅₀) が検討された。このうち、c-Kit に対する阻害率が最大であったが、検討最高濃度 (10μmol/L) においても 32%の阻害しか認められなかったことから、申請者は、今回検討した各種キナーゼに対する本薬の直接的な阻害作用は、極めて弱く、mTOR に特異的に阻害を示すと考察している。

(2) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす効果

in vitro:

i) ヒト腎細胞癌に対する増殖抑制作用の検討 (報告書 RD-20-02213)

ヒト腎細胞癌由来の細胞株 (10 種) に対する本薬の増殖抑制効果が検討された (下表)。本薬の IC₅₀ 値は、1nmol/L 未満から 1μmol/L 超までと広範な値を示し、本薬に高い感受性を示す細胞株 (IC₅₀ 値<50nmol/L) と非感受性の細胞株 (IC₅₀ 値>1μmol/L) がみられた。

本薬による腫瘍増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
786-O*	0.36 (0.22, 0.49)
ACHN	1.45 (1.06, 1.84)
SKRC01	0.47±0.05
SKRC52	0.37±0.2
A498*	2.82±0.67
769-P*	0.23±0.08
G402	0.32±0.09
RCC4*	1.36±0.14
Caki-1*	>2,500
Caki-2*	>2,500

n = 2~4、平均値±標準偏差 (n = 2 の場合は中央値と各値)

*: 淡明細胞型、記載のないものは組織型不明

今回の申請において、効力を裏付ける *in vitro* 試験として、腎細胞癌以外に、乳癌や結腸癌を始めとするヒト腫瘍細胞株 37 種及びマウスメラノーマ細胞株 1 種に対する本薬の増殖阻害作用を検討した成績が併せて提出された。しかし、申請適応とは異なる癌腫由来の細胞株での検討のため、これらの試験成績についての記載は省略する。

in vivo:

i) ヒト腎細胞癌に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書 RD-20-00256、RD-20-01486)

腎細胞癌患者から採取され、胸腺欠損マウスで継代された 6 種の細胞をヌードマウスの皮下に移植し、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、腫瘍体積が 70~130mm³ に達した時点より、本薬 10mg/kg が 1 日 1 回 10、14 又は 21 日間経口投与された (各群 6 匹、機構注: 10mg/kg はマウスに本薬を 1 日 1 回経口投与時に耐受性が認められた最高用量から設定された)。投与開始時及び投与終了時の腫瘍体積が測定され、下式より、T/C が算出された (下表)。

$$T/C (\%) = \frac{\text{本薬投与時の腫瘍体積増加量}}{\text{溶媒投与時の腫瘍体積増加量}} \times 100$$

本薬による *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用及び体重変化

腫瘍番号*1	投与群	腫瘍増加量 (mm ³) *2	T/C (%)	体重変化量 (g)
RXF1220 (低分化型、肺転移癌)	溶媒対照	268±100	58	-8.7±3.1
	本薬	156±80		-4.6±3.5
RXF1393 (低分化型、肺転移癌)	溶媒対照	157±100	42	2.1±1.4
	本薬	66±26		-0.1±0.9
RXF393 (低分化型、原発腎癌)	溶媒対照	461±180	1.0	-2.4±3.4
	本薬	2±23		1.1±2.8
RXF423 (高分化型、原発腎癌)	溶媒対照	329±90	25	0.4±2.2
	本薬	82±53		-0.6±1.7
RXF486 (分化度不明、原発腎癌)	溶媒対照	938±168	4.0	-2.3±1.7
	本薬	33±72		1.6±1.0
RXF631 (高分化型、肺転移癌)	溶媒対照	1,942±613	36	2.5±1.2
	本薬	704±347		-0.9±2.6

*1：すべて組織型は淡明細胞型かつ抗悪性腫瘍剤の治療歴のない患者由来、*2：平均値±標準偏差

本薬群で溶媒対照群と比して顕著な体重変化も認められない用量で腫瘍増殖抑制作用が認められたと申請者は説明している。

ii) ヒト腎細胞癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書 RD-20-02209)

in vitro において本薬感受性とされた 786-O 細胞株 (IC₅₀ 値：0.36nmol/L) を皮下に移植した胸腺欠損マウスで、本薬とベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、ベバシズマブ) の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、腫瘍体積が平均 197~200mm³ になるよう群分けされ (各群 10 匹)、本薬 1 日 1 回経口投与 (2.5、5 又は 10mg/kg、28 日間)、又はベバシズマブ 週 2 回腹腔内投与 (5 又は 10mg/kg、4 週間) 時の腫瘍体積が測定され、下式により、TTE (Time to endpoint、腫瘍体積が 1,000mm³ に達した日に相当する。腫瘍増加量を対数変換した式より得られた回帰直線から切片及び傾きが算出された。) 及び %TGD (tumor growth delay) が算出された (下表)。

$$TTE = [\log_{10}(\text{腫瘍体積}) - (\text{切片})] \div \text{傾き}$$

$$\%TGD = \frac{(\text{各処置群の TTE 中央値}) - (\text{溶媒対照群の TTE 中央値})}{\text{溶媒対照群の TTE 中央値}} \times 100$$

786-O 細胞株に対する *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用

本薬投与量 (mg/kg)	ベバシズマブ投与量 (mg/kg)	投与終了時までの腫瘍増加量 (mm ³) *1	T/C (%)	TTE 中央値 (日)	%TGD
0	0	710±257	—	21.4	—
2.5	0	173±104	24	43.5	103
5	0	72±97	10	44.5	108
10	0	-66±40	-33*2	51.7	142
0	5	596±314	84	26.2	22
0	10	542±324	76	23.8	11
2.5	5	123±195	17	45.6	113
5	5	-59±22	-30*2	44.5	108
10	5	-104±40	-52*2	53.1	148
2.5	10	42±42	6	44.6	108
5	10	-59±38	-30*2	45.9	114
10	10	-114±36	-58*2	47.4	121

*1：平均値±標準偏差、*2：対照群に対して p<0.001、Dunn の多重比較検定)

申請者は、本薬による有意な腫瘍増殖抑制作用が認められ、当該効果はベバシズマブとの併用により増強することが示されたと説明している。

なお、本薬 10mg/kg とベバシズマブを併用した場合には、ベバシズマブの投与量に依存

した体重減少（最大で6%以下の減少）が観察された。

iii) *in vitro* 非感受性細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書 RD-20-02211）

in vitro の検討において、本薬に非感受性であったヒト腎細胞癌由来 Caki-1 細胞株（IC₅₀ 値>2,500nmol/L）を皮下に移植した胸腺欠損マウスで、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、腫瘍体積が平均 137~140mm³ になるよう群分けされた（各群 9~10 匹）。本薬 1 日 1 回経口投与（2.5、5 又は 10mg/kg、28 日間）、又はベバシズマブ 1 週間 2 回腹腔内投与（10mg/kg、4 週間）時の腫瘍体積が測定され、TTE（腫瘍体積が 2,000mm³ に達した日に相当する。腫瘍増殖量を対数変換した式より得られた回帰直線から切片及び傾きが算出された。）及び%TGD が算出された（下表）。

Caki-1 細胞株に対する *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用

本薬投与量 (mg/kg)	ベバシズマブ投与量 (mg/kg)	投与終了時までの腫瘍増加量 (mm ³) *1	T/C (%)	TTE 中央値 (日)	%TGD
0	0	1,245±599	—	35.7	—
2.5	0	491±392	39	53.0	48
5	0	262±198	21*2	56.0	57
10	0	326±252	26*2	56.6	59
0	10	1,005±602	81	42.6	19
2.5	10	347±282	28*2	62.4	75
5	10	135±119	11*3	61.9	73
10	10	125±126	10*3	64.5	81

*1：平均値±標準偏差、*2：対照群に対して p<0.05、*3：対照群に対して p<0.001（以上の解析はすべて Dunn の多重比較検定）

すべての投与群において薬剤の毒性による死亡や顕著な体重減少は認められず、耐容性があることが確認された。

申請者は、①Caki-1 細胞株は、*in vitro* の検討では本薬に非感受性であったが、*in vivo* では対照群に対して腫瘍増殖を抑制すること、及び②本薬とベバシズマブを併用することで腫瘍増殖抑制作用が増強すること、が示されたと説明している。

今回の申請において、効力を裏付ける *in vivo* 試験として、肺癌、結腸癌等のヒト腫瘍細胞株 8 種及びマウスで継代したヒト腫瘍組織由来細胞（7 種の癌腫、全 52 種）に対する本薬の増殖阻害作用を検討した成績が併せて提出されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、これらの試験成績の記載は省略する。

(3) 血管新生抑制作用に対する作用

申請者は、*in vitro* の検討では本薬に対して非感受性である Caki-1 細胞株について、*in vivo* では腫瘍増殖抑制作用が認められたため、本薬の腫瘍増殖抑制作用は直接的な細胞増殖抑制作用のみではなく、間接的な作用を介して示される可能性があると考えしている。

本薬は、HIF-1α を介して VEGF の産生量の調節に関与している mTOR に阻害作用を示すことから、本薬の血管新生抑制作用について検討が行われた。

i) ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の増殖に及ぼす作用（報告書 RD-20-00852）

VEGF 及び bFGF により誘導される HUVEC の増殖に対する本薬の影響が検討された（「サーティカン錠 0.25mg、同 0.5mg、同 0.75mg 初回承認申請時資料概要」参照）。VEGF 及び bFGF により誘導される HUVEC の増殖に対する本薬の IC₅₀ 値は 120 及び 842pmol/L であり、本薬は bFGF に比べて VEGF に誘導される HUVEC の増殖を強く阻害した。

以上の結果より、本薬は、VEGF による血管内皮細胞の増殖を阻害し、血管新生阻害を介して腫瘍増殖抑制作用を示すことが示唆されたと申請者は説明している。

ii) 腫瘍移植マウスでの血管新生阻害作用 (報告書 RD-20-02016)

in vitro において、ヒト類上皮腫由来 KB-31 細胞株及びマウスメラノーマ B16/BL6 細胞株をそれぞれ本薬 2~200nmol/L、0.02~2nmol/L で処理することで、細胞から培養上清中に分泌される VEGF 量が減少することが ELISA 法で確認された。

また、*in vivo* において、KB-31 細胞株を移植したマウスに本薬 5mg/kg を投与した際に ELISA 法で測定した腫瘍組織中の VEGF タンパク濃度が溶媒投与に比して減少することが示された。同様に、B16/BL6 細胞株を移植したマウスに本薬 5mg/kg を投与することで、転移リンパ節中及び血漿中の VEGF タンパク濃度が溶媒投与に比して減少することが ELISA 法で確認されている。さらに、B16/BL6 細胞株を移植したマウスに本薬を投与した結果、腫瘍組織内の抗 CD31 抗体及び抗平滑筋アクチン抗体の染色性が減弱することが免疫組織染色によって示された。

以上の結果より、申請者は本薬により、VEGF 産生が阻害されること、及び腫瘍血管密度を低下させることが示されたと説明している。また、腫瘍内の平滑筋アクチンの減少が示されたことから、本薬は腫瘍血管内の平滑筋アクチン発現に影響し、血管構造を脆弱にすることにより血管新生を阻害することが示唆されたと申請者は説明している。

(4) 本薬感受性を示すバイオマーカーの検討

i) mTOR シグナル関連因子 (報告書 RD-20-03817)

mTOR シグナルの下流に存在する p70S6K のキナーゼ活性に及ぼす本薬の影響が検討された。ラット膀胱腫瘍由来 CA20948 細胞株をラットに移植し、移植から 8 日後に本薬 5mg/kg が単回経口投与され、以下の検討が行われた。

- ① 腫瘍部、皮膚及び末梢血単核球 (PBMC) から抗 p70S6K 抗体で精製されたタンパク質を用いて、³²P 標識されたリン酸基の取り込みを指標に、標的であるリボソームタンパク質 S6 に対するリン酸化能を検討する *in vitro* リン酸化アッセイが行われた。本薬投与により、いずれの組織由来の p70S6K においてもリン酸化活性が抑制されており、特に PBMC では投与後 72 時間まで抑制が持続した。
- ② p70S6K、4E-BP1、eIF-4E 及び S6 タンパク質発現量に本薬が及ぼす影響が検討された。本薬 5mg/kg 投与 24 時間後の腫瘍部、皮膚及び PBMC でのタンパク質 (p70S6K、4E-BP1、eIF-4E 及び S6) の発現量、並びに mTOR によってリン酸化される 4E-BP1 のリン酸化の状態が、ウェスタンブロット法により測定された。本薬投与時にすべての組織において、各タンパク質の発現量の変化はなく、半定量的にはあるがリン酸化 4E-BP1 の減少が認められた。また、電気泳動ゲル中のタンパク質の移動度の変化が示されたことから、4E-BP1 と eIF-4E の結合体が増加することが示唆された (機構注: 4E-BP1 はリン酸化されることで eIF-4E を解離し、eIF-4E は 4E-BP1 から解離することでタンパク質合成が促進されると考えられている)。

CA20948 細胞を移植したラットでは本薬 5mg/kg の週 1 回又は 2 回投与で腫瘍増殖抑制が認められている。上記の結果から、申請者は p70S6K のリン酸化活性の強さ及びリン酸化 4E-BP1 の量が、本薬の腫瘍増殖抑制を反映するマーカーとなることが示唆されたと考察している。

ii) 臨床検体での検討 (報告書 RD-20-02632)

海外第 I 相試験 (2101/02 試験) において、本薬 5、10、20 又は 30mg が週 1 回経口投与された固形癌患者から採取した PBMC 中の p70S6K のリン酸化活性が測定された。すべての患者において本薬投与 24 時間後の p70S6K のリン酸化活性は投与前より低下しており、活性低下の持続時間は本薬用量に依存して認められた。当該試験から、本薬 20mg 以上の用量では 1 週間隔投与においても p70S6K の活性低下を持続できると考えられた。

iii) mTOR 経路の活性化と本薬の腫瘍増殖抑制作用の関連性 (報告書 RD-20-03252、RD-20-03495)

KB-31 細胞株、ヒト肺腺癌由来 A549 細胞株、結腸癌由来 HCT116 細胞株及び HCT15 細胞株を本薬感受性の細胞 (IC₅₀ 値 < 100nmol/L) と非感受性の細胞 (IC₅₀ 値 ≥ 1000nmol/L) に分け、Akt と p70S6K のリン酸化レベルについて、それぞれのタンパク質に対する抗リン酸化抗体を用いたウエスタンブロット法で比較した。その結果、非感受性細胞 (HCT116 細胞株及び KB-31 細胞株) のリン酸化 Akt の量が感受性細胞 (A549 細胞株及び HCT15 細胞株) に比べて低い傾向が認められた。引き続き、本薬の感受性に影響を及ぼす因子を検討する目的で、神経膠芽腫由来細胞株 (8 種類)、前立腺癌由来細胞株 (3 種類) 及び乳癌由来の細胞株 (4 種類) の本薬の感受性 (IC₅₀) と、mTOR 経路に関わる因子である、Akt、p70S6K、S6 及び MAPK のリン酸化の状態並びに PTEN (PI3 kinase を阻害するがん抑制遺伝子で mTOR の上流に位置する) の欠失 (遺伝子欠損若しくは変異) の関連性が検討された。PTEN 欠失と本薬感受性の間に明確な相関はなく、神経膠芽腫細胞株と前立腺癌細胞株では本薬の感受性が高い細胞で Akt リン酸化のレベルが高い傾向が認められたが、乳癌細胞株では関連は認められなかった。前立腺癌細胞株でのみ本薬感受性が高い細胞で S6 のリン酸化レベルが高い結果が示された。また、前立腺癌細胞株及び神経膠芽腫細胞株では Tuberin (機構注: Tuberin は Akt によって不活性化され、Rheb を介して mTOR にシグナルを伝達するタンパク質) のタンパク質発現量が多い細胞は本薬に対する感受性が低い傾向が示された。申請者は当該結果から、PTEN の欠損よりも、PI3K/Akt/mTOR のシグナル経路の活性化の状態が本薬感受性のマーカーとなる可能性が高いと考察している。

iv) モノカルボン酸受容体 4 (MCT4) と本薬に対する感受性の検討 (報告書 RD-20-04320)

予備的なマイクロアレイによる解析結果により、本薬非感受性細胞株で MCT4 の mRNA の発現が高いことが示されたため、本薬感受性のマーカーとなる可能性について検討が行われた。

MCT4 はケトン体、乳酸及びピルビン酸の輸送体で、乳酸の除去を介し解糖系と関連することが知られている (J Pharma Sci 2003; 92: 1531-44)。申請者は、本薬が分子構造に乳酸様モジュールを有することから、MCT4 が本薬の輸送に関与する可能性があるかと推測し、MCT4 タンパク質を A549 細胞株及びヒト乳癌由来 MCF7 細胞株に恒常的に発現した場合の、本薬の感受性に及ぼす影響が検討された。MCT4 発現ベクターを導入して樹立した細胞では MCT4 タンパク質が細胞膜上に発現していることが確認されたが、MCT4 遺伝子を含まないベクターを導入した細胞及び親細胞と比較して、IC₅₀ 値を指標とした本薬の感受性に影響は認められなかった。申請者は、MCT4 のタンパク質発現だけでは本薬の感受性に影響しないことから、MCT4 が本薬の直接的な輸送に関与しないと推測したため、MCT4 が本薬の輸送体として働くかについては検討しなかったと説明している。

2) 薬力学的薬物相互作用

(1) 腫瘍細胞増殖に及ぼす効果

in vitro:

KB-31、A549 及び HCT116 細胞株で本薬とシスプラチン等の抗悪性腫瘍剤との併用時の *in vitro* 腫瘍増殖抑制作用が検討されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、結果の記載は省略する。

in vivo:

HCT116、A549、U87MG (ヒト神経膠芽腫由来) 等の腫瘍細胞株 9 種を移植したマウスに対して、本薬とパクリタキセル (以下、PTX)、ゲムシタビン塩酸塩 (以下、GEM) 又はエルロチニブ等の抗悪性腫瘍剤との併用時の体重変化を指標とした耐受性及び腫瘍体積増加を指標とした腫瘍増殖抑制作用を検討した成績が提出されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、これらの試験成績の記載は省略する。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、スニチニブ又はソラフェニブ耐性の腎細胞癌に対する本薬の有効性は検討されていないものの、*in vitro* 及び *in vivo* の検討において複数の腎細胞癌に対する本薬の増殖抑制効果が示されていることから、本薬の腎細胞癌に対する有効性は期待できるものと判断した。

1) 作用機序について

申請者は、本薬の腫瘍増殖抑制の作用について、直接的、及び血管新生阻害を介する間接的な作用機序の二つが示唆されており、その作用機序の詳細は以下のように考えられると説明している。

本薬の直接的な腫瘍増殖抑制作用としては、mTOR のリン酸化活性を阻害し、下流の p70S6K 及び 4E-BP1 のリン酸化活性を抑制することで、細胞増殖に関わるタンパク質の発現量を調節することが考えられる。実際に、CA20948 細胞株を移植したラットでは、本薬投与により p70S6K の不活性化及びリン酸化 4E-BP1 の減少と、腫瘍増殖抑制作用が認められている。間接的な腫瘍増殖抑制作用としては、腫瘍細胞内で本薬が mTOR を介したシグナル経路を阻害することにより HIF-1 α を介して VEGF 産生を抑制し、腫瘍細胞周辺の血管新生を阻害する可能性が考えられる。*in vitro* 及び *in vivo* の検討で本薬が KB-31 細胞株及び B16/BL6 細胞株の VEGF 発現量を減少させることが示されている。更に VEGF の刺激を受けた血管内皮細胞でも、mTOR シグナル伝達を阻害することで内皮細胞の増殖を抑制し、血管新生を阻害することが考えられる。

機構は、本薬の作用機序と考えられる直接的及び間接的な増殖阻害作用（本薬による p70S6K 活性の抑制、血管新生阻害等）については一定の検討はされており、申請者の作用機序の考察は受け入れ可能と考える。

in vitro では本薬に非感受性であったが、*in vivo* では本薬による腫瘍増殖抑制傾向がみられた Caki-1 細胞株では、本薬感受性である 786-O 細胞株の *in vivo* 検討時の腫瘍増殖抑制作用より弱い傾向が示されている。本薬には少なくとも直接的及び間接的な作用機序が考えられるが両者がどのようなバランスで腫瘍増殖抑制作用を示しているのか不明であり、今後検討する意義はあると考える。また、mTOR の関与する細胞周期及び細胞内の栄養シグナル伝達への本薬の影響については検討されていないことから、文献での情報収集も含め、本薬の作用機序を更に検討していく必要があると考える。

2) 本薬の有効性について

今般の申請において、主要な試験成績として提出された臨床試験は、スニチニブ又はソラフェニブに耐性となった腎細胞癌患者を対象に実施されたが、非臨床試験では上記の薬剤に耐性となった腎細胞癌に対する検討はされていない。機構は、当該検討を実施しなかった理由及び今後の検討予定について説明するように求め、申請者は以下のとおり回答した。

本薬は、スニチニブ又はソラフェニブ耐性となった腎細胞癌患者に対しても用いられる薬剤であることから、これらの薬剤に耐性となった腎細胞癌細胞株に対する有効性を検討することの意義はあると考える。しかし、スニチニブ又はソラフェニブ耐性腎細胞癌細胞株を樹立できなかったこと、及び当該細胞株に関する報告も確認されていないことから、耐性細胞に対する本薬の有効性は検討しなかった。また、以下に示す理由により、スニチニブ又はソラフェニブ耐性腎細胞癌細胞株に対しても本薬の有効性は期待できると考え、非臨床試験において検討する必要性は低いと考える。

- ・ スニチニブやソラフェニブに対する耐性のメカニズムは明らかでないが、受容体型チロシンキナーゼ（以下、RTK）阻害薬による耐性獲得の主要な機序として、標的分子である RTK の変異が考えられる（Int J Clin Oncol 2009; 14: 143-9）が、本薬の標的分子であ

る mTOR は、細胞内シグナル伝達経路において、スニチニブやソラフェニブの作用部位よりも下流に位置していること

- ・ 臨床試験において、スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した転移性腎細胞癌患者に対して、本薬により奏効が得られたこと

機構は、スニチニブ又はソラフェニブ耐性の腎細胞癌細胞株が入手若しくは樹立できなかったため、これらの耐性腎細胞癌細胞に対する本薬の有効性について検討しなかったという申請者の説明はやむを得ないものとする。しかし、本薬はスニチニブ又はソラフェニブの阻害するシグナル伝達経路の下流に作用するため、スニチニブ又はソラフェニブ耐性の腎細胞癌細胞株に対する本薬の有効性を検討することは、本薬の作用機序、感受性、耐性獲得機序を検討する際の有益な情報となると考える。今後、スニチニブ又はソラフェニブ耐性の腎細胞癌細胞株が得られた際には、当該細胞株に対する本薬の有効性の検討を実施する必要性も含めて検討する意義はあると考える。

なお、機構は、非臨床薬理試験成績を以て、本薬の臨床用量使用時に有効性が得られると申請者が考えた理由について、照会中である。

3) 本薬感受性及び耐性化

マイクロアレイの解析結果から、MCT4 が本薬に対する耐性化に関わる因子である可能性が示唆されたが、MCT4 が直接的に本薬の輸送に関与する可能性は低いことも示されている（「<提出された資料の概略> 1) (4) iv) MCT4 と本薬に対する感受性の検討」の項参照）。

機構は、MCT4 の腎細胞癌での発現及び MCT4 が耐性化に関わる機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒト腎細胞癌における MCT4 の発現の有無は検討されておらず、文献報告もない。一方、MCT4 は、乳酸等のモノカルボン酸の膜透過を促進することから、腫瘍細胞の解糖系の亢進に関与している可能性が考えられる。腫瘍細胞では解糖系が亢進し、細胞内に乳酸が蓄積され、細胞内への乳酸の蓄積が細胞の生存に影響を及ぼす (Pharmacol Ther 2009; 121: 29-40)。本薬に耐性化した細胞では PI3K/Akt/mTOR 経路の再活性化が起こり、解糖系が亢進していると考えられるため、細胞内に蓄積した乳酸を排出する MCT4 が細胞の生存に必須である可能性が考えられる。

次に、機構は本薬の感受性及び耐性獲得に関わる機序について、現時点での知見及び今後の検討予定について説明するよう求め、申請者は以下のとおり回答した。

本薬の感受性及び耐性獲得に関わる機序については、本薬の作用機序から複数の可能性が考えられている (Br J Cancer 2006; 95: 955-60)。

- ① mTOR の上流に位置する PI3K を阻害する PTEN の有無や Akt の活性化レベルにより本薬の感受性が変化すること
- ② 標的分子 (FKBP-12 及び mTOR) が変異することで結合能が変化すること
- ③ 腫瘍増殖抑制因子である Rb 及び p53 遺伝子等が欠損及び変異することにより本薬の感受性が影響されること
- ④ シロリムス誘導体は P 糖タンパク質 (以下、P-gp) の基質であることから、P-gp を過剰発現する細胞では感受性が低くなる可能性があること
- ⑤ 腫瘍細胞から分泌される VEGF 等の増殖因子により、間質細胞 (血管内皮細胞、線維芽細胞等) の mTOR 経路以外のシグナル伝達経路が活性化すること

本薬の感受性に対する検討として、バイオマーカーに関する非臨床試験の実施を予定しているが、詳細な試験計画は決定していない。なお、本薬の耐性獲得機序に関わる検討は計画していない。

機構は、以下のように考える。

申請者は、マイクロアレイを用いて本薬感受性に関わる因子の検討を実施しており、今後、MCT4以外の因子についても、本薬感受性との関連を検討していく必要があると考える。

申請者の説明する本薬の感受性及び耐性化に関わる機序については、作用機序からの推測が多く、今後、実験的な裏付けを行い解明される必要があると考える。感受性及び耐性化に関わる機序について検討することは、本薬を投与する患者を選択するマーカーや臨床使用時に本薬の有効性を予測するマーカーを同定するための重要な情報となると考える。本薬耐性細胞の樹立等を含めて、今後非臨床からの様々なアプローチを検討していく必要があると考える。

4) 非感染性肺臓炎について

機構は、本薬による重大な副作用として非感染性肺臓炎が臨床試験で認められることから、その発現機序について現在までの得られている知見も含め説明するよう求め、申請者は以下のとおり回答した。

シロリムス誘導体では、感染症を原因としない肺臓炎が臨床試験で認められている。シロリムス誘導体が細胞性免疫反応を誘発し、リンパ球性肺炎及びリンパ球性間質性肺炎を発症することが推測されているが、明確な発現機序は不明である。

機構は、非感染性肺臓炎は致命的転帰に至る可能性のある有害事象であり、本薬による非感染性肺臓炎の発現機序の検討は、リスク因子の同定や本薬投与が適切な患者の選択に繋がる可能性もあると考える。そのため、申請者自らも非臨床及び臨床での本薬投与による非感染性肺臓炎について検討・調査を行い、発現機序やリスク因子に関する情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

3.2 薬物動態試験に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の承認申請では、薬物動態学的薬物相互作用に関する試験成績が新たに提出された。

1) 薬物動態学的薬物相互作用

(1) P糖タンパクを介する相互作用

P-gpを過剰発現させた乳癌由来細胞株MDA435 T0.3を用いて、P-gpを介する相互作用が検討された。その結果、本薬はP-gp活性を阻害し、IC₅₀値は9.42±0.49µmol/L(平均値±標準偏差)であった。日本人癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態におけるC_{max}は65.9ng/mL(約0.07µmol/L)であり(「4.2 <提出された資料の概略> 2) (1) 国内第I相試験」の項参照)、IC₅₀値の1/100以下であることから、本薬がP-gpの基質となる薬剤の組織分布に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は考察している。

(2) 本薬による代謝阻害

CYP2C9の基質であるワルファリンの代謝に対する本薬の影響が検討された。その結果、ワルファリンの代謝に対するIC₅₀値は200µmol/L以上、主代謝物である7-ヒドロキシワルファリンの生成に対するIC₅₀値は106±13µmol/Lであった。日本人癌患者の定常状態におけるC_{max}(約0.07µmol/L)は、両IC₅₀値の1/1,500以下であることから、本薬がワルファリンの代謝に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は考察している。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の薬物動態学的薬物相互作用に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験成績は、サーティカン錠の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから（「平成18年11月21日付審査報告書 サーティカン錠 0.25mg、同0.5mg、同0.75mg」参照）、新たな毒性試験は実施されていない。しかし、動物とヒトの全身曝露量の比較及び不純物の安全性評価に関しては、サーティカン錠からの臨床用量及び製剤の変更に伴い、新たに考察が行われている。

