

**アフィニトール錠 2.5 mg/5 mg,  
アフィニトール分散錠 2 mg/3 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

**ノバルティス ファーマ株式会社**

# アフィニトール錠2.5 mg/5 mg,アフィニトール分散錠2mg/3 mgに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①アフィニトール錠2.5 mg ②アフィニトール錠5 mg ③アフィニトール分散錠2 mg ④アフィニトール分散錠3 mg	有効成分	エベロリムス
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	429
提出年月		平成29年2月	

## 1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】		頁	【重要な潜在的リスク】	頁	
間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）	5	高血糖／糖尿病	9	発育遅延	16
		血球減少症	10	腸閉塞／イレウス	17
重症感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃）	6	出血	11	男性不妊症	18
		血栓性及び塞栓性事象	12	膵炎	19
過敏症（アナフィラキシー反応）	7	急性呼吸窮迫症候群	13	胆石症	20
口内炎	8	肝機能障害患者における安全性	14	【重要な不足情報】	頁
クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全	8	CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用	15	なし	20

## 1.2. 有効性に関する検討事項

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	21	使用実態下での腓神経内分泌腫瘍に対する有効性	21
使用実態下での結節性硬化症に対する有効性	21	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	21
消化管又は肺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	22		

### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	23
追加の医薬品安全性監視活動	
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	23
腓神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査	24
結節性硬化症における特定使用成績調査	25
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（M2302試験）	27
消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（T2302試験）	27
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
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	29
腓神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査	29
結節性硬化症における特定使用成績調査	29
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（M2302試験）	29
消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（T2302試験）	29

### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画	頁
通常のリスク最小化活動	30
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	30
医薬品の使用条件の設定	30

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 2 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目 23 番 1 号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 ダーク コッシャ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2010年1月20日	薬効分類	429
再審査期間	①② 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： 2010年1月20日～ 2018年1月19日 膵神経内分泌腫瘍： 2011年12月22日～ 2018年1月19日 手術不能又は再発乳癌：2014年3月17日～ 2018年1月19日 神経内分泌腫瘍（膵神経内分泌腫瘍を除く）： 2016年8月26日～ 2018年1月19日	承認番号	①22400AMX01370000 ②22200AMX00246000 ③22400AMX01486000 ④22400AMX01487000

	<p>結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫： 2012年11月21日～2022年11月20日</p> <p>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫：2012年11月21日～2022年11月20日</p> <p>③④</p> <p>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫：2012年12月25日～2022年12月24日</p>		
国際誕生日	2009年3月30日		
販売名	<p>① アフィニトール錠 2.5 mg</p> <p>② アフィニトール錠 5 mg</p> <p>③ アフィニトール分散錠 2 mg</p> <p>④ アフィニトール分散錠 3 mg</p>		
有効成分	エベロリムス		
含量及び剤型	<p>① 1錠中エベロリムス 2.5 mg を含有する。</p> <p>② 1錠中エベロリムス 5 mg を含有する。</p> <p>③ 1錠中エベロリムス 2 mg を含有する。</p> <p>④ 1錠中エベロリムス 3 mg を含有する。</p>		
用法及び用量	<p>①②</p> <p>腎細胞癌，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</p> <p>通常，成人にはエベロリムスとして1日1回 10 mg を経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>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 10 mg を経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合</p>		

	<p>通常，エベロリムスとして 3.0 mg/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> <p>③④</p> <p>通常，エベロリムスとして 3.0 mg/m<sup>2</sup>を 1 日 1 回，用時，水に分散して経口投与する。なお，患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。</p>
効能又は効果	<p>①②</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</li> <li>2. 神経内分泌腫瘍</li> <li>3. 手術不能又は再発乳癌</li> <li>4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫</li> <li>5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫</li> </ol> <p>③④</p> <p>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫</p>
承認条件	<p>①②</p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。</p> <p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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。</p> <p>神経内分泌腫瘍</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 膵神経内分泌腫瘍について，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。</li> <li>2. 神経内分泌腫瘍の診断，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。</li> </ol> <p>手術不能又は再発乳癌 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。</p>

	<p>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</p> <p>結節性硬化症の診断，治療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。</p> <p>③④</p> <p>結節性硬化症の診断，治療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。</p>
備 考	<p>再審査期間中</p> <p>2011年12月22日に「腓神経内分泌腫瘍」の効能・効果でアフィニトール錠5mgの承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2012年8月24日に「アフィニトール錠2.5mg」の剤型追加承認を取得</p> <p>2012年11月21日に「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」の効能・効果でアフィニトール錠2.5mg，同5mgの承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2012年12月25日に「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」の効能・効果でアフィニトール分散錠2mg，同3mgの承認を取得</p> <p>2014年3月17日に「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果でアフィニトール錠2.5mg，同5mgの承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2016年8月26日に「腓神経内分泌腫瘍」から「神経内分泌腫瘍」に変更した効能・効果でアフィニトール錠2.5mg，同5mgの承認事項一部変更承認を取得</p>

