

## 審査報告書

平成 26 年 2 月 18 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 2.5mg、同錠 5mg
[一 般 名]	エベロリムス
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にエベロリムス 2.5mg 又は 5mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 26 年 2 月 18 日

[販 売 名] アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg

[一 般 名] エベロリムス

[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 4 月 26 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量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  
膵神経内分泌腫瘍  
手術不能又は再発乳癌  
結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫  
結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫  
(下線部追加)

[用法・用量] 腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合  
通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。  
なお、患者の状態により適宜減量する。

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

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合  
通常、エベロリムスとして3.0mg/m<sup>2</sup>を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。  
(下線部追加)

[承認条件] 乳癌の診断、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 (1)

平成 26 年 1 月 14 日

### I. 申請品目

[販売名]	アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg
[一般名]	エベロリムス
[申請者名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にエベロリムス 2.5mg 又は 5mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍 <u>手術不能又は再発乳癌</u> 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
[申請時用法・用量]	腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、 <u>手術不能又は再発乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合</u> 通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。  結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 通常、エベロリムスとして 3.0mg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。 <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」並びに「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

#### 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) 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-12 と複合体を形成する。当該複合体は、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（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、本薬は血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）の産生を阻害することにより、血管新生を抑制し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、2010 年 1 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、2011 年 12 月に「膵神経内分泌腫瘍」、並びに 2012 年 11 月に「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」及び「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」を効能・効果として承認されている。

なお、本薬を有効成分とする別品目であるサーティカン錠 0.25mg、同 0.5mg 及び同 0.75mg は、2007 年 1 月に「心移植における拒絶反応の抑制」、2011 年 12 月に「腎移植における拒絶反応の抑制」を効能・効果として承認されている。

## (2) 開発の経緯等

乳癌に対する本薬の臨床開発は、申請者により、20●●年●●月から局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者を対象とした、本薬とレトロゾールとの併用（以下、「本薬/レトロゾール」）投与の海外第Ⅰ相試験（C2108試験）により開始され、20●●年●●月からエストロゲン受容体（以下、「ER」）陽性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体2型（以下、「HER2」）陰性の局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者を対象とした、本薬/レトロゾール投与の海外第Ⅱ相試験（C2222試験）が実施された。その後、2009年6月からER陽性かつHER2陰性の非ステロイド性アロマターゼ阻害剤に抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者を対象とした本薬とエキセメスタンの併用投与の国際共同第Ⅲ相試験（以下、「Y2301試験」）が、本邦を含む24の国又は地域で実施された。

米国及びEUでは、Y2301試験成績を基に、ともに2011年11月に乳癌に関する効能・効果を追加する承認申請が行われ、2012年7月に、米国では「AFINITOR is a kinase inhibitor indicated for the treatment of postmenopausal women with advanced hormone receptor-positive, HER2 negative breast cancer (advanced HR+BC) in combination with exemestane, after failure of treatment with letrozole or anastrozole.」、EUでは「Afinitor is indicated for the treatment of hormone receptor-positive, HER2/neu negative advanced breast cancer, in combination with exemestane, in postmenopausal women without symptomatic visceral disease after recurrence or progression following a non-steroidal aromatase inhibitor.」を効能・効果として承認された。

なお、2013年12月時点において、本薬は、乳癌に関する効能・効果にて82の国又は地域で承認されている。

今般、Y2301試験を主な試験成績として、「手術不能又は再発乳癌」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされた。

## 2. 非臨床に関する資料

### 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 効力を裏付ける試験

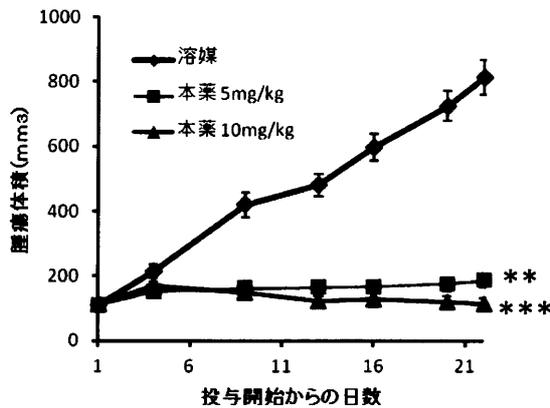
##### 1) エストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌に対する増殖抑制作用 (報告書 RD-20●●-02908、RD-20●●-50335、RD-20●●-50336)

###### *in vitro* :

エストロゲン受容体（以下、「ER」）陽性のヒト乳癌由来 MCF-7 細胞株にアロマターゼを強制発現させた細胞株（以下、「MCF-7/Aro」）を用いて、エベロリムス（以下、「本薬」）の増殖抑制作用が検討された。エストラジオール（以下、「E2」）又はエストロゲンの前駆体であるアンドロステネジオン（以下、「Δ4A」）の存在下で、本薬（0.2、2 及び 20nmol/L）を添加して、6日間培養後の細胞数が細胞数計測機で測定された（n=3）。その結果、E2 及びΔ4A 刺激による MCF-7/Aro 細胞株の増殖は、本薬により濃度依存的に抑制された。

###### *in vivo* :

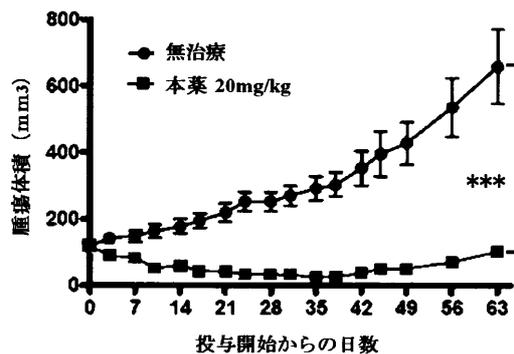
エストロゲンペレットを皮下に埋め込んだ雌性胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）に MCF-7 細胞株を皮下移植し、腫瘍体積が 75~162mm<sup>3</sup> に達した移植 13 日後から、本薬（5 及び 10mg/kg）が 1 日 1 回 21 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された（下図）。その結果、溶媒群と比較して、本薬（5 及び 10mg/kg）群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (MCF7 細胞株)

平均値±標準誤差、n=10~15、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (溶媒群に対して投与開始後 22 日目における腫瘍体積変化量を検定した) (Kruskal-Wallis に次いで Dunn の多重比較検定)

また、ER 陽性のヒト乳癌由来 HBCx3 継代組織片を雌性ヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 75~171mm<sup>3</sup> に達した移植 33 日後から、本薬 20mg/kg が 1 日 1 回 35 日間連日経口投与され、腫瘍体積が測定された (下図)。その結果、無治療群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (HBCx3 腫瘍株)

平均値±標準誤差、n=10、\*\*\*: 無治療群 (投与開始 63 日後) に対して p<0.001 (Mann-Whitney ノンパラメトリック検定)

以上の結果より、ER 陽性の乳癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された、と申請者は説明している。

## 2) 細胞周期及び細胞内シグナル伝達に対する作用 (報告書 RD-20-01714)

E2 及びΔ4A は、細胞周期を G1 期から S 期に移行させることが報告されている (Nat Rev Cancer 2004; 4: 335-48、Endocr Relat Cancer 2003; 10: 179-86 等)。また、E2 及びΔ4A は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク (以下、「mTOR」) シグナル伝達系の下流のキナーゼである p70S6 キナーゼ 1 (以下、「S6K1」)、S6K1 の基質である S6 及び 4E 結合タンパク 1 (以下、「4E-BP1」) のリン酸化を誘導することが報告されている (Clin Cancer Res 2005; 11: 5319-28)。

ヨウ化プロピジウムによる核染色法を用いて、Δ4A で刺激した MCF-7/Aro 細胞株の細胞周期を検討した結果、本薬により G1 期に停止された。また、ウェスタンブロット法を用いて、E2 で刺激した MCF-7/Aro 細胞株における S6K1 及び 4E-BP1 のリン酸化を検討した結果、本薬によりリン酸化が抑制された。

以上の結果より、本薬は、E2 によって活性化される mTOR シグナル伝達系を抑制するこ

とにより、細胞周期を G1 期に停止させ、ER 陽性乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられる、と申請者は説明している。

## (2) 薬力学的相互作用試験

### 本薬と内分泌療法剤との併用による乳癌由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 RD-20-01714、RD-20-50532、RD-20-50167）

Δ4A の存在下で、本薬とアロマターゼ阻害剤（非ステロイド性のレトロゾール又はステロイド性のエキセメスタン）との併用による MCF-7/Aro 細胞株に対する作用を検討した結果、それぞれの薬剤の単独処理と比較して、併用により増殖抑制の増強が認められた。なお、本薬とレトロゾールとの併用による MCF-7/Aro 細胞株の増殖抑制作用の機序について検討した結果、それぞれの薬剤の単独処理と比較して、併用によりアポトーシス細胞数及び G1 期に停止した細胞数の増加が認められた。

また、血清の存在下で、本薬と抗エストロゲン剤であるタモキシフェンとの併用による MCF-7 細胞株に対する作用を検討した結果、それぞれの薬剤の単独処理と比較して、併用により増殖抑制作用の増強が認められた。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、乳癌（ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陽性を含む）に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### HER2 陽性乳癌に対する本薬の有効性について

本薬の有効性及び安全性が検討された国際共同第Ⅲ相試験（Y2301 試験）の対象患者は HER2 陰性であり、HER2 陰性乳癌患者に対する有効性が検証されている（「3. (ii) <審査の概略> (2) 2) 有効性の評価項目について」の項参照）。

一方、申請者は、①HER2 の下流にも mTOR のシグナル伝達系が存在し、細胞の増殖や生存に関与することが報告されていること（Clin Cancer Res 2006; 12: 6326-30）、及び②本薬は HER2 を高発現するヒト乳癌由来細胞株の増殖を抑制することが報告されていること（Clin Cancer Res 2009; 15: 7266-76）から、HER2 陽性乳癌に対しても本薬の有効性は期待できる旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 3. 臨床に関する資料

### (i) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）では、乳癌患者を対象としてエベロリムス（以下、「本薬」）とエキセメスタンとの併用（以下、「本薬/エキセメスタン」）投与（以下、「本薬群」）により実施された試験（Y2301 試験）成績が新たに提出された。

### (1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：Y2301 試験<2009 年 6 月～実施中 [データカットオフ：2011 年 2 月 11 日]>）

エストロゲン受容体（以下、「ER」）陽性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体2型（以下、「HER2」）陰性であり、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（以下、「AI」）に抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者724例（薬物動態（以下、「PK」）解析対象は88例）を対象として、本薬群と、プラセボとエキセメスタンとの併用（以下、「プラセボ/エキセメスタン」）投与（以下、「プラセボ群」）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無作為化比較試験（Y2301試験）が実施された。