1) 全身曝露量の比較

本薬の反復投与毒性は、マウス、ラット、ミニブタ及びカニクイザルで検討されている（「サーティカン錠 0.25mg、同0.5mg、同0.75mg 初回承認申請時資料概要」参照）。各動物種で検討された最高用量は、ヒトにおける本剤使用時の曝露量を十分に上回ることが示されており、この点から、本薬の毒性プロファイルについては、既存の試験成績より把握されているものと考えられる。一方、毒性試験における無毒性量条件下の曝露量はヒトの曝露量を下回る例が散見され、このことから、本薬の臨床使用時に、免疫抑制に関連した毒性所見が発現する可能性が示唆されている。

2) 不純物の安全性評価

本薬に含有される不純物の安全性については、①反復投与毒性試験における無毒性量条件下での不純物の用量が予想最大臨床投与量におけるヒトでの最大用量を上回っていること、②不純物含有量の異なる製剤間における毒性徴候が類似していること、及び③不純物含有バッチを被験物質として実施した復帰突然変異試験及び染色体異常試験において十分な高用量まで遺伝毒性が示唆されなかったことから、問題はないものと判断されている。

<機構における審査の概略>

機構は、本薬の毒性プロファイルについては、サーティカン錠の初回承認申請時に提出された試験データから、十分に把握できるものと判断した。また不純物の安全性についても、問題が生じる可能性は極めて低いものと考えた。しかし、本剤ではサーティカン錠に比べ、臨床投与量が増加し、動物における無毒性量を超える曝露が予測されることから、本薬の既知の毒性である免疫抑制や生殖発生毒性等の発現には十分な注意が必要と考える。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 本薬の定量法

ヒト血中本薬濃度の定量法として、LC-MS/MS法が新たに確立された。

2) 海外第I相試験（試験番号2119、実施期間：20■■年■■月～■■月）

臨床試験用製剤5mg錠と製造販売予定製剤5mg錠は同一組成であり、形状のみが異なる錠剤である。また、製造販売予定製剤5mg錠と10mg錠は同一組成比の比例処方製剤である。なお、今回の承認申請では、製造販売予定製剤のうち5mg錠のみが申請されている。

健康成人42例（薬物動態（PK）解析対象40例）を対象に、臨床試験用製剤5mg錠並びに製造販売予定製剤5mg錠及び10mg錠が単回経口投与され、本剤10mg投与時の生物学的同等性がクロスオーバー法により検討された。その結果、 C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} について、製造販売予定製剤5mg錠及び10mg錠の臨床試験用製剤に対する比の90%信頼区間（CI）はいずれも0.8～1.25の範囲内であったことから（下表）、製造販売予定製剤は臨床試験用製剤と生物学的に同等である、と申請者は説明している。

臨床試験製剤及び製造販売予定製剤投与時の PK パラメータの比

臨床試験用製剤 (5mg 錠×2、40 例) に対する比	製造販売予定製剤 5mg 錠×2 (40 例)	製造販売予定製剤 10mg 錠×1 (39 例)
C_{max}	1.06 [0.99, 1.14]	0.94 [0.88, 1.01]
AUC_{0-last}	1.00 [0.94, 1.07]	0.99 [0.93, 1.05]
AUC_{0-inf}	1.00 [0.94, 1.06]	0.99 [0.93, 1.05]

幾何平均値 [90%CI]

3) 海外第 I 相試験 (試験番号 2120、実施期間：20 年 月～ 月)

健康成人 24 例を対象に、本剤 10mg が空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後に単回経口投与され、PK に及ぼす食事の影響がクロスオーバー法により検討された。その結果、高脂肪食及び低脂肪食の摂取により、 t_{max} はそれぞれ 1.75 時間及び 1 時間遅延し、 C_{max} 、 AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} は低下した (下表)。

空腹時投与に対する、高脂肪食及び低脂肪食摂取後に投与したときの PK パラメータの比

空腹時 (20 例) に対する比	高脂肪食摂取後 (19 例)	低脂肪食摂取後 (22 例)
C_{max}	0.46 [0.39, 0.56]	0.58 [0.49, 0.69]
AUC_{0-last}	0.77 [0.71, 0.83]	0.67 [0.62, 0.72]
AUC_{0-inf}	0.78 [0.73, 0.85]	0.68 [0.63, 0.73]

幾何平均値 [90%CI]

<機構における審査の概略>

本剤の PK に及ぼす食事の影響

申請用法は、「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。」と設定されており、本剤の投与時期と食事に関する内容は設定されていない。一方、2120 試験では本剤の投与時期と食事が PK に影響を及ぼすことが示されており、主要な臨床試験である第 III 相試験 (2240 試験) では、本剤は空腹時又は無脂肪の軽食程度の食事後、毎日同じ時間帯に投与することと規定されていた。

機構は、2240 試験と同様の条件下で本剤を投与する必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2120 試験で認められた AUC_{0-inf} の低下はわずかであり、吸収率は食事により大きな影響を受けないことが示され、吸収が終了した後の消失相における血中本薬濃度推移に投与条件による差は認められなかった。また、摂食により本薬の C_{max} は低下することから、食後投与とすることにより副作用が増加する可能性は低いと考える。一方、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} と有効性との関係は検討していないものの、本剤の有効性を期待する上では mTOR 阻害に必要な濃度を保つことが重要と考えられるため、本剤の有効性には C_{max} 及び AUC_{0-inf} よりも C_{min} が大きく影響すると考えられる。申請用法である 1 日 1 回投与時の C_{min} に相当する投与 24 時間後の血中本薬濃度は、空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ 6.74 ± 1.95 、 5.72 ± 1.91 、 4.66 ± 1.04 ng/mL であり、食事による明らかな差は認められなかった。以上から、用法・用量において食事に関する規定を設ける必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

2120 試験では、 C_{min} に食事による明らかな影響は認められていないものの、現時点では、本剤の有効性と C_{min} との関係は明らかではなく (「4.2 <機構における審査の概略> 2) 本剤の PD について」の項参照)、また C_{max} 及び AUC_{0-inf} の低下が本剤の有効性に及ぼす影響も明らかではないと考える。したがって、食事に関する規定が 2240 試験とは異なる条件下で本剤が使用された際に、当該試験で示された有効性が期待できることを積極的に裏付ける試験成績は得られていないと考える。

本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績も踏まえた投与方法の設定内容については、「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載する。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

健康成人及び癌患者における本剤の PK は、単独投与時、又は他剤との併用投与時について検討された。また、薬力学 (PD) の指標として、腫瘍組織等のバイオマーカーが検討された。

1) 健康成人

(1) 海外第 I 相試験 (試験番号 2118、実施期間：20 年 月～ 月)

健康成人 88 例 (パート 1：24 例、パート 2：64 例) を対象に、パート 1 では本剤 20、30 若しくは 50mg 又はプラセボが、パート 2 では本剤 20 若しくは 50mg、プラセボ又はモキシフロキサシン塩酸塩 400mg が単回経口投与され (クロスオーバー法)、本剤の PK 及び QTcF 間隔 (パート 2 のみ) に及ぼす影響が検討された。その結果、本剤の t_{max} が 0.5～2 時間であるのに対し、QTcF 間隔が最も大きく変化したのは投与後 12 時間であった。血中本薬濃度と QTcF 間隔との間に明らかな関連は認められなかった、と申請者は説明している。

2) 癌患者

(1) 国内第 I 相試験 (試験番号 1101、実施期間：2005 年 11 月～2006 年 12 月)

進行性固形癌患者 9 例を対象に、本剤 2.5、5 又は 10mg が 1 日 1 回経口投与され、本剤の PK が検討された (下表)。投与初日における C_{max} 及び AUC_{τ} は用量に比例して上昇した。8、11、15 及び 29 日目における C_{min} から、8 日目には定常状態に到達したと考えられた。定常状態 (15 日目) における C_{max}^{ss} 及び AUC_{τ}^{ss} は、個体間変動が大きかったものの、投与初日と同様に用量に比例して上昇した、と申請者は説明している。

日本人固形癌患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ		投与量		
		2.5mg	5mg	10mg
投与初日	t_{max} (h) *	1.98 (0.983～2.00)	1.00 (1.00～1.95)	2.00 (1.92～2.00)
	C_{max} (ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	AUC_{τ} (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
	$t_{1/2}$ (h)	12.2±2.15	18.1±1.11	14.8±3.54
	CL/F (L/h)	24.2±5.16	16.3±3.47	17.9±3.36
	Vz/F (L)	421±96.3	427±110	375±73.6
15 日目	t_{max}^{ss} (h) *	1.92 (1.00～1.98)	1.98 (1.93～1.98)	2.02 (2.00～2.20)
	C_{max}^{ss} (ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	AUC_{τ}^{ss} (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113
	$t_{1/2}$ (h)	22.2±2.92	20.9±1.66	21.1±1.38
	Vz/F (L)	603±30.2	304±120	435±71.7

3 例、平均値±標準偏差、*：中央値 (最小値～最大値)

(2) 国内第 II 相試験 (試験番号 1201、実施期間：20 年 月～20 年 月)

進行性胃癌患者 53 例を対象に、本剤 10mg が 1 日 1 回経口投与され、本剤の PK が検討された (下表)。胃切除の有無で比較した場合、胃切除により t_{max} が短縮し、 C_{max} 及び AUC_{0-4h} が上昇する傾向が認められ、本薬の吸収が速まる可能性が示唆された。しかしながら、 C_{min}^{ss} 及び AUC_{τ}^{ss} については差が認められなかったことから、本薬の吸収率は胃切除の影響を受けない、と申請者は考察している。

日本人胃癌患者に本剤を1日1回経口投与したときのPKパラメータ

PKパラメータ		全体	胃切除無	胃切除有
投与初日	例数	26	14	12
	t_{max} (h) *1	1.02 (0.93~4.00)	1.03 (0.93~4.00)	1.01 (0.97~2.00)
	C_{max} (ng/mL)	98.7±42.5	78.3±39.7	122±33.2
	AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	218±96.6	172±84.2	271±83.8
	AUC _t (ng·h/mL)	671±217*2	544±161*3	862±133*4
29日目	例数	16	6	10
	t_{max}^{ss} (h) *1	1.04 (0.83~4.00)	1.50 (0.83~4.00)	1.04 (0.85~1.25)
	C_{max}^{ss} (ng/mL)	121±36.6	98.7±33.4	134±33.0
	AUC _{0-4h} ^{ss} (ng·h/mL)	298±100	254±101	324±94.2
	AUC _t ^{ss} (ng·h/mL)	1,090±537	1,080±744	1,100±417
C_{min}^{ss} (ng/mL)	26.5±17.6*5	28.6±20.9*6	24.7±14.6*7	

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値～最大値）、*2：15例、*3：9例、*4：6例、*5：39例、*6：18例、*7：21例

(3) 海外第I相試験（試験番号2101/02、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

進行性固形癌患者92例（PK解析対象73例）を対象に、本剤5、10、20、30、50若しくは70mgが週1回又は本剤5若しくは10mgが1日1回経口投与され、本剤のPK（下表）及びPDが検討された。週1回投与では、AUC_t^{ss}は用量に比例して上昇したものの、 C_{max}^{ss} は20mg以上の用量で用量比を下回って上昇した。一方、1日1回投与では、 C_{max}^{ss} 及びAUC_t^{ss}はともに用量に比例して上昇した、と申請者は説明している。また、本試験で得られたPD（PBMC中のS6K1活性）の結果に基づき、PK/PDモデルが構築された（「4.2 <機構における審査の概略> 2) 本剤のPDについて」の項参照）。

外国人固形癌患者に本剤を週1回又は1日1回経口投与したときの22日目におけるPKパラメータ

PKパラメータ	週1回投与						1日1回投与	
	5mg	10mg	20mg	30mg	50mg	70mg	5mg	10mg
例数	4	4	2	5	5	6	4	7
t_{max}^{ss} (h) *1	1.0 (1.0~2.0)	1.0 (1.0~1.0)	1.0 (1.0~1.0)	2.0 (1.0~4.0)	1.0 (1.0~4.0)	1.0 (1.0~4.0)	1.0 (1.0~1.0)	1.0 (1.0~24.0)
C_{max}^{ss} (ng/mL)	32.4±15.3	69.1±8.14	93.5±0.42	72.2±15.3	160±77.6	167±66.7	31.5±9.4	59.7±16.9
C_{min}^{ss} (ng/mL) *4	—	—	—	—	—	—	5.48±1.78	15.6±12.2
AUC _t ^{ss} (ng·h/mL)	280±51.1	571±261	1,001±302	1,761±763	2,613±665	3,613±1,494	223±74 (255±46*2)	560±283 (536±77*3)
$t_{1/2}$ (h)	25.6±3.76	39.3±17.0	32.1±9.40	36.2±4.64	26.6±5.15	26.0±2.81	—	—
CL/F (L/h)	18.4±4.04	22.1±14.1	20.9±6.31	19.4±7.56	20.3±5.83	21.6±6.79	—	—
CL/F ^{ss} (L/h)	—	—	—	—	—	—	24.8±10.0 (20.0±3.5*2)	24.5±19.2 (19.05±3.25*3)

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値～最大値）、*2：CL/Fが高値（39.2L/h）を示した被験者を除外、*3：CL/Fが高値（66.8L/h）を示した被験者及び投与後24時間の血中本薬濃度が高値（56.3ng/mL）を示した被験者を除外、*4：投与前及び投与後24時間の血中本薬濃度の平均値

(4) 海外第I相試験（試験番号2106、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

前立腺切除が予定されている前立腺癌患者21例（PK解析対象16例）を対象に、本剤30若しくは50mgが週1回又は本剤5若しくは10mgが1日1回経口投与され、血中及び前立腺中の本薬濃度が検討された。本薬の血中濃度と前立腺中濃度との相関係数は、週1回投与では $r=0.94$ （8例）、1日1回投与では $r=0.80$ （7例：外れ値を示した10mg群の1例を除外）であり、良好な相関が認められたことから、血中本薬濃度は前立腺中本薬濃度の指標となることが示唆された、と申請者は説明している。なお、1日1回投与において外れ値を示した症例は、前立腺中本薬濃度が他の症例に比べ低値を示したが、その理由は明らかではないと、申請者は説明している。

(5) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 2235、実施期間：20 年 月～20 年 月）

進行性非小細胞肺癌患者 85 例（PK 解析対象 68 例）を対象に、本剤 10mg が 1 日 1 回経口投与された際、 C_{min}^{ss} は約 22.2～33.9ng/mL（平均値）であり、8 日目以降ほぼ一定であった。

(6) 国際共同第Ⅲ相試験（試験番号 2240、実施期間：2006 年 12 月～2008 年 2 月）

転移性腎細胞癌患者 411 例（PK 解析対象 13 例）を対象に、本剤 10mg 又はプラセボが 1 日 1 回経口投与された。本剤の PK パラメータは下表のとおりであった。

腎細胞癌患者に本剤を 1 日 1 回経口投与したときの PK パラメータ

	t_{max} (h) * ³	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
1 日目* ¹	1 (1～2)	68.1±29.8	7.9±3.4	455.0±168.5	NC
15 日目* ²	1 (1～5)	76.7±39.3	19.8±12.3	729.1±262.7	15.4±5.3

平均値±標準偏差、NC：算出せず、*1：13 例、*2：12 例、*3：中央値（最小値～最大値）

(7) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 2107、実施期間：20 年 月～20 年 月）

進行性固形癌患者 55 例（PK 解析対象 54 例）を対象に、本剤 20、50 若しくは 70mg が週 1 回又は本剤 5 若しくは 10mg が 1 日 1 回経口投与され、PK 及び PD（腫瘍組織及び皮膚組織におけるバイオマーカー（細胞内シグナル伝達経路において、mTOR 下流に位置する eIF-4G、4E-BP1、S6 のリン酸化阻害等））が検討された。その結果、本剤を 1 日 1 回投与したとき、 C_{min} が高いほど 4E-BP1 のリン酸化率（投与前値に対する比）は低くなり、10ng/mL 以上ではほぼ一定となった。1 日 1 回投与時の C_{min} （平均値）は 5mg 及び 10mg 群でそれぞれ 6.34～8.48ng/mL 及び 14.44～17.04ng/mL であったことから、4E-BP1 のリン酸化をより確実に阻害するためには、10ng/mL 以上の C_{min} を得ることができる本剤 10mg の 1 日 1 回投与が必要である、と申請者は考察している。また、eIF-4G については、リン酸化阻害と本薬濃度との間に明確な相関が認められず、S6 については、5mg 群の 1 例を除きいずれの C_{min} でもリン酸化は完全に阻害された、と申請者は説明している。

(8) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 2101、実施期間：20 年 月～20 年 月）

進行性固形癌患者 14 例（PK 解析対象：本剤 4 例、GEM6 例）を対象に、本剤は 20mg を週 1 回経口投与、GEM は 600mg/m² を 1、8 及び 15 日目に静脈内投与とされた。なお、第 1 サイクルのみ 1 日目の GEM は投与しないこととされた。本剤の PK は GEM 併用の影響を受けないと考えられた。一方、本剤併用時に GEM の曝露量が低下する傾向がみられたが、その程度はわずかであり、臨床的な影響はないものと考えられた、と申請者は説明している。

(9) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 2104、実施期間：20 年 月～20 年 月）

固形癌患者 16 例（PK 解析対象 11 例）を対象に、1、8 及び 15 日目に、本剤は 15 又は 30mg を経口投与、PTX は 80mg/m² を静脈内投与とされた。なお、第 2 サイクルのみ 1 日目は本剤を投与せずに PTX 単独投与、8 日目は PTX を投与せずに本剤単独投与とされた。本剤と PTX を併用投与しても顕著な薬物間相互作用は生じないと考えられた、と申請者は説明している。

(10) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 2108、実施期間：20 年 月～20 年 月）

進行性乳癌患者 18 例（PK 解析対象：本剤 10 例、レトロゾール 12 例）を対象に、本剤は 5 又は 10mg、レトロゾールは 2.5mg がそれぞれ 1 日 1 回経口投与された。なお、本剤投与開始前日にレトロゾールを単独投与することとされた。本剤及びレトロゾールは互いの PK に影響を及ぼさないと考えられた、と申請者は説明している。

(11) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 2222、実施期間：20 年 月～20 年 月）

乳癌患者 269 例を対象に、レトロゾール 2.5mg と、本剤 10mg（PK 解析対象：本剤 101

例、レトロゾール 111 例) 又はプラセボ (PK 解析対象: レトロゾール 109 例) が 1 日 1 回経口投与された。本剤併用群とプラセボ群でレトロゾールの C_{\min}^{ss} に差は認められなかった、と申請者は説明している。

(12) 海外第 I 相試験 (試験番号 2207、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月)

慢性骨髄性白血病患者 8 例を対象に、イマチニブメシル酸塩 (以下、イマチニブ) 600mg と、本剤 2.5 又は 5mg が 1 日 1 回経口投与された。なお、本剤投与開始前日にイマチニブを単独投与することとされた。イマチニブ及びその主代謝物である N-脱メチル体の C_{\min}^{ss} に本剤併用前と併用時で差は認められず、本剤はイマチニブの PK に影響を及ぼさないと考えられた、と申請者は説明している。

(13) 海外第 II 相試験 (試験番号 2239、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月)

膵内分泌腫瘍患者 160 例を対象に、本剤 10mg を、1 日 1 回単独経口投与又はオクトレオチド酢酸塩 (以下、オクトレオチド) (治験開始前から投与されている用量のまま継続投与) と併用投与することとされた。オクトレオチドの併用は本剤の PK に影響しないと考えられた。一方、オクトレオチドの C_{\min}^{ss} の比は、90%CI の下限値が 1 を上回ったものの増加率は約 20%であったことから、本剤併用により、オクトレオチドの曝露量に臨床的に有意な影響はないものと考えられた、と申請者は説明している。

3) 母集団薬物動態解析

2101 試験、2101/02 試験、2104 試験、2106 試験、2107 試験及び 2108 試験の 170 例 (885 測定点) を対象に、2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析が行われた。PK パラメータの母集団平均値は、CL/F が 19.1L/h (CV 値: 40%)、見かけの中核及び末梢分布容積がそれぞれ 210 及び 520L (CV 値: 42%及び 35%) と推定された。また、CL/F 及び中核分布容積に有意な影響を及ぼす共変量は見い出されなかった。

4) 日本人と外国人の PK について

本剤の代謝に主に関与する CYP3A4 には遺伝子多型が存在するが、民族差を示唆する明らかな活性の差は報告されていない。

国内 1101 試験、海外 2101/02 試験及び国際共同 2240 試験で得られた CL/F は、それぞれ 14.4±4.7、24.6±15.9 及び 15.4±5.3L/h であった。2101/02 試験の外国人患者の CL/F は日本人患者に比べて約 1.7 倍高かったものの、2240 試験の外国人患者と日本人患者の CL/F に明らかな差は認められなかった。また、血中本薬濃度の個体間変動が非常に大きいため、明確な結論を得ることはできないものの、2240 試験における各サイクルの C_{\min} を比較した結果、PK の民族差を示唆するような明らかな違いは認められなかった。

以上の検討から、日本人と外国人で本剤の PK に差異はない、と申請者は考察している。

5) PK/PD モデル

癌細胞を移植したラット及び 2101/02 試験の癌患者での検討結果に基づき、PK/PD モデルが構築された。当該モデルを用いた検討から、本剤 20~30mg の週 1 回投与により、高い腫瘍組織中 S6K1 活性阻害率が得られること、及び週 1 回投与に比べ 1 日 1 回投与でより持続的な S6K1 活性阻害が得られることが示唆された旨が報告されている (J Clin Oncol 2008; 26: 1596-602)。

<機構における審査の概略>

1) 日本人と外国人における PK

機構は、癌患者を対象とした国内外の臨床試験 (1101 試験、2101/02 試験及び 2240 試験) の結果から、日本人と外国人の PK が明らかに異なる傾向は示されていないと考える。ただ

し、現時点では限られたデータに基づく比較検討であることから、今後も他癌腫での臨床開発や公表論文等を含め本剤の PK の民族差について比較可能な情報を収集していく必要があると考える。

2) 本剤の PD について

2107 試験等において、本剤の PD としてバイオマーカーに関する検討が行われた（「<提出された資料の概略> 2) (7) 海外第 I 相試験」及び「<提出された資料の概略> 5) PK/PD モデル」の項参照）。機構は、2107 試験でバイオマーカーとして検討された 4E-BP1、eIF-4G 及び S6 のリン酸化阻害と本剤の有効性との関係について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2107 試験で 4E-BP1、eIF-4G 及び S6 を測定した目的は、本薬の標的分子である mTOR 及び細胞内シグナル伝達経路において mTOR の下流に位置する因子に及ぼす影響を探索的に評価することであり、有効性との関係性を評価することは想定していなかった。当該試験では CR が確認された症例はおらず、また PR が得られた症例は 1 例のみであったため、4E-BP1、eIF-4G 及び S6 のリン酸化阻害と本薬の有効性との関係については明らかではない。

申請者は、2107 試験の結果及び 2101/02 試験に基づいた PK/PD モデルから、10ng/mL 以上の C_{min}^{ss} が得られる本剤 10mg の 1 日 1 回投与を行うことで、mTOR を介したシグナル伝達を阻害することができる旨を説明している。

機構は、本剤の有効性と曝露量との関係について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2240 試験における各症例の平均 C_{min} 値と本剤の有効性との関係を検討した。症例を、① low C_{min} 群：0~10ng/mL、② median C_{min} 群：10~35ng/mL、及び③ high C_{min} 群：>35ng/mL の 3 グループに分類し、各群の無増悪生存期間（Progression free survival : PFS）中央値 [95%CI] を算出したところ、それぞれ 4.47 [3.35, 5.75]、5.59 [4.30, 7.39] 及び 4.90 [3.84, 5.59] カ月であり、 C_{min} と本剤の有効性（PFS）に関連は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

4E-BP1、eIF-4G 及び S6 は細胞内シグナル伝達経路において mTOR 下流に位置する分子種ではあるものの、現時点において、当該バイオマーカーと本剤の有効性との関係は明らかにされていないと考える。また、 C_{min}^{ss} として 10ng/mL 以上の曝露により mTOR を介したシグナル伝達を阻害できると説明されているものの、 C_{min} と本剤の有効性との関係は明らかにされていないと考える。したがって、今後も 4E-BP1、eIF-4G 及び S6 を含め、本剤の有効性と関係するバイオマーカーについて探索・情報収集していくことに意義はあると考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験及び第 II 相試験が各 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 4 試験の計 7 試験が提出された。また、参考資料として、海外試験 9 試験が提出された。

臨床試験一覧

地域	試験名	相	対象	投与例数 (例)	用法・用量	主な評価項目	資料区分*	
							有効性	安全性
国内	1101	I	進行固形癌	9	本剤 2.5、5、10mg、1日1回	奏効割合 安全性 PK	○	○
	1201	II	進行性胃癌	53	本剤 10mg、1日1回	奏効割合 安全性 PK	—	○
国際 共同	2240	III	前治療で病勢進行した 転移性腎細胞癌	本剤群: 274、 プラセボ 群: 137	本剤 10mg 又はプラセボ、 1日1回	無増悪生存期間 安全性 PK	○	○
海外	2101/ 02	I	進行固形癌	92	本剤 5、10、20、30、50、70mg、 週1回、本剤 5、10mg 1日1回	安全性 PK/PD	○	○
	2107	I	進行固形癌	55	本剤 20、50、70mg、週1回 本剤 5、10mg、1日1回	安全性 PK/PD	○	○
	2119	I	健康被験者	42	本剤 10mg、1日1回	生物学的同等性	—	○
	2120	I	健康被験者	24	本剤 10mg、1日1回	食事の影響	—	○
	2106	I	限局性前立腺癌 (前立腺全摘出術前)	21	本剤 30、50、70mg、週1回 本剤 5、10mg、1日1回	安全性 PK/PD	—	△
	2101	I	進行性固形癌	14	本剤 20mg GEM 600mg/m ²	安全性 PK	—	△
	2104	I	進行性固形癌	16	本剤 15、30mg、週1回 PTX 80mg/m ²	安全性 PK	—	△
	2207	I	慢性骨髄性白血病	8	本剤 2.5、5mg、1日1回 イマチニブ 600mg/日	安全性 PK	—	△
	2108	I	閉経後乳癌 (転移性、 局所進行乳癌)	18	本剤 5、10mg、1日1回 レトロゾール 2.5mg/日	安全性 PK	—	△
	2118	I	健康被験者	88	Part1: 本剤 20、30 又は 50mg、若し くはプラセボ、1日1回 Part2: 本剤 20 又は 50mg、モキシフ ロキサシン 400mg、若しくは プラセボ、1日1回	心伝導及び心再 分極への影響	—	△
	2235	II	進行性非小細胞肺癌	85	本剤 10mg、1日1回	奏効割合 安全性 PK	—	△
	2239	II	進行性膵内分泌腫瘍	160	本剤 10mg、1日1回 (本剤単独投 与を Stratum 1 として 115 例、本剤 と Sandostatin LAR Depot を併用投 与した群が Stratum 2 として 45 例)	奏効割合 安全性 PK	—	△
	2222	II	閉経後原発性乳癌 (乳癌手術前)	269	本剤 10mg 又はプラセボ、1日1回 レトロゾール 2.5mg/日	奏効割合 安全性 PK	—	△

*: ○ (評価資料), △ (参考資料)

各試験の概要は下記のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「4.1 生物薬剤学に関する資料」又は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内試験

(1) 国内第 I 相試験 (試験番号 1101、公表論文なし、実施期間: 2005 年 11 月~2006 年 12 月、評価資料)

進行性固形癌患者 (目標症例数: 1 コホートあたり 3~6 例、計 9~18 例) を対象に、本剤の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2.5、5 又は 10mg を 1 日 1 回、連日経口投与することとされた。

本試験に登録された 9 例全例に本剤が投与され (各コホート 3 例ずつ)、安全性解析対象とされた。

用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity: DLT) に該当する有害事象は、いずれのコホート

においても、初回投与後 28 日以内に認められなかった。

安全性について、本剤投与期間中に 1 例に本剤との因果関係が否定できない右鎖骨上腫瘍部位からの出血による死亡が報告された。また、追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）に 1 例が死亡し、死因は病勢進行とされた。

(2) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 1201、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、評価資料）

前治療で増悪した進行性胃癌患者（目標症例数：52 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10mg を 1 日 1 回、連日経口投与することとされた。