変更の履歴
前回提出日：平成28年11月7日
変更内容の概要：
1. 結節性硬化症における特定使用成績調査の実施期間を延長
変更理由：
1. 対象患者の調査が終了していないため

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）	
重要な特定されたリスクとした理由： 承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づく間質性肺疾患の発現頻度は15.1%（188/1,241例）であり、そのうち重篤例は3.5%（43/1,241例）であった。 間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）はシロリムス系薬剤の既知の副作用である。本剤を投与された患者において、間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）が認められており、死亡に至った例も報告されている。	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 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（重点調査項目として設定）</li><li>2. 腫瘍神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</li><li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</li></ol></li></ul> 【選択理由】 製造販売後における間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告，用法及び用量に関連する使用上の注意，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li><li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布</li><li>2. 医薬品の使用条件の設定</li></ol></li></ul> 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し，適正使用に関する理解を促すため。 承認条件に基づき，腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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	

<p>等について十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
<p>重症感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃）</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づく感染症の発現頻度は 21.8% (270/1,241 例) であり，そのうち重篤例は 3.7% (46/1,241 例) であった。</p> <p>感染症はシロリムス系薬剤の既知の副作用である。本剤は免疫抑制作用を有しており，患者は感染，特に日和見感染に罹患しやすくなるおそれがある。本剤を服用している患者に肺炎，細菌感染，侵襲性真菌感染症（アスペルギルス症又はカンジダ症等）を含む局所的又は全身的な感染症や，B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。これらの感染症には重度なものもあり，致命的な転帰に至ったものもある。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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（重点調査項目として設定）</li> <li>2. 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃）の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「警告，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド等）の作成，配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃）の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき，腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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</p>



<p>等について十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
<p>過敏症（アナフィラキシー反応）</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験においては、アナフィラキシー反応の報告はないが、過敏症関連副作用として過敏症 0.1%（1/1,241 例）、血管浮腫 0.2%（2/1,241 例）が報告されており、そのうち重篤例は過敏症 0.1%（1/1,241 例）、血管浮腫 0.1%（1/1,241 例）であった。なお、海外臨床試験を含む併合集計データでは、悪性腫瘍を対象とした臨床試験において過敏症関連副作用の重篤例が 3 例〔二重盲検期本剤投与群での報告なし、非盲検期本剤投与群 0.2%（3/1,314 例）〕、結節性硬化症を対象とした臨床試験において重篤例が 1 例〔二重盲検期本剤投与群 0.6%（1/157 例）、非盲検期本剤投与群での報告なし〕報告されている。</p> <p>過敏症反応はシロリムス系薬剤の既知の副作用である。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. 隣神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における過敏症（アナフィラキシー反応）の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における過敏症（アナフィラキシー反応）の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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</p>

	等について十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。
口内炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づく口内炎の発現頻度は 61.0% (757/1,241 例) であり、そのうち重篤例は 0.6% (7/1,241 例) であった。</p> <p>口内炎はシロリムス系薬剤の既知の副作用であり、本剤において用量制限毒性として認められている。アフタ性口内炎、口腔内潰瘍及び舌潰瘍を含む口内炎は、本剤で非常によくみられる副作用である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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（重点調査項目として設定）</li> <li>2. 隣神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における口内炎の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における口内炎の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	<p>承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づく腎不全の発現頻度は、1.0% (13/1,241 例) であり、そのうち重篤例は 0.6% (7/1,241 例) であった。また、血中クレアチニン増加、蛋白尿の発現頻度は、それぞれ 3.8% (47/1,241 例) , 1.6% (20/1,241 例) であり、そのうち重篤例は、血中クレアチニン増加 0.2% (3/1,241 例) であった。</p> <p>臨床試験において、臨床検査値異常として血清クレアチニンの上昇が認められている。腎関連有害事象は、シロリムス系薬剤の既知の副作用である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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（重点調査項目として設定）</li> <li>2. 腓神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後におけるクレアチニン増加／蛋白尿／腎不全の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後におけるクレアチニン増加／蛋白尿／腎不全の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
	<p>高血糖／糖尿病</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づく高血糖、糖尿病の発症又は増悪の発現頻度は、それぞれ 10.1% (125/1,241 例) , 2.7% (34/1,241 例) であり、そのうち重篤例はそれぞれ 0.5% (6/1,241 例) , 0.2% (3/1,241 例) であった。</p>

	<p>高血糖は本剤の第 I 相試験で用量制限毒性として認められている。臨床試験で、本剤に関連する高血糖をはじめとする代謝障害が高頻度でみられている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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（重点調査項目として設定）</li> <li>2. 膝神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における高血糖／糖尿病の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意，重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後における高血糖／糖尿病の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき，腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
血球減少症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づく貧血，ヘモグロビン減少，白血球減少，リンパ球減少，好中球減少，血小板減少の発現頻度は，それぞれ 16.8%（209/1,241 例），2.3%（29/1,241 例），5.5%（68/1,241 例），4.6%（57/1,241 例），5.5%（68/1,241 例），10.6%（131/1,241 例）であり，そのうち重篤例は貧血 1.8%（22/1,241 例），ヘモグロビン減少 0.1%（1/1,241 例），好中球減少 0.1%（1/1,241 例），血小板減少 0.2%（3/1,241 例）であった。</p>