エキセメスタン25mg（食後に1日1回経口投与）との併用で、本薬10mg又はプラセボを食

後に1日1回連日経口投与し、血中本薬濃度及び血漿中エキセメスタン濃度、並びに血漿中エストラジオール（以下、「E2」）濃度が検討された。投与4週後における本薬の血漿中トラフ濃度（以下、「C<sub>min</sub>」）及び投与2時間後の濃度（以下、「C<sub>2h</sub>」）（算術平均±標準偏差）は、それぞれ16.0±9.4及び46.5±18.0ng/mLであった。また、本薬群及びプラセボ群におけるエキセメスタンのC<sub>2h</sub>及びC<sub>min</sub>は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して、本薬群においてともに高値を示した。

血漿中エキセメスタン濃度

	本薬群 (n=39)	プラセボ群 (n=22)	本薬群/プラセボ群*2
C <sub>2h</sub> (ng/mL)	23.2±19.8	13.3±11.9	1.71 [1.12, 2.59]
C <sub>min</sub> (ng/mL)	0.63±0.47*1	0.43±0.38	1.45 [1.11, 1.90]

算術平均±標準偏差、\*1：n=34、\*2：幾何平均の比 [90%信頼区間 (以下、「CI」)]

## (2) 申請者による考察

### 1) 日本人及び外国人乳癌患者における本薬のPKについて

Y2301 試験において、投与4週後における本薬のC<sub>2h</sub>及びC<sub>min</sub>（算術平均±標準偏差）は、日本人乳癌患者ではそれぞれ55.7±15.4及び15.7±5.6ng/mL、外国人乳癌患者ではそれぞれ42.7±17.9及び16.3±11.2ng/mLであり、日本人乳癌患者と外国人乳癌患者との間で本薬のPKに明確な差異はないと考える。

### 2) 薬物動態学的相互作用について

これまでに得られた本薬単独投与試験の結果から、疾患により本薬のPKに明確な差異は認められていないこと（「平成24年10月16日付け審査報告書 アフィニトール錠5mg、同分散錠2mg、同分散錠3mg」参照）を踏まえ、乳癌患者を対象に本薬/エキセメスタン投与したY2301試験、及び結節性硬化症患者を対象に本薬を単独投与した国際共同第Ⅲ相試験（M2302試験）から得られたPKデータを基に、本薬のPKに及ぼすエキセメスタンの影響を検討した。その結果、定常状態におけるC<sub>2h</sub>及びC<sub>min</sub>（算術平均±標準偏差）は、本薬単独投与時（M2302試験）ではそれぞれ31.4±15.3\*1～44.2±22.6\*2及び7.63±4.32\*3～13.1±13.7\*4ng/mL、本薬/エキセメスタン投与時（Y2301試験）ではそれぞれ46.5±18.0\*5及び16.0±9.4\*6ng/mLであり、C<sub>2h</sub>及びC<sub>min</sub>はY2301試験においてわずかに高値を示す傾向が認められたものの、個体間変動が大きく、試験間で本薬のPKに明確な差異は認められていないと考える。また、エキセメスタンは、本薬の主代謝酵素であるCYP3A4に対して阻害作用を示さないこと（「アロマシン錠25mg承認申請資料概要」参照）も踏まえると、エキセメスタンは本薬のPKに明確な影響を及ぼさないと考える。

\*1：n=46、\*2：n=39、\*3：n=43、\*4：n=11、\*5：n=24、\*6：n=22

また、エキセメスタンのPKに及ぼす本薬の影響については、Y2301試験において、エキセメスタン単独投与時と比較して、本薬/エキセメスタン投与時で血漿中エキセメスタン濃度は高値を示した（「(1) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。

本薬/エキセメスタン投与により血漿中エキセメスタン濃度が上昇した機序は明確ではないものの、①本薬とミダゾラム（CYP3A4基質）との併用投与により、ミダゾラムの曝露量が上昇傾向を示したこと（「平成24年10月16日付け審査報告書 アフィニトール錠5mg、同分散錠2mg、同分散錠3mg」参照）、及び②エキセメスタンはCYP3A4により代謝されること（「アロマシン錠25mg添付文書」参照）を踏まえると、本薬がCYP3A4を阻害したことによる可能性が考えられる。

なお、Y2301試験において、プラセボ群と比較して、本薬群で有害事象の発現率が高値を示す傾向が認められた（「(ii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の安全性プロファイルについて」の項参照）ものの、下記の点を踏まえると、本薬/エキセメスタン投与での有害事象の高い発現率は、血中エキセメスタン濃度の上昇というよりも、本薬に起因する可能性が高いと考える。

- Y2301 試験の本薬群における安全性プロファイルについて、既承認の癌腫に対して本薬を単独投与した際の安全性プロファイルと大きな差異は認められないこと（「(ii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の安全性プロファイルについて」の項参照）。
- エキセメスタン投与時に5%以上発現することが報告されている副作用(ほてり、多汗、高血圧、疲労、悪心及びめまい)（「アロマシン錠 25mg 添付文書」参照）のうち、疲労及び高血圧については、Y2301 試験において、プラセボ群（それぞれ 26.1 及び 3.4%）と比較して本薬群（それぞれ 32.8 及び 6.0%）で発現率が高かったが、当該事象は既承認の癌腫に対して本薬を単独投与した際にも認められていること。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、日本人及び外国人乳癌患者における本薬の PK、並びに薬物動態学的相互作用について、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

#### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <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、国際共同第Ⅲ相試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験の計 2 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	Y2301	Ⅲ	ER 陽性かつ HER2 陰性であり、局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌	①485 ②239	エキセメスタン 25mg との併用で、①本薬 10mg 又は②プラセボを 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性
参考	海外	C2108	Ⅰ	局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌	18	レトロゾール 2.5mg との併用で、本薬 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回連日経口投与	安全性 薬物動態
		C2222	Ⅱ	ER 陽性の閉経後乳癌	①129 ②122	レトロゾール 2.5mg との併用で、①本薬 10mg 又は②プラセボを 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性 薬物動態

ER：エストロゲン受容体

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

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、「(iii) 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、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

#### <評価資料>

##### 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: Y2301 試験<2009年6月～実施中 [2011年2月11日データカットオフ]>)

ER陽性かつHER2陰性であり、非ステロイド性AIに抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者（目標症例数：705例）を対象に、本薬群とプラセボ群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無作為化比較試験が、本邦を含む24カ国196施設で実施された。

用法・用量は、エキセメスタン25mg（食後に1日1回経口投与）との併用で、本薬10mg又はプラセボを食後に1日1回連日経口投与することとされ、病勢進行、許容できない毒性の発現又はその他の理由による試験中止のいずれか早い時点まで投与を継続することとされた。なお、病勢進行と判定された患者がプラセボ群の場合であっても、クロスオーバー（本薬を投与する機会の提供）は認めないこととされた。

本試験に登録された724例（本薬群485例、プラセボ群239例）全例がFull analysis set（以下、

「FAS）」として、有効性の解析対象とされた。また、FASのうち、治験薬が投与されなかった4例を除外した720例（本薬群482例、プラセボ群238例）が安全性の解析対象とされた。

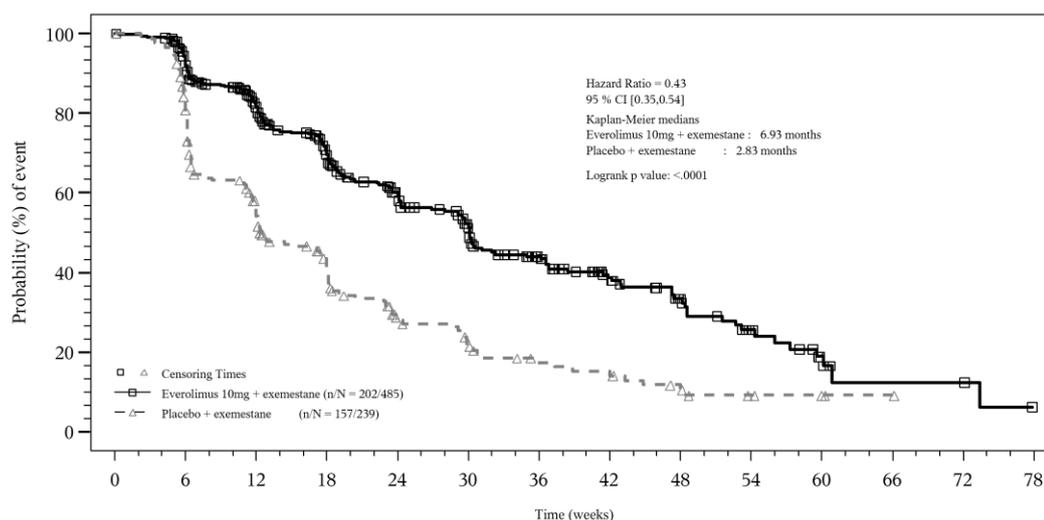
本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定（以下、「医師判定」）に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」）と設定された。また、最終解析に必要なPFS（医師判定）のイベント数（528件）の60%（317件）が観察された時点において、早期有効中止を目的とした中間解析を1回実施し、医師判定に基づくPFS及び独立中央画像判定（以下、「独立判定」）に基づくPFSにおいて本薬の有効性が確認された場合に試験を早期中止することが計画された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数が用いられた。

有効性について、医師判定に基づくPFSの中間解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。また、独立判定に基づくPFSの中間解析の結果（ハザード比 [95%CI]）は0.36 [0.27, 0.47]（ $p < 0.0001$ 、有意水準片側0.0005）であり、医師判定及び独立判定に基づくPFSの結果が有効性の判断基準に合致したことから、独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee、以下、「IDMC」）により、解析計画に従い、重要な副次評価項目として設定された全生存期間（以下、「OS」）について評価された。その結果、投与群間で統計学的な有意差が認められなかったことから、IDMCより、盲検性を維持したまま試験を継続することが提言され、試験が継続された。

**PFSの中間解析結果（FAS、医師判定、2011年2月11日データカットオフ）**

	本薬群	プラセボ群
例数	485	239
進行又は原因を問わない死亡数（%）	202（41.6）	157（65.7）
中央値 [95%CI]（カ月）	6.93 [6.44, 8.05]	2.83 [2.76, 4.14]
ハザード比 [95%CI] *1	0.43 [0.35, 0.54]	
p 値（片側） *2	<0.0001	

\*1：層別因子（内分泌療法に対する感受性及び内臓転移）により調整したCox 比例ハザードモデル、\*2：層別 log-rank 検定（内分泌療法に対する感受性及び内臓転移により層別）



Number of Patients still at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Time(weeks)														
Everolimus	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
Placebo	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