本試験に登録された 54 例のうち、未投与例 1 例を除く 53 例が安全性解析対象とされた。

安全性について、治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は 3 例（5.7%）報告され、死因は病勢進行 2 例、嚥下性肺炎 1 例であった。いずれも本剤との因果関係は否定された。

2) 国際共同試験

(1) 国際共同第Ⅲ相試験（試験番号 2240、公表論文：Lancet 2008; 372: 449-56 他、実施期間：2006 年 12 月～2008 年 2 月、評価資料）

スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に進行した転移性腎細胞癌患者（目標症例数：362 例、うち日本人 20 例）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た患者を対象に、本剤とプラセボへの割付比を 2:1 とし、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検ランダム化比較試験が、日本を含む 10 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、病勢進行、許容できない毒性発現、死亡、又はその他の理由で試験を中止するまで投与を繰り返すこととされた（二重盲検期）。なお、病勢進行と判定された被験者がプラセボ群の場合には、非盲検下で本剤を投与する機会が提供された（非盲検期）。中間解析でプラセボ群に対する本剤群の有効性が認められた場合には、試験中止が可能とされ、試験中止後は、本剤の投与が被験者の治療に最適であると治験責任医師が判断した場合は、病勢進行若しくはその他の理由で被験者が投与を中止するまで又は本剤が製造販売されるまで、非盲検下で本剤の継続投与が可能とされた。

本試験では、安全性評価を目的とした第 1 回中間解析と有効性及び無益性の評価を目的とした第 2 回中間解析が実施された。第 2 回中間解析における有効性に関する有意水準（片側）は、O'Brien-Fleming の α 消費関数に基づき 0.005747 とされ、第 2 回中間解析の結果から、独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee: IDMC）より試験の早期中止が勧告された。

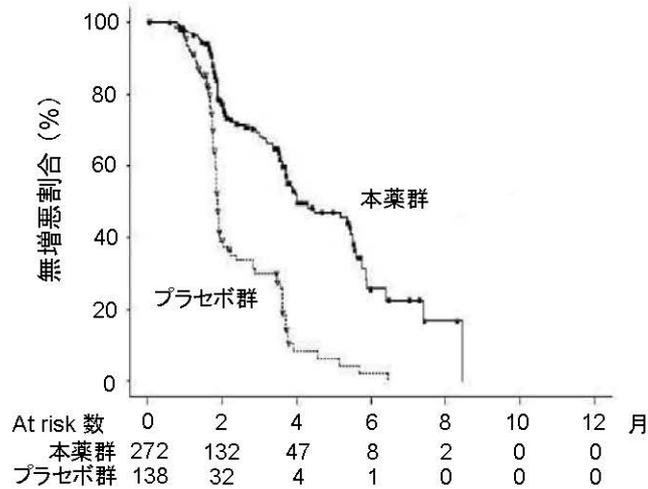
第 2 回目中間解析のデータカットオフ時点（2007 年 10 月 15 日）において、410 例（本剤群 272 例、プラセボ群 138 例）が登録されており、全例が最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とされ、有効性の主要解析対象とされた。また、中止時解析のデータカットオフ時点（2008 年 2 月 28 日）で登録されていた 416 例のうち、治験薬を 1 回以上投与された 411 例（本剤群 274 例、プラセボ群 137 例）が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた独立中央画像判定に基づく PFS の第 2 回中間解析時の結果は、下表のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

第 2 回中間解析時の PFS の解析結果

	本剤群	プラセボ群
症例数	272	138
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	4.01 [3.71, 5.52]	1.87 [1.81, 1.94]
ハザード比* ¹ [95%CI]		0.30 [0.22, 0.40]
P 値 (片側) * ²		<0.001

*¹:MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) リスク分類を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*²: MSKCC リスク分類を層とした層別 log-rank 検定



第2回中間解析時のPFSのKaplan-Meier曲線

安全性について、安全性解析対象集団における投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は、本剤群21/274例(7.7%)、プラセボ群7/137例(5.1%)に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡例(本剤群16例、プラセボ群6例)を除く症例の死因は、本剤群では、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、プラセボ群では心筋梗塞が1例であった。このうち、急性呼吸不全及び敗血症の各1例が本剤との因果関係が否定されなかった。

3) 海外試験

(1) 海外第I相試験(試験番号2101/02、公表論文: J Clin Oncol 2008; 26: 1588-95、実施期間: 20■■年■■月~20■■年■■月、評価資料)

進行性固形癌患者(目標症例数: 90例)を対象に、本剤の安全性及びPK/PDを検討することを目的とした非盲検非対照用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤5、10、20、30、50若しくは70mgを週1回、又は5、10mgを1日1回、経口投与することとされた。

本試験に登録された92例全例に本剤が投与され(本剤5又は10mg/週が各4例、20又は30mg/週が各5例、50mg/週が6例、70mg/週が31例、5mg/日が4例、10mg/日が33例)、安全性解析対象とされた。

安全性について、本剤最終投与後3~72日間に15例が死亡し、すべて病勢進行によるものであり、本剤との因果関係は否定された。

(2) 海外第I相試験(試験番号2107、公表論文: J Clin Oncol 2008; 26: 1603-10、実施期間: 20■■年■■月~20■■年■■月、評価資料)

進行性固形癌患者(目標症例数: 60例)を対象に、本剤の安全性、忍容性及びバイオマーカーの変化を検討することを目的として、非盲検非対照用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤20、50若しくは70mgを週1回、又は5若しくは10mgを1日1回、経口投与することとされた。

本試験に登録された55例全例に本剤が投与され(本剤20、50mg/週が各12例、70mg/週が7例、5、10mg/日が各12例)、安全性解析対象とされた。

安全性について、本剤投与中止後28日以内に7例、本剤最終投与から32日目に1例が死亡したが、いずれも病勢進行によるものであり、本剤との因果関係は否定された。

(3) 海外第 I 相試験 (試験番号 2119、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料)

健康成人 (目標症例数：42 例) を対象に、臨床試験用製剤と製造販売予定製剤の単回経口投与したときの生物学的同等性を評価することを目的とした非盲検ランダム化クロスオーバー試験が実施された。

本試験に登録された 42 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、死亡例は認められなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (試験番号 2120、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料)

健康成人 (目標症例数：24 例) を対象に、本剤 10mg 製造販売予定製剤を空腹時又は食後に単回投与し、本剤の PK に及ぼす食事の影響を評価することを目的とした非盲検ランダム化クロスオーバー試験が実施された。

本試験に登録された 24 例全例に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、試験期間中の死亡例は認められなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (試験番号 2106、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、参考資料)

本試験に登録された限局性前立腺癌患者 21 例全例に本剤が投与され (30mg/週群 4 例、50mg/週群 5 例、5mg/日群 4 例、10mg/日群 8 例)、試験期間中の死亡例は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (試験番号 2101、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、参考資料)

本試験に登録された進行固形癌患者 14 例全例に本剤 20mg/週及び GEM 600mg/m²/週が併用投与 (GEM のみ 4 週目休薬) され、治験薬投与中の死亡は 3 例に認められた。死因はすべて病勢進行とされた。

(7) 海外第 I 相試験 (試験番号 2104、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、参考資料)

本試験に登録された進行固形癌患者 16 例全例に本剤 15 又は 30mg/週並びに PTX 80mg/m²/週が併用投与され (本剤 15mg/週群 3 例、30mg/週群 13 例)、試験期間中の死亡例は認められなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (試験番号 2207、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、参考資料)

本試験に登録された慢性骨髄性白血病患者 8 例全例に本剤 2.5 又は 5mg/日並びにイマチニブ 600 mg/日が併用投与され (本剤 2.5mg/日群及び 5mg/日群各 4 例)、試験期間中の死亡例は認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (試験番号 2108、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、参考資料)

本試験に登録された進行性乳癌患者 18 例全例に本剤 5 又は 10mg/日並びにレトロゾール 2.5mg/日が併用投与され (本剤 5mg/日群 6 例、10mg/日群 12 例)、試験期間中に死亡例は認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (試験番号 2118、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、参考資料)

本試験に登録された健康成人 88 例のうち 24 例に本剤 20、30 及び 50mg 並びにプラセボが、64 例に本剤 20mg 及び 50mg、モキシフロキサシン 400mg、並びにプラセボが単回経口

投与された(本剤 20mg 群、50mg 群及びモキシフロキサシン群各 61 例、プラセボ群 61 例)。試験期間中の死亡例は認められなかった。

(11) 海外第Ⅱ相試験(試験番号 2235、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、参考資料)

本試験に登録された進行性非小細胞肺癌患者 85 例全例に本剤 10mg/日が投与され、本剤投与期間中に 9 例(10.6%) (病勢進行 4 例、呼吸不全 2 例、肺炎、急性肺水腫、急性副腎皮質機能不全各 1 例)、本剤投与中止後 28 日以内に 5 例(5.9%) (病勢進行 5 例)の死亡が認められた。

(12) 海外第Ⅱ相試験(試験番号 2239、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、参考資料)

本試験に登録された進行性膵内分泌腫瘍患者 160 例のうち、115 例に本剤 10mg/日が投与され(Stratum 1)、45 例に本剤 10mg/日及び Sandostatin LAR[®] Depot (オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤)が投与された(Stratum 2)。Stratum 1 において、本剤投与期間中に 9 例(7.8%) (病勢進行 6 例、急性呼吸窮迫症候群、誤嚥、両側胸水を伴う気胸各 1 例)、本剤投与中止後 28 日以内に 21 例の死亡が認められ、Stratum 2 において、本剤投与期間中に 2 例(4.4%) (病勢進行 2 例)の死亡が認められた。

(13) 海外第Ⅱ相試験(試験番号 2222、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、参考資料)

本試験に登録されたホルモン受容体陽性の閉経後原発性乳癌患者 269 例に本剤 10mg/日又はプラセボ並びにレトロゾール 2.5mg/日が併用投与され(本剤群 137 例、プラセボ群 132 例)、試験期間中に死亡例は認められなかった。

<機構における審査の概略>

1) 審査の方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本剤の有効性及び安全性を評価する上で、最も重要な試験はスニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した転移性腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(2240 試験)であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人での本剤の安全性については、2240 試験において本剤が投与された日本人 23 例(二重盲検期 15 例、非盲検期 8 例)とともに、2240 試験と同じ用法・用量で胃癌患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験(1201 試験)を中心に評価する方針とした。

2) 有効性について

機構は、2240 試験について、以下の検討を行った結果、スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した転移性腎細胞癌患者に対して、本剤の有効性は示されたと判断した。

(1) 対照群の設定について

機構は、2240 試験計画時には、スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した転移性腎細胞癌患者に対して、延命効果が検証された治療法は存在していなかったことから、対照群としてプラセボを設定することは適切であったと考える。

(2) 有効性の評価項目及び評価結果について

2240 試験において、主要評価項目として設定された PFS 及び副次評価項目の一つである全生存期間(Overall survival: OS)の結果は、以下のとおりであった。

2240 試験の有効性の主要評価項目とされた PFS は、第 2 回中間解析時(データカットオフ日: 2007 年 10 月 15 日)において、本剤群で有意に延長していた(PFS 中央値: 本剤群

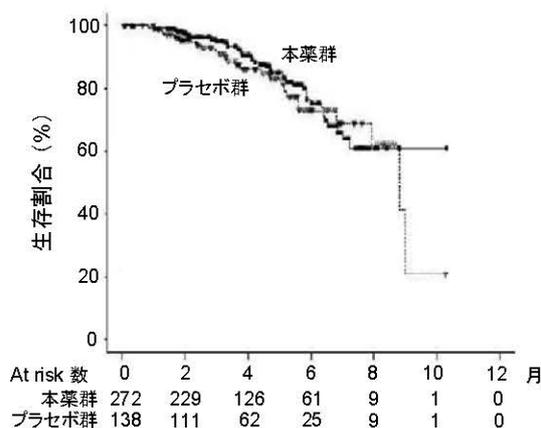
4.01 カ月、プラセボ群 1.87 カ月、プラセボ群に対する本剤群のハザード比 (Hazard ratio : HR) 0.30 (95%信頼区間 (Confidence interval : CI) [0.22, 0.40]、 $p < 0.001$; MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) リスク分類を層とした層別 log-rank 検定) (「<提出された資料の概略> 2) (1) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照)。

一方、第2回中間解析時 (データカットオフ日 : 2007年10月15日) と試験中止時 (データカットオフ日 : 2008年2月28日) における OS の結果は、以下のとおりいずれも群間で有意差は認められなかった。

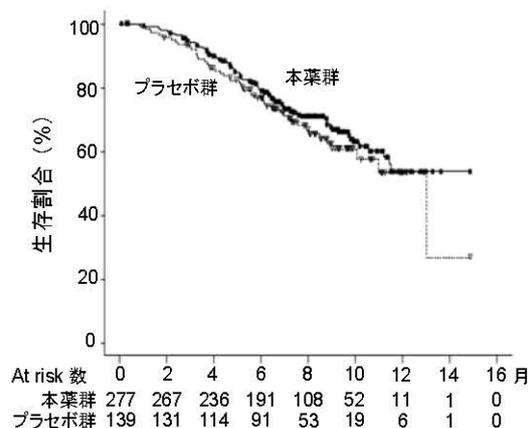
第2回中間解析時及び試験中止時のOSの解析結果 (2240試験)

	第2回中間解析時		試験中止時	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
症例数	272	138	277	139
中央値 (カ月)	-	8.8	-	13.0
HR [95%CI] *1	0.83 [0.50, 1.37]		0.82 [0.57, 1.17]	
p 値*2	0.233		0.137	

-: 推定不能、*1: MSKCCリスク分類を層とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: MSKCCリスク分類を層とした層別log-rank検定



第2回中間解析時のOSのKaplan-Meier曲線



試験中止時のOSのKaplan-Meier曲線

機構は、独立中央画像判定に基づく PFS が 2240 試験の主要評価項目として設定された理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PFS は、他に治療選択肢のない癌患者や転移性又は治療抵抗性の癌患者において、臨床的に意味のあるエンドポイントとして結論づけられている (Stat Methods Med Res 2008; 17: 515-8)。近年、海外で転移性腎細胞癌に対する治療薬として承認された 4 つの薬剤 (スニチニブ、ソラフェニブ、ペバシズマブ、テムシロリムス (機構注 : ペバシズマブ及びテムシロリムスについては当該効能効果では本邦未承認)) のランダム化比較試験 (N Engl J Med 2007; 356: 115-24, N Engl J Med 2007; 356: 125-34, Lancet 2007; 370: 2103-11, N Engl J Med 2007; 356: 2271-81) の成績では、いずれの薬剤でも PFS の延長がみられた群で OS の延長傾向がみられており、PFS と OS の結果は整合していた。したがって、PFS の延長が OS の延長に寄与する可能性が示唆される。

加えて、OS による評価には、被験者の生死のみの情報に基づく絶対的な評価が可能となる利点があるものの、試験終了後に実施される後治療の影響を受ける可能性がある。一方、PFS による評価には、OS と比較して短期間での評価が可能であり、後治療の影響を受けないというメリットがある。

さらに、海外第 I 相試験 (2101/02 試験及び 2107 試験) や研究者主導の本剤の第 II 相試験 (Cancer 2009; 115: 2438-46) の結果から、2240 試験開始前の時点で腎細胞癌に対する本

剤の有効性が示唆されていた。このため、倫理的観点から試験の実施可能性を考慮し、プラセボ群の被験者が病勢進行と判定された時点で本剤の投与が可能となるよう計画したことから、本剤の OS に対する効果の検出が困難になることが予想された。

以上の検討から、2240 試験の主要評価項目に OS ではなく PFS を設定して実施されたことは適切であったと考える。

次に機構は、2240 試験の OS の結果解釈についての見解を求め、申請者は以下のように回答した。

当該試験では、プラセボ群の被験者が病勢進行と判定された時点で、本剤の投与が可能と設定されていた。中止時解析のデータカットオフ時点で、プラセボ群の 106/139 例が非盲検下で本剤群に切替えられて投与されたが、そのうち 65 例については、プラセボ投与開始 8 週後（規定された最初の腫瘍評価時点）までに治験責任医師により病勢進行と判定された。結果として、プラセボ群の多くの被験者が早期に本剤投与を開始したことが、OS における有意差の検出を困難にしたと考える。

また、20 年 月 日まで被験者の生存を追跡調査した結果、OS の中央値 (FAS, n = 416) は、本剤群で 14.78 カ月、プラセボ群で 14.39 カ月、プラセボ群に対する本剤群の HR は、0.87 (95%CI [0.65, 1.17]) と推定された。

加えて、探索的な追加解析として、OS の追跡調査の結果を用い、本剤のクロスオーバーによって生じる影響を補正して評価する Rank Preserving Structural Failure Time Model 解析 (J Clin Oncol 2008; 26 (Suppl) : abstr. #10524A 他) を実施したところ、プラセボ群に対する本剤群の OS は、1.9 倍 (95%CI [0.5, 8.5]) であった (仮に、ある患者にプラセボのみを投与した場合と本剤のみを投与した場合の生存期間推定値に関するモデル推定比)。さらに、この推定値を用いてクロスオーバーの影響を補正し、2240 試験の生存曲線を再構築した結果、プラセボ群の OS の中央値 (補正值) は 10.0 カ月と推定され、本剤群の OS の中央値 14.78 カ月と比べて短かった。

以上より、プラセボ群の多くの被験者が、治験開始早期に本剤の投与を受けたにもかかわらず、プラセボ群と比較して本剤群で OS の延長傾向が認められた。また、クロスオーバーの影響を考慮した探索的な追加解析の結果からも、本剤群で OS の延長傾向が認められた。

機構は、2240 試験における有効性の評価項目及び評価結果について、以下のように考える。

2240 試験において対象とされたスニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した転移性腎細胞癌患者に対しては、延命に寄与する標準的な治療法はないことから、当該試験の主要評価項目には OS を設定するべきであったと考える。しかしながら、主要評価項目に設定された PFS について、高い臨床的有用性を推測させる延長効果が本剤群で認められていることから、スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した転移性腎細胞癌患者に対して、本剤の有効性は期待できると考える。

なお、本試験では、病勢進行と判定されたプラセボ群の症例に対しても本剤の投与が許容されていたため、各群の OS の結果から本剤の OS の延長効果について結論することは困難である。

(3) 日本人患者における有効性について

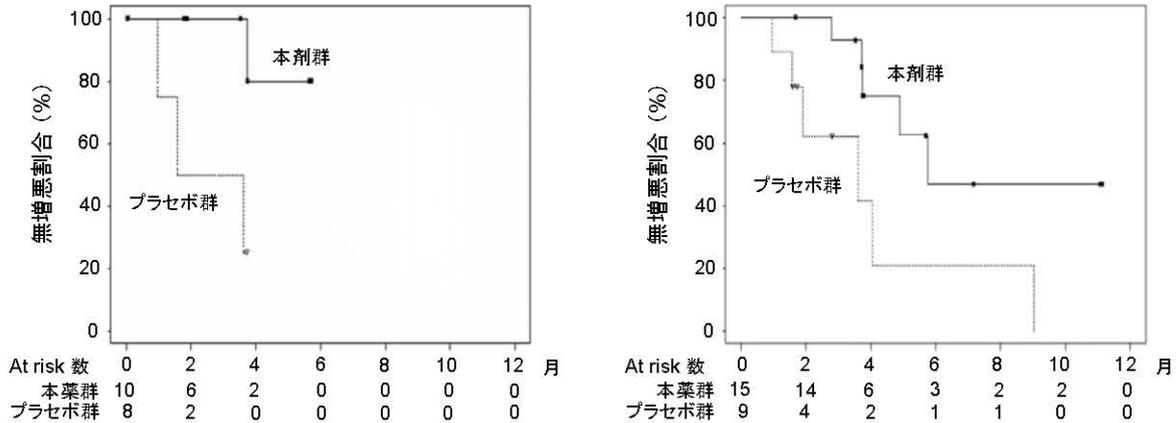
2240 試験における第 2 回中間解析時及び試験中止時の日本人の PFS 中央値は、以下のとおりであった。なお、2 回目中間解析時には日本人の死亡例は認められず、試験中止時に本剤群で 1 例に死亡が認められた。

機構は、日本人患者における PFS の成績について、症例数及び追跡期間ともに限られているものの、2240 試験全体の PFS の成績と大きな差異はないと考える。

第2回中間解析時及び試験中止時の日本人のPFS中央値

	第2回中間解析時		試験中止時	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
症例数	10	8	15	9
中央値 (カ月)	—	2.60	5.75	3.61

—：判定不能



第2回中間解析時の日本人のPFSのKaplan-Meier曲線

試験中止時の日本人のPFSのKaplan-Meier曲線

(4) 効果予測因子について

申請者は、現時点における転移性腎細胞癌に対する本剤の効果予測因子について、以下のよう

に説明している。効果予測因子を探索する目的で、2240 試験において、背景因子（年齢、性別、前治療薬、MSKCC リスク分類、実施地域）別の部分集団に対する本剤の有効性についての検討が行われた。その結果、いずれの背景因子の部分集団に対しても本剤の有効性が示唆され、治療効果と交互作用を示唆する背景因子は認められなかったことから、現時点において、有効性の効果予測因子は明らかでない。

機構は、以下のように考える。

臨床現場においてリスク・ベネフィットを個々に勘案し、本剤が投与される患者を選択するにあたって、有効性の効果予測因子の情報は重要であると考えことから、製造販売後も積極的に検討を実施し、必要があれば新たな臨床試験の実施についても検討する必要があると考える。

3) 安全性について (有害事象については、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下の検討を行った結果、スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した転移性腎細胞癌患者に対して本剤投与時に認められる特徴的な有害事象は、非感染性肺臓炎（間質性肺疾患、肺臓炎、肺浸潤、肺障害等）、感染症、口内炎、高血糖、腎臓関連有害事象、肝臓関連有害事象、貧血であると判断した。また、これらの有害事象のうち、非感染性肺臓炎及び感染症については、未回復のまま死亡に至った症例が認められていることから、特に注意すべきであると考え。しかしながら、提出された資料から、申請者が本剤の非感染性肺臓炎等について適切に情報提供を行い、緊急時に対応可能な医療機関において、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師により慎重な患者選択が行われ、医師・看護師等による厳重な観察・管理が定期的になされ、かつ非感染性肺臓炎等の重篤な有害事象の徴候に対する厳重な注意と管理・対応がとられることによって安全管理がなされるのであれば、本剤の使用は可能であると判断した（「7）製造販売後の調査及び安全性監視対策について」の

項参照)。

なお、上述した本剤に特徴的な有害事象については、製造販売後においても、重点調査項目として情報収集を行う必要があると判断した。

(1) 安全性の国内外差について

2240 試験では、症例数に差異はあるものの、本剤群の有害事象の発現率は人種間で同程度（白人 96.3% (234/243 例)、アジア人 100% (16/16 例)、黒人 100% (2/2 例)）であった。なお、本剤群のアジア人（日本人 15 例、インド人 1 例）でのみ発現した有害事象は、口唇炎 3 例、ざ瘡、肛門びらん、気管支出血、白内障、結膜沈着物、眼出血、歯肉損傷、毛髪成長異常、低体温、椎間板突出、鼻前庭炎、歯周炎、末梢冷感、静脈炎、右室不全、唾液腺障害、ブドウ球菌性敗血症、胃不快感、熱傷、及び頭位性回転性めまい各 1 例であった。

機構は、本剤の投与による安全性の国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2240 試験の二重盲検期及び 1201 試験における日本人の安全性について、日本人と日本人以外の間で発現率に差異のある有害事象が認められている。一方、Grade 3 以上の有害事象について、日本人で特に注意を要する有害事象は認められなかった。

機構は、今般提出された臨床試験の結果から、以下のように考える。

日本人における本剤の安全性情報は限られており、国内外における安全性プロファイルを厳密に比較することは難しいが、全 Grade の有害事象について、感染症、口内炎関連有害事象、代謝関連有害事象、発疹及び類似症状では日本人の発現率が高く、国内外で発現率に差異が認められている。一方、Grade 3 以上の重篤な有害事象については、現時点において、外国人に比して日本人で特に発現率の高い有害事象は認められていない。以上より、国内外における有害事象のプロファイルの相違については、適切に情報提供を行う必要はあるが、日本人においても本剤は適切な減量・休薬により忍容可能と考える。ただし、現在得られている国内での本剤の使用経験は極めて限られており、以下の各項で述べる有害事象を踏まえ、製造販売後の安全管理を行う必要があると判断した。

(2) 非感染性肺臓炎について

本報告書では、申請者が申請資料中で定義した「非感染性肺臓炎」*の用語を用いて、以下の議論を行う。

*：より厳密に、狭義の意味で「間質性肺疾患」等の用語を使用するための確定診断には、生検による病理診断が必要であるが、患者への侵襲は大きく、特に癌患者では全身状態が不良な場合が多いことから、臨床的に困難である場合が多い。このため、本報告書においては、申請資料に基づき、肺生検による病理組織像は確認されていないが、感染症及び癌の進行が否定され、本剤投与によると考えられる肺障害を総称する用語として肺臓炎 (pneumonitis) を使用することとし、「肺臓炎」や「間質性肺疾患」を含む非感染性肺関連有害事象の総称を「非感染性肺臓炎」と定義した。

非感染性肺臓炎は、本剤を含むシロリムス誘導体の副作用として知られている（「平成 18 年 11 月 21 日 審査報告書 サーティカン錠 0.25mg、0.5mg、0.75mg」参照）。申請者は、本剤に起因する非感染性肺臓炎の発症機序は、現時点で解明されていないものの、免疫反応である可能性が示唆されている（Ann Intern Med 2006; 144: 505-9、Transplantation 2001; 72: 787-90）と説明している。

本剤による非感染性肺臓炎について、①発現率、②特徴、③発症予測因子、④再投与、⑤製造販売後の管理に関する申請者の説明を基に、機構は、以下のような検討を行った。

① 発現率

非感染性肺臓炎は、2240 試験の二重盲検期では、本剤群 37/274 例（13.5%）に発現し、

プラセボ群では認めなかった。

国内外において、本剤 10mg/日の単独投与で実施された臨床試験（2240 試験、1201 試験、1101 試験、2235 試験、2101/02 試験、2107 試験及び 2239 試験）計 681 例のうち、非感染性肺臓炎は 58/681 例（8.5%）に発現した（下表）。

重症度別の内訳は、Grade 1 が 16 例（2.3%）、Grade 2 が 28 例（4.1%）、Grade 3 が 14 例（2.1%）であった。投与中止に至った非感染性肺臓炎は 12 例（1.8%）、休薬・減量を要した非感染性肺臓炎は 25 例（3.7%）であった。非感染性肺臓炎が死因とされた症例は認めないものの、2 例（Grade 3 の肺胞出血及び肺浸潤を発現した患者及び Grade 3 の間質性肺疾患を発現した患者）は、それぞれ未回復のまま急性呼吸不全及び疾患進行により死亡した。

非感染性肺臓炎（本剤（10mg/日）単独投与で実施した臨床試験：全体）

	2240 試験				全体*1 681 例	
	二重盲検期 274 例 [例数 (%)]		非盲検期 109 例 [例数 (%)]		[例数 (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
合計	37 (13.5)	13 (4.7)	6 (5.5)	4 (3.7)	58 (8.5)	14 (2.1)
間質性肺疾患	6 (2.2)	2 (0.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	10 (1.5)	3 (0.4)
肺臓炎*2	25 (9.1)	7 (2.6)	4 (3.7)	3 (2.8)	41 (6.0)	11 (1.6)
肺浸潤	4 (1.5)	2 (0.7)	0	0	5 (0.7)	2 (0.3)
肺障害*3	3 (1.1)	0	0	0	3 (0.4)	0
肺毒性	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
肺胞出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肺隔炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0

*1：2240 試験、1201 試験、1101 試験、2235 試験、2101/02 試験、2107 試験及び 2239 試験の併合データ。

*2：2240 試験における二重盲検期の本剤群で、肺臓炎として報告された 27 例中の 2 例が、有害事象の医師記載名及び発現経緯より感染性による有害事象と考えられたため、上記から除外された。*3：2240 試験における二重盲検期の本剤群で、肺障害として報告された 3 例は、非感染性肺臓炎を発現している疑いがあると考えられたため、上記に追加された。

本剤 10mg/日の単独投与がなされた日本人患者における非感染性肺臓炎は、2240 試験の二重盲検期、非盲検期、及び 1201 試験（胃癌患者）及び 1101 試験（進行性固形癌）において、15/79 例（19.0%）に発現した（下表）。