	<p>臨床試験において、臨床検査値異常としてヘモグロビン減少、リンパ球減少症、血小板減少症及び好中球減少症等の血球減少症が高頻度に認められている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. 腓神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における血球減少症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後における血球減少症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づく出血の各事象の発現頻度は 1% 未満（網膜出血 0.1%（1/1,241 例）、メレナ 0.2%（2/1,241 例）、血尿 0.6%（7/1,241 例）、胃腸出血 0.3%（4/1,241 例）、上部消化管出血 0.2%（2/1,241 例）等）であった。また、重篤例としては血尿 0.1%（1/1,241 例）、胃腸出血 0.2%（2/1,241 例）、上部消化管出血 0.2%（2/1,241 例）等が報告されている。</p> <p>血管新生阻害作用を持つ薬剤では、出血が既知の副作用として認められている。本剤は mTOR 阻害作用による血管新生阻害作用を有する。臨床試験において、さまざまな部位の出血が報告されている。</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. 腓神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における出血の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における出血の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
<p>血栓性及び塞栓性事象</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づく肺塞栓症、深部静脈血栓症の発現頻度は、それぞれ0.6%（7/1,241例）、0.2%（2/1,241例）であり、そのうち重篤例はそれぞれ0.5%（6/1,241例）、0.1%（1/1,241例）であった。</p> <p>血栓塞栓症はシロリムス系薬剤の既知の副作用であり、肺塞栓症を合併する場合もある。臨床試験において、本剤との関連が疑われる肺塞栓症が報告されている。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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> </ol>

<p>2. 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</p> <p>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における血栓性及び塞栓性事象の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後における血栓性及び塞栓性事象の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき，腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
<p>急性呼吸窮迫症候群</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づく急性呼吸窮迫症候群の発現頻度は 0.2%（2/1,241 例）であり，いずれも重篤例の報告であった。</p> <p>臨床試験及び市販後において，本剤との関連が疑われる急性呼吸窮迫症候群が報告されている。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における急性呼吸窮迫症候群の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後における急性呼吸窮迫症候群の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき，腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
肝機能障害患者における安全性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>肝機能障害被験者を対象に本剤の薬物動態を検討した外国試験（X2102試験）で，肝機能障害被験者で本剤の <math>AUC_{0-inf}</math> が健康成人と比較して高くなることが認められた。成人において，軽度（Child-Pugh 分類クラス A），中等度（Child-Pugh 分類クラス B）及び重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害を有する被験者に本剤 10 mg を単回経口投与したときの <math>AUC_{0-inf}</math> は，肝機能の正常な被験者のそれぞれ 1.6 倍，3.3 倍，3.6 倍であった。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必要がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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（重点調査項目として設定）</li> <li>2. 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における肝機能障害患者での有害事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意、慎重投与、薬物動態」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき，腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
<b>CYP3A4/Pgp に関する薬物相互作用</b>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>エベロリムスはチトクローム P450 3A4 アイソザイム（Cytochrome P450 3A4 isoenzyme, CYP3A4）及び P 糖蛋白（Pgp）の基質であることが示されている。CYP3A4 及び Pgp の活性に影響を及ぼす薬剤との併用により，エベロリムスの薬物動態は影響を受けることが示されており，これらの薬剤との併用は可能な限り避ける必要がある。なお，CYP3A4/Pgp 阻害剤との併用例において，重篤な有害事象等が報告されている。</p> <p><b>強力な CYP3A4/Pgp 阻害剤</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● エベロリムスをケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤及び Pgp 阻害剤）と併用投与した健康被験者において，エベロリムスの曝露量に顕著な増加が認められた（C<sub>max</sub> が 3.9 倍，AUC が 15.0 倍増加した）。</li> </ul> <p><b>中程度の CYP3A4/Pgp 阻害剤</b></p> <p>エベロリムスを以下の薬剤と併用投与した健康被験者において，エベロリムスの曝露量に増加が認められた：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● エリスロマイシン（中程度の CYP3A4 阻害剤及び Pgp 阻害剤。C<sub>max</sub> が 2.0 倍，AUC が 4.4 倍増加した）。</li> <li>● ベラパミル（中程度の CYP3A4 阻害剤及び Pgp 阻害剤。C<sub>max</sub> が 2.3 倍，AUC が 3.5 倍増加した）。</li> <li>● シクロスポリン（CYP3A4 の基質及び Pgp 阻害剤。C<sub>max</sub> が 1.8 倍，AUC が 2.7 倍増加した）。</li> </ul> <p><b>強力な CYP3A4/Pgp 誘導剤</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 健康被験者にリファンピシン（強力な CYP3A4 及び Pgp 誘導剤）600 mg を 8 日間連日反復投与し，その後にエベロリムスを単回投与したとき，エベロリム</li> </ul>