**PFSの中間解析のKaplan-Meier曲線（FAS、医師判定、2011年2月11日データカットオフ）**

安全性について、本試験に登録された724例（本薬群485例、プラセボ群239例）のうち、治験薬が投与された720例（本薬群482例、プラセボ群238例）が安全性解析対象と

された。投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、本薬群で 12 例、プラセボ群で 4 例に認められた。これらの死亡例のうち、疾患進行による死亡例（本薬群 5 例、プラセボ群 3 例）を除く患者の死因は、本薬群では、肺炎、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、腫瘍出血、一過性脳虚血発作、自殺既遂及び腎不全各 1 例、プラセボ群では、肺臓炎 1 例であった。このうち、本薬群の腫瘍出血については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### <参考資料>

##### 海外臨床試験

##### 1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : C2108 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

レトロゾールに抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者（目標症例数：12~18例）を対象に、本薬の安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で実施された。

用法・用量は、レトロゾール2.5mg（無脂肪の軽食後又は空腹時に1日1回連日経口投与）との併用で、本薬5又は10mgを無脂肪の軽食後又は空腹時に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18例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は認められなかった。

##### 2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1-2 : C2222 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

ER陽性の閉経後乳癌患者（目標症例数：255例）を対象に、本薬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プラセボ対照試験が、海外38施設で実施された。

用法・用量は、レトロゾール2.5mg（無脂肪の軽食後又は空腹時に1日1回連日経口投与）との併用で、本薬10mg又はプラセボを無脂肪の軽食後又は空腹時に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 251 例（本薬群 129 例、プラセボ群 122 例）のうち、治験薬が投与された 250 例（本薬群 128 例、プラセボ群 122 例）が安全性解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、ER 陽性かつ HER2 陰性であり、非ステロイド性 AI に抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（Y2301 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。

##### (2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ER 陽性かつ HER2 陰性であり、非ステロイド性 AI に抵抗性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対して、本薬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

申請者は、国際共同第 III 相試験（Y2301 試験）における対照群としてプラセボ/エキセメスタン投与を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

Y2301 試験の計画時、ER 陽性かつ HER2 陰性であり、閉経後乳癌患者に対する術後内分泌療法及び進行・再発後の一次内分泌療法としては、非ステロイド性抗エストロゲン剤であるタモキシフェンクエン酸塩（以下、「TAM」）又は非ステロイド性 AI であるレトロゾール若しくはアナストロゾールが推奨され、これらの薬剤に抵抗性となった場合には、化学療法に移行する前に、ステロイド性抗エストロゲン剤であるフルベストラント又はステロイド性 AI であるエキセメスタンが選択肢の一つとされていた（National Comprehensive

Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer（以下、「NCCN ガイドライン」）（v.1.2009）。

以上より、ER 陽性かつ HER2 陰性であり、非ステロイド性 AI に抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者を対象とした Y2301 試験の対照群としてプラセボ/エキセメスタン投与を設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2) 有効性の評価項目について

申請者は、Y2301試験の主要評価項目としてPFSを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

Y2301試験の対象患者とされたER陽性かつHER2陰性であり、非ステロイド性AIに抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者に対しては、副作用の多い化学療法に移行する前に、逐次的に内分泌療法剤を用いることでQOLを維持しつつ治療を行うこととされている（科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 治療編 2013年版 日本乳癌学会編（金原出版株式会社、2013年））。したがって、当該患者でPFSの顕著な延長が認められることは、化学療法による後治療の開始を遅らせることができ、臨床的意義があると考えることから、Y2301試験の主要評価項目としてPFSを設定したことは適切であったと考える。

なお、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）のガイダンス（U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.）では、PFSはOSとは異なり後治療の影響を受けないという点で優れているとされている。また、欧州医薬品庁（EMA）のガイダンス（European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. London, 13 December 2012.）では、病勢進行が確認された時点から死亡に至るまでの期間が長いと予測される疾患の場合には、必ずしもOSを評価項目とする必要がないとされている。

機構は、以下のように考える。

①ER陽性かつHER2陰性であり、非ステロイド性AIに抵抗性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対する治療は延命を目的として実施されること、②本薬は内分泌療法剤ではなく、本薬の投与により重篤な有害事象の発現が認められていること（「(3) 安全性について」の項参照）から、本薬の有効性を評価する上では、OSを主要評価項目とすることが適切であったと考える。一方、当該患者におけるPFSの延長には一定の臨床的意義があり、PFSに基づく有効性評価が可能な場合もあると考える。

以上より、Y2301試験の有効性評価については、主要評価項目とされたPFSの結果に加えて、OSの結果も含めて総合的に評価する必要があると判断した。

## 3) 有効性の評価結果について

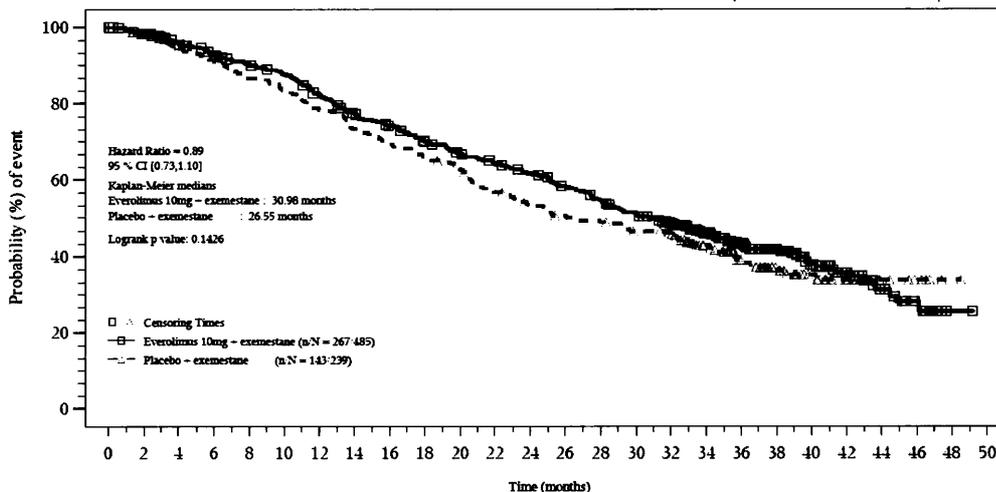
Y2301試験の主要評価項目とされた医師判定に基づくPFS中間解析の結果について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、また、独立判定に基づくPFSの結果でも統計学的な有意差が認められた（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。さらに、FDAの指示により実施された医師判定に基づくPFSの追加解析（2011年12月15日データカットオフ日）では、PFSの中央値は本薬群で7.82カ月、プラセボ群で3.19カ月、ハザード比 [95%CI] は0.45 [0.38, 0.54] であり、中間解析と同様の結果が認められた。

また、副次評価項目の一つとされたOSの最終解析結果は下表及び下図のとおりであった。

OSの最終解析結果 (FAS、2013年10月●日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	485	239
死亡数 (%)	267 (55.1)	143 (59.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.0 [28.0, 34.6]	26.6 [22.6, 33.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.89 [0.73, 1.10]	
p 値 (片側) *2	0.1426	

\*1: 層別因子 (内分泌療法に対する感受性及び内臓転移) により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (内分泌療法に対する感受性及び内臓転移により層別)



Number of Patients still at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
Everolimus	485	471	448	429	414	399	373	347	330	311	292	279	266	248	232	216	196	154	118	91	58	39	23	11	1	0
Placebo	239	232	220	211	201	194	182	170	162	153	145	130	120	113	109	102	98	77	56	41	28	18	8	5	1	0

OSの最終解析のKaplan-Meier曲線 (FAS、2013年10月●日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

Y2301試験において、医師判定及び独立判定に基づくPFSの中間解析の結果、本薬群のプラセボ群に対するPFSの優越性が示され、その効果の大きさは臨床的意義がある結果であった。また、本薬群では、プラセボ群と比較してOSが劣る傾向は認められていないと考える。

以上の結果等より、Y2301試験の対象患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

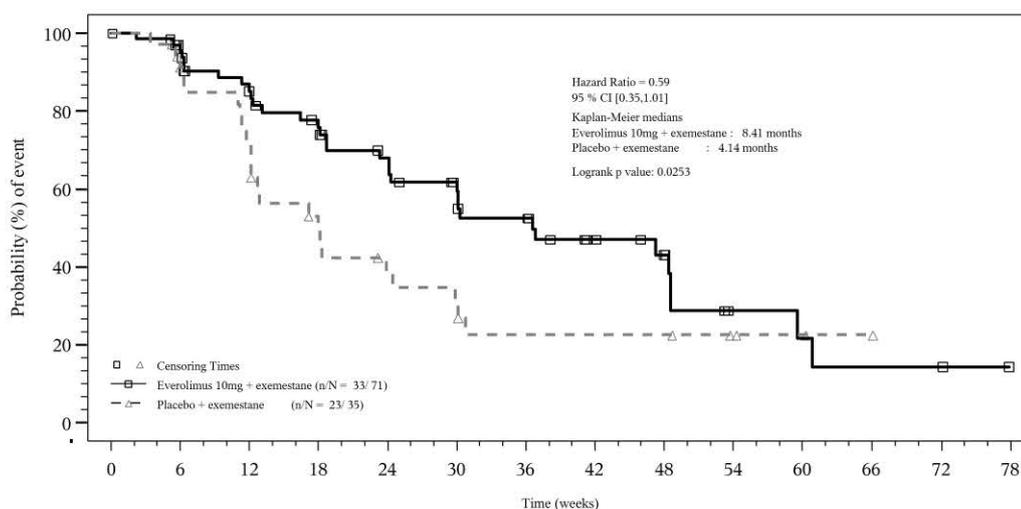
4) 日本人患者における有効性について

Y2301試験の日本人集団における医師判定に基づくPFS及びOSの結果は、下表及び下図のとおりであった。

日本人集団におけるPFSの中間解析結果 (FAS、医師判定、2011年2月11日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	71	35
進行又は原因を問わない死亡数 (%)	33 (46.5)	23 (65.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.41 [5.55, 11.17]	4.14 [2.79, 6.87]
ハザード比 [95%CI] *	0.59 [0.35, 1.01]	

\*: 非層別化 Cox 比例ハザードモデルで推定



Number of Patients still at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Everolimus	71	60	49	41	33	27	22	14	11	4	3	2	2	0
Placebo	35	31	23	15	10	8	5	5	5	3	2	1	0	0

日本人集団における PFS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線  
(FAS、医師判定、2011 年 2 月 11 日データカットオフ)

日本人集団における OS の最終解析結果 (FAS、2013 年 10 月 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	71	35
死亡数 (%)	38 (53.5)	17 (48.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	35.1 [28.1, NA]	38.5 [24.7, NA]
ハザード比 [95%CI] *	1.24 [0.70, 2.20]	