重症度別の内訳は、Grade 1 が 7 例、Grade 2 が 7 例、Grade 3 が 1 例であった。Grade 4 や死亡例は認められなかった。

なお、審査中に中間報告として追加提出された再発又は難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象として実施された国内第 I 相試験（1104 試験）では、6/13 例に本剤 10mg/日が単独投与され、このうち 1/6 例に Grade 1 の非感染性肺臓炎が発現した。

非感染性肺臓炎（本剤（10mg/日）単独投与で実施した臨床試験：日本人）

	2240 試験				1201 試験 53 例		1101 試験 3 例		全体* 79 例	
	二重盲検期 15 例 [例数 (%)]		非盲検期 8 例 [例数 (%)]		[例数 (%)]		[例数 (%)]		[例数 (%)]	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
合計	4 (26.7)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	8 (15.1)	0	1 (33.3)	0	15 (19.0)	1 (1.3)
間質性肺疾患	2 (13.3)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	4 (5.1)	1 (1.3)
肺臓炎	2 (13.3)	0	0	0	8 (15.1)	0	1 (33.3)	0	11 (13.9)	0

*2240 試験、1201 試験及び 1101 試験の日本人患者全体

また、日本人患者と外国人患者での非感染性肺臓炎（全 Grade）の発現率の比較は、下表のとおりであった。

非感染性肺臓炎（本剤（10mg/日）単独投与で実施した臨床試験：外国人と日本人の比較）

	2240 試験 二重盲検期			全体*1		
	外国人 (N = 259) [例数 (%)]	日本人 (N = 15) [例数 (%)]	全体 (N = 274) [例数 (%)]	外国人 (N = 602) [例数 (%)]	日本人 (N = 79) [例数 (%)]	全体 (N = 681) [例数 (%)]
	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade
合計	33 (12.7)	4 (26.7)	37 (13.5)	43 (7.1)	15 (19.0)	58 (8.5)
間質性肺疾患	4 (1.5)	2 (13.3)	6 (2.2)	6 (1.0)	4 (5.1)	10 (1.5)
肺臓炎*2	23 (8.9)	2 (13.3)	25 (9.1)	30 (5.0)	11 (13.9)	41 (6.0)
肺浸潤	4 (1.5)	0	4 (1.5)	5 (0.8)	0	5 (0.7)
肺障害*3	3 (1.2)	0	3 (1.1)	3 (0.5)	0	3 (0.4)
肺毒性	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肺出血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肺隔炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)

*1, *2, *3：非感染性肺臓炎（本剤（10mg/日）単独投与で実施した臨床試験：全体）の脚注と同じ

機構は、以下のように考える。

本剤による非感染性肺臓炎の発現率は、プラセボ群と比較して高いこと、及び二重盲検期の本剤群における非感染性肺臓炎の発現率は、日本人患者（4/15例：26.7%）では外国人患者（33/259例：12.7%）より高い可能性も考えられることから、非感染性肺臓炎は注意しなければならない有害事象の一つと考える。非感染性肺臓炎が死亡の原因となった症例は認められていないものの、未回復のまま死亡に至った症例が2例認められていること、及びGrade 3以上の非感染性肺臓炎も認められていることから、本剤の使用においては後述する臨床試験に準じた管理指針に従うことが安全性を担保する上で必要であると考えられる。

②特徴

申請者は、本剤投与後に発現した非感染性肺臓炎の i) 臨床上的特徴及び ii) 画像上的特徴について、以下のように説明している。

i) 臨床上的特徴

二重盲検期の本剤群 37例における非感染性肺臓炎の発現時期は、本剤投与開始から 24～257 日後に分散しており、比較的幅広い時期で認められていた。発現前に認められた臨床症状に関連した有害事象は、咳嗽 16 例、呼吸困難 13 例、発熱、無力症各 11 例であった。このうち、特に咳嗽、呼吸困難、及び発熱については、非感染性肺臓炎の随伴症状とも考えられ、非感染性肺臓炎を発現した被験者の 59.5%（22/37 例）において、いずれかの事象が事前に認められた。

非感染性肺臓炎の臨床的特徴の国内外差に関して、日本人患者での非感染性肺臓炎 15 例（2240 試験の二重盲検期 4 例、非盲検期 2 例、1201 試験 8 例、及び 1104 試験 1 例）と 2240 試験の外国人患者での非感染性肺臓炎 37 例（2240 試験の二重盲検期 33 例及び非盲検期 4 例）の臨床的特徴は、下表のとおりであった。

	日本人全体	2240 試験における外国人患者
例数	15	37
発現時期：中央値（範囲）[日]	58.0 (26～129)	101.0 (4～257)
持続期間：中央値（範囲）[日]	101.0 (29～156)	34.0 (3～211)
Grade：1/2/3/4 [%]	40/53.3/6.7/0	21.6/43.2/35.1/0
処置：有 [%]	80	75.7
減量：有 [%]	13.3	5.4
休薬：有 [%]	60	29.7
中止：有 [%]	26.7	29.7
ステロイド投与：有 [%]	46.7	43.2
転帰：回復 / 未回復 [%]	20 / 80	54.1 / 45.9

非感染性肺臓炎の発現時期の中央値では日本人が比較的早期にみられ、持続期間の中央値では日本人で長期であったが、範囲はいずれも広い幅をもっており、国内外での差異は明確ではないと考える。重症度に関しては、日本人は全 Grade の中で Grade 1 及び 2 を占める割合が外国人より高く、Grade 3 の発現率は日本人の方が外国人より低かった。また、処置として減量・休薬を行った割合は、日本人の方が外国人より高かったが、投与中止となった割合に大きな違いはなかった。

ii) 画像上の特徴

2240 試験において、二重盲検期本剤群で非感染性肺臓炎を発現した 37 例のうち、本剤投与後の胸部 CT の画像所見で、新規に異常所見が認められた、又は投与開始前に比べて悪化した 25 例について、「特発性疾患に準じた薬剤性肺障害の胸部画像所見の分類パターン」の 4 パターン (Lung Cancer 2006; 52: 135-40) に従って分類した結果、画像所見の分類のパターンと重症度との関係に偏りはみられず、特徴的な画像所見は認められなかった。

試験期間中に観察された胸部 CT 画像所見の分類パターン (2240 試験、二重盲検期本剤群)

画像所見パターン	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
パターン A	10	5	3	2
パターン B	8	2	5	1
パターン C	11	3	5	3
パターン D	11	2	4	5

パターン A: 非区域性のスリガラス陰影で、びまん性の淡く不鮮明な陰影としてみられる。胸部 X 線上は肺容積の減少はみられない。

パターン B: 病理学的な特発性器質性肺炎 (COP) 又は器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (BOOP) でみられるような肺泡領域の多発性の浸潤影で、胸部 X 線上は肺野末梢の浸潤影としてみられる。

パターン C: 急性好酸球性肺炎 (AEP) のように、小葉間隔壁の肥厚を伴う斑状の散在するスリガラス陰影で、胸部 X 線上は斑状又はびまん性の淡い線状不鮮明影としてみられる。

パターン D: 急性間質性肺炎 (AIP) でみられるような、牽引性気管支拡張を伴う両側に広範囲に広がったスリガラス陰影で、胸部 X 線上はびまん性の不鮮明な陰影又は浸潤影としてみられ、肺容積の減少がみられる。

機構は、本剤による非感染性肺臓炎の特徴について、以下のように考える。

シロリムス誘導体による非感染性肺臓炎の一般的な特徴として、重症化することなく、薬剤の投与中止により回復すると報告 (Ann Intern Med 2006; 144: 505-9) はあるものの、2240 試験では未回復のまま死亡に至った症例も報告されており、本剤でも他のシロリムス誘導体と同様の特徴を有していると判断することについては現時点では慎重に考えるべきである。また、本剤の臨床試験から認められる臨床上的特徴として、非感染性肺臓炎の発現前に咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を呈する傾向があること及び減量・中止・休薬に至った症例が比較的高い頻度で発現していることが挙げられるが、発現時期や持続時間は幅広く分布しており、一定の傾向はみられていない。

以上を踏まえると、本剤の投与に際しては、i) 非感染性肺臓炎の発現の可能性を常に認識して、臨床症状 (咳嗽、呼吸困難、発熱等) の発現に注意し、これらの症状を認めた場合には速やかに適切な処置を行うこと、ii) 後述するような臨床試験に準じた定期的な画像検査を実施することが必要であると判断した。また、2240 試験では、重度の肺機能障害を有する患者は除外されていたことから、当該症例についての安全性情報は得られておらず、本剤の投与によりさらに悪化する可能性もあることから、当該内容については本剤の投与対象の適切性に関する情報として注意喚起する必要があると考える。

③発症予測因子

機構は、本剤による非感染性肺臓炎の発症予測因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外において、本剤 (10mg/日) 単剤投与により実施した臨床試験 (2240 試験、1201 試験、1101 試験、2235 試験、2101/02 試験、2107 試験及び 2239 試験) 計 681 例の併合データに基づき、非感染性肺臓炎の発症例と非発症例の患者背景 (性別、年齢、人種、癌種、

前治療、喫煙歴等)の情報について検討を行った。しかしながら、部分集団間で被験者数が大きく異なること、又は、前治療による影響や癌腫による影響を区別できないことから、集団間の発現率の比較は困難であり、併合データ解析からは発症予測因子は特定できなかった。

喫煙歴については、1101 試験及び 2235 試験のみで情報が収集されており、他の試験では喫煙歴に関する情報を収集していないため、非感染性肺臓炎との関連を検討することはできなかった。なお、1101 試験及び 2235 試験で非感染性肺臓炎を発現した被験者は計 4 例であった。1101 試験で非感染性肺臓炎を発現した 1/3 例は喫煙歴(タバコを 1 日平均 15 本)があったが、2235 試験の 3/85 例はいずれも喫煙歴がなかった。

また、2240 試験での本剤投与後の非感染性肺臓炎の発現率について、本剤投与前に胸部 CT 又は胸部 X 線の画像所見(独立中央画像判定による評価)により非感染性肺臓炎様の異常所見を認めた群と認めなかった群に分けて比較検討を行った。その結果、治験薬投与前に画像所見が得られた安全性解析対象集団(二重盲検期の本剤群で 273/274 例、プラセボ群で 134/137 例、非盲検期で 107/109 例)について、二重盲検期における本剤群の非感染性肺臓炎の発現率は、異常所見を認めた群で 11/70 例(15.7%)、認めなかった群で 26/203 例(12.8%)であり、投与前の異常所見の有無で大きな差異はみられなかった。しかしながら、Grade 3 以上の非感染性肺臓炎の発現率については、異常所見を認めた群で 5/70 例(7.1%)、認めなかった群で 5/203 例(2.5%)であり、異常所見を認めた群で重症度の高い非感染性肺臓炎の発現が多く認められた。

機構は、以下のように考える。

本剤の投与による非感染性肺臓炎の発現を予測するための因子は、現時点までに、明確に特定されていないと考える。本剤の適正使用の観点から、今後、製造販売後においても、引き続き非感染性肺臓炎の発症予測因子について情報収集・検討を行うことは重要と考える。

また、検討した中で、投与前の胸部画像所見に異常がある例では、Grade 3 以上の非感染性肺臓炎の発現率が高かったことについては、資材等による情報提供を行うとともに、本剤の投与に際しては、投与前に胸部 CT 検査等による事前の評価を行い、異常が認められた場合には、個々の患者のリスクとベネフィットのバランスを検討し、より慎重に本剤による治療開始の可否を判断することが望ましいと考える。なお、リスク・ベネフィットバランスの評価の詳細については、「4) 臨床的位置付けについて」の項に記載する。

④再投与

申請者は、本剤との関連が否定できない非感染性肺臓炎により休業した症例に対する本剤再投与の開始基準について、以下のように説明している。

2240 試験で非感染性肺臓炎を発現した 43 例(二重盲検期 37 例、非盲検期 6 例)のうち、本剤を休業したのは 15 例であり、また、このうち 13 例で本剤投与が再開された。投与再開後、2 例については非感染性肺臓炎の再発又は増悪により休業・中止に至ったが、他の被験者については投与の継続は可能であった。したがって、本剤の投与対象であるスニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した転移性腎細胞癌は致命的な疾患であり、代替治療がない状況であることを踏まえると、予想されるベネフィットがリスクを上回ると判断された場合には、注意深く管理した上で本剤を再投与することは可能と考える。

再投与を可能と判断する条件については、2240 試験で規定されていた、非感染性肺臓炎の管理指針の投与再開基準に基づき、症状が改善し、Grade 1 に軽快したことを確認した上で再投与することが妥当であると考えられる。

機構は、本剤の再投与について、以下のように考える。

実施された主な臨床試験においては、管理指針の投与再開基準に基づいて減量した上で、投与継続や再投与を行うことが可能と設定されており、当該設定により有効性及び安全性の

試験成績が得られていることから、臨床試験で設定された基準に準じて安全管理がなされる場合には、本剤の再投与は許容できると判断した。ただし、再投与に際しては、より慎重なリスク・ベネフィットのバランスの評価が必要であると考えます。

また、現時点で得られている再投与症例における安全性情報は限られていることから、製造販売後においても更なる情報収集を行い、臨床試験で設定された管理指針の投与再開基準を遵守してもなお重篤な有害事象が生じる場合には、管理指針の改訂等について早期に検討するとともに、医療現場に対して迅速に情報提供を行う必要があると考えます。

⑤ 製造販売後の安全管理

申請者は、非感染性肺臓炎に対する製造販売後の安全管理について、以下のように説明している。

- ・ i) 無症候性 (Grade 1) の非感染性肺臓炎発現例は 19 例であり、4/19 例が Grade 2 に悪化した。Grade 3 への悪化は認められていないこと、ii) 症状が発現した患者であっても、その時点で本剤の用量調節、対症療法等の適切な処置を講ずることにより更なる悪化を認めていないことから、無症候性の段階では、特別な治療及び本剤の用量調節を要することなく治療継続が可能であると考えます。
- ・ 画像上での非感染性肺臓炎様所見が発現する時期が一定でないことから、定期的な CT 検査を義務付けるよりも、臨床症状 (咳嗽、呼吸困難、発熱等) の発現に注意することが重要であると考えます。しかしながら、投与前の画像検査に加えて、投与開始後に定期的な画像検査を実施することは、非感染性肺臓炎の早期発見、重症化の抑制に有用であるとも考えることから、定期的な画像検査を実施し、臨床症状の観察も併せて非感染性肺臓炎の発現に注意しながら投与する旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う。
- ・ 加えて、適正使用ガイド等の情報提供用資材を用いて、臨床試験で設定した検査の実施頻度、投与開始時には患者の肺の状態を把握する目的で画像検査を必ず実施すること、及び有効性の評価のための画像検査においても肺の状態を注意深く観察すること等について、情報提供や注意喚起を行う。

機構は、非感染性肺臓炎に対する製造販売後の安全管理について、以下のように考える。

臨床試験においては、画像上異常所見が認められても、臨床症状がない又は症状があっても治療を要さない場合 (Grade 1) には、本剤の投与は継続されるよう設定され、その結果、本剤の安全性については忍容可能であったことを踏まえると、患者に初期の臨床症状を理解してもらい、臨床症状の発現時には遅滞なく適切な対応を行うことは重要と考える。したがって、迅速な対応が必要な非感染性肺臓炎を早期発見するためには、患者及びその家族に対して、資材等により臨床症状の特徴等について適切な情報提供や注意喚起を行い、症状が認められた場合には、迅速かつ適切な対応がなされる医療機関の体制の構築が必要と考える。

一方、本剤の臨床試験から得られた非感染性肺臓炎の重症度や発現後の転帰は、臨床試験で設定されていた検査 (4 週又は 8 週間隔での胸部 CT) 等を行うことによって得られた成績であることから、非感染性肺臓炎を臨床的に無症状又はごく軽度の症状の状態でも早期発見・早期対応するためには、現在までに実施された臨床試験に準じた検査等が製造販売後においても実施されることが望ましいと考える。

(3) 感染症について

本剤による感染症の発現について、2240 試験の二重盲検期では、本剤群 101/274 例 (36.9%)、プラセボ群 25/137 例 (18.2%) であり、本剤群の方がプラセボ群に比べて高かった。また、Grade 3 以上の感染症は、本剤群 26/274 例 (9.5%)、プラセボ群 2/137 例 (1.5%) であった。本剤群で発現した Grade 3 以上の感染症の内訳で多かったものは、肺炎 8/274 例 (2.9%)、敗血症・敗血症性ショック 5/274 例 (1.8%)、真菌感染 4/274 例 (1.5%)、尿路感染 3/274 例 (1.1%) であった。

日本人患者では、本剤による感染症の発現例数及び発現率は、2240 試験の二重盲検期で

は、本剤群 10/15 例 (66.7%)、プラセボ群 2/9 例 (22.2%) であり、本剤群の方がプラセボ群に比べて高かった。また、Grade 3 以上の感染症については、Grade 3 の肺炎が本剤群で 1 例認められたが、本剤の休薬と入院加療により軽快した。1201 試験では、10/53 例 (18.9%) に認められ、最も発現率の高かった感染症に関連する有害事象は肺炎 4 例であったが、重症度はいずれも Grade 2 であった。

機構は、本剤投与時の感染症に対する抗菌薬、抗真菌薬等の予防的投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤は、免疫抑制作用を有していることから、日和見感染源（細菌、真菌、ウイルス、原生動物等）による感染症の発現又は増悪には十分注意する必要があるが、感染症に対する予防的投与については、臨床試験において特に規定しておらず、現時点で抗菌薬、抗真菌薬等の予防的投与の必要性や有用性に関する知見は得られていない。

機構は、感染症について、以下のように考える。

①他のシロリムス誘導体と同様に、本剤は免疫抑制作用を有していること、②本剤の投与による感染症の発現は、プラセボ群と比較して高いこと、③因果関係の否定できない感染症による死亡例が認められることから、本剤の投与時には、日和見感染を含む感染症の発現に注意が必要であると考え。また、抗菌薬、抗真菌薬等の予防的投与については、現時点での情報からは積極的に行うべきエビデンスがなく、実施の意義は不明であると考え。本剤の使用にあたっては、臨床症状に注意し、感染症の発現が疑われた場合には適切な処置を行うよう注意喚起とともに、感染症の発現状況に関する製造販売後の情報収集が必要であると考え。

(4) 口内炎関連有害事象について

2240 試験における口内炎関連有害事象（口内炎、口腔粘膜炎、及び口腔内潰瘍）の発現率は下表のとおりである。Grade 3 以上の口内炎は、本剤群で 12/274 例 (4.4%) に認められ、プラセボ群には認めなかった。このうち、Grade 4 は 1 例であったが、無治療で回復した。その他の Grade 3 の口内炎 11 例については、1 例は無処置で回復し、10 例は薬物治療及び本剤の減量、休薬又は投与中止を行うことにより回復した。

日本人における口内炎の発現状況については、2240 試験において、本剤群で 9/15 例 (60.0%)、プラセボ群で 1/9 例 (11.1%) に認められた。また、1201 試験においては、39/53 例 (73.6%) に認められた。Grade 3 の口内炎は、1201 試験の 3 例のみに認められたが、薬物治療、本剤の減量又は休薬を行い、3 例中 1 例は本剤投与を中止することで回復した。

口内炎関連有害事象 (2240 試験)

	二重盲検期				非盲検期	
	本剤群 (N=274) [n (%)]	Grade 3/4	プラセボ群 (N=137) [n (%)]	Grade 3/4	本剤 (N=109) [n (%)]	Grade 3/4
合計	120 (43.8)	12 (4.4)	11 (8.0)	0	39 (35.8)	4 (3.7)
口内炎	103 (37.6)	12 (4.4)	9 (6.6)	0	29 (26.6)	4 (3.7)
アフタ性口内炎	25 (9.1)	0	1 (0.7)	0	10 (9.2)	0
口腔内潰瘍形成	4 (1.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0
舌潰瘍	4 (1.5)	0	0	0	1 (0.9)	0

機構は、口内炎関連有害事象について、以下のように考える。

口内炎は、①2240 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高く、本剤に関連した有害事象のうち高頻度にみられる事象の一つであること、②海外第 I 相試験 (2101/02、2107 試験) では Grade 3 の口内炎が用量制限毒性として発現していたこと、③2240 試験では、経口摂取が困難となり入院を要する例や、本剤の減量、休薬又は投与中止を要する例も認められたことから、注意すべき有害事象であると考え、適切な対応を行うことで管理可能であると考え。ただし、処置内容を含めて、資材等により注意喚起を行

う必要はあると考える。

(5) 高血糖について

2240 試験において、空腹時の血糖値が基準値上限の 1.5 倍を超えるコントロール不良の糖尿病の患者は除外基準とされていた。高血糖及び血中ブドウ糖増加の発現が、本剤群 40/274 例 (14.6%)、プラセボ群 4/137 例 (2.9%) に認められ、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かった。Grade 3 については、本剤群 21/274 例 (7.7%)、プラセボ群 2/137 例 (1.5%) に認められ、Grade 4 は認められなかった。高血糖及び血中ブドウ糖増加を発現した本剤群の 40 例のうち、本剤投与前から高血糖、血中ブドウ糖増加、又は糖尿病を合併していたのは 12 例あり、重症度の内訳は、Grade 1 が 1 例、Grade 2 が 2 例、Grade 3 が 9 例であった。糖尿病に関連する合併症を有していた 12 例では、Grade 3 が 75%と発現率が高かったものの、いずれの被験者についても、無処置、薬物治療、本剤の減量又は休薬により回復し、本剤の投与が継続可能となった。

高血糖及び血中ブドウ糖増加以外の関連する有害事象として、糖尿病、2 型糖尿病、及びコントロール不良の糖尿病が発現した (下表)。本剤群の糖尿病 5 例については、いずれも合併症の悪化であったが、2 型糖尿病の 1 例は、投与中の新たな発現であった。

日本人については、高血糖が、2240 試験の本剤群で 4/15 例 (26.7%) に認められた。プラセボ群及び非盲検期には認められなかった。また、1201 試験では、5/53 例 (9.4%) に認められた。

血糖関連有害事象 (2240 試験)

	二重盲検期				非盲検期	
	本剤群 (N=274)		プラセボ群 (N=137)		本剤群 (N=109)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
高血糖	33 (12.0)	17 (6.2)	3 (2.2)	2 (1.5)	8 (7.3)	2 (1.8)
血中ブドウ糖増加	8 (2.9)	4 (1.5)	1 (0.7)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
糖尿病	5 (1.8)	4 (1.5)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
2 型糖尿病	1 (0.4)	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	3 (2.2)	0	1 (0.9)	0

高血糖関連の血液生化学的検査値異常 (2240 試験)

	二重盲検期				非盲検期	
	本剤群 (N=274)		プラセボ群 (N=137)		本剤群 (N=109)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
血糖 (高値)	157 (57.3)	43 (15.7)	34 (24.8)	2 (1.5)	57 (52.3)	9 (8.3)

機構は、高血糖について、以下のように考える。

①シロリムス誘導体で既知の副作用であり、2240 試験ではコントロール不良の糖尿病患者は除外されたこと、②2240 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高いことから、注意すべき有害事象であると考え。特に、本剤投与前から高血糖、血中ブドウ糖増加、又は糖尿病を合併している患者では、Grade 3 の発現率が高かったことから、在宅時においても定期的な空腹時血糖値を測定する等、慎重な対応が必要と考える。

(6) 脂質関連有害事象について

2240 試験において、全 Grade 及び Grade 3/4 の脂質関連の有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった (下表)。また、血液生化学的検査値についても、総コレステロール高値及びトリグリセリド高値の発現率が、プラセボ群と比較して本剤群で高かった (下表)。

日本人では、2240 試験の二重盲検期の本剤群で高脂血症 4/15 例 (26.7%)、高コレステロール血症 3/15 例 (20.0%)、血中トリグリセリド増加 1/15 例 (6.7%) が認められ、プラセボ群では認められなかった。また、1201 試験では、高脂血症 4/53 例 (7.5%)、高コレステロール血症 5/53 (9.4%)、高トリグリセリド血症 1/53 例 (1.9%) が認められた。

申請者は、①2240 試験では Grade 2 以上の高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症に対しては、治験実施計画書で食事療法に加え薬物治療を行うことを管理方法として定められていたこと、②Grade 3 以上の高コレステロール血症、及び高トリグリセリド血症又は血中トリグリセリド増加に対しては、無処置、薬物又は薬物以外の治療により治験薬の投与を継続し、治験薬の減量又は休薬、投与を中止した事象はみられず、管理可能であったと説明している。

脂質関連有害事象 (2240 試験)

	二重盲検期				非盲検期	
	本剤群 (N=274)		プラセボ群 (N=137)		本剤群 (N=109)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
高コレステロール血症	55 (20.1)	9 (3.3)	3 (2.2)	0	15 (13.8)	0
高トリグリセリド血症	40 (14.6)	3 (1.1)	3 (2.2)	0	10 (9.2)	1 (0.9)
血中トリグリセリド増加	6 (2.2)	2 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0
高脂血症	6 (2.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
血中コレステロール増加	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.9)	0

脂質関連の血液生化学的検査値の異常 (2240 試験)

	二重盲検期				非盲検期	
	本剤群 (N=274)		プラセボ群 (N=137)		本剤群 (N=109)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
総コレステロール (高値)	212 (77.4)	12 (4.4)	48 (35.0)	0	70 (64.2)	2 (1.8)
トリグリセリド (高値)	200 (73.0)	2 (0.7)	46 (33.6)	0	78 (71.6)	0

機構は、脂質関連有害事象について、以下のように考える。

2240 試験において、Grade 4 の脂質関連有害事象として確認された高脂血症は、日本人の 1 例であったことから、注意すべき事象であると考え。しかしながら、1201 試験の結果を含め、脂質関連有害事象について、重篤例は認められていないことから、適切な対応により、忍容可能と考える。

(7) 腎臓関連有害事象について

2240 試験において、腎臓関連有害事象の発現は、本剤群 36/274 例 (13.1%)、プラセボ群 3/137 例 (2.2%) に認められた (下表)。このうち、Grade 3 以上については、本剤群 10/274 例 (3.6%) で認められた。また、Grade 3 の腎不全の 3 例、慢性腎不全の 1 例については、本剤の投与が中止された。なお、Grade 4 の急性腎不全の 1 例については、発現した日に死亡したが、本剤との因果関係は否定された。

日本人では、2240 試験の二重盲検期に腎臓関連有害事象はみられなかったが、非盲検期に本剤との因果関係が否定できない Grade 2 の急性腎不全が 1 例認められた。しかし、当該症例については、休薬と入院加療により回復した。また、1201 試験における腎臓関連有害事象の発現は、4/53 例 (7.5%) であった。このうち、Grade 3 の腎機能障害が 1 例に認められ、回復が認められる前に病勢進行により試験は中止された。

腎臓関連有害事象 (2240 試験)

	二重盲検期				非盲検期	
	本剤群 (N=274)		プラセボ群 (N=137)		本剤群 (N=109)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
合計	36 (13.1)	10 (3.6)	3 (2.2)	3 (2.2)	7 (6.4)	4 (3.7)
血中クレアチニン増加	26 (9.5)	3 (1.1)	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)
腎不全	8 (2.9)	5 (1.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.8)	2 (1.8)
急性腎不全	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.8)	1 (0.9)
慢性腎不全	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
タンパク尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0

機構は、腎臓関連有害事象について、以下のように考える。

①血中クレアチニン増加は、シロリムス誘導体で既知の副作用であること、②本剤群における腎臓関連有害事象の発現率は、プラセボ群より高く、Grade 3以上のものも認めていることから、注意すべき事象であると考え。しかし、本剤投与時には定期的な臨床検査を行い、適切な対応を行うことで、忍容可能と考える。

(8) 肝臓関連有害事象について

2240 試験において、全 Grade のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 高値及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 高値の発現率は、プラセボ群と比べて本剤群で高かった。また、Grade 3以上の肝臓関連有害事象は、プラセボ群ではみられなかったのに対して、本剤群では Grade 3 の ALT 増加及び肝不全が各 1 例、Grade 4 の AST 増加が 1 例に認められた。このうち、Grade 3 の肝不全 1 例に対しては入院加療が行われ、回復した。

日本人では、二重盲検期の本剤群で 1/15 例 (6.7%) で Grade 1 の ALT 増加及び Grade 2 の AST 増加が発現したが、プラセボ群では肝臓関連有害事象はみられなかった。また、1201 試験では、ALT 増加及び AST 増加の両事象が 2/53 例 (3.8%) に発現し、1 例では両事象ともに Grade 3 であり、入院加療が行われ、回復した。

肝臓関連有害事象 (2240 試験)