<p>スの経口クリアランスがほぼ3倍に増加し、Cmaxが58%、AUCが63%減少した。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. 腓神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における強力なCYP3A4/Pgp阻害剤、中程度のCYP3A4/Pgp阻害剤、強力なCYP3A4/Pgp誘導剤との併用時の安全性及び有効性を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>
<p>発育遅延</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>新生児及び幼若ラットを用いた試験で、エベロリムス群で体重増加の抑制、摂餌量の減少及び発達基準達成時期の遅延を含む毒性の発現がみられたが、これらの変化については休薬による回復性若しくは回復傾向が認められた。幼若サルを用いた4週間反復経口投与毒性試験では、0.5 mg/kgまでのエベロリムス群においても毒性を示唆する変化は認められなかった。結節性硬化症を対象とした臨床試験において、発育遅延の有害事象が1例報告されているが、本剤との因果関係は十分に示されていない。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発育遅延の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動はなし。本剤と発育遅延との因果関係は十分に示されていないことから、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、発育遅延の発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の要否を検討する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布（結節性硬化症の適応のみ）</li> <li>2. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき，腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
	<p>腸閉塞／イレウス</p>
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>腸閉塞／イレウスは，神経内分泌腫瘍患者におけるリスクと考えられる。神経内分泌腫瘍患者においては，外科的処置等を含む複数の要因が腸閉塞／イレウスのリスク増加に影響を及ぼすと考えられる。原疾患の進行以外に感染症，炎症，憩室炎，癒着の病歴等もリスク要因と考えられるが，これらに限定されるものではない。悪性腫瘍を対象とした臨床試験において，腸閉塞／イレウス関連有害事象がみられており，重篤例が報告されているが，発現率は本剤投与群と対照群で同程度であった。結節性硬化症を対象とした臨床試験において，腸閉塞／イレウス関連有害事象が1例報告されている。臨床試験や市販後において，悪性腫瘍を有する患者で重篤な腸閉塞／イレウスの報告があるが，本剤との因果関係は十分に示されていない。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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> </ol>

	<p>2. 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</p> <p>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における腸閉塞／イレウスの発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動はなし。本剤と腸閉塞／イレウスとの因果関係は十分に示されていないことから、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、腸閉塞／イレウスの発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の要否を検討する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 医薬品の使用条件の設定</p> <p>【選択理由】</p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
男性不妊症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非臨床試験の結果、ラットを用いた雄性受胎能試験では、0.5 mg/kg 以上の用量で精巢の組織学的変化が認められたほか、5 mg/kg（治療量の範囲内）では運動精子率、精子数及びテストステロンの低下がみられ、これに伴い雄の受胎能が低下した。これらの変化は休薬により回復傾向がみられた。臨床試験や市販後において、悪性腫瘍を有する患者で重篤な無精子症等が報告されている。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 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</p> <p>2. 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</p> <p>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における男性不妊症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用、その他の注意」の項に記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1. 医薬品の使用条件の設定</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>非臨床試験、臨床試験における男性不妊症に関する情報を医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
---

<p><b>膵炎</b></p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>膵臓の炎症の発症要因はさまざまであるが、発症要因には免疫抑制作用を有する薬剤も含まれる。本剤は免疫抑制を含む薬理学的作用を有している。悪性腫瘍を対象とした臨床試験において、膵炎関連有害事象がみられており、重篤例が報告されているが、発現率は低く、対照群と比べて本剤投与群でわずかに高いのみであった。結節性硬化症を対象とした臨床試験において、膵炎の報告はなかった。臨床試験や市販後において、悪性腫瘍を有する患者で重篤な膵炎の報告があるが、本剤との因果関係は十分に示されていない。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における膵炎の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of リスク最小化活動はなし。本剤と膵炎との因果関係は十分に示されていないことから、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、膵炎の発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の要否を検討する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul>
--

<p>1. 医薬品の使用条件の設定</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
<p>胆石症</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>悪性腫瘍を対象とした臨床試験において、胆石症関連有害事象がみられており、重篤例が報告されているが、発現率は低かった。結節性硬化症を対象とした臨床試験において、胆石症関連有害事象の報告はなかった。臨床試験や市販後において、重篤な胆石症の報告があるが、本剤との因果関係は十分に示されていない。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</li> <li>3. 結節性硬化症における特定使用成績調査</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における胆石症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動はなし。本剤と胆石症との因果関係は十分に示されていないことから、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、胆石症の発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の可否を検討する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品の使用条件の設定</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>承認条件に基づき、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌の診断及び化学療法又は結節性硬化症治療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十分に管理可能な医療関係者のもとで本剤投与が行われるようにするため。</p>
<p style="text-align: center;">重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験においては、日本人の被験者において得られたデータが限られていたため使用実態下での有効性を確認する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 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</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 日本人における使用実態下での本剤の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施する。</p>
使用実態下での膵神経内分泌腫瘍に対する有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験においては、日本人の被験者において得られたデータが限られていたため使用実態下での有効性を確認する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 日本人における使用実態下での本剤の膵神経内分泌腫瘍に対する安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施する。</p>
使用実態下での結節性硬化症に対する有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験においては、日本人の被験者において得られたデータが限られていたため使用実態下での有効性を確認する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 結節性硬化症における特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 日本人における使用実態下での本剤の結節性硬化症に対する安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施する。</p>
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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫患者を対象とした第III相臨床試験（M2302試験）を、承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施し、有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p>