NA：推定不能、\*：非層別化 Cox 比例ハザードモデルで推定

機構は、以下のように考える。

Y2301 試験の日本人集団における PFS 及び OS の結果について、全体集団の結果と同様の傾向にあり、Y2301 試験の対象とされた日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

(3) 安全性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、本薬の安全性プロファイルについて、手術不能又は再発乳癌と既承認効能・効果（「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、「腓神経内分泌腫瘍」、並びに「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」、以下、同様）との間に大きな差異はなく、手術不能又は再発乳癌で新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。したがって、初回の承認時に本薬投与時に注意を要する有害事象と判断した事象（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、「平成 21 年 11 月 19 日付け審査報告書 アフィニートール錠 5mg」参照）の発現には、手術不能又は再発乳癌患者に対する使用においても同様に注意すべきであり、製造販売後の安全対策については、現行の内容を継続して実施する必要があると判断した。

また、機構は、本薬を手術不能又は再発乳癌患者に使用する場合においても、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を行う等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

### 1) 手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、Y2301 試験において認められた安全性情報を基に、手術不能又は再発乳癌患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

Y2301 試験において、本薬群及びプラセボ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (Y2301 試験、安全性解析対象集団、2011 年 2 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 482 例	プラセボ群 238 例
死亡	12 (2.5)	4 (1.7)
原疾患の病勢進行による死亡	5 (1.0)	3 (1.3)
原疾患の病勢進行以外の死亡	7 (1.5)	1 (0.4)
重篤な有害事象	110 (22.8)	29 (12.2)
投与中止に至った有害事象	92 (19.1)	11 (4.6)
減量又は休薬に至った有害事象	278 (57.7)	29 (12.2)

また、本薬群でプラセボ群よりも 10%以上発現率が高かった有害事象は、口内炎、下痢、発疹、咳嗽、鼻出血、肺臓炎、味覚異常、食欲減退、高血糖、体重減少、貧血及び血小板減少症であった。5%以上発現率が高かった Grade3 以上の有害事象は、口内炎及び貧血であった (下表)。

本薬群の発現率が 10%以上の有害事象 (Y2301 試験、2011 年 2 月 11 日データカットオフ)

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬群 482 例		プラセボ群 238 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	481 (99.8)	211 (43.8)	210 (88.2)	61 (25.6)
胃腸障害				
口内炎	271 (56.2)	37 (7.7)	25 (10.5)	2 (0.8)
下痢	144 (29.9)	10 (2.1)	37 (15.5)	2 (0.8)
悪心	130 (27.0)	2 (0.4)	63 (26.5)	2 (0.8)
嘔吐	69 (14.3)	3 (0.6)	26 (10.9)	1 (0.4)
便秘	61 (12.7)	1 (0.2)	27 (11.3)	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	174 (36.1)	4 (0.8)	14 (5.9)	0
そう痒症	55 (11.4)	1 (0.2)	8 (3.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	158 (32.8)	18 (3.7)	62 (26.1)	2 (0.8)
末梢性浮腫	66 (13.7)	5 (1.0)	14 (5.9)	1 (0.4)
発熱	66 (13.7)	1 (0.2)	15 (6.3)	1 (0.4)
無力症	56 (11.6)	8 (1.7)	6 (2.5)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
咳嗽	105 (21.8)	3 (0.6)	26 (10.9)	0
呼吸困難	86 (17.8)	19 (3.9)	22 (9.2)	3 (1.3)
鼻出血	73 (15.1)	0	3 (1.3)	0
肺臓炎	60 (12.4)	15 (3.1)	0	0
神経系障害				
味覚異常	99 (20.5)	1 (0.2)	11 (4.6)	0
頭痛	92 (19.1)	2 (0.4)	30 (12.6)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	139 (28.8)	5 (1.0)	24 (10.1)	0
高血糖	61 (12.7)	21 (4.4)	5 (2.1)	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	78 (16.2)	4 (0.8)	37 (15.5)	0
背部痛	51 (10.6)	0	19 (8.0)	2 (0.8)

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬群 482 例		プラセボ群 238 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	481 (99.8)	211 (43.8)	210 (88.2)	61 (25.6)
臨床検査				
体重減少	90 (18.7)	5 (1.0)	11 (4.6)	0
AST 増加	61 (12.7)	13 (2.7)	13 (5.5)	3 (1.3)
ALT 増加	55 (11.4)	15 (3.1)	8 (3.4)	4 (1.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	75 (15.6)	28 (5.8)	9 (3.8)	2 (0.8)
血小板減少症	58 (12.0)	15 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
精神障害				
不眠症	53 (11.0)	1 (0.2)	18 (7.6)	0

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

機構は、手術不能又は再発乳癌と既承認効能・効果における本薬の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

過去の承認申請時に評価資料として提出し、現行の添付文書に副作用の結果が反映されている第Ⅲ相試験（C2240 試験\*1、C2324 試験\*2 及び M2302 試験\*3）の本薬群と、Y2301 試験の本薬群を比較した（下表）。

- \*1：スニチニブリンゴ酸塩又はソラフェニブトシル酸塩による治療後に進行した遠隔転移を有する腎細胞癌患者を対象に、本薬群のプラセボ群に対する優越性を検証した二重盲検無作為化比較試験
- \*2：膵臓原発の切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者を対象に、本薬群のプラセボ群に対する優越性を検証した二重盲検無作為化比較試験
- \*3：腎血管筋脂肪腫を有する結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症患者を対象に、本薬群のプラセボ群に対する優越性を検証した二重盲検無作為化比較試験

#### 併合データで発現率が 10%以上の有害事象

基本語	例数 (%)				
	C2240 試験 274 例	C2324 試験 204 例	M2302 試験 79 例	併合データ* 557 例	Y2301 試験 482 例
全有害事象	267 (97.4)	203 (99.5)	79 (100.0)	549 (98.6)	481 (99.8)
口内炎	107 (39.1)	110 (53.9)	39 (49.4)	256 (46.0)	271 (56.2)
下痢	90 (32.8)	98 (48.0)	11 (13.9)	199 (35.7)	144 (29.9)
疲労	91 (33.2)	90 (44.1)	14 (17.7)	195 (35.0)	158 (32.8)
発疹	83 (30.3)	107 (52.5)	3 (3.8)	193 (34.6)	174 (36.1)
貧血	113 (41.2)	47 (23.0)	9 (11.4)	169 (30.3)	75 (15.6)
末梢性浮腫	82 (29.9)	77 (37.7)	10 (12.7)	169 (30.3)	66 (13.7)
咳嗽	99 (36.1)	46 (22.5)	16 (20.3)	161 (28.9)	105 (21.8)
悪心	79 (28.8)	65 (31.9)	13 (16.5)	157 (28.2)	130 (27.0)
食欲減退	85 (31.0)	61 (29.9)	5 (6.3)	151 (27.1)	139 (28.8)
無力症	98 (35.8)	38 (18.6)	2 (2.5)	138 (24.8)	56 (11.6)
嘔吐	65 (23.7)	60 (29.4)	12 (15.2)	137 (24.6)	69 (14.3)
頭痛	55 (20.1)	62 (30.4)	17 (21.5)	134 (24.1)	92 (19.1)
発熱	63 (23.0)	62 (30.4)	6 (7.6)	131 (23.5)	66 (13.7)
呼吸困難	76 (27.7)	35 (17.2)	2 (2.5)	113 (20.3)	86 (17.8)
高コレステロール血症	60 (21.9)	25 (12.3)	18 (22.8)	103 (18.5)	38 (7.9)
鼻出血	51 (18.6)	44 (21.6)	7 (8.9)	102 (18.3)	73 (15.1)
便秘	60 (21.9)	29 (14.2)	6 (7.6)	95 (17.1)	61 (12.7)
腹痛	33 (12.0)	49 (24.0)	9 (11.4)	91 (16.3)	20 (4.1)
体重減少	27 (9.9)	58 (28.4)	3 (3.8)	88 (15.8)	90 (18.7)
そう痒症	43 (15.7)	40 (19.6)	3 (3.8)	86 (15.4)	55 (11.4)
背部痛	43 (15.7)	31 (15.2)	6 (7.6)	80 (14.4)	51 (10.6)

基本語	例数 (%)				
	C2240 試験 274 例	C2324 試験 204 例	M2302 試験 79 例	併合データ* 557 例	Y2301 試験 482 例
全有害事象	267 (97.4)	203 (99.5)	79 (100.0)	549 (98.6)	481 (99.8)
関節痛	39 (14.2)	30 (14.7)	10 (12.7)	79 (14.2)	78 (16.2)
高血糖	36 (13.1)	40 (19.6)	0	76 (13.6)	61 (12.7)
鼻咽頭炎	20 (7.3)	33 (16.2)	22 (27.8)	75 (13.5)	40 (8.3)
味覚異常	32 (11.7)	38 (18.6)	3 (3.8)	73 (13.1)	99 (20.5)
皮膚乾燥	38 (13.9)	26 (12.7)	7 (8.9)	71 (12.7)	31 (6.4)
アフタ性口内炎	26 (9.5)	25 (12.3)	15 (19.0)	66 (11.8)	18 (3.7)
四肢痛	34 (12.4)	29 (14.2)	2 (2.5)	65 (11.7)	32 (6.6)
不眠症	30 (10.9)	28 (13.7)	3 (3.8)	61 (11.0)	53 (11.0)
高トリグリセリド血症	45 (16.4)	9 (4.4)	3 (3.8)	57 (10.2)	24 (5.0)
粘膜の炎症	54 (19.7)	2 (1.0)	0	56 (10.1)	0
肺臓炎	28 (10.2)	27 (13.2)	1 (1.3)	56 (10.1)	60 (12.4)

\*: C2240 試験、C2324 試験及び M2302 試験の 3 試験の併合データ

Y2301試験の本薬群において、既承認効能・効果の3試験の本薬群の併合データと比較して10%以上発現率が高かった有害事象は、口内炎（乳癌及び併合データ：56.2%、46.0%、以下、同順）であった。一方、乳癌患者と比較して併合データで10%以上発現率が高かった有害事象は、末梢性浮腫（13.7%、30.3%）、無力症（11.6%、24.8%）、嘔吐（14.3%、24.6%）、高コレステロール血症（7.9%、18.5%）、腹痛（4.1%、16.3%）、貧血（15.6%、30.3%）及び粘膜の炎症（0%、10.1%）であった。

既承認効能・効果の本薬群では認められず、Y2301試験で新たに認められ、発現率が5%以上であった有害事象は、リンパ浮腫25/482例（5.2%）であったが、Grade 3以上は3/482例（0.6%）であり、ほとんどがGrade 2以下であった。また、治験薬との因果関係を否定されなかったリンパ浮腫の発現率は5/482例（1.0%）であり、プラセボ群でも4/238例（1.7%）（Grade 3以上は0例）で発現が認められていることから、乳癌の手術によるリンパ節切除や放射線治療の影響が考えられた。なお、Y2301試験で新たに認められたその他の有害事象の発現率はいずれも1%以下であった。