	二重盲検期				非盲検期	
	本剤群 (N = 274)		プラセボ群 (N = 137)		本剤群 (N = 109)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
ALT 増加	8 (2.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0
AST 増加	8 (2.9)	3 (1.1)	1 (0.7)	0	2 (1.8)	0
肝不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

肝臓関連の血液生化学的検査値異常 (2240 試験)

	二重盲検期				非盲検期	
	本剤群 (N = 274)		プラセボ群 (N = 137)		本剤群 (N = 109)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
GGT (高値)	147 (53.6)	33 (12.0)	48 (35.0)	8 (5.8)	64 (58.7)	13 (11.9)
ALP (高値)	121 (44.2)	5 (1.8)	41 (29.9)	2 (1.5)	49 (45.0)	4 (3.7)
AST (高値)	68 (24.8)	2 (0.7)	9 (6.6)	0	21 (19.3)	0
ALT (高値)	58 (21.2)	3 (1.1)	5 (3.6)	0	15 (13.8)	0
総ビリルビン (高値)	8 (2.9)	3 (1.1)	3 (2.2)	0	4 (3.7)	0

機構は、肝臓関連有害事象について、以下のように考える。

プラセボ群に比べて本剤群での発現率が高い。肝機能障害を来した場合には、中等度の肝機能障害のある患者における薬物動態の変化も示されているため (「6」(3) 肝機能障害に対する用量調節について) の項参照)、本剤投与時には定期的な臨床検査を行い、適切な対応を行う必要があると考える。

(9) 貧血について

貧血は、2240 試験において、二重盲検期では本剤群 103/274 例 (37.6%)、プラセボ群 20/137 例 (14.6%) に認められた。このうち、Grade 3 以上は、本剤群 28/274 例 (10.2%)、プラセボ群 7/137 例 (5.1%) に認められ、本剤群で発現率が高かった。また、貧血を発現した患者のうち、輸血を要した症例の割合は、本剤群 42/103 例 (40.8%)、プラセボ群 6/20 例 (30.0%) であった。

日本人では、2240 試験において、二重盲検期の本剤群で 3/15 例 (20.0%) に貧血が認められ、プラセボ群では認めなかった。また、1201 試験では、9/25 例 (17.0%) に貧血が認められ、このうち Grade 3 が 4/53 例 (7.5%)、Grade 4 が 1/53 例 (1.9%) であったが、投与中止に至った例はなかった。

機構は、貧血が本剤群で高頻度に認められていることから、注意すべきであると考え。貧血を発現した例では輸血を要する場合も多いことから、本剤投与時には症状の有無や必要に応じた臨床検査を行い、貧血の発現について留意する必要があると考える。

4) 臨床的位置付けについて

National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology (ver.2, 2009) では、淡明細胞優位の病理組織型の進行腎細胞癌に対し、スニチニブ、テムシロリムス（本邦未承認）、ペバシズマブ+インターフェロン アルファ、高用量インターロイキン2 及びソラフェニブが有効な薬剤として記載されており、スニチニブやソラフェニブといったチロシンキナーゼ阻害薬による治療が不応となった後に用いられる薬剤としては、本剤が推奨されている。

一方、国内外の臨床腫瘍医が参考にする腫瘍学の国際的な教科書（Cancer : Principles and Practices of Oncology 8th edition）や米国国立がん研究所の Physician Data Query（NCI-PDQ）においては、現時点で本剤の臨床的位置付けに関する記載はない。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

現時点において、有効性が示された治療法がない「スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者」に対して、本剤の有効性が期待される（「2）有効性について」の項参照）。

一方、国内外ともに非感染性肺臓炎の発現率がプラセボ群と比較して本剤群で高く、未回復のまま死亡に至った症例も報告されているにもかかわらず、その特徴や発症予測因子は明らかでなく、現時点までに得られている非感染性肺臓炎の発現及び予後予測に関する情報は十分ではないが、臨床試験で設定された管理指針（肺臓炎の検査、発症後の処置、本剤の休薬、減量及び投与中止の指針）による厳重な管理下での使用は可能であった。

以上より、有効性及び安全性に関するリスク・ベネフィットを総合的に勘案すると、本剤を使用する患者の選択が慎重に行われ、がん化学療法に十分な知識・経験をもつ医師及び呼吸器疾患に十分な知識・経験をもつ医師の連携による厳重な安全監視のもとで本剤が使用され、患者及びその家族への非感染性肺臓炎発症時の臨床症状を含めた徹底した患者教育が行われるのであれば、他に有効な治療法のない、かつ本剤の有効性が示された患者集団に対して、本剤の臨床的位置付けは認められると判断した。

5) 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定され、また、添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項では、（1）血管内皮増殖因子（VEGF）を標的とする薬剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の有効性・安全性は確立していない、（2）本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない、と設定されていた。

機構は、申請効能・効果の設定理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2240 試験では全例がスニチニブ又はソラフェニブの治療歴を有する根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者であり、第2回中間解析時における前治療で用いられた薬剤（スニチニブ又はソラフェニブ）と有効性の関係は下表のとおりであった。

前治療の違いによるPFSの解析結果（第2回中間解析時）

	本剤群		プラセボ群		HR [95%CI]	p 値
	症例数	PFS 中央値 (カ月)	症例数	PFS 中央値 (カ月)		
ソラフェニブのみ	77	5.52	42	3.48	0.29 [0.16, 0.51]	<0.001
スニチニブのみ	124	3.71	60	1.84	0.30 [0.20, 0.47]	<0.001
両剤	71	3.84	36	1.81	0.28 [0.16, 0.52]	<0.001

HR は、層別していない Cox 比例ハザードモデル、p 値は層別していない log-rank 検定

また、これらのチロシンキナーゼ阻害剤に加え、参考とした研究者主導の第Ⅱ相試験では、未治療歴の患者が 17%含まれるものの、多くがサイトカイン製剤による治療歴を有する患者であった。

したがって、現時点において本剤の有効性が認められている患者は、サイトカイン製剤を含む抗悪性腫瘍剤による前治療歴のある根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者であることから、申請効能・効果を「抗悪性腫瘍剤による前治療施行後の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と変更することとした。

機構は、サイトカイン製剤のみの前治療歴を有する患者に対する評価資料がないことから、当該患者に対しては本剤の有効性・安全性は確立していないと考える。

次に機構は、2240 試験で対象とならなかった、①淡明細胞癌以外の組織型を有する患者、及び②転移のない根治切除不能の患者に対する本剤の有効性についてそれぞれ説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①淡明細胞癌以外の組織型を有する患者について

2240 試験中止時解析の 416 例のうち、淡明細胞癌以外の組織型を有した患者は 17 例であった。その内訳は、乳頭状癌 3 例、顆粒細胞癌 2 例、淡明細胞癌と他の組織型の混合型が 12 例であった。これらの患者における Kaplan-Meier 法で推定した独立中央画像判定に基づく PFS の中央値は、本剤群 5.59 カ月、プラセボ群 1.87 カ月であった。また、本剤群 11 例の最良総合効果は、病勢進行が 7 例、病勢進行が 2 例、不明が 2 例であり、不明の 2 例を除くいずれの患者も、標的病変の最長径の和は投与前値より減少した(最大腫瘍縮小率:-22.0%~-0.8%)。以上より、少数例での成績ではあるものの、淡明細胞癌以外の組織型を有した患者における本剤の有効性は、2240 試験の本剤群全体でみられた有効性と同様であった。

なお、乳頭状癌の 3 例については逸脱例として扱われたが、①臨床試験成績から本剤の進行癌患者における安全性プロファイルが許容範囲内であったこと、②当該疾患における有望な治療が存在していなかったことから、試験を継続することを認められた。また、3 例以外について、顆粒細胞癌の 2 例は、淡明細胞癌のサブカテゴリーに属すること、混合型の 12 例は淡明細胞癌との混合型であることからそれぞれ選択基準に合致している。

②転移のない根治切除不能の腎細胞癌患者について

転移がない患者においても隣接臓器の浸潤や広範な周囲リンパ節への進展により手術自体が困難な場合、又は、患者の全身状態が手術侵襲に耐えられない場合には、外科的切除の適応とならない。一般に腎細胞癌において、全身化学療法の適応となるのは、転移がある場合に加えて、原発巣が外科的切除の適応とならない場合であることから、2240 試験は転移性腎細胞癌患者を対象とした試験であるが、根治切除不能例にも本剤の投与が推奨されると考える。

機構は、2240 試験で対象とならなかった患者に対する本剤の有効性について、以下のよう

①「淡明細胞癌以外の組織型を有する患者」及び②「転移はないが根治切除不能である患者」について、2240 試験において本剤が投与されたのは少数例のみであり、当該患者集団に対する有効性は不明であると考え。一方で、それぞれの患者集団における治療法は確立していないが、基本的な治療体系は淡明細胞癌の組織型を有する転移性腎細胞癌患者のものと大きく異なっていない。したがって、本剤の効能・効果から当該患者を除外することを特記する必要性は低く、添付文書等で 2240 試験では当該患者集団に対する検討がなされていない旨を明確に情報提供することが適切である。

機構は、以上の検討を踏まえ、効能・効果について、以下のよう

2240 試験において、本剤群の PFS 中央値は、前治療の違い（スニチニブ又はソラフェニブ）によらずにプラセボ群より長く、本剤の有効性は一貫して認められている。一方、化学療法歴のない患者やサイトカイン製剤等のスニチニブ又はソラフェニブ以外による治療後に増悪した患者に対しての有効性及び安全性は示されていない。

また、上記の「淡明細胞癌以外の組織型を有する患者」や「転移はないが根治切除不能である患者」に関する検討結果及び「4) 臨床的位置付けについて」の項での検討も踏まえ、申請品目の効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定し、「臨床成績」の項に 2240 試験骨子及び結果を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を記載し、注意喚起することが適切と判断した。

- ・ スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を十分に熟知し、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。
- ・ 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

6) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、用法・用量としては、以下の旨を設定することが適切であると考えます。

- ・ 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。
- ・ 患者の状態により適宜減量する。

また、用法・用量に関連する使用上の注意としては、以下の旨を設定することが適切であると考えます。

- ・ 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。
- ・ 高脂肪食及び低脂肪食の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。食事の影響を避けるため、空腹時に投与すること。
- ・ 非感染性肺臓炎（間質性肺炎、肺臓炎等）が発現した場合は、以下に示す基準に従って減量、休薬又は中止すること。

非感染性肺臓炎（間質性肺炎、肺臓炎等）に対する処置

NCI-CTCAE Grade*（症状）	処置
Grade 1（症状がなく、画像所見のみ）	なし
Grade 2（症状あり、日常生活に支障がない）	症状が改善するまで休薬すること。また、副腎皮質ホルモン剤の投与による処置を考慮すること。投与を再開する場合は、1 日 1 回 5mg の投与とする。
Grade 3（症状があり、日常生活に支障あり；酸素吸入を要する）	本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与による処置を考慮すること。投与を再開する場合は、1 日 1 回 5mg の投与とする。
Grade 4（生命を脅かす；人工呼吸を要する）	投与中止

*NCI-CTCAE v3.0

なお、食事の影響に関する内容についても添付文書等に記載し、情報提供する必要があると考えます。

以下に機構における検討の詳細を記載する。

(1) 本剤の開始用法・用量について

申請者は、本剤の開始用法・用量について、以下のように説明している。

進行性固形癌患者を対象として、本剤単独投与を検討した海外第 I 相試験（2101/02 試験、2107 試験）の用量制限毒性に対する評価の結果、いずれの試験でも 1 日 1 回 10mg 投与は

忍容可能であった。また、薬力学的効果の検討では、腫瘍における mTOR を介したシグナル伝達を確実に阻害するためには、本剤 10mg の 1 日 1 回投与が必要であると考えられた。同時に、研究者主導の転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相試験の結果 (Cancer 2009; 115: 2438-46) から、本剤の 1 日 1 回 10mg 連日投与の腎細胞癌患者に対する有効性が示唆された。以上の結果を踏まえ、2240 試験では、用法・用量は 1 日 1 回 10mg 連日投与が選択され、海外の申請用法・用量は、1 日 1 回 10mg 連日投与とされた。

機構は、以下のように考える。

提出された資料における臨床試験成績では、1 日 1 回連日投与の用法において最大耐用量には到達していないことから、より高用量について検討する必要があると考えた。一方、限定的な情報に留まるものと考えるが、薬力学的効果の検討結果や、また研究者主導の第Ⅱ相試験の結果から、1 日 1 回 10mg 連日投与が 2240 試験で選択され、その有効性及び安全性が示された。

以上より、10mg を超えた用量における本剤の有効性及び安全性は不明であるものの、現在までに得られている臨床試験成績からは、1 日 1 回 10mg の用法・用量が適切であると考えられる。

(2) 休薬、減量及び中止基準について

2240 試験においては、有害事象に対する休薬、減量及び中止基準が設定され、本剤の用量調節が行われていた。

本剤の用量調節レベル

レベル	用法・用量
0 (開始用量)	1 日 1 回投与、10mg/回
1 (1段階減量)	1 日 1 回投与、5mg/回
2 (2段階減量)	隔日投与、5mg/回

2240 試験において、有害事象による投与中止は、二重盲検期の本剤群で 36/274 例 (13.1%)、プラセボ群で 2/137 例 (1.5%)、有害事象による減量は、本剤群で 18/274 例 (6.6%)、プラセボ群で 1/137 例 (0.7%)、有害事象による休薬は、本剤群で 97/274 例 (35.4%)、12/137 例 (8.8%) であった。

申請者は、非感染性肺臓炎の発症時における休薬・減量基準について、2240 試験の管理指針と異なる設定としたことについて、以下のように説明した。

製造販売後の日常診療下で本剤が使用される状況について、限られた施設で、厳格な管理下の 2240 試験等の臨床試験とは異なることから、休薬・減量基準をより明確に示す必要があると考え、2240 試験で用いられた管理指針の基本方針は変更せず、患者の安全性を重視しつつより現実に即した記載とした。以下に主な変更点を示す。

- Grade 2 への対応：2240 試験では、Grade 2 の非感染性肺臓炎を発症した 10/19 例が休薬しており、休薬せずに減量していたのは 3/19 例のみであったため、2240 試験では休薬せずに減量することを許容していたが、添付文書では休薬のみを推奨した。
- Grade 3 への対応：2240 試験では、臨床上のベネフィットがある場合は、2 週間以内であれば減量しての投与再開を許容していたが、添付文書では原則中止を推奨し、臨床上のベネフィットがある場合には、減量しての再投与とした。

機構は、以下のように考える。

本剤を減量して投与された患者は少数であり、本剤 5mg/日投与の有効性及び安全性についての情報は不十分であると考えるが、本剤の使用にあたっては、本剤の有効性が確認された 2240 試験で設定された休薬、減量及び中止基準に準じた投与を行うことが適切であると考えられる。ただし、非感染性肺臓炎については、2240 試験では、設定された基準以上に安全

性を重視して対応された例も認められており、これらの実際の臨床試験中での処置を考慮すると、2240 試験の管理指針に準じて変更して設定された上記の休薬・減量基準は適切であると判断した。また、休薬、減量及び中止基準については、添付文書等の資料を用いて医療現場への情報提供をする必要があると考える。

(3) 肝機能障害に対する用量調節について

今般の申請において、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）のある患者に対する本剤の用量として、1 日 1 回 5mg が用法・用量に関連する使用上の注意の項で推奨されている。

機構は、当該患者に対して本剤を 1 日 1 回 5mg 投与した際の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

中等度の肝機能障害のある患者に対して、投与開始時より本剤 5mg を 1 日 1 回投与した経験はない。海外において、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する患者及び健康成人に本剤 2mg を単回投与した時の薬物動態を比較したところ、肝機能障害患者における本剤の平均 AUC（ $245 \pm 91 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$ ）は、健康成人の平均 AUC（ $114 \pm 45 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$ ）よりも約 2 倍高かった。一方、固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（1101 試験）及び海外第 I 相試験（2101/02 試験）において、本剤 5 又は 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、 C_{\max}^{ss} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}^{\text{ss}}$ は用量に概ね比例して増加していたことを受け、中等度の肝機能障害のある患者では、薬物動態成績に基づき通常の投与量の 1/2 である 1 日 1 回 5mg の投与を推奨することとした。

機構は、以下のように考える。

有効性及び安全性と関係する PK パラメータは明確ではないことから、当該対象患者に対する推奨投与量は不明であると考え。肝機能障害のある患者への投与に際しては、薬物動態の成績を参考にするとともに、臨床症状及び臨床検査値（肝機能検査等）を確認しながら慎重に投与することが必要であると考え。また、中等度の肝機能障害のある患者における薬物動態成績については、添付文書等の資料を用いて情報提供すべきであると考え。なお、本剤の有効性には C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ よりも C_{\min} が大きく影響すると申請者は説明しているが（「4.1 <機構における審査の概略> 本剤の PK に及ぼす食事の影響」の項参照）、肝機能障害患者における用量調節に関して、 C_{\min} が考慮されていない点について照会中である。

(4) 他の抗悪性腫瘍薬との併用について

今般、提出された資料において、本剤との併用が検討されたのは、下表に示す 6 試験である。

本剤との併用療法による臨床試験一覧

試験名	相	対象	投与例数	用法・用量
2101	I	進行固形癌	14	本剤 20mg/週、GEM 600mg/m ² /週
2104	I	進行固形癌	16	本剤 15、30mg/週、PTX 80mg/m ² /週
2108	I	閉経後乳癌（転移性、局所進行乳癌）	18	本剤 5、10mg/日、レトロゾール 2.5mg/日
2207	I	慢性期慢性骨髄性白血病	8	本剤 2.5、5mg/日、イマチニブ 600mg/日
2222	II	閉経後原発性乳癌（乳癌手術前）	269	本剤 10mg/日、プラセボ、レトロゾール 2.5mg/日
2239	II	進行性膵内分泌腫瘍	160	本剤 10mg/日、オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤

上記のうち、今般の申請対象患者集団である根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象とした試験は実施されておらず、有効性及び安全性に関する情報は得られていない。

申請者は、本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用について、以下のように説明している。

スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴を有する転移性腎細胞癌患者において、①これ

らの薬剤の投与を継続したまま本剤を併用すること、②スニチニブに対して無効となった患者に対するソラフェニブと本剤との併用、③ソラフェニブに対して無効となった患者に対するスニチニブと本剤との併用については、いずれも現時点ではデータがないことより、これらの併用に関しては推奨すべきでないとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 食事の影響について

申請者は、本剤の投与に際して、食事に関する規定を設ける必要はないと説明しており、また、米国及び欧州における承認用法・用量はそれぞれ「The recommended dose of AFINITOR for treatment of advanced renal cell carcinoma is 10 mg, to be taken once daily at the same time every day, either with or without food.」及び「Afinitor should be administered orally once daily at the same time every day, consistently either with or without food.」と設定されている。しかしながら、2240 試験においては、本剤の投与時期として空腹時又は無脂肪の軽食程度の食事後、毎日同じ時間と規定されており、また、2120 試験では、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後に本剤を投与することにより C_{max} 及び AUC_{0-inf} が低下することが示されている（「4.1 < 機構における審査の概略 > 本剤の PK に及ぼす食事の影響」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

2240 試験で設定された食事に関する規定（空腹時又は無脂肪の軽食程度の食事後）と異なる条件下で本剤が使用された際に、当該試験で示された有効性が期待できることを積極的に裏付ける試験成績は得られていないと考えることから（「4.1 < 機構における審査の概略 > 本剤の PK に及ぼす食事の影響」の項参照）、本剤の投与時期と食事内容に関する規定は、2240 試験と同様の内容を注意喚起することが適切であるとする。なお、詳細な記載内容については、医療現場での問題点等に関する専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7) 製造販売後の調査及び安全性監視対策について

(1) 製造販売後の調査

申請者は、各症例の観察期間を最長1年間として、目標症例数300例の特定使用成績調査（長期使用）を全例調査として実施し、300例の症例登録を完了した以降も、中間報告による解析結果の評価及び規制当局への報告が行われるまでは、最終登録目標症例数を600例として症例登録を継続する計画としている。また、承認申請時の重点調査項目として、①非感染性肺臓炎、②重度の感染症、③口内炎、④血中クレアチニン値増加、⑤合併症として肝障害、腎障害を有する患者を挙げている。

機構は、非感染性肺臓炎の発現率が高いこと及びその発症予測因子が不明であることから、非感染性肺臓炎に関して、製造販売後調査で収集・検討する内容について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

- ・ 海外における製造販売後のすべての重篤症例の自発報告及び臨床試験における有害事象報告について、追加調査票を用いて、臨床的特徴、患者背景（人種、性別等）、治療歴、前治療薬及び本剤の使用状況等の詳細な情報を収集する。
- ・ 国内においては、追跡調査票を用いて、特定使用成績調査の実施期間中は重篤のみでなく、非重篤な非感染性肺臓炎についても詳細な安全性情報を収集する。

機構は、以下のように考える。

申請者の挙げた重点調査項目について情報収集することは適切と考えるが、このうち、非感染性肺臓炎については特に重要な調査項目であると考えことから、以下の内容についての情報が収集可能な調査を実施する必要があると考える。また、得られた情報については、迅速に公開し、本剤を使用する医療機関へ情報が提供されるよう措置を講じる必要があると

考える。

- ・ 無症状で画像所見のみの非感染性肺臓炎も含めた発現率
- ・ 非感染性肺臓炎の発現予測因子（危険因子）
- ・ 本剤による非感染性肺臓炎の特徴（画像所見、発現時期、持続期間、重症度の内訳）及び経過（治療内容、治療への反応性、転帰）
- ・ 再投与時の経過（再発・再燃の有無）

なお、海外の情報を含め、中間集計又は中間報告を待たずに、感染性肺臓炎の発症予測因子についての情報が得られた場合には、非感染性肺臓炎の危険因子を特定するための更なる解析、調査又は臨床試験の実施を検討すべきであると考えている。

(2) 製造販売後の安全性監視対策

申請者は、製造販売後の安全性監視対策として、①注意喚起の方策及び②安全性監視計画について以下のように説明している。

①注意喚起の方策

本剤のクラス効果として認められる副作用（非感染性肺臓炎、感染症、口内炎、高血糖等）に対する製造販売後の注意喚起を以下のように実施する。

医療従事者に対する注意喚起の方策としては、添付文書に記載して注意喚起するとともに、それを補完する資料として「適正使用ガイド」を作成し、添付文書の「使用上の注意」と同様の内容を記載し、医薬品情報担当者から医療従事者への注意喚起説明を行う。また、製品情報サイト（インターネット）へ当該情報を掲載し、医療従事者への注意喚起を行う。

患者への注意喚起の方策として、情報提供資料を作成するとともに、患者本人又はその家族へ、本剤の用法・用量、服薬時の注意、並びに予想される副作用について、十分な説明がなされるように医薬品情報担当者から医療従事者へ依頼する。

②安全性監視計画

特定使用成績調査の施設選定に関しては、以下のすべての要件を満たす施設を選定する。

- ・ がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が在籍している施設
- ・ 緊急時に十分な対応ができる施設
- ・ 呼吸器科医が常勤又は常に連携が取れる施設
- ・ 施設の代表者（又はそれに準ずる者）と本調査の契約締結が可能な施設
- ・ 定期的な医薬品情報担当者の訪問が可能であり、情報収集と調査票の作成に協力する施設
- ・ 腎細胞癌の薬物治療に習熟した医師が在籍する施設
- ・ ソラフェニブ又はスニチニブの使用実績のある施設

また、申請者は、本剤は経口剤であり、院外調剤薬局での処方も予想されることから、担当医師、院外調剤薬局及び卸業者への対応について、以下のように説明している。

- ・ 特定使用成績調査への協力が必須であることを担当医師に対して説明し、調査協力確認書を調査責任医師より入手する。
- ・ 医療機関への本剤の納入は、調査協力確認書が事前に入手されていなければ納入しないことを原則とする。病院薬局から発注を受けた卸業者は、ノバルティスファーマの納入確認窓口に納入可否について FAX で問合せを行い、納入可の連絡を得た上で、製品が納入される。
- ・ 院外調剤薬局への本剤の納入は、調査協力確認書*が事前に入手されていなければ納入しないことを原則とする。また、本剤発売時に全例調査への協力を依頼する。

*：処方元の医療機関が製販後調査に協力することを申請者が確認した書面。

機構は、以下のように考える。

上記の製造販売後における安全性監視対策については概ね了承するが、非感染性肺臓炎に対しては、安全管理の方策（「3）（2）⑤製造販売後の安全管理」の項参照）や実行上の問題点を精査し、実施可能性も含め、患者や医療機関への過大な負担を軽減する方策も考慮した上で安全性監視対策の内容を設定する必要があると考えることから、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために提出された資料における国内及び海外臨床試験のうち、死亡については「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載したが、それ以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1) 国内試験

(1) 国内第 I 相試験（試験番号 1101）

本剤が投与された9例全例に有害事象が認められ、いずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。有害事象の内容は以下のとおりであった。

有害事象発現例数 (%) (1101 試験)

SOC PT	本剤 2.5mg/日、N=3		本剤 5mg/日、N=3		本剤 10mg/日、N=3	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grades	Grade 3/4
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	2 (66.7)
胃腸障害	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)
腹痛	0	0	0	0	2 (66.7)	0
悪心	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0
口内炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
口唇炎	0	0	1 (33.3)	0	0	0
便秘	0	0	1 (33.3)	0	0	0
下痢	0	0	2 (66.7)	0	0	0
食道狭窄	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0
血液及びリンパ系障害	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (100)	0
血小板減少症	0	0	2 (66.7)	0	3 (100)	0
貧血	0	0	0	0	1 (33.3)	0
白血球減少症	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	0	0
好中球減少症	1 (33.3)	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	0	0	2 (66.7)	0	3 (100)	1 (33.3)
粘膜の炎症	0	0	0	0	2 (66.7)	0
疲労	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
発熱	0	0	1 (33.3)	0	0	0
代謝及び栄養障害	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (100)	1 (33.3)
食欲不振	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0
耐糖能障害	0	0	0	0	1 (33.3)	0
高血糖	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
皮膚及び皮下組織障害	0	0	1 (33.3)	0	3 (100)	0
発疹	0	0	1 (33.3)	0	3 (100)	0
ざ瘡	0	0	0	0	1 (33.3)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (33.3)	0
臨床検査	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (100)	0
体重減少	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (33.3)	0
低比重リポタンパク増加	0	0	0	0	1 (33.3)	0
ALT 増加	1 (33.3)	0	0	0	0	0
AST 増加	1 (33.3)	0	0	0	0	0
心電図異常 QRS 群	0	0	1 (33.3)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
鼻咽頭炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0

膀胱炎	0	0	1 (33.3)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (33.3)	0
肝機能異常	0	0	0	0	1 (33.3)	0
血管障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
出血	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
高血圧	1 (33.3)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (33.3)	0
咳嗽	0	0	1 (33.3)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
間質性肺疾患	0	0	1 (33.3)	0	0	0
生殖系及び乳房障害	0	0	0	0	1 (33.3)	0
亀頭炎	0	0	0	0	1 (33.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害	1 (33.3)	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (33.3)	0	0	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	0	1 (33.3)	0	0	0
皮下血腫	0	0	1 (33.3)	0	0	0
神経系障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (33.3)	0	0	0
頭痛	1 (33.3)	0	0	0	0	0

(MedDRA ver.12.0)

重篤な有害事象は3/9例に認められ、内訳は2.5mg/日で食道狭窄が1例、5mg/日で間質性肺疾患が1例、10mg/日で食欲不振及び出血が1例であった。このうち間質性肺疾患、食欲不振及び出血は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の中止に至った有害事象は3/9例に認められ、内訳は2.5mg/日で食道狭窄が1例、5mg/日で間質性肺疾患が1例、10mg/日で出血が1例であった。このうち間質性肺疾患及び出血は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (試験番号 1201)

本剤が投与された53例全例に有害事象が認められ、本剤と因果関係が否定できない有害事象は52例(98.1%)に認められた。10%以上に認められた有害事象は以下のとおりであった。

発現率10%以上の有害事象発現例数 (%) (1201試験)

SOC PT	本剤 10mg/日、N = 53	
	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	53 (100)	28 (52.8)
胃腸障害	48 (90.6)	7 (13.2)
口内炎	39 (73.6)	3 (5.7)
悪心	17 (32.1)	0
下痢	11 (20.8)	1 (1.9)
嘔吐	9 (17.0)	0
便秘	8 (15.1)	0
腹痛	6 (11.3)	0
全身障害及び投与局所様態	37 (69.8)	3 (5.7)
疲労	27 (50.9)	3 (5.7)
末梢性浮腫	12 (22.6)	0
発熱	9 (17.0)	0
代謝及び栄養障害	33 (62.3)	14 (26.4)
食欲不振	28 (52.8)	3 (5.7)
皮膚及び皮下組織障害	31 (58.5)	0
発疹	24 (45.3)	0
そう痒症	10 (18.9)	0