	<p>結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症患者の血管筋脂肪腫治療における RAD001 (エベロリムス) についてのランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験 (M2302 試験)</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後臨床試験において、有効性評価を引き続き行う。</p>
<p>消化管又は肺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</p>	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第 III 相臨床試験 (T2302 試験) を、承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施し、有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 消化管又は肺を原発部位とする進行性神経内分泌腫瘍 (NET) 患者を対象に RAD001 (エベロリムス) と至適支持療法 (BSC) の併用をプラセボと BSC の併用と比較するランダム化、二重盲検、多施設共同、第 III 相試験 (T2302 試験)</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後臨床試験において、有効性評価を引き続き行う。なお、有効性に関して全生存期間の解析を実施する。</p>



## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
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	
<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの），重症感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃），過敏症（アナフィラキシー反応），口内炎，クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全，高血糖／糖尿病，血球減少症，出血，血栓性及び塞栓性事象，急性呼吸窮迫症候群，肝機能障害患者における安全性，CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用，発育遅延，腸閉塞／イレウス，男性不妊症，膵炎，胆石症</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の長期使用例における製造販売後の使用実態下での本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性の確認，並びに問題点等を迅速に把握する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 症例登録期間：2010年3月8日～2012年11月5日（承認条件の解除される部会報告了承までの間）</li><li>● 実施予定期間：2010年3月8日～2012年11月5日（承認条件の解除される部会報告了承までの間）+最長12ヵ月</li><li>● 目標症例数：1400例</li><li>● 実施方法：2011年5月31日までに本剤を使用開始した全症例を対象として中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤の投与開始から最長12ヵ月間。</li></ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 目標症例数の設定根拠</li></ul> <p>年間に3,000～3,500例程度の患者にソラフェニブ又はスニチニブのいずれかが投与され，これらの患者のうち更なる薬物療法を受ける患者は65%程度の2,000例程度と推定し，そのうちの約25%の患者が本剤の治療を受けると想定した。以上より，本剤の販売後1年間の推定使用患者数は500～600人と考えられ，6ヵ月間での調査予定症例数（中間報告における目標症例数）は300例と設定した。</p> <p>なお，本調査予定症例数の300例は1%の頻度で発現する副作用を95%の信頼度で少なくとも1件検出するために必要な症例数である。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 観察期間の設定根拠</li></ul>	

	<p>患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（C2240 試験）において、本剤投与群の PFS の中央値は 4.90 ヶ月であり、また 12 ヶ月無増悪生存率は 8.0%であった。何らかの理由により本剤投与開始 12 ヶ月後には本剤投与患者の 90%以上が本剤の投与を中止していると判断され、観察期間を 1 年間と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1400 例（調査対象症例数）のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。</li> <li>安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。</li> </ul> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに該当する事象について、新たな情報が得られた場合には、資材の改訂要否を検討する。</li> <li>新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>
<p>膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）、重症感染症／既存の感染症（再活性化、増悪又は再燃）、過敏症（アナフィラキシー反応）、口内炎、クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全、高血糖／糖尿病、血球減少症、出血、血栓性及び塞栓性事象、急性呼吸窮迫症候群、肝機能障害患者における安全性、CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用、発育遅延、腸閉塞／イレウス、男性不妊症、膵炎、胆石症</p> <p>【目的】</p> <p>膵神経内分泌腫瘍の効能・効果における使用実態下での長期使用時の本剤の安全性及び有効性の確認、並びに問題点等を迅速に把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>症例登録予定期間：2011 年 12 月 22 日～部会報告了承により承認条件が解除されるまでの間</li> <li>実施予定期間：2011 年 12 月 22 日～部会報告了承により承認条件が解除されるまでの間+最長 24 ヶ月</li> <li>目標症例数：130 例</li> <li>実施方法：2012 年 4 月 30 日までに本剤を使用開始した全症例（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、結節性硬化症、乳癌、及び膵原発以外の神経内分泌腫瘍を治療目的とした症例を除く）を対象として中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤の投与開始から最長 2 年間。</li> </ul>