以上より、本薬の既承認効能・効果と比較して、手術不能又は再発乳癌患者において新たに注意すべき安全性上の問題は認められなかったと考える。

機構は、以下のように考える。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については、注意が必要であると考えられるものの、当該有害事象は、概ね個々の薬剤に特徴的な事象と認識されている既存の副作用であると考えられる。Y2301試験で新たに認められ、発現率が5%以上であったリンパ浮腫についても、Grade 3以上は3/482例（0.6%）であり、リンパ浮腫を含めた当該有害事象は、乳癌領域の知識と診療経験のある医師であれば、十分に管理可能であり、本薬/エキセメスタン投与は忍容可能と判断した。ただし、既承認効能・効果と比較して手術不能又は再発乳癌患者で発現率が高かった有害事象等については、適切に情報提供する必要があると考える。

## 2) 国内外の安全性の差異について

申請者は、Y2301試験成績を基に、日本人乳癌患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

Y2301試験において、本薬群の日本人乳癌患者と外国人乳癌患者の安全性の概要、及び日本人乳癌患者又は外国人乳癌患者のいずれかにおいて、10%以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

日本人及び外国人乳癌患者における安全性の概要 (Y2301 試験、2011 年 2 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬群 71 例	プラセボ群 35 例	本薬群 411 例	プラセボ群 203 例
死亡	0	0	12 (2.5)	4 (1.7)
原疾患の病勢進行による死亡	0	0	5 (1.0)	3 (1.3)
原疾患の病勢進行以外の死亡	0	0	7 (1.5)	1 (0.4)
重篤な有害事象	14 (19.7)	3 (8.6)	96 (23.4)	26 (12.8)
投与中止に至った有害事象	17 (23.9)	0	75 (18.2)	11 (5.4)
減量又は休薬に至った有害事象	51 (71.8)	7 (20.0)	227 (55.2)	22 (10.8)

本薬群の日本人乳癌患者又は外国人乳癌患者のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象  
(Y2301 試験、2011 年 2 月 11 日データカットオフ)

基本語	例数 (%)			
	日本人患者 71 例		外国人患者 411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	71 (100)	26 (36.6)	410 (99.8)	185 (45.0)
口内炎	63 (88.7)	7 (9.9)	208 (50.6)	37 (7.7)
疲労	12 (16.9)	1 (1.4)	146 (35.5)	17 (4.1)
発疹	39 (54.9)	0	135 (32.8)	4 (1.0)
食欲減退	10 (14.1)	0	129 (31.4)	5 (1.2)
下痢	16 (22.5)	0	128 (31.1)	10 (2.4)
悪心	11 (15.5)	0	119 (29.0)	2 (0.5)
咳嗽	9 (12.7)	2 (2.8)	96 (23.4)	1 (0.2)
呼吸困難	3 (4.2)	2 (2.8)	83 (20.2)	17 (4.1)
体重減少	10 (14.1)	0	80 (19.5)	5 (1.2)
味覚異常	22 (31.0)	0	77 (18.7)	1 (0.2)
頭痛	20 (28.2)	0	72 (17.5)	2 (0.5)
貧血	7 (9.9)	4 (5.6)	68 (16.5)	25 (5.8)
関節痛	13 (18.3)	0	65 (15.8)	4 (1.0)
末梢性浮腫	3 (4.2)	0	63 (15.3)	5 (1.2)
鼻出血	13 (18.3)	0	60 (14.6)	0
嘔吐	9 (12.7)	0	60 (14.6)	3 (0.7)
高血糖	3 (4.2)	2 (2.8)	58 (14.1)	19 (4.6)
無力症	0	0	56 (13.6)	8 (1.9)
AST 増加	7 (9.9)	3 (4.2)	54 (13.1)	10 (2.4)
発熱	13 (18.3)	0	53 (12.9)	1 (0.2)
血小板減少症	6 (8.5)	0	52 (12.7)	15 (3.6)
そう痒症	7 (9.9)	0	48 (11.7)	1 (0.2)
便秘	14 (19.7)	1 (1.4)	47 (11.4)	0
ALT 増加	8 (11.3)	0	47 (11.4)	15 (3.6)
口内乾燥	1 (1.4)	0	46 (11.2)	0
肺臓炎	15 (21.1)	2 (2.8)	45 (10.9)	13 (3.2)
不眠症	8 (11.3)	1 (1.4)	45 (10.9)	0
背部痛	7 (9.9)	0	44 (10.7)	0
鼻咽頭炎	18 (25.4)	0	22 (5.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (11.3)	1 (1.4)	18 (4.4)	0
爪の障害	15 (21.1)	0	14 (3.4)	0
間質性肺疾患	8 (11.3)	1 (1.4)	4 (1.0)	1 (0.2)

ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

本薬群において外国人乳癌患者と比較して日本人乳癌患者で発現率が 10%以上高かった

有害事象は、口内炎（日本人 63/71 例（88.7%）、外国人 208/411 例（50.6%）、以下、同順）、発疹（39/71 例（54.9%）、135/411 例（32.8%））、鼻咽頭炎（18/71 例（25.4%）、22/411 例（5.4%））、爪の障害（15/71 例（21.1%）、14/411 例（3.4%））、味覚異常（22/71 例（31.0%）、77/411 例（18.7%））、頭痛（20/71 例（28.2%）、72/411 例（17.5%））、間質性肺疾患（8/71 例（11.3%）、4/411 例（1.0%））、及び肺臓炎（15/71 例（21.1%）、45/411 例（10.9%））であった。これらの有害事象の重症度は、ほとんどが Grade 2 以下であった。

本薬群での重篤な有害事象の発現率は、日本人乳癌患者で 14/71 例（19.7%）、外国人乳癌患者で 96/411 例（23.4%）であり、同様であった。

本薬群の日本人乳癌患者で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は肺臓炎 4/71 例（5.6%）であり、外国人乳癌患者 8/411 例（1.9%）と比較して発現率が高かった。日本人乳癌患者で重篤な有害事象として発現した肺臓炎の重症度の内訳は Grade 1 が 1 例、Grade 2 が 1 例、Grade 3 が 2 例であり、データカットオフ時点又は治験治療中止後 28 日目までに、Grade 1 の 1 例を除き、治験薬の投与中止、減量又は休薬によりいずれの患者も回復又は軽快が確認された。

本薬群で投与中止に至った有害事象の発現率は、日本人乳癌患者で 17/71 例（23.9%）、外国人乳癌患者で 75/411 例（18.2%）であり、日本人乳癌患者でやや高かった。

本薬群の日本人乳癌患者で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 5/71 例（7.0%）、間質性肺疾患 4/71 例（5.6%）であり、肺臓炎は外国人乳癌患者 14/411 例（3.4%）と比べて発現率は高かった。外国人乳癌患者で間質性肺疾患を発現した患者はいなかった。肺臓炎及び間質性肺疾患で投与中止に至った有害事象の重症度の内訳は Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 4 例、Grade 3 が 2 例であり、Grade 3 の 2 例、Grade 2 の 4 例中 2 例、Grade 1 の 3 例中 1 例で回復又は軽快が確認された。

本薬群で減量又は休薬に至った有害事象の発現率は、日本人乳癌患者で 51/71 例（71.8%）、外国人乳癌患者で 227/411 例（55.2%）であり、日本人で高かった。

本薬群の日本人患者で 3 例以上に認められた減量又は休薬に至った有害事象のうち、外国人乳癌患者と比較して日本人乳癌患者で発現率が高かった有害事象は、口内炎（日本人 26/71 例（36.6%）、外国人 80/411 例（19.5%）、以下、同順）、肺臓炎（8/71 例（11.3%）、21/411 例（5.1%））、間質性肺疾患（4/71 例（5.6%）、4/411 例（1.0%））であった。

機構は、以下のように考える。

Y2301 試験では、口内炎、発疹、鼻咽頭炎、爪の障害、味覚異常、頭痛、間質性肺疾患、肺臓炎等の、外国人乳癌患者と比較して日本人乳癌患者で発現率が高い可能性が示唆される有害事象が認められているが、多くの事象は Grade 2 以下であり、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象として日本人乳癌患者で発現率が高い傾向にある肺臓炎や間質性肺疾患についても、投与中止等の処置を行って管理を行うことで多くの患者で回復、軽快が認められた。以上より、現時点では日本人乳癌患者での使用経験は限定されているものの、Y2301 試験成績から、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師の管理下では、日本人乳癌患者においても本薬は忍容可能であると判断した。ただし、外国人乳癌患者と比較して日本人乳癌患者で発現率が高い可能性が示唆されているこれらの有害事象の発現状況については、適切に情報提供する必要があると考える。

なお、投与中止、減量又は休薬に至った有害事象が日本人乳癌患者で多く発現していた点については、外国人乳癌患者及び日本人乳癌患者で発現率が高かった非感染性肺関連有害事象に対して、日本人乳癌患者ではより安全性を重視した処置として投与中止、減量・休薬が行われたことが要因の一つとなっていると考える。一方、その他の事象で明らかな国内外差は示唆されなかった。

### 3) 非感染性肺関連有害事象について

Y2301 試験では、低酸素症、胸水、咳嗽、呼吸困難等の非感染性肺関連有害事象が疑われ

る肺症状の新たな発現又は変化がないかを定期的に問診し、非感染性肺関連有害事象が発現したことを示す症状が認められる場合には、臨床上の必要性に応じて胸部 CT スキャン及び肺機能検査が実施された。また、非感染性肺関連有害事象が発現した場合には、治験実施計画書で定めた管理指針に従って処置がなされた。なお、本薬に関連する非感染性肺関連有害事象を網羅的に収集するために、評価対象とする MedDRA の基本語を予め定義\*し、それに基づいて非感染性肺関連有害事象を集計、評価した。

\*：予め定義した基本語：アレルギー性肉芽腫性血管炎、肺胞タンパク症、胞隔炎、アレルギー性胞隔炎、線維化性胞隔炎、壊死性胞隔炎、器質化肺炎、びまん性肺胞障害、びまん性汎細気管支炎、好酸球増加・筋痛症候群、好酸球性肺炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、グッドパスチャー症候群、特発性肺線維症、特発性肺炎症候群、間質性肺疾患、レフレル症候群、肺浸潤、壊死性細気管支炎、リポイド肺炎、肺臓炎、進行性塊状線維症、肺胞出血、肺好酸球増多症、肺線維症、肺肉芽腫、肺毒性、拘束性肺疾患、ウェゲナー肉芽腫症