血液及びリンパ系障害	22 (41.5)	8 (15.1)
貧血	9 (17.0)	5 (9.4)
血小板減少症	9 (17.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	20 (37.7)	3 (5.7)
肺臓炎	8 (15.1)	0
神経系障害	11 (20.8)	1 (1.9)
味覚異常	9 (17.0)	0
肝胆道系障害	8 (15.1)	5 (9.4)
肝機能異常	6 (11.3)	3 (5.7)
精神障害	6 (11.3)	0
不眠症	6 (11.3)	0

(MedDRA ver.12.1)

重篤な有害事象は15/53例(28.3%)に認められ、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。本剤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。

本剤の中止に至った有害事象は8/53例(15.1%)に認められ、2例以上に認められた事象は肺臓炎(2例、3.8%)であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象は、肺臓炎(2例)、口内炎、腫瘍出血、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、AST増加、ALT増加、血中アルカリホスファターゼ増加、及び高ビリルビン血症(各1例)であった。

2) 国際共同試験

(1) 国際共同第Ⅲ相試験(試験番号2240)

二重盲検期に本剤が投与された274例、プラセボが投与された137例、非盲検期に本剤が投与された109例が安全性解析対象集団とされ、それぞれ265例(96.7%)、128例(93.4%)、104例(95.4%)に有害事象が認められた。本剤と因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ244例(89.1%)、80例(58.4%)、85例(78.0%)に認められた。いずれかの群で10%以上に認められた有害事象は以下のとおりであった。

発現率10%以上の有害事象発現例数(%) (2240試験二重盲検期)

SOC PT	本剤10mg/日、N=274		プラセボ、N=137	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	265 (96.7)	178 (65.0)	128 (93.4)	39 (28.5)
胃腸障害	223 (81.4)	32 (11.7)	68 (49.6)	3 (2.2)
口内炎	103 (37.6)	12 (4.4)	9 (6.6)	0
下痢	81 (29.6)	4 (1.5)	9 (6.6)	0
悪心	72 (26.3)	4 (1.5)	26 (19.0)	0
嘔吐	56 (20.4)	6 (2.2)	16 (11.7)	0
便秘	53 (19.3)	1 (0.4)	24 (17.5)	1 (0.7)
全身障害及び投与局所様態	217 (79.2)	44 (16.1)	84 (61.3)	14 (10.2)
無力症	91 (33.2)	9 (3.3)	31 (22.6)	6 (4.4)
疲労	84 (30.7)	15 (5.5)	37 (27.0)	5 (3.6)
末梢性浮腫	68 (24.8)	2 (0.7)	11 (8.0)	1 (0.7)
発熱	54 (19.7)	2 (0.7)	12 (8.8)	0
粘膜の炎症	51 (18.6)	4 (1.5)	2 (1.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	176 (64.2)	41 (15.0)	49 (35.8)	6 (4.4)
咳嗽	82 (29.9)	2 (0.7)	22 (16.1)	0
呼吸困難	65 (23.7)	21 (7.7)	20 (14.6)	4 (2.9)
鼻出血	49 (17.9)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	165 (60.2)	8 (2.9)	29 (21.2)	0
発疹	80 (29.2)	3 (1.1)	9 (6.6)	0
そう痒症	37 (13.5)	2 (0.7)	9 (6.6)	0

皮膚乾燥	35 (12.8)	1 (0.4)	7 (5.1)	0
代謝及び栄養障害	155 (56.6)	56 (20.4)	37 (27.0)	10 (7.3)
食欲不振	69 (25.2)	4 (1.5)	19 (13.9)	1 (0.7)
高コレステロール血症	55 (20.1)	9 (3.3)	3 (2.2)	0
高トリグリセリド血症	40 (14.6)	3 (1.1)	3 (2.2)	0
高血糖	33 (12.0)	17 (6.2)	3 (2.2)	2 (1.5)
血液及びリンパ系障害	133 (48.5)	44 (16.1)	25 (18.2)	7 (5.1)
貧血	103 (37.6)	28 (10.2)	20 (14.6)	7 (5.1)
筋骨格系及び結合組織障害	117 (42.7)	22 (8.0)	47 (34.3)	4 (2.9)
背部痛	34 (12.4)	6 (2.2)	15 (10.9)	0
関節痛	28 (10.2)	3 (1.1)	14 (10.2)	2 (1.5)
四肢痛	28 (10.2)	3 (1.1)	9 (6.6)	0
神経系障害	106 (38.7)	9 (3.3)	38 (27.7)	6 (4.4)
頭痛	51 (18.6)	3 (1.1)	12 (8.8)	1 (0.7)
味覚異常	28 (10.2)	0	3 (2.2)	0

(MedDRA ver.12.0)

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%) (2240 試験非盲検期)

SOC PT	本剤 10mg/日、N = 109	
	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	104 (95.4)	63 (57.8)
全身障害及び投与局所様態	78 (71.6)	17 (15.6)
疲労	29 (26.6)	3 (2.8)
無力症	26 (23.9)	7 (6.4)
粘膜の炎症	20 (18.3)	4 (3.7)
末梢性浮腫	19 (17.4)	0
発熱	19 (17.4)	1 (0.9)
胃腸障害	73 (67.0)	9 (8.3)
口内炎	29 (26.6)	4 (3.7)
下痢	22 (20.2)	0
悪心	21 (19.3)	2 (1.8)
便秘	17 (15.6)	0
嘔吐	17 (15.6)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	68 (62.4)	24 (22.0)
呼吸困難	23 (21.1)	9 (8.3)
咳嗽	21 (19.3)	3 (2.8)
代謝及び栄養障害	50 (45.9)	15 (13.8)
食欲不振	18 (16.5)	2 (1.8)
高コレステロール血症	15 (13.8)	0
皮膚及び皮下組織障害	47 (43.1)	0
発疹	23 (21.1)	0
皮膚乾燥	11 (10.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害	40 (36.7)	4 (3.7)
関節痛	13 (11.9)	1 (0.9)
四肢痛	11 (10.1)	1 (0.9)
血液及びリンパ系障害	35 (32.1)	15 (13.8)
貧血	32 (29.4)	12 (11.0)
神経系障害	31 (28.4)	5 (4.6)
味覚異常	12 (11.0)	0
頭痛	12 (11.0)	1 (0.9)
臨床検査	29 (26.6)	4 (3.7)
体重減少	16 (14.7)	1 (0.9)

(MedDRA ver.12.0)

重篤な有害事象は、二重盲検期本剤群、プラセボ群、非盲検期本剤群でそれぞれ 110/274 例 (40.1%)、31/137 例 (22.6%)、43/109 例 (39.4%) に認められた。3%以上の被験者に認

められた重篤な有害事象は、二重盲検期本剤群で呼吸困難が 20 例 (7.3%)、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%)、非盲検期本剤群は呼吸困難が 8 例 (7.3%)、胸水が 5 例 (4.6%)、貧血が 4 例 (3.7%) で、プラセボ群では 3%以上の重篤な有害事象はみられなかった。このうち本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、二重盲検期本剤群で呼吸困難が 7 例 (2.6%)、肺臓炎が 8 例 (2.9%)、肺炎が 6 例 (2.2%)、及び貧血が 5 例 (1.8%)、非盲検期本剤群で呼吸困難が 3 例 (2.8%)、胸水が 2 例 (1.8%)、貧血が 1 例 (0.9%) であった。

本剤の中止に至った有害事象は、二重盲検期本剤群、プラセボ群、非盲検期本剤群でそれぞれ 38/274 例 (13.9%)、4/137 例 (2.9%)、14/109 例 (12.8%) に認められた。2%以上の被験者に認められた中止に至った有害事象は、二重盲検期本剤群で呼吸困難及び肺臓炎が各 7 例 (2.6%) で、プラセボ群及び非盲検期本剤群ではみられなかった。

3) 海外試験

(1) 海外第 I 相試験 (試験番号 2101/02)

本剤が投与された 37 例中 36 例 (97.3%) に有害事象が認められ、本剤と因果関係が否定できない有害事象は 34 例 (91.9%) に認められた。有害事象の内容は以下のとおりであった。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%) (2101/02 試験)

SOC PT	本剤 5mg/日、N=4		本剤 10mg/日、N=33		PT	本剤 5mg/日、N=4		本剤 10mg/日、N=33	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4		全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	3 (75.0)	2 (50.0)	33 (100)	24 (72.7)					
胃腸障害	3 (75.0)	2 (50.0)	28 (84.8)	5 (15.2)					
悪心	1 (25.0)	0	15 (45.5)	3 (9.1)	鼓腸	0	0	4 (12.1)	0
便秘	3 (75.0)	0	11 (33.3)	0	口腔内潰瘍形成	1 (25.0)	0	4 (12.1)	0
腹痛	1 (25.0)	0	10 (30.3)	1 (3.0)	消化不良	1 (25.0)	0	2 (6.1)	0
下痢	0	0	10 (30.3)	0	歯肉痛	1 (25.0)	0	1 (3.0)	0
嘔吐	0	0	9 (27.3)	2 (6.1)	口唇潰瘍	1 (25.0)	0	0	0
腹部膨満	0	0	7 (21.2)	0	口腔内痛	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
上腹部痛	1 (25.0)	1 (25.0)	5 (15.2)	1 (3.0)	歯痛	1 (25.0)	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	3 (75.0)	0	26 (78.8)	8 (24.2)					
疲労	0	0	14 (42.4)	2 (6.1)	発熱	0	0	4 (12.1)	0
粘膜の炎症	1 (25.0)	0	14 (42.4)	2 (6.1)	胸痛	1 (25.0)	0	1 (3.0)	0
末梢性浮腫	1 (25.0)	0	5 (15.2)	0					
代謝及び栄養障害	2 (50.0)	0	24 (72.7)	10 (30.3)					
食欲不振	1 (25.0)	0	15 (45.5)	1 (3.0)	食欲減退	1 (25.0)	0	5 (15.2)	1 (3.0)
皮膚及び皮下組織障害	3 (75.0)	0	23 (69.7)	1 (3.0)					
ざ瘡様皮膚炎	0	0	8 (24.2)	0	紅斑性皮疹	2 (50.0)	0	2 (6.1)	1 (3.0)
発疹	1 (25.0)	0	6 (18.2)	0	紅斑	1 (25.0)	0	1 (3.0)	0
皮膚乾燥	1 (25.0)	0	5 (15.2)	0	皮膚炎	1 (25.0)	0	0	0
そう痒症	1 (25.0)	0	4 (12.1)	0	湿疹	1 (25.0)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	4 (12.1)	0					
神経系障害	2 (50.0)	0	22 (66.7)	2 (6.1)					
頭痛	0	0	10 (30.3)	0	浮動性めまい	1 (25.0)	0	4 (12.1)	0
嗜眠	1 (25.0)	0	6 (18.2)	0	労作性めまい	1 (25.0)	0	0	0
味覚異常	0	0	5 (15.2)	0	感覚鈍麻	1 (25.0)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3 (75.0)	0	19 (57.6)	4 (12.1)					
咳嗽	1 (25.0)	0	11 (33.3)	0	上気道分泌増加	1 (25.0)	0	2 (6.1)	0
呼吸困難	0	0	5 (15.2)	3 (9.1)	副鼻腔うっ血	1 (25.0)	0	1 (3.0)	0
鼻出血	0	0	5 (15.2)	1 (3.0)	しゃっくり	1 (25.0)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (25.0)	0	3 (9.1)	0	肺うっ血	1 (25.0)	0	0	0
精神障害	0	0	13 (15.2)	2 (6.1)					
うつ病	0	0	5 (15.2)	0					
感染症及び寄生虫症	3 (75.0)	0	12 (36.4)	3 (9.1)					
口腔ヘルペス	1 (25.0)	0	3 (9.1)	0	菌感染	1 (25.0)	0	1 (3.0)	0
尿路感染	1 (25.0)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	歯肉感染	1 (25.0)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (25.0)	0	1 (3.0)	0					

筋骨格系及び結合組織障害	3 (75.0)	0	12 (36.4)	1 (3.0)					
関節痛	1 (25.0)	0	4 (12.1)	0	筋骨格痛	1 (25.0)	0	1 (3.0)	0
背部痛	1 (25.0)	0	4 (12.1)	1 (3.0)	関節腫脹	1 (25.0)	0	0	0
鼠径部痛	2 (50.0)	0	1 (3.0)	0	顎痛	1 (25.0)	0	0	0
血液及びリンパ系障害	1 (25.0)	0	11 (33.3)	4 (12.1)					
貧血	1 (25.0)	0	6 (18.2)	2 (6.1)	血小板減少症	0	0	4 (12.1)	2 (6.1)
腎及び尿路障害	1 (25.0)	0	2 (6.1)	0					
頻尿	1 (25.0)	0	0	0					
眼障害	1 (25.0)	0	1 (3.0)	0					
眼の異物感	1 (25.0)	0	0	0					
免疫系障害	1 (25.0)	0	2 (6.1)	0					
季節性アレルギー	1 (25.0)	0	2 (6.1)	0					

(MedDRA ver.12.0)

重篤な有害事象は5mg/日で1/4例、10mg/日で16/33例(48.5%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難が4例、腹痛が3例、貧血、嘔吐、疾患進行、肺炎、及び精神状態変化が各2例であり、これらはすべて10mg/日で認められた。本剤と因果関係が否定できない重篤な有害事象は、呼吸困難、貧血、鼻出血、胃腸出血、及び低酸素症が各1例であり、すべて10mg/日で認められた。

本剤の中止に至った有害事象は5mg/日では認められず、10mg/日で13/33例(39.4%)に認められ、2例以上に認められた事象は呼吸困難が3例(9.1%)、疾患進行が2例(6.1%)であった。本剤と因果関係が否定できない事象は、出血時間延長、疲労、うつ病、血小板減少症、変色便、胃腸出血、及び呼吸困難が各1例であった。

(2) 海外第I相試験(試験番号2107)

本剤が投与された24例全例に有害事象が認められ、本剤と因果関係が否定できない有害事象は23例(95.8%)に認められた。有害事象の内容は以下のとおりであった。

2例以上に認められた有害事象の発現例数(%) (2107試験)

SOC PT	本剤 5mg/日、N = 12		本剤 10mg/日、N = 12	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	12 (100)	4 (33.3)	12 (100)	6 (50.0)
胃腸障害	10 (83.3)	0	11 (91.7)	1 (8.3)
嘔吐	0	0	6 (50.0)	0
悪心	2 (16.7)	0	5 (41.7)	0
口内炎	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)
腹痛	0	0	2 (16.7)	0
上腹部痛	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0
便秘	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0
下痢	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0
口内乾燥	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0
嚥下障害	0	0	2 (16.7)	0
腹部膨満	2 (16.7)	0	1 (8.3)	0
皮膚及び皮下組織障害	7 (58.3)	0	9 (75.0)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (25.0)	0	2 (16.7)	0
丘疹	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0
そう痒症	2 (16.7)	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	9 (75.0)	2 (16.7)	8 (66.7)	2 (16.7)
疲労	5 (41.7)	1 (8.3)	7 (58.3)	2 (16.7)
粘膜の炎症	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0
末梢性浮腫	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0
代謝及び栄養障害	7 (58.3)	0	7 (58.3)	0
食欲不振	2 (16.7)	0	6 (50.0)	0
高コレステロール血症	5 (41.7)	0	1 (8.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3 (25.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	2 (16.7)
呼吸困難	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)

神経系障害	9 (75.0)	0	5 (41.7)	0
頭痛	6 (50.0)	0	4 (33.3)	0
味覚異常	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0
精神障害	0	0	3 (25.0)	0
うつ病	0	0	3 (25.0)	0
血液及びリンパ系障害	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0
貧血	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0
傷害、中毒及び処置合併症	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0
挫傷	0	0	2 (16.7)	0
心臓障害	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)
うっ血性心不全	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)
腎及び尿路障害	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0
頻尿	0	0	2 (16.7)	0
眼障害	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0
流涙増加	2 (16.7)	0	0	0

(MedDRA ver.12.0)

重篤な有害事象は5mg/日で2/12例(16.7%)、10mg/日で4/12例(33.3%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は呼吸困難であり、5mg/日、10mg/日各1例であった。本剤と因果関係が否定できない重篤な有害事象は、口内炎及び口腔カンジダ症が各1例であり、いずれも10mg/日で認められた。

本剤の中止に至った有害事象は5mg/日では認められず、10mg/日で口内炎が1例であり、本事象は本剤との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第I相試験(試験番号2119)

本剤が投与された42例が安全性解析対象集団とされた。臨床試験用製剤2×5mg、製造販売予定製剤2×5mg、1×10mg投与時にそれぞれ13/41例(31.7%)、14/41例(34.1%)、10/40例(25.0%)に有害事象が認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ7/41例(17.1%)、8/41例(19.5%)、5/40例(12.5%)であった。認められた有害事象は以下のとおりであった。

2例以上に認められた有害事象の発現例数(%) (2119試験)

SOC PT	臨床試験用製剤 5mg×2 N = 41		製造販売予定製剤 5mg×2 N = 41		製造販売予定製剤 10mg×1 N = 41	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	13 (31.7)	1 (2.4)	14 (34.1)	0	10 (25.0)	0
胃腸障害	4 (9.8)	0	6 (14.6)	0	3 (7.5)	0
悪心	2 (4.9)	0	4 (9.8)	0	2 (5.0)	0
口内乾燥	1 (2.4)	0	2 (4.9)	0	1 (2.5)	0
全身障害及び投与局所様態	4 (9.8)	0	4 (9.8)	0	3 (7.5)	0
疲労	3 (7.3)	0	3 (7.3)	0	2 (5.0)	0
神経系障害	4 (9.8)	0	8 (19.5)	0	7 (17.5)	0
頭痛	4 (9.8)	0	7 (17.1)	0	7 (17.5)	0
浮動性めまい	0	0	3 (7.3)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	4 (9.8)	0	3 (7.3)	0	2 (5.0)	0
皮膚刺激	4 (9.8)	0	0	0	2 (5.0)	0

(MedDRA ver.12.1)

重篤な有害事象は、認められなかった。

本剤の中止に至った有害事象は、湿疹が1例(製造販売予定製剤2×5mg投与時)に認められた。本剤との因果関係は否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (試験番号 2120)

本剤が投与された 24 例が安全性解析対象集団とされたが、Grade 3/4 の有害事象は認められなかった。本剤空腹時投与、低脂肪食摂取後投与、高脂肪食摂取後投与時にそれぞれ 3/20 例 (15.0%)、5/22 例 (22.7%)、7/20 例 (35.0%) に有害事象が認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 3 例 (15.0%)、3 例 (13.6%)、5 例 (25.0%) であった。2 例以上に認められた有害事象は以下のとおりであった。

2 例以上に認められた有害事象の発現例数 (%) (2120 試験)

SOC PT	空腹時	低脂肪食摂取後	高脂肪食摂取後
	N = 20	N = 22	N = 20
全有害事象	3 (15.0)	5 (22.7)	7 (35.0)
胃腸障害	0	0	5 (25.0)
腹部膨満	0	0	3 (15.0)
消化不良	0	0	3 (15.0)
上腹部痛	0	0	2 (10.0)
全身障害及び投与局所様態	2 (10.0)	2 (9.1)	1 (5.0)
疲労	2 (10.0)	2 (9.1)	1 (5.0)
神経系障害	1 (5.0)	1 (4.5)	2 (10.0)
頭痛	1 (5.0)	1 (4.5)	2 (10.0)

(MedDRA ver.12.1)

本剤の投与期間中、重篤な有害事象及び本剤の中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (試験番号 2106)

本剤が投与された 12 例全例に有害事象が認められたが、Grade 3/4 の有害事象は認められなかった。本剤と因果関係が否定できない有害事象は 8 例 (66.7%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象の内容は以下のとおりであった。

2 例以上に認められた有害事象の発現例数 (%) (2106 試験)

SOC PT	本剤 5mg/日	本剤 10mg/日
	N = 4	N = 8
全有害事象	4 (100)	8 (100)
胃腸障害	2 (50.0)	6 (75.0)
アフタ性口内炎	2 (50.0)	3 (37.5)
全身障害及び投与局所様態	3 (75.0)	3 (37.5)
発熱	0	2 (25.0)
精神障害	2 (50.0)	2 (25.0)
不眠症	2 (50.0)	0

(MedDRA ver.12.0)

本剤の投与期間中に、重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は 5mg/日では認められず、10mg/日で過敏症、倦怠感、紅斑・全身性そう痒症・鱗屑性皮膚疹・眼瞼浮腫・顔面腫脹、及びアフタ性口内炎が各 1 例であり、すべて本剤との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (試験番号 2101)

本剤が投与された 14 例 [本剤 20mg/週と GEM 600mg/m²/週を併用] が安全性解析対象集団とされ、全例に有害事象が認められ、本剤と因果関係が否定できない有害事象は 13 例 (92.9%) に認められた。5 例以上の被験者で認められた有害事象は、疲労、悪心 (各 7 例)、食欲不振、下痢、好中球減少症 (各 6 例)、貧血、便秘、頭痛、嗜眠、血小板減少症、嘔吐 (各 5 例) であった。

重篤な有害事象は 6/14 例 (42.9%) に認められ、2 例以上の被験者で認められた事象は、好中球減少症 (2 例) であり、いずれの被験者も本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の中止に至った有害事象は4/14例(28.6%)に認められた。内訳は、吐血、疾患進行、疲労及び呼吸困難、深部静脈血栓症(各1例)であり、このうち疲労は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第I相試験(試験番号2104)

本剤が投与された16例[本剤15mg/週群3例、30mg/週群13例、いずれの群もPTX 80mg/m²/週を併用]が安全性解析対象集団とされ、全例に有害事象が認められ、本剤と因果関係が否定できない有害事象は14例(87.5%)に認められた。全体で5例以上の被験者で認められた有害事象は、無力症(13例)、好中球減少症(10例)、脱毛症、貧血(各7例)、粘膜の炎症、悪心、発熱(各6例)、便秘、下痢、呼吸困難、白血球減少症、筋肉痛(各5例)であった。

重篤な有害事象は全体で5/16例(31.3%)に認められ、2例以上の被験者で認められた事象は、呼吸困難(2例)であり、いずれの被験者も本剤との因果関係が否定された。

本剤の中止に至った有害事象は全体で3/16例(18.8%)に認められた。内訳は、無力症、胸水、四肢壊死(各1例)であり、このうち無力症は本剤との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第I相試験(試験番号2207)

本剤が投与された8例[本剤2.5mg/日群4例、5mg/日群4例、いずれの群もイマチニブ600mg/日を併用]が安全性解析対象集団とされ、全例に有害事象が認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。全体で5例以上の被験者で認められた有害事象は、悪心(全体6例、2.5mg/日群3例、5mg/日群3例、以下同順)、貧血、体重減少(各、5例、2例、3例)であった。

重篤な有害事象は全体で4/8例(2.5mg/日群1例、5mg/日群3例)に認められたが、2例以上の被験者で認められた事象はなかった。

本剤の中止に至った有害事象は全体で4/8例(50.0%)(2.5mg/日群2例、5mg/日群2例)に認められた。内訳は、粘膜の炎症、うっ血性心不全(2.5mg/日群、各1例)、アレルギー性胞隔炎、下痢(5mg/日群、各1例)であり、いずれの事象も本剤との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第I相試験(試験番号2108)

本剤が投与された18例[本剤5mg/日群6例、10mg/日群12例、いずれの群もレトロゾール2.5mg/日を併用]が安全性解析対象集団とされ、全例に有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。全体で5例以上の被験者で認められた有害事象は、口内炎(全体9例、5mg/日群3例、10mg/日群6例、以下同順)、疲労(8例、2例、6例)、食欲不振、下痢(各、7例、0例、7例)、頭痛、発疹(各、6例、1例、5例)、末梢性浮腫(5例、1例、4例)であった。

重篤な有害事象は全体で4/18例(22.2%)(各群2例)に認められたが、2例以上の被験者で認められた事象はなかった。

本剤の中止に至った有害事象は全体で4/18例(22.2%)(各群2例)に認められた。内訳は、末梢性浮腫、C型肝炎(5mg/日群、各1例)、骨痛、無力症(10mg/日群、各1例)であり、いずれの事象も本剤との因果関係が否定されなかった。

(10) 海外第I相試験(試験番号2118)

Part 1(単回投与)で本剤が投与された24例、及びPart 2で本剤が投与された64例が安全性解析対象集団とされた。

Part 1では、24例中5例に有害事象が認められたが、Grade 3/4の有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は5例全例に認められた。認められた有害事象は以下のとおりであった。

有害事象発現例数 (%) (2118 試験 Part 1)

SOC PT	本剤、各群 N=6			プラセボ N=6
	20mg	30mg	50mg	
全有害事象	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
悪心	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
嘔吐	0	1 (16.7)	0	0
神経系障害	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
頭痛	0	0	1 (16.7)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (16.7)
感染症及び寄生虫症	0	0	1 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (16.7)	0

(MedDRA ver.12.1)

Part 2 では、本剤 20mg、50mg、プラセボ投与時にそれぞれ 13/61 例 (21.3%)、20/61 例 (32.8%)、12/60 例 (20.0%) に有害事象が認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、12/61 例 (19.7%)、20/61 例 (32.8%)、12/60 例 (20.0%) に認められた。認められた有害事象は以下のとおりであった。

有害事象発現例数 (%) (2118 試験 Part 2)

SOC PT	本剤 20mg、N = 61		本剤 50mg、N = 61		プラセボ、N = 60	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	13 (21.3)	0	20 (32.8)	1 (1.6)	12 (20.0)	0
神経系障害	6 (9.8)	0	8 (13.1)	0	4 (6.7)	0
頭痛	6 (9.8)	0	8 (13.1)	0	4 (6.7)	0
浮動性めまい	0	0	1 (1.6)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	4 (6.6)	0	3 (4.9)	0	5 (8.3)	0
鼻咽頭炎	3 (4.9)	0	2 (3.3)	0	5 (8.3)	0
鼻炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	1 (1.6)	0	0	0
胃腸障害	3 (4.9)	0	9 (14.8)	1 (1.6)	0	0
アフタ性口内炎	2 (3.3)	0	2 (3.3)	0	0	0
悪心	1 (1.6)	0	3 (4.9)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (1.6)	0	0	0
下痢	0	0	1 (1.6)	0	0	0
口内炎	0	0	3 (4.9)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
全身障害及び投与局所様態	2 (3.3)	0	5 (8.2)	0	2 (3.3)	0
疲労	1 (1.6)	0	2 (3.3)	0	1 (1.7)	0
発熱	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	0	0
胸痛	0	0	1 (1.6)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	1 (1.7)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (1.6)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	2 (3.3)	0	4 (6.6)	0	0	0
筋骨格痛	1 (1.6)	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (1.6)	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	1 (1.6)	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (1.6)	0	0	0
頸部痛	0	0	2 (3.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (3.3)	0	3 (4.9)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (3.3)	0	2 (3.3)	0	0	0
発声障害	0	0	1 (1.6)	0	0	0
耳及び迷路障害	0	0	1 (1.6)	0	0	0
耳痛	0	0	1 (1.6)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	5 (8.2)	0	2 (3.3)	0

紅斑	0	0	0	0	1 (1.7)	0
そう痒症	0	0	3 (4.9)	0	1 (1.7)	0
発疹	0	0	1 (1.6)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (3.3)	0	1 (1.7)	0
小水疱性皮疹	0	0	1 (1.6)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.7)	0

(MedDRA ver.12.1)

重篤な有害事象は、Part 1 及び 2 ともに認められなかった。

本剤の中止に至った有害事象は、Part 1 では認められなかったが、Part 2 では 3 例で認められた。3 例の有害事象は、悪心・嘔吐、及び口内炎（各 1 例、いずれも本剤 50mg 投与時）、斑状丘疹状皮疹（1 例、プラセボ投与時）であった。このうち、口内炎及び斑状丘疹状皮疹は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 2235）

本剤が投与された 85 例のうち、82 例（96.5%）に有害事象が認められ、本剤と因果関係が否定できない有害事象は 68 例（80.0%）に認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は以下のとおりであった。