	<p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 目標症例数の設定根拠            膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（C2324 試験）の日本人症例における発現割合は、非感染性肺関連有害事象が 43.5%，感染症が 87.0%，口内炎関連有害事象が 73.9% であった。非感染性肺関連有害事象の日本人における発現割合を 43.5% と想定し、その標準誤差率を 10% と仮定した場合に、日本人における当該事象の発現割合を推定するために必要な症例数として、統計解析目標症例数を 130 例と設定した。</li> <li>● 観察期間の設定根拠            本剤は長期に使用されることが予想されることから、各症例の観察期間は最長 2 年間とする。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 統計解析目標症例 130 例以上の投与開始 2 年間のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。</li> <li>● 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに該当する事象について、新たな情報が得られた場合には、資材の改訂可否を検討する。</li> <li>● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更可否について検討を行う。</li> <li>● 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定可否について検討を行う。</li> </ul>
<p>結節性硬化症における特定使用成績調査</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>間質性肺炎患／肺臓炎（感染を伴わないもの）、重症感染症／既存の感染症（再活性化、増悪又は再燃）、過敏症（アナフィラキシー反応）、口内炎、クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全、高血糖／糖尿病、血球減少症、出血、血栓性及び塞栓性事象、急性呼吸窮迫症候群、肝機能障害患者における安全性、CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用、発育遅延、腸閉塞／イレウス、男性不妊症、膵炎、胆石症</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>使用実態下で、本剤を 15 歳未満の結節性硬化症患者に投与したときの、安全性及び有効性の確認、並びに問題点等を迅速に把握すること。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 調査期間：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に対する本剤の承認日から <u>2018</u> 年 12 月（予定）</li> </ul>

- 登録期間：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に対する本剤の承認日から 2015 年 7 月 31 日
- 目標症例数：30 例
- 実施方法：2015 年 7 月 31 日までに本剤を投与開始した 15 歳未満の結節性硬化症と診断された全症例を対象として実施する。なお，本調査実施施設で上衣下巨細胞性星細胞腫と診断された 15 歳以上の症例も調査対象とし，調査協力が得られた施設は，本調査に組み入れることを可能とする。観察期間は本剤の投与開始から 1 年間。

**【実施計画の根拠】**

- 目標症例数の設定根拠

利用可能な疫学的調査結果からは，15 歳未満の上衣下巨細胞性星細胞腫患者数を推定することは極めて困難であり，調査開始から 3 年若しくは 0.5 年調査票 30 例のデータが集積された時点で中間集計を実施し，症例集積状況や集積例の年齢分布等も考慮した上で，更なる調査期間の延長等の必要性について独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協議することとしていたが，中間集計に基づく協議の結果，更なる調査期間の延長等を行わない。

- 観察期間の設定根拠

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第 II 相海外臨床試験（C2485 試験）では，投与開始 1 年後以降にのみ発現した主な有害事象は口腔内潰瘍形成の 4 例（14.8%，4 / 27 例，1 年～2 年後に発現）であった。また，結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（M2302 試験）では，有害事象で投与中止に至った症例は本剤投与群で 3 例（3.8%，3 / 79 例）であり，いずれの有害事象も 1 年以内の発現であったことから，本剤を 1 年以上投与することにより発現する，注目すべき有害事象はないと考えている。以上より，観察期間は 1 年間とした。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- 調査開始から 3 年若しくは 0.5 年調査票 30 例のデータが集積された時点で中間集計を実施し，中間報告書を作成する。
- 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に，以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスクに該当する事象について，新たな情報が得られた場合には，資材の改訂要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>
<p>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（M2302 試験）</p>	
	<p>結節性硬化症（TSC）又は孤発性リンパ脈管筋腫症（LAM）患者の血管筋脂肪腫治療における RAD001（エベロリムス）についてのランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験（M2302 試験）を、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。</p> <p><b>【目的】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要目的：TSC 又は孤発性 LAM のいずれかに関連する血管筋脂肪腫患者を対象として、血管筋脂肪腫に対する RAD001 の奏効率をプラセボと比較する。</li> <li>副次的目的：安全性について、RAD001 をプラセボと比較する等。</li> </ul> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>実施期間：2009年5月8日～2016年3月（登録期間：2009年5月8日～2010年12月30日、観察期間：2009年5月8日～2015年10月）</li> <li>試験デザイン：TSC 又は孤発性 LAM のいずれかによる血管筋脂肪腫を認める患者を対象として RAD001 とプラセボによる治療を比較する多施設共同、prospective、二重盲検、ランダム化、並行群間、プラセボ対照比較第 III 相試験</li> <li>登録例数：118 例</li> <li>有効性評価項目：血管筋脂肪腫に対する奏効率；本奏効率は、全標的血管筋脂肪腫の体積の和がベースラインから 50%以上減少した患者の割合とする。</li> <li>安全性評価項目：重篤な有害事象を含むすべての有害事象。</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>TSC 又は孤発性 LAM のいずれかに関連する血管筋脂肪腫の患者を対象に RAD001 の有効性及び安全性を確認する。有効性評価項目を血管筋脂肪腫に対する奏効率と設定し、RAD001 とプラセボの抗腫瘍活性を比較して評価するとともに、重篤な有害事象を含むすべての有害事象を評価する。当該試験は主要解析の実施後に盲検が解除され、盲検下で治験薬を服用していた患者は継続投与部分に移行し、オープンラベルの RAD001 を服用して最終解析まで経過観察することとした。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>試験終了時に最終報告書を作成・提出する。</p> <p><b>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>
<p>消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（T2302 試験）</p>	
	<p>消化管又は肺を原発部位とする進行性神経内分泌腫瘍（NET）患者を対象に RAD001（エベロリムス）と至適支持療法（BSC）の併用をプラセボと BSC の併用と比較する</p>