### 非感染性肺関連有害事象（データカットオフ日：2011年2月11日）

基本語	例数 (%)							
	全体				日本人患者			
	本薬群 482例		プラセボ群 238例		本薬群 71例		プラセボ群 35例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
非感染性肺関連有害事象の合計	75 (15.6)	18 (3.7)	1 (0.4)	0	22 (31.0)	3 (4.2)	0	0
肺臓炎	60 (12.4)	15 (3.1)	0	0	15 (21.1)	2 (2.8)	0	0
間質性肺疾患	12 (2.5)	2 (0.4)	0	0	8 (11.3)	1 (1.4)	0	0
肺浸潤	5 (1.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肺線維症	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

申請者は、手術不能又は再発乳癌患者における本薬の非感染性肺関連有害事象について、以下のように説明している。

Y2301 試験の本薬群で、非感染性肺関連有害事象の発現率は 15.6% (75/482 例) であり、このうち、96.0% (72/75 例) は治験薬との関連が否定されなかった。また、Grade 3 以上の発現率は 3.7% (18/482 例) であった。非感染性肺関連有害事象による死亡は認められなかったが、Grade 4 の肺浸潤が認められた 1 例は、同事象と急性呼吸不全 (Grade 4) 及びブドウ球菌性敗血症 (Grade 4) を発現し、ブドウ球菌性敗血症により死亡した。本薬の投与中止に至った非感染性肺関連有害事象は 23/482 例 (4.8%)、減量又は休薬に至った有害事象は 39/482 例 (8.1%) であった。

Y2301 試験の日本人患者における本薬群の非感染性肺関連有害事象の発現率は、全 Grade で 31.0% (22/71 例)、Grade 3 以上で 3/71 例 (4.2%) であり、既承認効能・効果の臨床試験と同様に、全体と比較して高かったが、Grade 3 以上では全体と大きな差異は認められなかった。日本人では、非感染性肺関連有害事象による死亡は認められなかった。本薬の投与中止に至った非感染性肺関連有害事象は 9/71 例 (12.7%)、減量又は休薬に至った有害事象は 12/71 例 (16.9%) であり、全体と比較して高かった。

機構は、以下のように考える。

非感染性肺関連有害事象の発現率は、既承認効能・効果と比較して、手術不能又は再発乳癌 (Y2301 試験) で大きな差異は認められていないと考えるが、当該事象の発現時期及び画像所見には一定の傾向が認められておらず、現時点では発現予測因子も依然として不明である。また、Y2301 試験では、Grade 3 以上の患者も複数例存在し、海外では未回復のまま死亡に至った患者も認められており、当該事象の発現率は、既承認効能・効果と同様に、乳癌患者でも外国人患者 (53/411 例 (12.9%)) と比較して日本人患者 (22/71 例 (31.0%)) で高かった。

したがって、既承認効能・効果と同様に、注意喚起及び情報提供を継続する必要があると考える。

#### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。また、申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、①非ステロイド性 AI による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨、②「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨、並びに③本薬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旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」、並びに以下の本項の検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項において、Y2301 試験において対象とされた患者の詳細（閉経後、ER 陽性、HER2 陰性等）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下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- 非ステロイド性 AI による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ホルモン受容体及び HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

#### 1) 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

機構は、国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における手術不能又は再発乳癌に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。なお、臨床腫瘍学の国際的な教科書である Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 9<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) 等には、本薬に関する記載は認められなかった。

##### <診療ガイドライン>

- 米国 NCCN ガイドライン (v.3.2013) :  
閉経後乳癌患者に対する二次内分泌療法としてエキセメスタンが示されている。その中で非ステロイド性 AI 治療歴のある ER 陽性 HER2 陰性乳癌患者において、本薬/エキセメスタン投与することで PFS が改善したことから、BOLERO-2 試験 (Y2301 試験) の適格基準を満たす患者には、本薬/エキセメスタン投与すること。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2013 年 8 月 22 日版) :  
BOLERO-2 試験 (Y2301 試験) において、非ステロイド性 AI 抵抗性のホルモン受容体陽性転移性乳癌に対する本薬/エキセメスタン投与により、PFS の中間解析において有意な延長が示されているが、Grade 3 以上の有害事象は対照群に比べ多いため、OS の最終結果が待たれる。
- 欧州臨床腫瘍学会の ESMO Clinical Practice Guidelines (Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: vii11-19) :  
AI による治療後に進行した閉経後乳癌患者に対して、本薬をステロイド性 AI や TAM と併用することはホルモン療法単独よりも予後を改善することが示唆されているが、どういった患者群にベネフィットがあるかを明らかにするためにさらなる試験が必要である。
- 本邦の乳癌診療ガイドラインである「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2013年版 日本乳癌学会編」(金原出版株式会社、2013年) :  
ホルモン受容体陽性であり、非ステロイド性 AI に抵抗性の手術不能又は再発閉経後乳癌に対し、本薬/エキセメスタン投与と、プラセボ/エキセメスタン投与を比較する

第Ⅲ相試験（Y2301試験）が施行され、PFSの有意な改善が認められたが、口内炎、発疹、下痢、非感染性肺炎、高血糖が高頻度に認められ、また、OSの結果は発表されていない。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学 改訂第3版（南江堂、2012年）：  
非ステロイド性 AI に抵抗性の手術不能又は再発閉経後乳癌に対し、本薬/エキセメスタン投与と、プラセボ/エキセメスタン投与を比較する第Ⅲ相試験（Y2301試験）が施行され、PFSの有意な改善が認められた。

また、機構は、本薬の有効性及び安全性が示されたY2301試験の対象患者は「閉経後」かつ「HER2陰性」の乳癌患者であったものの、当該内容が申請効能・効果に含まれていなかったことから、申請効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①閉経後：

閉経前乳癌患者に対する本薬の臨床試験は実施されておらず、本薬の臨床的有用性は不明であることから、当該患者に対する本薬の投与は推奨できない。したがって、Y2301試験の対象患者について十分に理解し、本薬のベネフィット・リスクを十分に理解した上で患者選択を慎重に行う必要があると考え、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨を設定した。また、承認申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項及び用法・用量に関連する使用上の注意の項において下記の旨を設定しており（「(5)2) 本薬と併用投与する薬剤について」の項参照）、閉経前乳癌患者に対するAIの使用は適応外であることを考慮すると、本薬の投与が推奨される「閉経後」に関する内容についての注意喚起は適切になされていると考える。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 非ステロイド性 AI による治療歴のない患者に対する本薬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>

- 内分泌療法剤と併用すること。ただし、エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

②HER2陰性：

下記の点を考慮すると、HER2陽性乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性はあると考えており、今後、承認申請を予定している。ただし、Y2301試験の対象患者がHER2陰性であったことについて十分に理解した上で患者選択を慎重に行う必要があると考え、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨を設定した。

- 本薬の作用機序の観点から有効性が期待できること（「2. <審査の概略>HER2陽性乳癌に対する本薬の有効性について」の項参照）。
- トラスツズマブ（遺伝子組換え）に抵抗性のHER2陽性乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（W2301試験）において、主要評価項目とされたPFSの最終解析結果が報告されており、プラセボ群と比較して本薬群でPFSが統計学的に有意に延長したこと（ハザード比 [95%CI] : 0.78 [0.65, 0.95]、p=0.0067）。

以上の①及び②における検討結果より、申請効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」と設定したことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果、並びに上記の各種診療ガイドライン及び教科書における記載内容を踏まえ、ER 陽性かつ HER2 陰性であり、非ステロイド性 AI に抵抗性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対して、本薬/エキセメスタン投与は治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、「閉経後」及び「HER2 陰性」に関する情報を効能・効果に含める必要性については、用法・用量に関連する使用上の注意の項において本薬と併用投与する薬剤を閉経後乳癌患者に対してのみ適応を有するエキセメスタンに限定する等の上記の申請者の説明を了承し、添付文書の臨床成績の項に Y2301 試験の対象患者が「閉経後」、「ER 陽性」及び「HER2 陰性」であったことを記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、申請どおり「手術不能又は再発乳癌」と設定することは可能と判断した。

- 非ステロイド性 AI による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ホルモン受容体及び HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

## 2) 手術の補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、乳癌患者に対する術後補助化学療法としての本薬の使用経験はないことから、当該内容を効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、乳癌患者に対する術前補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性も確立していないことから、当該内容も併せて効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると考ええる。

### (5) 用法・用量について

本薬の申請用法・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。」と設定されていた。また、申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起する予定であると説明していた。

- サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤（内分泌療法剤を除く）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 内分泌療法剤と併用すること。ただし、エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」、並びに以下の本項における検討の結果、本薬の用法・用量を、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

## 1) 手術不能又は再発乳癌に対する開始用法・用量について

申請者は、Y2301 試験における開始用法・用量（1 日 1 回 10mg 経口投与）の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬の標的分子である哺乳類ラパマイシン標的タンパク（mTOR）の活性阻害により影響

を受ける分子を検討した結果、週 1 回投与に比べ 1 日 1 回投与で、活性阻害が長く持続することが示唆された (J Clin Oncol 2008; 26: 1596-602、J Clin Oncol 2008; 26: 1603-10)。当該結果は、手術不能又は再発乳癌患者を対象として 2 つの用法・用量 (週 1 回 70mg 又は 1 日 1 回 10mg) を比較した医師主導の第 II 相試験で、本薬の週 1 回 70mg よりも 1 日 1 回 10mg で高い有効性がみられたことから支持された (J Clin Oncol 2009; 27: 4536-41)。また、手術不能又は再発乳癌患者を対象とした本薬 (1 日 1 回 5mg 又は 10mg) とレトロゾールとの併用 (以下、「本薬/レトロゾール」) 投与に関する C2108 試験の安全性及び PK の結果から、本薬の 1 日 1 回 10mg が推奨されている (Eur J Cancer 2008; 44: 84-91)。さらに、閉経後乳癌患者を対象とした本薬 (1 日 1 回 10mg) /レトロゾール投与に関する C2222 試験の結果、プラセボ/レトロゾール群 (59.8%) と比較して本薬/レトロゾール群 (68.2%) で奏効率が高かった。

以上の検討結果を基に、本薬の開始用法・用量を 1 日 1 回 10mg として、ER 陽性かつ HER2 陰性であり、非ステロイド性 AI に抵抗性の乳癌患者を対象とした Y2301 試験が実施され、本薬の有効性及び安全性が示されたことから、申請用法・用量として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2) 本薬と併用投与する薬剤について

本一変申請の主要な臨床試験である Y2301 試験において、本薬の有効性及び安全性は、エキセメスタンとの併用投与により示されたものの、当該内容は申請用法・用量に含まれていなかった。申請者は、エキセメスタンと併用投与する旨を申請用法・用量に含めなかった理由について、以下のように説明している。