発現率 10%以上の有害事象発現例数（%）（2235 試験）

SOC PT	本剤 10mg/日			
	Prior Chemo* ¹ N = 42		Prior Chemo +EGFr TKI* ² N = 43	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	41 (97.6)	21 (50.0)	41 (95.3)	24 (55.8)
胃腸障害	33 (78.6)	3 (7.1)	29 (67.4)	4 (9.3)
口内炎	19 (45.2)	0	13 (30.2)	3 (7.0)
下痢	12 (28.6)	2 (4.8)	6 (14.0)	0
便秘	11 (26.2)	0	2 (4.7)	0
悪心	10 (23.8)	0	9 (20.9)	0
嘔吐	8 (19.0)	0	7 (16.3)	1 (2.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	31 (73.8)	7 (16.7)	29 (67.4)	5 (11.6)
呼吸困難	17 (40.5)	3 (7.1)	17 (39.5)	5 (11.6)
咳嗽	13 (31.0)	1 (2.4)	8 (18.6)	0
鼻出血	11 (26.2)	0	7 (16.3)	0
胸水	6 (14.3)	1 (2.4)	0	0
喀血	2 (4.8)	0	5 (11.6)	0
全身障害及び投与局所様態	29 (69.0)	7 (16.7)	28 (65.1)	8 (18.6)
疲労	13 (31.0)	5 (11.9)	12 (27.9)	5 (11.6)
非心臓性胸痛	9 (21.4)	0	5 (11.6)	1 (2.3)
粘膜の炎症	7 (16.7)	2 (4.8)	4 (9.3)	0
末梢性浮腫	6 (14.3)	0	4 (9.3)	0
発熱	6 (14.3)	0	8 (18.6)	1 (2.3)
無力症	5 (11.9)	0	8 (18.6)	1 (2.3)
皮膚及び皮下組織障害	23 (54.8)	0	14 (32.6)	0
発疹	11 (26.2)	0	7 (16.3)	0
代謝及び栄養障害	22 (52.4)	3 (7.1)	24 (55.8)	7 (16.3)
食欲不振	11 (26.2)	0	12 (27.9)	1 (2.3)
高血糖	6 (14.3)	0	3 (7.0)	1 (2.3)
高トリグリセリド血症	6 (14.3)	0	2 (4.7)	0
高コレステロール血症	5 (11.9)	0	2 (4.7)	1 (2.3)
臨床検査	20 (47.6)	1 (2.4)	16 (37.2)	6 (14)
体重減少	6 (14.3)	1 (2.4)	6 (14.0)	1 (2.3)
ヘモグロビン減少	5 (11.9)	0	2 (4.7)	2 (4.7)
筋骨格系及び結合組織障害	19 (45.2)	0	10 (23.3)	2 (4.7)

筋骨格痛	6 (14.3)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	16 (38.1)	3 (7.1)	14 (32.6)	3 (7.0)
気管支炎	6 (14.3)	1 (2.4)	2 (4.7)	0
血液及びリンパ系障害	16 (38.1)	4 (9.5)	16 (37.2)	3 (7.0)
貧血	13 (31.0)	3 (7.1)	6 (14.0)	1 (2.3)
血小板減少症	5 (11.9)	1 (2.4)	9 (20.9)	3 (7.0)
白血球減少症	4 (9.5)	0	6 (14.0)	0
神経系障害	11 (26.2)	0	9 (20.9)	0
頭痛	8 (19.0)	0	4 (9.3)	0

*1 : Prior Chemo : 化学療法 (2 剤以下) のみの前治療歴がある被験者、*2 : Prior Chemo + EGFr TKI : 化学療法 (2 剤以下) 及び低分子上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬の前治療歴がある被験者

(MedDRA ver.12.0)

重篤な有害事象は 31/85 例 (36.5%) に認められ、3%以上の被験者に認められた事象は、呼吸困難 8 例 (9.4%)、貧血 4 例 (4.7%)、肺感染、肺炎、心嚢液貯留が各 3 例 (各 3.5%) であった。

本剤の中止に至った有害事象は 15/85 例 (17.6%) に認められ、2%以上の被験者に認められた事象は、呼吸困難が 3 例 (3.5%)、血小板減少症が 2 例 (2.4%) であった。

(12) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 2239)

本剤が投与された 115 例全例に有害事象が認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 113 例 (98.3%) に認められた。10%以上に認められた有害事象は以下のとおりであった。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%) (2239 試験)

SOC PT	本剤 10mg/日、N = 115	
	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	115 (100)	78 (67.8)
胃腸障害	111 (96.5)	31 (27.0)
下痢	55 (47.8)	7 (6.1)
口内炎	53 (46.1)	5 (4.3)
悪心	46 (40.0)	7 (6.1)
嘔吐	36 (31.3)	4 (3.5)
腹痛	33 (28.7)	11 (9.6)
便秘	26 (22.6)	1 (0.9)
アフタ性口内炎	22 (19.1)	0
上腹部痛	20 (17.4)	4 (3.5)
全身障害及び投与局所様態	98 (85.2)	32 (27.8)
疲労	48 (41.7)	14 (12.2)
発熱	38 (33.0)	3 (2.6)
無力症	34 (29.6)	15 (13.0)
末梢性浮腫	30 (26.1)	2 (1.7)
皮膚及び皮下組織障害	84 (73.0)	1 (0.9)
発疹	51 (44.3)	1 (0.9)
そう痒症	14 (12.2)	0
皮膚乾燥	13 (11.3)	0
感染症及び寄生虫症	67 (58.3)	16 (13.9)
鼻咽頭炎	13 (11.3)	0
代謝及び栄養障害	67 (58.3)	35 (30.4)
食欲不振	21 (18.3)	3 (2.6)
高血糖	16 (13.9)	11 (9.6)
神経系障害	57 (49.6)	7 (6.1)
頭痛	35 (30.4)	1 (0.9)
味覚異常	13 (11.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	54 (47.0)	9 (7.8)

咳嗽	25 (21.7)	0
呼吸困難	18 (15.7)	3 (2.6)
鼻出血	15 (13.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害	53 (46.1)	6 (5.2)
背部痛	21 (18.3)	2 (1.7)
関節痛	12 (10.4)	2 (1.7)
臨床検査	45 (39.1)	9 (7.8)
体重減少	25 (21.7)	1 (0.9)
血液及びリンパ系障害	37 (32.2)	19 (16.5)
貧血	21 (18.3)	10 (8.7)
精神障害	31 (27.0)	3 (2.6)
不眠症	12 (10.4)	1 (0.9)

(MedDRA ver.12.0)

重篤な有害事象は 49 例 (42.6%) に認められた。3%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、腹痛が 8 例 (7.0%)、無力症及び発熱が各 6 例 (5.2%)、呼吸困難、疲労、及び嘔吐が各 4 例 (3.5%) であった。

本剤の中止に至った有害事象は 18 例 (15.7%) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、無力症が 3 例 (2.6%)、疲労が 2 例 (1.7%) であった。

(13) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 2222)

本剤が投与された 137 例 [本剤 10mg/日及びレトゾール 2.5mg/日を併用] が安全性解析対象集団とされ、123 例 (89.8%) に有害事象が認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 115 例 (83.9%) に認められた。10%以上に認められた有害事象は以下のとおりであった。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%) (2222 試験)

SOC PT	本剤 10mg + レトゾール 2.5mg N = 137	
	全 Grade	Grade 3/4
全有害事象	123 (89.8)	31 (22.6)
胃腸障害	78 (56.9)	4 (2.9)
口内炎	50 (36.5)	3 (2.2)
皮膚及び皮下組織障害	62 (45.3)	1 (0.7)
発疹	28 (20.4)	1 (0.7)
そう痒症	18 (13.1)	0
代謝及び栄養障害	57 (41.6)	10 (7.3)
高コレステロール血症	22 (16.1)	1 (0.7)
食欲減退	21 (15.3)	0
高血糖	18 (13.1)	7 (5.1)
全身障害及び投与局所様態	55 (40.1)	2 (1.5)
無力症	24 (17.5)	0
疲労	17 (12.4)	2 (1.5)
血液及びリンパ系障害	46 (33.6)	3 (2.2)
血小板減少症	25 (18.2)	2 (1.5)
貧血	16 (11.7)	0
臨床検査	39 (28.5)	5 (3.6)
ALT 増加	16 (11.7)	2 (1.5)
神経系障害	30 (21.9)	0
頭痛	15 (10.9)	0
血管障害	21 (15.3)	0
ほてり	15 (10.9)	0

(MedDRA ver.12.1)

重篤な有害事象は15例(10.9%)に認められ、間質性肺疾患が2例に認められた以外は、1例での発現であった。間質性肺疾患はいずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の中止に至った有害事象は13例(9.5%)に認められ、2例以上に認められた有害事象は、口内炎(3例)、血小板減少症、食欲不振、及び精神障害(各2例)であった。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.2-1、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料と症例報告書の不整合(有害事象の未記載、治験薬服薬時間の不整合)が認められた。また、治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書の不整合について手順書に従った適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況であったことが認められたものの、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しているが、上記機構の判断について専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 21 年 11 月 19 日作成

I. 申請品目

- [販売名] アフィニトール錠 5mg
- [一般名] エペロリムス
- [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 1 月 28 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」4（2）を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、腎細胞癌に対するアフィニトール錠（以下、本剤）の有効性を評価する上で最も重要な試験は、スニチニブリンゴ酸塩（以下、スニチニブ）又はソラフェニブトシル酸塩（以下、ソラフェニブ）による治療後に進行した転移性腎細胞癌患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験（2240 試験）であると判断した。当該試験の対象となった前治療歴を有する患者集団に対しては、延命に寄与する標準的な治療法は確立されていないことから、主要評価項目には全生存期間（Overall Survival: OS）を設定するべきであったと考えるものの、2240 試験で主要評価項目に設定された無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）について、延長効果が本剤群で認められ、高い臨床的有効性が推測されることから、当該試験対象の患者集団に対して本剤の有用性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、2240 試験の主要評価項目の設定等について、以下の意見が出された。

- ・ 2240 試験では、OS を主要評価項目と設定すべきであったと考えるが、対象患者の病態やプラセボ群に割り付けられた患者に対する治療機会（試験薬の提供）等を考慮すると、PFS を主要評価項目と設定した状況は理解できる部分もある。
- ・ 申請者が 2240 試験の主要評価項目として PFS を選択した理由として引用している公表論文（Stat Methods Med Res 2008; 17: 515-8）では、申請者が説明する「他に治療選択肢のない癌患者や転移性又は治療抵抗性の癌患者において、臨床的に意味のあるエンドポイントである」（「審査報告（1）4.3 <機構における審査の概略> 2）（2）有効性の評価項目及び評価結果について」の項参照）ことは結論づけられていない。したがって、申請者が 2240 試験で設定した主要評価項目の妥当性に関する説明として当該論文を引用することは適切ではない。
- ・ 一般に、中間解析で有効中止された場合のハザード比は、群間差を過大評価する可能性があることから、薬剤の治療効果の大きさを判断するための情報として有効中止された試験成績を解釈する場合には注意が必要である。したがって、2240 試験の第 2 回中間解析の時期の情報も医療現場に情報提供すべきである。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、2240 試験の第 2 回中間解析の時期の情報も適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

2) 安全性について

機構は、本剤投与時に認められる特徴的な有害事象は、非感染性肺臓炎（間質性肺疾患、肺臓炎、肺浸潤、肺障害等）、感染症、口内炎、高血糖、腎臓関連有害事象、肝臓関連有害事象、貧血であると判断した。これらの事象のうち、特に非感染性肺臓炎については海外で未回復のまま死亡に至った症例が認められていること等から、本剤の使用に際しては少なくとも以下の安全管理の徹底が必要と判断した。

- ・ 申請者が、本剤に起因する非感染性肺臓炎等の有害事象について、医療機関に適切に情報提供を行うこと。
- ・ 緊急時に対応可能な医療機関において、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師により、慎重な患者選択が行われること。
- ・ 非感染性肺臓炎等の重篤な有害事象の徴候に対して、医師・看護師等による厳重な観察・管理が定期的になされること。
- ・ 呼吸器内科医との連携が取られ、非感染性肺臓炎に対して適切な対応がとられること。
- ・ 患者及びその家族に対して、資材等により、非感染性肺臓炎等の重篤な有害事象の臨床症状の特徴について適切な情報提供や注意喚起が行われること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、非感染性肺臓炎、感染症及び他の有害事象についての専門委員との協議の概要は以下のとおりである。

(1) 非感染性肺臓炎について

専門協議において、本剤に特徴的な有害事象である非感染性肺臓炎について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 日本人での検討は少数例のみであることから、非感染性肺臓炎のうち、頻度は低いですが死亡にいたる重篤な副作用が国内では検出されていない可能性があることに注意が必要である。
- ・ 非感染性肺臓炎に対して、「臨床症状（咳嗽、呼吸困難、発熱等）の発現に注意し、これらの症状を認めた場合には速やかに適切な処置を行うこと」（「審査報告（1）4.3 <機構における審査の概略> 3）（2）② ii）画像上の特徴」の項参照）と結論付けるのであれば、①非感染性肺臓炎がなかった患者において咳嗽、呼吸困難又は発熱等が認められた割合、②咳嗽、呼吸困難又は発熱等を認めた患者集団、認めなかった患者集団の各群における非感染性肺臓炎の発現率を提示した上で議論すべきである。
- ・ 申請者は、胸部 CT 画像について「画像所見の分類のパターンと重症度との関係に偏りはみられない」（「審査報告（1）4.3 <機構における審査の概略> 3）（2）② ii）画像上の特徴」の項参照）と説明しているが、パターン A は Grade 1 が多く、パターン D は Grade 3 が多い傾向が示唆されていると考える。また、25 例で画像は 40 件あるが、非感染性肺臓炎の進行に伴って画像パターンも変わり得るため、重複を含めた集計結果の考察には注意が必要である。

機構は、非感染性肺臓炎に係わる注意喚起について、以下のように考える。

国内症例では非感染性肺臓炎による死亡例は報告されていないが、限られた症例数での検討にとどまっていることから、致死性的転帰に至る可能性のある重篤な非感染性肺臓炎の発現について注意が必要であり、添付文書や情報提供資材で本剤の非感染性肺臓炎に係る注意喚起を徹底する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請者に

- ① 非感染性肺臓炎を認めた患者集団、認めなかった患者集団の各群における臨床症状（咳嗽、呼吸困難又は発熱等）の発現率
- ② 臨床症状（咳嗽、呼吸困難又は発熱等）を認めた患者集団、認めなかった患者集団の各

群における非感染性肺臓炎の発現率について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①については、下表に示すとおり、2240 試験の二重盲検期の本剤群において、非感染性肺臓炎を発現しなかった患者（237 例）のうち、臨床症状（咳嗽、呼吸困難又は発熱等）が認められたのは、114 例（48.1%）であった（機構注：非感染性肺臓炎を発現した患者（37 例）のうち、事前に臨床症状（咳嗽、呼吸困難又は発熱等）が認められた患者は 22 例（59.5%）【「審査報告（1）4.3 <機構における審査の概略> 3）（2）② i）臨床上的の特徴」の項参照】）。

②については、事前に臨床症状（咳嗽、呼吸困難又は発熱等）が認められた症例（136 例）のうち、非感染性肺臓炎が発現した症例は 22 例（15.6%）、臨床症状（咳嗽、呼吸困難又は発熱等）が認められなかった症例（138 例）のうち、非感染性肺臓炎を発現した症例は、15 例（11.3%）であった。

2240 試験二重盲検期（本剤群）における臨床症状と非感染性肺臓炎の発現

	非感染性肺臓炎あり	非感染性肺臓炎なし	計
事前に臨床症状あり	22	114	136
事前に臨床症状なし	15	123	138
計	37	237	274

機構は、臨床症状（咳嗽、呼吸困難又は発熱等）と非感染性肺臓炎の発現の関係について、以下のように考える。

上記の表より、非感染性肺臓炎の検査としての「臨床症状」の感度は $22 / (22 + 15) = 0.59$ 、特異度は $123 / (114 + 123) = 0.52$ であり、臨床症状がない場合も非感染性肺臓炎の発現が認められること、また、非感染性肺臓炎の発現がない場合でも臨床症状が認められることから、臨床症状は明確な特異性は認められていないと考える。しかしながら、非感染性肺臓炎の発現を予見する方法は現時点ではなく、また、適切な対応をとらない場合には重症化する可能性もあることから、臨床症状（咳嗽、呼吸困難又は発熱等）が認められた場合には、非感染性肺臓炎の発現を疑い、迅速に非感染性肺臓炎の発現の有無を確認する意義はあると考える。

次に機構は、専門委員からの「パターン A は Grade 1 が多く、パターン D は Grade 3 が多い傾向が示唆されている」との指摘を踏まえ、申請者が説明した胸部 CT 画像所見の分類（「審査報告（1）4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 3）（2）② ii）画像上的の特徴」の項参照）について、重症度との関係を症例毎に示すように求め、申請者は、以下の「非感染性肺臓炎を発現した症例一覧」中に示す「経過中に認められた画像パターン」を提示した。

機構は、当該情報に基づいて症例毎に検討を行ったが、一定の傾向は認めないと判断した。ただし、それぞれの分類パターンについて、実際の画像所見と併せて、現在得られている情報を資材等により医療現場へ情報提供する必要はあると判断した。

○参考：非感染性肺臓炎を発現した症例一覧

今般提出された臨床試験において非感染性肺臓炎を発現した 58 例の症例一覧は以下のとおりであり、機構は、これらの症例のうち日本人での発現例（2240 試験二重盲検期、1201 試験、及び 1101 試験（本剤 10mg 単独投与例）の症例）について、画像フィルムで画像パターンを確認し、申請者の報告と矛盾のないことを確認した。

非感染性肺臓炎を発現した症例一覧

試験名	年齢	性別	国籍	投与前と比較した画像所見の増悪	有害事象	本剤投与開始から発現までの日数	本剤投与開始から回復までの日数	持続期間	Grade	経過中に認められた画像パターン	本剤との関連	処置	
2240	58	M	ポーランド	なし	肺臓炎 肺臓炎	108 146	145 Cont.	38	3 1	-	なし なし	5 3, 5	
	67	M	ポーランド	あり	肺臓炎	127	Cont.		3	A	あり	2, 3	
	54	M	カナダ	あり*2	肺臓炎	47	Cont.		2	B, D	あり	3	
	61	F	スペイン	あり	肺臓炎	117	134	18	1	B, C+, D	あり	0	
	66	M	スペイン	なし*2	肺臓炎	24 27	26 36	3 10	2 1	A	なし なし	1, 3 3	
	64	M	米国	あり*2	肺浸潤 肺臓炎	29 29	34 31	6 3	3 3	A, D	あり あり	4 5	
	60	M	米国	あり	肺臓炎	91	140	50	2	B, C, D+	あり	1, 2, 3	
	76	M	米国	あり	肺臓炎	195	215	21	2	B, C, D	あり	1, 4	
	66	M	米国	あり	肺臓炎	168	Cont.		2	B, C, D	あり	1, 3	
	73	M	米国	あり	肺臓炎 肺臓炎	141 168	168 171	28 4	2 1	A	あり あり	1, 3 1, 3	
	61	M	米国	なし	肺臓炎	57	64	8	3	-	あり	2, 3, 5	
	65	M	米国	あり	肺臓炎 肺臓炎	152 246	245 Cont.	94	2 1	A, B	あり あり	2	
	69	F	米国	あり	肺臓炎	169	Cont.		2	B, D	あり	1, 3	
	75	M	米国	あり*2	肺臓炎	155	210	56	3	A, B, C+, D+	あり	2, 3, 5	
	54	M	米国	あり	肺臓炎 肺臓炎	48 73	62 90	15 18	3 2	B	あり あり	1, 3, 5 1, 2, 3	
	49	M	米国	あり	肺浸潤 肺臓炎	50 50	71 71	22 22	2 2	A	あり あり	0 3	
	63	M	米国	あり	肺臓炎	101	Cont.		3	D	あり	2, 3, 5	
	62	M	フランス	あり*2	肺臓炎	72	Cont.		2	A, C	あり	1, 5	
	51	M	フランス	あり	肺臓炎	79	141	63	1	A	あり	0	
	69	M	フランス	あり	肺臓炎 肺臓炎 肺臓炎	50 81 113	80 112 Cont.	31 32	1 2 1	A, C	あり あり あり	0 1, 3 3	
	59	M	フランス	あり	間質性肺疾患 肺毒性	117 117	150 150	34 34	2 1	A, B, C+	あり あり	1, 3, 5 1, 3, 5	
	67	M	フランス	あり	肺浸潤	257	Cont.		2	B	あり	0	
	58	F	フランス	N/A	肺臓炎	162	Cont.		1	-	あり	0	
	65	M	フランス	あり	間質性肺疾患	30	225	196	3	A, C, D+	あり	1, 5	
	67	M	フランス	あり	間質性肺疾患	170	Cont.		1	A, B	あり	0	
	70	M	ドイツ	あり	胸膜炎	114	Cont.		1	B, C+, D	あり	0	
	67	F	ドイツ	あり	肺臓炎	56	84	29	2	C+	あり	1	
	55	M	イタリア	あり	肺臓炎	37	55	19	2	B	あり	1, 3	
	7	M	日本	あり	間質性肺疾患	39	Cont.		2	A	あり	1, 3, 5	
	6	M	日本	あり*2	間質性肺疾患	49	204	156	2	C+, D	あり	1, 3, 5	
	6	M	日本	あり	肺臓炎	112	212	101	1	A	あり	1	
	7	M	日本	なし	肺臓炎	113	Cont.		1	-	あり	0	
	34	M	フランス	なし*2	肺障害*3	57	Cont.		2	B	あり	2	
	58	M	フランス	あり	肺障害*3	121	Cont.		1	A, C	あり	0	
	68	M	フランス	あり*2	肺障害*3	118	Cont.		1	A, B, C	あり	0	
	57	M	フランス	あり*2	肺出血 肺浸潤	32 32	Cont. Cont.		3 3	B, D	あり あり	5*4 5	
	53	M	フランス	あり	間質性肺疾患	145	Cont.		3	A, C, D	あり	3*4	
	2240*1	34	F	ポーランド	N/A	肺臓炎	57	96	40	3	-	なし	1, 3, 5
		64	M	カナダ	N/A	肺臓炎	49	Cont.		1	A	あり	0
		52	M	米国	なし	肺臓炎	194	223	30	3	B	あり	2, 3
50		F	米国	N/A*2	肺臓炎	4	22	19	3	B	あり	5	
6		F	日本	N/A*2	間質性肺疾患	36	Cont.		3	A	あり	1, 3, 5	
5		F	日本	N/A	間質性肺疾患 間質性肺疾患	53 120	120 Cont.	68	1 2	-	あり あり	0 2, 3, 5	

試験名	年齢	性別	国籍	投与前と比較した画像所見の増悪	有害事象	本剤投与開始から発現までの日数	本剤投与開始から回復までの日数	持続期間	Grade	経過中に認められた画像パターン	本剤との関連	処置
1101	6	M	日本	N/A	肺臓炎	54	Cont.		1	-	なし	0
1201	7	M	日本	N/A	肺臓炎	64	Cont.		1	-	あり	0
	6	M	日本	N/A	肺臓炎	90	Cont.		1	-	あり	1
	6	F	日本	N/A	肺臓炎	85	Cont.		1	-	あり	0
	6	M	日本	N/A	肺臓炎	54 71	71 Cont.	18	1 2	-	あり	3 1, 3
	7	M	日本	N/A	肺臓炎	85	Cont.		2	-	あり	1, 3
	6	M	日本	N/A	肺臓炎	58	Cont.		2	-	あり	1, 2, 3
	7	M	日本	N/A	肺臓炎	26 45	45 90	20 46	1 2	-	あり	0 2, 3
	2235	57	M	イタリア	N/A	間質性肺疾患	63	Cont.		2	-	なし
	68	M	米国	N/A	肺臓炎	83	96	14	2	B, E	なし	1, 3
	69	M	オランダ	N/A	肺浸潤	58	Cont.		2	B	あり	0
2239	64	M	米国	あり*2	肺臓炎	83	104	22	2	A, B	あり	1, 3
	76	F	米国	なし	間質性肺疾患	168	196	29	1	-	あり	0
	46	F	米国	あり	肺臓炎	84	Cont.		2	B	あり	1, 3

Cont.: 非感染性肺臓炎が持続、N/A: 適用せず、処置: 0 (処置なし), 1 (本剤の減量又は休薬), 2 (本剤の投与中止), 3 (併用薬投与), 4 (薬剤投与なし), 5 (入院又は入院期間の延長)

*1: 2240 試験の非盲検群、*2: 投与前に画像所見に変化あり、*3: 肺障害として報告されたが、非感染性肺臓炎を発現している疑いがあると考えられたため、上記に追加された、*4: 未回復のまま死亡

画像パターン (Lung Cancer 2006; 52: 135-40)

- A: 非区域性のスリガラス陰影で、びまん性の淡く不鮮明な陰影としてみられる。胸部 X 線上は肺容積の減少はみられない。
- B: 病理学的な特発性器質化肺炎 (COP) 又は器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (BOOP) でみられるような肺野領域の多発性の浸潤影で、胸部 X 線上は肺野末梢の浸潤影としてみられる。
- C: 急性好酸球性肺炎 (AEP) のように、小葉間隔壁の肥厚を伴う斑状の散在するスリガラス陰影で、胸部 X 線上は斑状又はびまん性の淡い線状不鮮明影としてみられる。(C+: 小葉間隔壁の肥厚が認められたもの)
- D: 急性間質性肺炎 (AIP) でみられるような、牽引性気管支拡張を伴う両側に広範囲に広がったスリガラス陰影で、胸部 X 線上はびまん性の不鮮明な陰影又は浸潤影としてみられ、肺容積の減少がみられる。(D+: 牽引性気管支拡張が認められたもの)
- E: 肺胞に関係しない、間質性変化。

さらに、機構は、本剤投与による非感染性肺臓炎に対する胸部画像検査については、以下のような対応が必要であると考えており、専門協議でこれについて検討を行った。

- 臨床症状 (咳嗽、呼吸困難又は発熱等) の発現時には遅滞なく適切な胸部画像検査が行われること。
- 臨床的に無症状又はごく軽度の症状の状態でも非感染性肺臓炎を早期発見・早期対応するために、製造販売後においても、これまでに実施された臨床試験に準じたスケジュールで胸部画像検査が実施されること。
- 投与前に胸部 CT 検査等による事前の評価を行い、異常が認められた場合には、個々の患者のリスクとベネフィットのバランスを検討し、より慎重に本剤による治療開始の可否が判断されること。

専門協議において、以上の機構の判断に対して、専門委員から以下の意見が出された。

- 非感染性肺臓炎の発症が疑われた場合に、本剤投与開始前との比較を可能にするために、投与前の胸部画像検査については義務付けるべきである。また、胸部単純 X 線検査のみでは微小な変化についての評価は困難であることから、本剤投与前及び投与中は胸部 CT 検査を義務付けるべきであり、今後、高分解能 CT 検査の必要性についても検討されるべきである。
- 臨床試験の中で、症状を伴わない無症候性の患者が定期的な胸部画像検査から担当医が非感染性肺臓炎を疑ったケースが多数あるような場合には、他に非感染性肺臓炎の発症

や重症化のリスクを低くするための方策がないのであれば、胸部画像検査のスケジュールを臨床試験に準じたものとするのが現状では適切と考える。

- ・ 臨床試験の結果からは、臨床症状からだけでなく、定期的な胸部画像検査により、非感染性肺臓炎を疑った症例が認められている。非感染性肺臓炎を早期に発見し、本剤の投与を中止することが、非感染性肺臓炎の重症化を防ぐ最も有効な手段であることが示唆されていることから、臨床試験に準じた定期的な胸部 CT 検査を行う必要がある。また、その実施について、添付文書において適切に注意喚起すべきである。
- ・ 国内施設が参加した 2240 試験及び国内 1201 試験の治験実施計画書では、胸部 CT 検査は各々 8 週間隔及び 4 週間隔で行われていたが、国内の日常診療でも腫瘍の評価を行っており、胸部 CT 検査を実施することから、8 又は 4 週間隔で定期的に胸部 CT 検査を実施することは可能である。
- ・ 8 又は 4 週間隔で定期的に胸部 CT 検査を実施することが望ましいが、少なくとも、臨床症状（咳嗽、呼吸困難又は発熱等）に十分注意し、臨床症状に応じて適宜胸部 CT 検査を行うよう医療機関に注意喚起を行うことが必要である。
- ・ 「非感染性肺臓炎」という用語は、国内で従来用いられている間質性肺疾患（Interstitial Lung Disease; ILD）と比較して、医療現場や患者に与える印象が異なることから、「非感染性肺臓炎」という用語の使用の適切性を検討する必要がある。