ランダム化，二重盲検，多施設共同，第 III 相試験（T2302 試験）を，神経内分泌腫瘍に対する承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。

**【目的】**

- 主要目的：消化管又は肺を原発部位とする進行性 NET 患者を対象に，RAD001 10 mg/日と BSC を併用した場合の無増悪生存期間（PFS）とプラセボと BSC を併用した場合の PFS を比較する。
- 主要な副次的目的：投与群間で全生存期間（OS）を比較する。
- その他の副次的目的：当該患者集団における RAD001 の安全性及び耐容性を検討する，2つの投与群で奏効率（ORR）及び疾患コントロール率（DCR）を評価する等。

**【実施計画】**

- 実施期間：2012年4月～2017年12月（予定）（登録期間：2012年4月～2013年8月，観察期間：2012年4月～2017年12月（予定））
- 試験デザイン：消化管又は肺を原発部位とする進行性 NET 患者を対象に RAD001 と BSC の併用をプラセボと BSC の併用と比較するランダム化，二重盲検，多施設共同試験
- 登録例数：302 例
- 有効性評価項目：修正 RECIST 規準 1.0 に従って中央画像判定機関の画像評価により判定された PFS を主要評価項目とする。副次的評価項目には，全生存期間，奏効率（ORR）及び疾患コントロール率（DCR）を含める。
- 安全性評価項目：重篤な有害事象を含むすべての有害事象。

**【実施計画の根拠】**

消化管又は肺を原発部位とする NET 患者を対象に RAD001 の有効性及び安全性を確認する。主要評価項目を PFS，副次的評価項目を全生存期間等と設定し，エベロリムス（RAD001）と至適支持療法（BSC）の併用をプラセボと BSC の併用と比較して評価するとともに，重篤な有害事象を含むすべての有害事象を評価する。本試験は全生存期間を検出するために特別に計画されているわけではないが，疾患進行及び投与中止後に患者の生存状況を追跡調査する。主要評価項目の PFS が統計学的に有意な場合に，OS の分布を両投与群間で比較する。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

試験終了時に最終報告書を作成・提出する。

**【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

試験終了時に，必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
結節性硬化症における特定使用成績調査	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
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（M2302 試験）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（T2302 試験）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

## 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの），重症感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃），過敏症（アナフィラキシー反応），口内炎，クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全，高血糖／糖尿病，血球減少症，出血，血栓性及び塞栓性事象，急性呼吸窮迫症候群，肝機能障害患者における安全性，CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用，発育遅延（結節性硬化症の適応のみ）</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤の納入時及び適正使用ガイドの改訂時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li> <li>● 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また添付文書が改訂された場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時</p>
医薬品の使用条件の設定	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの），重症感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃），過敏症（アナフィラキシー反応），口内炎，クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全，高血糖／糖尿病，血球減少症，出血，血栓性及び塞栓性事象，急性呼吸窮迫症候群，肝機能障害患者における安全性，CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用，発育遅延，腸閉塞／イレウス，男性不妊症，膵炎，胆石症</p> <p><b>【目的】</b> 適正使用による安全性の確保を目的として，使用にあたっての条件を設定する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p>



以下について使用条件を設定し、「調査協力確認書」又は「適正使用確認書」を用いてその運用の確認を行う。本剤の新規納入にあたっては、処方元の施設からの「調査協力確認書」又は「適正使用確認書」の入手が確認された場合に該当施設又は該当調剤薬局への本剤納入を許可する。

医薬品の使用管理体制の確保（施設要件の設定）

専門的知識・経験のある医師による使用の確保（医師要件の設定）

処方医師による本剤投与に際しての患者又はその家族への説明（治療確認シートの運用）

● 医薬品の使用管理体制の確保（施設要件の設定）

本剤を処方する施設に対し、以下の施設要件を求める。

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合

以下のすべての要件を満たす施設

- 1) 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
- 2) 緊急時に十分な対応ができる施設
- 3) 呼吸器専門医が常勤又は常に連携が取れる施設
- 4) 腎細胞癌の薬物療法に習熟した医師が在籍する施設
- 5) ソラフェニブ又はスニチニブの使用実績のある施設

2. 神経内分泌腫瘍の場合

以下のすべての要件を満たす施設

- 1) がん化学療法に関する十分な知識・経験があり、かつ神経内分泌腫瘍の診断に十分な知識・経験を有する医師が在籍している施設
- 2) 緊急時に十分な対応ができる施設
- 3) 呼吸器専門医が常勤又は常に連携が取れる施設
- 4) 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  
（膵神経内分泌腫瘍の場合）
- 5) 定期的な医薬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（膵神経内分泌腫瘍の場合）

3. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合

以下のすべての要件を満たす施設

- 1) 本剤について十分な知識があり、かつ結節性硬化症の治療経験を有する医師が在籍している施設
- 2) 緊急時に十分な対応ができる施設
- 3) 間質性肺疾患の診断及び治療ができる医師が常勤又は常に連携が取れる施設