エキセメスタン以外の内分泌療法剤と本薬を併用投与した臨床試験として、C2222 試験及び TAMRAD 試験\* (J Clin Oncol 2012; 30: 2718-24) の結果が得られている。C2222 試験では、主要評価項目とされた奏効率は、本薬/レトロゾール群 68.2%、プラセボ/レトロゾール群 59.8% であり、統計学的な有意差が認められた ( $p=0.0832$ )。TAMRAD 試験では、主要評価項目とされた 6 カ月時点でのクリニカルベネフィット率は、本薬と TAM との併用 (以下、「本薬/TAM」) 投与した群 61% (95%CI [47, 74])、TAM を単独投与した群 42% (95%CI [29, 56]) であり、統計学的な有意差が認められた ( $p=0.045$ )。これらの検討結果より、エキセメスタン以外の内分泌療法剤と本薬との併用投与については、高い腫瘍縮小効果が認められ、かつ良好な安全性プロファイルであり、臨床的有用性が示唆された。

\*: AI 治療後でホルモン受容体陽性の遠隔転移を有する乳癌患者を対象に、本薬/TAM 群と TAM 群を比較した医師主導第 II 相試験

また、内分泌療法以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与については、現時点では有効性及び安全性は確立していないと考える。

以上より、本薬と併用投与する薬剤に関する情報については、用法・用量に含めないものの、用法・用量に関連する使用上の注意の項で下記の旨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 (内分泌療法剤を除く) との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 内分泌療法剤と併用すること。ただし、エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、以下のように考える。

手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の用法・用量については、下記の点を考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用投与については有効性及び安全性が確立していない旨を注意喚起した上で、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投

与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 現時点では、Y2301 試験により、内分泌療法剤の一つであるエキセメスタンと併用投与した場合のみで本薬の有効性及び安全性が示されているものの、探索的な臨床試験において、エキセメスタン以外の内分泌療法剤と本薬との併用投与により、本薬の臨床的有用性を示唆する結果が報告されていること。
- 一般に、内分泌療法剤よりも有害事象の発現率が高い等、安全性上の懸念がより大きい他の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用投与した際の臨床的有用性を示した試験成績は得られていないこと。

### 3) 休薬・減量基準について

申請者は、Y2301 試験における本薬の休薬・減量基準については、腎細胞癌患者を対象とした C2240 試験及び腓神経内分泌腫瘍を対象とした C2324 試験の規定と同一であることから、手術不能又は再発乳癌患者に対しても現行の添付文書に記載されている用量調節方法を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討結果を踏まえ、本一変申請において、新たに特定された安全性の懸念はないと考え、現時点では、手術不能又は再発乳癌患者を対象とした新たな製造販売後調査を実施する必要はないと説明している。

- Y2301 試験の本薬群で認められた安全性プロファイルは、既承認効能・効果で認められた安全性プロファイルと大きく異なるものではなかったこと。
- 「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」（安全性解析対象：1,724 例）に対する製造販売後調査が実施され、安全性について、新たな懸念は認められなかったこと。また、「腓神経内分泌腫瘍」、並びに「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」及び「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」に対する製造販売後調査について実施中であり、今後も、使用実態下における本薬の安全性情報は一定程度蓄積されると考えること。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明に加えて、下記の理由から、手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査を承認後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集していくことが適切であると考ええる。

- Y2301 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で 10%以上発現率が高かった有害事象が認められているものの、いずれの事象も本薬に特徴的な既知の事象であり、また、ほとんどが Grade 2 以下で管理可能と考えられたこと。

なお、既承認効能・効果に対して実施されている追加のリスク最小化活動（流通管理、情報提供用資材の配布等）については、本一変申請における効能・効果を取得後も継続して実施することが適切と考える。

### (iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (Y2301試験)

有害事象は、本薬群で481/482例 (99.8%)、プラセボ群で210/238例 (88.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で462/482例 (95.9%)、プラセボ群で142/238例 (59.7%) に認められた。いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬群 482 例		プラセボ群 238 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	481 (99.8)	211 (43.8)	210 (88.2)	61 (25.6)
胃腸障害				
口内炎	271 (56.2)	37 (7.7)	25 (10.5)	2 (0.8)
下痢	144 (29.9)	10 (2.1)	37 (15.5)	2 (0.8)
悪心	130 (27.0)	2 (0.4)	63 (26.5)	2 (0.8)
嘔吐	69 (14.3)	3 (0.6)	26 (10.9)	1 (0.4)
便秘	61 (12.7)	1 (0.2)	27 (11.3)	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	174 (36.1)	4 (0.8)	14 (5.9)	0
そう痒症	55 (11.4)	1 (0.2)	8 (3.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	158 (32.8)	18 (3.7)	62 (26.1)	2 (0.8)
末梢性浮腫	66 (13.7)	5 (1.0)	14 (5.9)	1 (0.4)
発熱	66 (13.7)	1 (0.2)	15 (6.3)	1 (0.4)
無力症	56 (11.6)	8 (1.7)	6 (2.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	105 (21.8)	3 (0.6)	26 (10.9)	0
呼吸困難	86 (17.8)	19 (3.9)	22 (9.2)	3 (1.3)
鼻出血	73 (15.1)	0	3 (1.3)	0
肺臓炎	60 (12.4)	15 (3.1)	0	0
神経系障害				
味覚異常	99 (20.5)	1 (0.2)	11 (4.6)	0
頭痛	92 (19.1)	2 (0.4)	30 (12.6)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	139 (28.8)	5 (1.0)	24 (10.1)	0
高血糖	61 (12.7)	21 (4.4)	5 (2.1)	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	78 (16.2)	4 (0.8)	37 (15.5)	0
背部痛	51 (10.6)	0	19 (8.0)	2 (0.8)
四肢痛	32 (6.6)	2 (0.4)	25 (10.5)	4 (1.7)
臨床検査				
体重減少	90 (18.7)	5 (1.0)	11 (4.6)	0
AST 増加	61 (12.7)	13 (2.7)	13 (5.5)	3 (1.3)
ALT 増加	55 (11.4)	15 (3.1)	8 (3.4)	4 (1.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	75 (15.6)	28 (5.8)	9 (3.8)	2 (0.8)
血小板減少症	58 (12.0)	15 (3.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
精神障害				
不眠症	53 (11.0)	1 (0.2)	18 (7.6)	0
血管障害				
ほてり	23 (4.8)	0	33 (13.9)	0

ALT : アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群で 110/482 例 (22.8%)、プラセボ群で 29/238 例 (12.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群では肺臓炎 12 例 (2.5%)、肺炎 7 例 (1.5%)、呼吸困難、肺塞栓症、発熱、腎不全及び貧血各 6 例 (1.2%)、嘔吐及び高血糖各 5 例 (1.0%)、胸水及び無力症各 4 例 (0.8%)、丹毒、腹痛、下痢、悪心、口内炎、疲労、骨痛及びリンパ浮腫各 3 例 (0.6%)、咳嗽、喀血、間質性肺疾患、気管支炎、胃腸炎、腎盂腎炎、敗血症、全身健康状態低下、非心臓性胸痛、疼痛、食欲減退、脱水、低カリウム血症、関節痛、背部痛、筋肉内出血、急性腎不全、血小板減少症、血中クレアチニン増加、失神、悪性胸水、過量投与及び皮膚炎各 2 例 (0.4%) であり、プラセボ群では発熱 3 例 (1.3%)、呼吸困難、肺炎、骨痛、四肢痛、貧血及び大腿骨骨折各 2 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 12 例、腎不全 5 例、高血糖 4 例、貧血、呼吸困難、嘔吐、無力症及び口内炎各 3 例、肺炎、丹毒、悪心、間質性肺疾患及び食欲減退各 2 例、肺塞栓症、発熱、腹痛、下痢、リンパ浮腫、咳嗽、喀血、気管支炎、胃腸炎、敗血症、全身健康状態低下、脱水、血小板減少症、血中クレアチニン増加及び悪性胸水各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 92/482 例 (19.1%)、プラセボ群で 11/238 例 (4.6%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群では肺臓炎 19 例 (3.9%)、口内炎 11 例 (2.3%)、疲労 9 例 (1.9%)、呼吸困難及び食欲減退各 8 例 (1.7%)、貧血 6 例 (1.2%)、悪心 5 例 (1.0%)、間質性肺疾患、血中クレアチニン増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 $\gamma$ -GTP」) 増加及び発疹各 4 例 (0.8%)、下痢、嘔吐、無力症、全身健康状態低下、末梢性浮腫、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加及び頭痛各 3 例 (0.6%)、肺塞栓症、上腹部痛、脱水、血小板減少症、背部痛及び腎不全各 2 例 (0.4%) であり、プラセボ群では  $\gamma$ -GTP 増加 4 例 (1.7%)、AST 増加 3 例 (1.3%)、ALT 増加 2 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 19 例、口内炎 11 例、疲労 8 例、呼吸困難及び食欲減退各 7 例、悪心 5 例、間質性肺疾患、血中クレアチニン増加及び  $\gamma$ -GTP 増加各 4 例、貧血、発疹、嘔吐、末梢性浮腫、ALT 増加及び頭痛各 3 例、下痢、無力症、AST 増加、上腹部痛、脱水及び腎不全各 2 例、全身健康状態低下、肺塞栓症及び血小板減少症各 1 例、プラセボ群の  $\gamma$ -GTP 増加 4 例、AST 増加 3 例、ALT 増加 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 海外第 I 相試験 (C2108試験)

有害事象は、5mg 群で 6/6 例 (100%)、10mg 群で 12/12 例 (100%) に認められ、すべての有害事象が治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの投与群で発現率が 20% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語	いずれかの投与群で発現率が20%以上の有害事象 例数 (%)			
	5mg 群 6 例		10mg 群 12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	2 (33.3)	12 (100)	4 (33.3)
全身障害及び投与局所様態				
無力症	2 (33.3)	0	1 (8.3)	0
疲労	2 (33.3)	0	6 (50.0)	2 (16.7)
末梢性浮腫	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (33.3)	0
胃腸障害				
口内炎	3 (50.0)	0	6 (50.0)	0
悪心	2 (33.3)	0	2 (16.7)	0
下痢	0	0	7 (58.3)	1 (8.3)
皮膚及び皮下組織障害				

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	5mg 群 6 例		10mg 群 12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発疹	1 (16.7)	0	5 (41.7)	0
皮膚乾燥	0	0	3 (25.0)	0
代謝及び栄養障害				
食欲不振	0	0	7 (58.3)	1 (8.3)
神経系障害				
頭痛	1 (16.7)	0	5 (41.7)	0