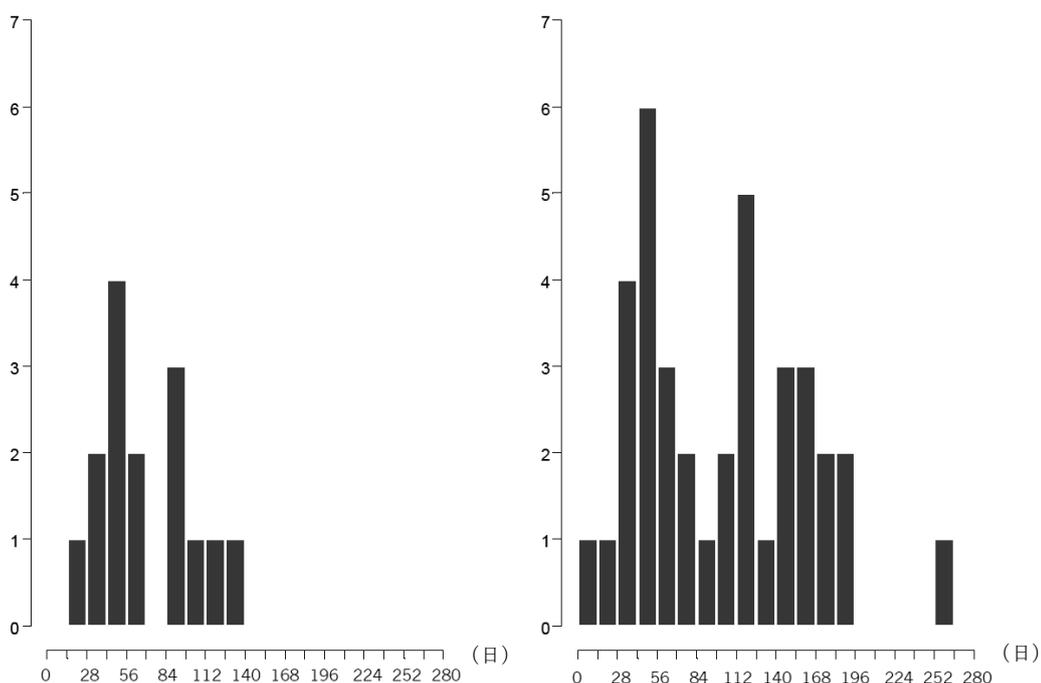
機構は、専門協議での検討を踏まえて、本剤の投与開始前及び開始後の胸部画像検査について、以下のように考える。

本剤投与開始前の画像検査については、①投与開始前に異常が認められた場合には、投与の可否について個々の患者のリスクとベネフィットのバランスの検討に重要な情報となること、②投与中に非感染性肺臓炎が疑われた場合には、画像所見の比較を行う際に有用な情報となること、③胸部単純 X 線検査では非感染性肺臓炎の診断が十分にできないとの指摘もあることから、投与開始前には胸部 CT 検査の実施を必須とし、添付文書の警告にその旨を記載し、注意喚起する必要があると判断した。

また、本剤投与開始後の画像検査については、①下図に示すとおり、国内外での非感染性肺臓炎の発現時期（日本人患者 15 例 [2240 試験の二重盲検期 4 例、非盲検期 2 例、1201 試験 8 例、及び 1101 試験 1 例] 及び外国人患者 37 例 [2240 試験の二重盲検期 33 例、非盲検期 4 例]) に一定の傾向は認められていないこと、②胸部単純 X 線検査では非感染性肺臓炎の診断が十分にできない可能性もあること、③現在までに実施された臨床試験に準じたスケジュールで胸部 CT 検査を行い、非感染性肺臓炎を臨床的に無症状又はごく軽度な症状の段階で発見し、早期に休薬・減量等の適切な処置を可能とすることにより、臨床試験と同様のリスクになると考えられることから、投与中は定期的な胸部 CT 検査を実施する必要があると判断した。

機構は、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に胸部 CT 検査を行うよう添付文書で注意喚起し、臨床試験で実施された具体的な検査スケジュールについては情報提供用資材等を用いて医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

なお、高分解能 CT 検査の必要性については、実施された臨床試験においては特に規定されていなかったことを踏まえると、現時点において必須とする必要はないものの、今後、臨床現場において検討されていくことが望ましいと考える。



国内症例 (15例) の非感染性肺臓炎の発現時期 海外症例 (37例) の非感染性肺臓炎の発現時期

機構は、以上の本剤の非感染性肺臓炎に関する検討の結果から、製造販売後の安全対策として、非感染性肺臓炎に関する情報提供が医療現場へ十分に行われ、医師・看護師等による厳重な観察・管理が常に適切に行われるのであれば、リスクとベネフィットのバランスを個々に勘案した上で本剤を使用することは可能と判断した。

なお、非感染性肺臓炎の用語についての判断は、「審査報告 (2) 8) (1) 「非感染性肺臓炎」という用語について」に記載する。

(2) 感染症について

専門協議において、本剤投与による特徴的な有害事象である感染症について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本剤の免疫抑制作用により増悪する可能性のある B 型慢性肝疾患、結核、帯状疱疹等の既往歴を有する患者に対しては、適切な注意喚起が必要である。特に、日本人では結核の既往歴のある患者が海外より多いことにも注意が必要である。
- ・ 膵内分泌腫瘍患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験 (2324 試験) において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による致命的な転帰に至った症例が報告されていることから、B 型肝炎の既往歴がある患者では B 型肝炎ウイルス抗原、抗体及び HBV-DNA 等を本剤投与前に測定し、ラミブジン等の抗ウイルス薬を予防的に投与することも含めて検討する必要がある。さらに、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」(肝臓 2009; 50: 38-42) 等の資料を資料に含め、医療現場に情報提供することが望ましい。
- ・ サーティカン錠の添付文書では、重大な副作用として進行性多巣性白質脳症、BK ウイルス腎症等が挙げられていることから、より高用量を用いる本剤において、潜在的副作用と考えられるため、これらの副作用についても注意喚起が必要である。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、①肝炎ウイルス感染に関する本剤投与前のスクリーニング検査及び関係する薬剤の予防投与の必要性、②結核、帯状疱疹等の既往歴のある患者に対する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

膵内分泌腫瘍患者を対象とした 2324 試験において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による致死的な転帰に至った症例は、B 型肝炎ウイルスキャリアであった。このことから、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で発現しうる再活性化のリスクについては、死亡例が報告されていることも含めて添付文書の警告欄で注意喚起を行う。

B 型肝炎ウイルスの既感染者（キャリアでない患者）での報告はないが、リツキシマブ（遺伝子組換え）等の抗悪性腫瘍剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化とこれによる重症肝炎・劇症肝炎の発症が報告されている。本剤でも発症するリスクを完全には否定できないことから、これらの患者への使用に際しては、具体的なスクリーニング、モニタリング及び予防投与について「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」を参考として対処することが適当であると考え、医療現場には情報提供用資材を用いて情報提供する。

また、本剤は免疫抑制作用を有していることから、結核、帯状疱疹等の既往歴のある患者に対して本剤を投与した場合、既往疾患が再燃するおそれがある。このことから当該対象患者に対しては添付文書及び情報提供用資材で注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

B 型慢性肝疾患の既往歴について、海外において B 型肝炎ウイルスの再活性化による死亡例が認められることから、免疫抑制により発症・増悪するウイルス性慢性肝疾患に対する対応について参照できる資材を提供するとともに、本剤投与開始前には少なくとも HBs 抗原検査の実施が必須であると判断した。

また、HBs 抗原陽性の場合には、肝疾患に十分な知識及び経験をもつ医師と連携し、必要に応じて適切な対応がとられるように注意喚起すべきであると考え。一方、HBs 抗原陰性の場合には、HBc 抗体及び HBs 抗体の検査について、全例のスクリーニングは現実的に困難と考えることから、AST や ALT の臨床検査値及び問診等を参考にし、担当医師が本剤投与前の抗体検査の要否を判断する必要があると考える。また、本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施し、B 型肝炎ウイルスの再活性化に注意する必要があると考える。

さらに、本剤の免疫抑制作用による結核、帯状疱疹等の再燃が懸念される疾患について、2240 試験においては結核の発現例は認められず、また、本剤群の帯状疱疹の発現率はプラセボ群と比較して差異は認められていないものの、本剤が免疫抑制作用を有することを踏まえ、資材等を用いた注意喚起は必要であると判断した。同様に、サーティカン錠の添付文書に記載のある進行性多巣性白質脳症（JC ウイルスの再活性化が原因）、BK ウイルス腎症（BK ウイルスの再活性化が原因）についても、2240 試験では発現を認めていないが、サーティカン錠で報告されている重大な副作用の情報についても本剤の添付文書等での情報提供は必要であると判断した。

機構は、以上の内容については、添付文書等で適切に医療現場に情報提供するよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

(3) 他の有害事象について

専門協議において、審査報告（1）で取り上げて議論した有害事象以外の事象について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ サーティカン錠の添付文書では、重大な副作用として血栓性微小血管障害等の血栓症が挙げられていることから、用量が増える本剤においても、当該副作用についての注意喚起について検討する必要がある。

機構は、以下のように考える。

2240 試験において、本剤群とプラセボ群で血栓症の発現率に差異がみられず、また、本剤投与後に血栓性微小血管障害による溶血性尿毒症症候群や血栓性血小板減少性紫斑病様症状は認められなかったが、サーティカン錠においては当該有害作用による死亡例が認められている。サーティカン錠で報告されている重大な副作用の情報についても、潜在的な副作

用として重大なリスクと考えられることから、本剤の添付文書等での情報提供は必要であると判断した。

機構は、サーティカン錠の添付文書に記載されている副作用情報について、本剤の添付文書に含めるよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

3) 臨床的位置付けについて

機構は、審査報告(1)「4.3 <機構における審査の概略> 2) 有効性について及び3) 安全性について」の項での検討内容を踏まえ、他に有効な標準的な治療法がなく、かつ 2240 試験で本剤の PFS 延長効果が示された「スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者」に対する本剤のベネフィットは、リスクを上回るものと考え、本剤の臨床的位置付けは認められると判断した。

専門協議において、以下の理由から本剤によって得られるベネフィットはリスクを上回るとの専門委員の意見が示され、機構の判断は支持された。

- ・ 本剤投与による非感染性肺臓炎の発現率は高いものの、非感染性肺臓炎はシロリムス誘導体のクラス効果であり、臨床試験に準じた適切な安全管理下では忍容可能な有害事象と考える。
- ・ 本剤で認められた非感染性肺臓炎の多くは Grade 1~2 にとどまっていること。
- ・ 本剤投与による非感染性肺臓炎は、減量・休薬等、迅速かつ適切な対応により、忍容は可能と考える。
- ・ 本剤投与による非感染性肺臓炎の発現率は高いものの、本剤が他に治療法のない重篤な疾患に対する治療薬であることを踏まえると、本剤によって得られるベネフィットはリスクを上回ると考える。

4) 効能・効果について

機構は、以下に示す理由から、本剤の効能・効果は申請効能・効果と同様「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項等で「スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 本剤の有効性が検証された 2240 試験では、全例がスニチニブ又はソラフェニブの治療歴を有する転移性腎細胞癌患者であったことから、当該内容の認識は必要と考えたこと。
- ・ 「淡明細胞癌以外の組織型を有する患者」及び「転移はないが根治切除不能である患者」については、2240 試験において本剤が投与されたのは少数例のみであるが、当該患者に対する基本的な治療体系は淡明細胞癌の組織型を有する患者や転移性腎細胞癌患者のものとは大きく異なっていないことから、明示的に使用を制限する必要はないと考えたこと。

専門協議において、本剤投与による非感染性肺臓炎等の安全性を考慮すると、スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に増悪した患者が適応対象である旨を承認事項である効能・効果で限定することも一案であるとの意見も出された。しかし、現時点では腎細胞癌に対する一次治療及び二次治療薬の位置付けは議論があること等の理由から、承認事項の内容として示すのではなくとも、効能・効果に関連する使用上の注意の項で前治療内容を注意喚起することで対象を限定可能であるとする機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえて、効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項等で「スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答

した。

また、2240 試験で対象とされた組織型について臨床成績の項で情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

5) 用法・用量について

機構は、本剤の PK は明確な食事の影響が認められている（「審査報告 (1) 4.3 <機構における審査の概略> 6) (5) 食事の影響について」の項参照）ことから、用法として「空腹時」等の食事に関する内容についても承認事項として設定する必要があると判断した。したがって、機構は、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の用法・用量は、「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 高脂肪食及び低脂肪食の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。食事の影響を避けるため、空腹時に投与すること。
- ・ 非感染性肺臓炎（間質性肺炎、肺臓炎等）が発現した場合は、以下に示す基準（審査報告 (1) p41 参照）に従って減量、休薬又は中止すること。

また、機構は、申請者が承認申請時に推奨予定とする肝機能障害に対する用量調節法について、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する患者に対する推奨投与量は現時点では不明であると考え（「審査報告 (1) 4.3 <機構における審査の概略> 6) (3) 肝機能障害に対する用量調節について」の項参照）。したがって、当該患者に対しては、中等度の肝機能障害のある患者における薬物動態成績を、添付文書等の資料を用いて医療現場に情報提供した上で、個々の患者の状態に応じて医師が減量の必要性を判断し、臨床症状及び臨床検査値（肝機能検査等）を確認しながら慎重に投与することが望ましいと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 日常診療においては、サイトカイン製剤に限らず、将来的にはベバシズマブ（遺伝子組換え）等の抗体医薬品や他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が実施される可能性はあるため、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、現時点では他の抗悪性腫瘍剤との併用について検討段階であることを注意喚起することは重要である。

機構は、専門協議での議論を踏まえて、用法・用量として「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、投与間隔や食事に関する注意喚起は情報提供用資料等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、用法・用量に関連する使用上の注意の項で肝機能障害患者に対する用法・用量を具体的に明示せず、薬物動態に関する情報を添付文書等で情報提供し、患者の状態に応じて医師が減量や休薬の判断を行い、慎重に投与を行うように注意喚起することを申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

さらに、機構は、サイトカイン製剤に限らず、他の抗悪性腫瘍剤との併用については、有効性及び安全性が確立していないことを添付文書及び資料等で注意喚起することが必要であると判断した。

6) 製造販売後の調査について

申請者は、製造販売後は本剤の使用全例を対象として、以下の調査を行うとしている。

- ・ 全例調査として、各症例の観察期間を最長1年間、目標症例数300例の特定使用成績調査（長期使用）を実施し、300例の症例登録を完了した以降も、中間報告による解析結果の評価及び規制当局への報告が行われるまでは、最終登録目標症例数を600例として症例登録を継続する。
- ・ 重点調査項目としては、臨床試験成績等より「重要な特定されたリスク」とされた（1）非感染性肺臓炎、（2）重度の感染症、（3）口内炎、（4）血中クレアチニン値増加、（5）合併症として肝障害、腎障害を有する患者を設定する。

機構は、申請者の挙げた重点調査項目について情報収集することは適切と考えるが、このうち、非感染性肺臓炎については特に重要な調査項目であると考えことから、以下の内容についての情報が収集可能な調査を実施する必要があると判断した。

- ・ 無症状で画像所見のみの非感染性肺臓炎も含めた発現率
- ・ 非感染性肺臓炎の発現予測因子（危険因子）
- ・ 本剤による非感染性肺臓炎の特徴（画像所見、発現時期、持続期間、重症度の内訳）及び経過（治療内容、治療への反応性、転帰）
- ・ 再投与時の経過（再発・再燃の有無）

なお、得られた情報については、申請者のホームページ等も利用して迅速に提供し、本剤を使用する医療機関へ情報が確実に提供されるよう工夫する必要があると考える。本調査や海外の製造販売後の情報を含め、非感染性肺臓炎の発症予測因子を積極的に解析し、解析結果が得られた場合には、非感染性肺臓炎の危険因子を特定するための更なる試験・調査の実施を検討すべきであると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ B型慢性肝疾患の既往歴がある患者では、本剤との因果関係が否定できないB型肝炎ウイルスの再活性化による死亡例が海外で報告されていることから、調査項目としてB型肝炎ウイルスの感染歴を設定し、B型肝炎ウイルスの再活性化の有無についての情報を収集する必要があると考える。
- ・ 製造販売後の調査により得られた情報について、申請者のホームページ等により迅速に公開され、本剤を使用する医療機関へ適切に情報提供・注意喚起がされることを担保するためには、具体的な情報更新の頻度を事前に規定しておく必要があると考える。
- ・ 本剤と同一有効成分を含有する既承認製剤を心移植における拒絶反応抑制に用いる場合の投与量は、患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減するとされており、血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節することが規定されている。本剤の血中濃度においても個体差が著しく大きく、食事や肝機能障害等の状態が体内動態に影響を及ぼすことが明らかであるが、腎細胞癌の治療における本剤の有効血中濃度範囲は定められていない。製造販売後の調査等により、本剤の血中濃度と安全性及び有効性に関わる情報収集が行われることが望ましいと考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、本剤の製造販売後調査計画について、以下のよう

に考える。
B型肝炎ウイルスの再活性化については、海外で死亡例の報告があり、発現した場合には致死的な転帰に至る可能性があることから、B型肝炎の既往歴を調査項目に設定し、B型肝炎の既往歴のある患者及びB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎発症患者についての情報も得られるように全例調査を実施する必要があると判断した。また、結核及び帯状疱疹の既往歴を有する患者では、本剤の免疫抑制作用により、結核及び帯状疱疹の再燃が懸念されるため、当該既往歴についても調査する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者は

B型肝炎、結核及び帯状疱疹の患者背景について調査項目として追加すること及び添付文書等での注意喚起を行う旨を回答した。

さらに、機構は、非感染性肺臓炎を含め、本剤の血中濃度と安全性との関係についての情報は現時点で得られていないが、重要な情報であると考えことから、製造販売後の臨床試験から、当該情報を収集する必要があると判断した。申請者は、①製造販売後調査において、非感染性肺臓炎の発現予測因子を検討すること、②他癌腫の患者を対象に現在実施中又は計画中の臨床試験成績を基にメタアナリシスを実施し、本剤の血中濃度と安全性との関係について検討すること、③今後、新たな知見が得られた場合には更なる検討を行う旨を回答した。

なお、製造販売後の調査により得られた情報については、定期的かつ迅速に最新の情報をホームページ等で情報提供することを申請者に指示した。申請者はホームページでの安全性情報の更新について、市販直後調査期間中(販売開始より6カ月間)は1週間に1回更新し、予期しない重大な情報又は早急な注意喚起が必要な情報などは随時更新し、情報提供すると回答し、機構は、これを了承した。

7) 製造販売後の安全性監視対策について

申請者は、製造販売後の安全性監視対策について、「審査報告(1) 4.3 <機構における審査の概略> 7) (2) 製造販売後の安全性監視対策について」に記載した内容の「注意喚起の方策」及び「安全性監視計画」を説明している。

機構は、申請者の予定する製造販売後における安全性監視対策は、本剤の適正使用のために必須であると判断した。

加えて、非感染性肺臓炎に関しては、厳重な対応が必要と考えることから、経口製剤である本剤が院外処方されることを想定し、本剤の使用症例を確実に把握することが可能となるように、調査への協力が確認された医療機関の医師から処方されたことを院外薬局においても確認できるよう、以下のような安全対策を実施することに意義はあると考える。

- ① 全例調査に登録した患者には、患者確認のためのカード等を提供する。
- ② これを持参していない患者からの処方箋を薬局(院内薬局又は院外調剤薬局)が受け取った場合には、患者に対する処方箋は実施するものの、当該薬局から申請者へ連絡して、全例調査の契約を行っていない医師及び医療機関の情報を申請者が把握できるように連絡体制及び当該医療機関と申請者の迅速な協力依頼体制を整備する。
- ③ 副作用等、得られる情報を利用して安全管理の方策を適切に実施する。

専門協議において、以上の機構の判断及び提示した安全監視体制については、専門委員により支持された。また、専門委員からは、施設名のみを登録し、医師要件を設定しない場合に、同一医療機関の全例調査契約を行っていない診療科の医師から院外処方箋が発行される可能性も懸念されるとの意見が出された。

機構は、製造販売後の安全性監視対策について、以下のように考える。

現時点では非感染性肺臓炎を予見する方法はなく、また、適切な対応がとられない場合には重症化する可能性もあることから、前述した申請者の予定する安全対策・体制の整備に加え、(i) 薬局での全例調査への協力が確認された医療機関の医師から処方されたことの確認、及び(ii) 医師要件の設定も必須とされ、本剤の厳重な安全対策が実施される必要があると判断し、申請者に(i)及び(ii)を指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

8) その他

(1) 「非感染性肺臓炎」という用語について

機構は、「非感染性肺臓炎」という用語について、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

「非感染性肺臓炎」は、狭義の「間質性肺疾患」等の用語を使用するためには生検による病理診断が必要であることから、本品目の申請において申請者により定義された用語である（審査報告（1）「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 3）（2）非感染性肺臓炎について」の項参照）。

一方、医療現場において一般に用いられているILDについては、厳密な狭義の意味でのみ用いられている用語ではないことから、非感染性肺臓炎として有害事象を集計することで従来のILDと比較して発現率の過小評価が避けられている可能性はあるものの、国内の日常診療で一般に使用されるILDより広い範囲で有害事象が集計されている明確な情報もない。したがって、「非感染性肺臓炎」の意味が正確に医療現場で理解されるように、添付文書においては「非感染性肺臓炎」を使用せず、「間質性肺疾患」として情報提供することが適切であると判断した。また、資材等により臨床試験で報告された具体的な事象名について情報提供が行われる必要があると考え、申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（2）本剤の作用機序について

専門委員より、非臨床薬理試験の点から、今後も本剤の有効性の基盤となる知見を蓄積することは意義あるものと考えたとの意見が出された。

機構は、本剤の作用機序の詳細については不明な点が多く、当該知見を蓄積していくことには意義があると考えことから、非臨床試験の実施及び文献情報の収集を積極的に行う必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、再審査期間は8年とすることが適当であり、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当すると判断する。生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]

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

[承認条件]

1. 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。
2. 本剤の投与が、腎細胞癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[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. 臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない間質性肺炎が認められており、死亡に至った例が報告されている。間質性肺疾患を来すことがあるので、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。
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。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌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。

[用法・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。
- (2) 高脂肪食及び低脂肪食の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。食事の影響を避けるため、空腹時に投与すること。
- (3) 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

NCI-CTCAE Grade* (症状)	投与の可否等
Grade 1 (無症候性の画像所見)	投与継続
Grade 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、1日1回5mgの投与とする。
Grade 3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を有する)	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、1日1回5mgで投与再開可能とする。
Grade 4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止

*NCI-CTCAE v3.0

- (4) 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) のある患者では、減量を考慮すること。

IV. 審査報告 (1) の追記

審査報告 (1) の作成時点で申請者に照会中であつた事項について、以下に記載する。

3.1 薬理試験に関する資料

<機構における審査の概略>

2) 本薬の有効性について

機構は、非臨床薬理試験成績を以て、本薬の臨床使用時の有効性が裏付けられると考えた理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

mTOR 阻害を介した本薬の作用機序については、①腫瘍細胞の増殖抑制を介した直接的な腫瘍増殖抑制、②VEGF によって誘発される血管新生の阻害、すなわち血管内皮細胞 (HUVEC) の増殖抑制を介した間接的な腫瘍増殖抑制の 2 つの機序が推察される。

作用メカニズムを考えると、本薬の有効性を得るためには、十分な薬物濃度を腫瘍組織中で維持することが重要であることから、本薬の有効性に関連する薬物動態パラメータはトラフ濃度 (C_{min}) であると考えられる。また、一般的に、薬物の組織中濃度と血中濃度は平衡関係にあることから、本薬の血中濃度が腫瘍組織中濃度の指標となり得ると考えられる。

日本人固形癌患者に本薬 10mg を 1 日 1 回反復投与した時の C_{min} は 20ng/mL (1101 試験) であった。また、本薬に対して感受性の高いヒト腎細胞癌由来 786-O 細胞株の IC_{50} 値は 0.4nmol/L (0.38ng/mL)、HUVEC の IC_{50} 値は 0.12nmol/L (0.11ng/mL) であったことから、本薬に感受性の高い腫瘍細胞に対しては、直接的及び間接的な腫瘍増殖抑制作用が期待されると考える。一方、本薬に対して感受性の低いヒト腎細胞癌由来 Caki-1 細胞株の IC_{50} 値は >2,500nmol/L (>2,396ng/mL) であり、臨床使用時の血中濃度を上回ることから、直接的な腫瘍細胞の増殖抑制は期待できないが、血管新生抑制作用による間接的な腫瘍増殖抑制は期待できると考える。

以上より、本薬に感受性の高い腫瘍細胞に対しては直接的及び間接的な腫瘍増殖抑制作用、感受性の低い腫瘍細胞に対しては間接的な腫瘍増殖抑制作用が期待でき、非臨床薬理試験の結果から本薬の臨床使用時の有効性が裏付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者は、本薬の有効性に関連する薬物動態パラメータについて、2107 試験の結果及び 2101/02 試験に基づいた PK/PD モデルを踏まえ、 C_{min} であると考察しているが、 C_{min} と本薬の有効性との関係は明らかにされていないと考える (「審査報告 (1) 4.2 臨床薬理に関する資料<機構における審査の概略> 2) 本剤の PD について」の項参照)。一方、臨床使用時の本薬の腫瘍組織中の濃度については検討が行われていないものの、本剤の C_{min} が 786-O 細胞株等のヒト腎細胞癌由来細胞株及び HUVEC の IC_{50} 値を大きく上回ることから、本薬感受性の高い腎細胞癌細胞又は HUVEC は、臨床使用時において、細胞の増殖を阻害するために必要な本薬量に曝露されることが示唆される。したがって、非臨床試験の結果を以て臨床使用時の有効性は期待できるとする申請者の説明は、受け入れ可能と考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<機構における審査の概略>

1) 肝機能障害に対する用量調節について

肝機能障害患者における用量調節に関して、 C_{min} が考慮されていない点について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する患者における本剤の PK を検討した A2303 試験では健康成人に比し平均 AUC が約 2 倍高かったことから、当該患者での本剤の用量を通常用量の 1 日 1 回 10mg から 1 日 1 回 5mg に減量することとしたが、当該用量は血中本薬濃度の上昇に伴う副作用発現の可能性を考慮して設定したものであり、有効性の観点から設定したのではないため、 C_{min} を考慮していない。なお、肝機能障害患者及び肝機能が正常な患者に本剤をそれぞれ 1 日 1 回 5mg 及び 10mg 反復投与したときの血中本薬濃度推移をシミュレートしたところ、 C_{min}^{ss} はそれぞれ 15.8 及び 10.8ng/mL と推定され、 C_{min}^{ss} は肝機能障害患者でやや高値を示したことから、1 日 1 回 5mg への減量により本剤の有効性が損なわれることはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

シミュレーションの結果から、肝機能障害患者に対する 1 日 1 回 5mg への減量により C_{min}^{ss} は低下しないことが示されているものの、現時点において、本剤の有効性及び安全性と関係

する PK パラメータは明確にされていないと考えることから（「審査報告（1）4.1 <機構における審査の概略> 本剤の PK に及ぼす食事の影響」の項参照）、肝機能障害患者における用量は、A2303 試験成績を参考に、患者の状態も考慮して選択されることが適切であると考える。

V. 審査報告（1）の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
26	1	プラセボ群 61 例	プラセボ群 60 例
31	表中	肺臓炎* ² 、全体* ¹ 681 例 Grade 3/4 : 11 (1.6)	肺臓炎* ² 、全体* ¹ 681 例 Grade 3/4 : 10 (1.5)
34	7	1101 試験及び 2235 試験で非感染性肺臓炎を発現した被験者は計 4 例であった。1101 試験で非感染性肺臓炎を発現した 1/3 例は喫煙歴（タバコを 1 日平均 15 本）があったが、2235 試験の 3/85 例はいずれも喫煙歴がなかった。	1101 試験及び 2235 試験で本剤（10mg/日）単剤投与により非感染性肺臓炎を発現した被験者は 1/3 例及び 3/85 例であった。1101 試験で非感染性肺臓炎を発現した 1 例は喫煙歴（タバコを 1 日平均 15 本）があったが、2235 試験の 3 例はいずれも喫煙歴がなかった。
39	29	9/25 例	9/53 例
46	7	感染性肺臓炎	非感染性肺臓炎