重篤な有害事象は、5mg 群で 2/6 例 (33.3%)、10mg 群で 2/12 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、5mg 群では乳腺腺腫及び髄膜転移各 1 例 (16.7%)、10mg 群では血小板減少症、下痢、無力症、発熱、食欲不振及び脱水各 1 例 (8.3%) であった。このうち、10mg 群の血小板減少症及び無力症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5mg 群で 2/6 例 (33.3%)、10mg 群で 2/12 例 (16.7%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、5mg 群では末梢性浮腫及び C 型肝炎各 1 例 (16.7%)、10mg 群では無力症及び骨痛各 1 例 (8.3%) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。

### (3) 海外第Ⅱ相試験 (C2222試験)

有害事象は、本薬群で 122/128 例 (95.3%)、プラセボ群で 82/122 例 (67.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 115/128 例 (89.8%)、53/122 例 (43.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語	いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬群 128 例		プラセボ群 122 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	122 (95.3)	30 (23.4)	82 (67.2)	5 (4.1)
胃腸障害				
口内炎	50 (39.1)	3 (2.3)	8 (6.6)	0
下痢	13 (10.2)	0	3 (2.5)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	28 (21.9)	1 (0.8)	10 (8.2)	0
そう痒症	18 (14.1)	0	0	0
代謝及び栄養障害				
高コレステロール血症	22 (17.2)	1 (0.8)	8 (6.6)	0
高血糖	18 (14.1)	7 (5.5)	4 (3.3)	0
食欲不振	17 (13.3)	0	5 (4.1)	0
全身障害及び投与局所様態				
無力症	24 (18.8)	0	13 (10.7)	1 (0.8)
疲労	17 (13.3)	2 (1.6)	6 (4.9)	0
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	25 (19.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
貧血	16 (12.5)	0	1 (0.8)	0
好中球減少症	13 (10.2)	1 (0.8)	2 (1.6)	0
臨床検査				
ALT 増加	16 (12.5)	2 (1.6)	5 (4.1)	0
神経系障害				

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	本薬群 128 例		プラセボ群 122 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
頭痛	15 (11.7)	0	7 (5.7)	0
血管障害 ほてり	15 (11.7)	0	22 (18.0)	0

ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群で 15/128 例 (11.7%)、プラセボ群で 6/122 例 (4.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群では間質性肺疾患 2 例 (1.6%)、インフルエンザ、心房細動、胃腸感染、副鼻腔炎、頻脈、心不全、胃腸炎、アレルギー性胞隔炎、呼吸困難、肺炎、胆管結石、術後創感染、下痢、浮動性めまい、血液量減少症、精神障害、口内炎、腸閉塞、口腔内潰瘍形成、好中球減少症、血小板減少症、膝蓋骨骨折及び大葉性肺炎各 1 例 (0.8%) であり、プラセボ群では乳癌、パーキンソン病、卵巣嚢胞、心筋虚血、心房細動及び蜂巣炎各 1 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の間質性肺疾患 2 例、アレルギー性胞隔炎、呼吸困難、肺炎、口内炎、口腔内潰瘍形成、好中球減少症、血小板減少症及び大葉性肺炎各 1 例、プラセボ群の心筋虚血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 13/128 例 (10.2%)、プラセボ群で 3/122 例 (2.5%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群では口内炎 3 例 (2.3%)、食欲不振、精神障害及び血小板減少症各 2 例 (1.6%)、落ち着きのなさ、睡眠障害、2 型糖尿病、疲労、口腔内潰瘍形成、悪心、インフルエンザ様疾患、好中球減少症、紅斑性皮疹、咽頭の炎症、不安、高血糖、大葉性肺炎及び肺臓炎各 1 例 (0.8%) であり、プラセボ群では心筋虚血 2 例 (1.6%)、無力症 1 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の口内炎 3 例、血小板減少症 2 例、食欲不振、精神障害、落ち着きのなさ、睡眠障害、2 型糖尿病、疲労、口腔内潰瘍形成、悪心、インフルエンザ様疾患、好中球減少症、紅斑性皮疹、咽頭の炎症、高血糖、大葉性肺炎及び肺臓炎各 1 例、プラセボ群の心筋虚血及び無力症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の手術不能又は再発乳癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬はセリン/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 (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薬剤であり、手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 2 月 14 日

### I. 申請品目

〔販売名〕	アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg
〔一般名〕	エベロリムス
〔申請者名〕	ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 4 月 26 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、エストロゲン受容体（以下、「ER」）陽性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陰性であり、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（以下、「AI」）に抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「Y2301 試験」）の結果、対照群として設定されたプラセボとエキセメスタンとの併用投与（以下、「プラセボ群」）と比較してエベロリムス（以下、「本薬」）とエキセメスタンとの併用（以下、「本薬/エキセメスタン」）投与（以下、「本薬群」）で、主要評価項目とされた医師判定に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中間解析の結果、優越性が示されたこと等から、本薬の有効性は示されたと判断した。

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

- 日本人の全生存期間（以下、「OS」）において、中央値及びハザード比の点推定値が、本薬群と比較してプラセボ群で良い結果を示しているが（審査報告 (1) 「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 4) 日本人患者における有効性について」の項参照）、当該指標の信頼区間は非常に広いことから、情報量が少ないことに起因する結果であると考察することは許容されると考える。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬の安全性プロファイルについて、手術不能又は再発乳癌と既承認効能・効果（「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、「腓神経内分泌腫瘍」、並びに「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」、以下、同様）との間に大きな差異はなく、手術不能又は再発乳癌で新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。したがって、初回の承認時に本薬投与時に注意を要する有害事象と判断した事象（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）の発現には、手術不能又は再発乳癌患者に対する使用においても同様に注意すべきであり、製造販売後の安全対策については、現行の内容を継続して実施する必要があると判断した。

また、機構は、手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の使用にあたって、少なくとも、上記で挙げた有害事象の発現には注意すべきであると考えているものの、有害事象の観察や管

理、休薬・減量・中止等の用量調節を行う等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は手術不能又は再発乳癌患者において忍容可能と判断した。

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。

### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「II. 3. (ii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、ER陽性かつHER2陰性であり、非ステロイド性AIに抵抗性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対して、本薬/エキセメスタン投与は治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、機構は、審査報告(1)の「II. 3. (ii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 非ステロイド性AIによる治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

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

- 閉経前患者に対する本薬の投与が不適切と考えるのであれば、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、閉経前乳癌患者に対する本薬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であると考える。

機構は、以下のように考える。

ER陽性かつHER2陰性であり、非ステロイド性AIに抵抗性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対して本薬の有効性及び安全性が示されているのは、エキセメスタンとの併用投与のみであり、この点で本薬は、現時点ではエキセメスタンが効能・効果を有する閉経後乳癌患者に対して投与することが適切であると考える。

一方、用法・用量に関連する使用上の注意の項において本薬はエキセメスタンとの併用により使用されるよう注意喚起する必要はあるものの、本薬は哺乳類ラパマイシン標的タンパク(mTOR)阻害作用等を有しており、作用機序の観点からは閉経前乳癌に対しても有効性が期待できる可能性がある薬剤であると考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、閉経前乳癌患者に対する本薬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必要はないと判断した。

以上より、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定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。

<効能・効果>

手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 非ステロイド性AIによる治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

- 本薬の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

#### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 3. (ii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用投与については有効性及び安全性が確立していない。」旨を注意喚起した上で、用法・用量を「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

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。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定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。

##### <用法・用量>

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

##### <用法・用量に関連する使用上の注意>

エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用投与について、有効性及び安全性は確立していない。

#### (5) 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」及び「II. 3. (ii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、①手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬/エキセメスタン投与時に認められた有害事象は、本薬の既承認効能・効果で認められる既知の事象であり、本薬/エキセメスタン投与時に注意を要する新たな有害事象は認められていないこと、②既承認効能・効果において、本薬の使用実態下における日本人での安全性情報は一定程度蓄積されていること等を踏まえ、本効能・効果の承認後直ちに手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動において安全性情報を収集していくことで差し支えないと判断した。なお、既承認効能・効果に対して実施されている追加のリスク最小化活動(流通管理、情報提供用資材の配布等)については、本効能・効果取得後も継続して実施することが適切であると判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項**

安全性検討事項（全効能・効果に共通）		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>間質性肺疾患/肺臓炎（感染を伴わないもの）</li> <li>重症感染症/既存の感染症（再活性化、増悪又は再燃）</li> <li>過敏症（アナフィラキシー反応）</li> <li>口内炎</li> <li>クレアチニン増加/タンパク尿/腎不全</li> <li>高血糖/糖尿病</li> <li>血球減少症</li> <li>出血</li> <li>血栓性及び塞栓性事象</li> <li>急性呼吸窮迫症候群</li> <li>肝機能障害患者における安全性</li> <li>CYP3A4/Pgp に関する薬物相互作用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発育遅延</li> <li>腸閉塞/イレウス</li> <li>男性不妊症</li> <li>睪炎</li> <li>胆石症</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性</li> <li>使用実態下での睪神経内分泌腫瘍に対する有効性</li> <li>使用実態下での結節性硬化症に対する有効性</li> <li>睪神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験における有効性</li> <li>結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫患者を対象とした製造販売後臨床試験における有効性</li> </ul>		

**医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における特定使用成績調査</li> <li>睪神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>結節性硬化症における特定使用成績調査</li> <li>睪神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験</li> <li>結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</li> <li>非感染性肺関連有害事象の発現と本剤の血中濃度に関する検討</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における特定使用成績調査</li> <li>睪神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>結節性硬化症における特定使用成績調査</li> <li>睪神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験</li> <li>結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫患者を対象とした製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>医薬品の使用条件の設定</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

**III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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を実施した。その結果、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。

## 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（5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（骨病変の評価に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、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。

## IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書等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、本薬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、がん化学療法に十分な知識と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、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は平成30年1月19日まで（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び膵神経内分泌腫瘍に対する残余期間）とすることが適切であると判断する。

### [効能・効果]（下線部追加）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌  
膵神経内分泌腫瘍  
手術不能又は再発乳癌  
結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫  
結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

### [用法・用量]（下線部追加）

腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合  
通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 手術不能又は再発乳癌の場合

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

### 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合

通常、エベロリムスとして3.0mg/m<sup>2</sup>を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

### [承認条件]

乳癌の診断、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。

### [警告]（変更なし）

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。
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。
4. 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合
  - 1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
  - 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 腓神経内分泌腫瘍の場合  
臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 手術不能又は再発乳癌の場合
  - 1) 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
  - 2) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
  - 3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合  
臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。
- (2) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

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

注1) NCI-CTCAE v.3.0

- (3) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。
- (4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び腓神経内分泌腫瘍の場合  
サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (5) 手術不能又は再発乳癌の場合  
エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合
- 1) 本剤とアフィニール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。
  - 2) 本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が5~15ng/mLとなるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。