	<p>4) 15歳未満の患者に使用する場合には、施設の代表者（又は、それに準じる者）と本調査の契約締結が可能な施設</p> <p>5) 15歳未満の患者に使用する場合には、医薬情報担当者が定期的な訪問が可能であり、かつ情報収集と調査票の作成に協力する施設</p> <p>4. 手術不能又は再発乳癌の場合 以下のすべての要件を満たす施設</p> <p>1) がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ、乳癌の診断に十分な知識・経験を有する医師が在籍している施設</p> <p>2) 緊急時に十分な対応ができる施設</p> <p>3) 呼吸器専門医が常勤又は常に連携が取れる施設</p> <p>● 専門的知識・経験のある医師による使用の確保（医師要件の設定） 本剤を処方する医師に対して、以下の医師要件を求める。</p> <p>1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合 施設要件をすべて満たした医療機関に在籍し、以下の条件をすべて満たす医師とする。</p> <p>1) がん化学療法に関する十分な知識・経験があり、かつ、腎細胞癌の診断に十分な知識・経験を有する医師</p> <p>2) 医薬情報担当者が定期的に訪問することが可能な医師</p> <p>3) 治療確認シートの運用を承諾し、実施する医師</p> <p>2. 神経内分泌腫瘍の場合 施設要件を満たした医療機関に在籍する、以下のすべての要件を満たす医師とする。</p> <p>1) がん化学療法に関する十分な知識・経験があり、かつ神経内分泌腫瘍の診断に十分な知識・経験を有する医師</p> <p>2) 医薬情報担当者が定期的に訪問することが可能な医師</p> <p>3) 特定使用成績調査（全例調査）での情報収集と調査票の作成に協力する医師（腺神経内分泌腫瘍の場合）</p> <p>4) 治療確認シートの運用を承諾し、実施する医師</p> <p>3. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 施設要件をすべて満たした施設に在籍する以下の医師とする。</p> <p>1) 臨床経験及び結節性硬化症の治療経験があり、本剤について十分な知識を有する医師</p> <p>2) 医薬情報担当者が定期的に訪問することが可能な医師</p> <p>3) 15歳未満の患者に使用する場合には、特定使用成績調査での情報収集と調査票の作成に協力する医師</p>
--	---

	<p>4) 治療確認シートの運用を承諾し，実施する医師</p> <p>4. 手術不能又は再発乳癌の場合 施設選定の要件をすべて満たした施設に在籍する以下の医師とする。</p> <p>1) がん患者の薬物療法に関する十分な知識・経験があり，かつ，乳癌の診断に十分な知識・経験を有する医師</p> <p>2) 医薬情報担当者が定期的に訪問することが可能な医師</p> <p>3) 治療確認シートの運用を承諾し，実施する医師</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 処方医師による本剤投与に際しての患者又はその家族への説明（治療確認シートの運用）</li> </ul> <p>処方医師は，添付文書の「警告」の項に従い，本剤投与に際して，患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性について十分に説明し，同意を得て，治療確認シートを配布する。</p> <p>また，薬局においても，処方医師による本剤投与に際しての患者又はその家族への説明が適切に実施されていることを，治療確認シートを用いて確認する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p>安全性定期報告時に不適切な患者への使用状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂，実施方法の改訂等を検討する。</p>
--	---

## 5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
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	1400 例	・開始後 4 年 (最終報告書作成時) ・安全性定期報告時	実施中 <sup>注1)</sup>	開始後 4 年 (最終報告書作成時)
腓神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査	130 例	・開始後 3.5 年 (最終報告書作成時) ・安全性定期報告時	実施中 <sup>注1)</sup>	開始後 3.5 年 (最終報告書作成時)
結節性硬化症における特定使用成績調査	30 例/30 例	・開始後 3 年 若しくは 0.5 年調査票 30 例のデータが集積された時点 (中間報告時) ・安全性定期報告時	実施中 <sup>注1)</sup>	作成済 (2015 年 6 月提出；中間報告時)
腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験 (C2324 試験)	410 例	最終報告書作成時	終了 <sup>注1)</sup>	作成済 (2014 年 12 月提出)
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	118 例	最終報告書作成時	実施中 <sup>注1)</sup>	最終報告書作成時

者を対象とした製造販売後臨床試験（M2302試験）				
消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（T2302試験）	302例	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時
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	該当せず	・2015年（最終報告書作成時） ・安全性定期報告時	終了 <sup>注1)</sup>	作成済 （2015年6月提出）

注1) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
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	1400例	・開始後4年（最終報告書作成時） ・安全性定期報告時	実施中 <sup>注1)</sup>	開始後4年（最終報告書作成時）
膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査	130例	・開始後3.5年（最終報告書作成時） ・安全性定期報告時	実施中 <sup>注1)</sup>	開始後3.5年（最終報告書作成時）
結節性硬化症における特定使用成績調査	30例/30例	・開始後3年若しくは0.5年調査票30例のデータが集積された時点（中間報告時）	実施中 <sup>注1)</sup>	作成済 （2015年6月提出；中間報告時）

		・安全性定期 報告時		
腓神経内分泌腫瘍患者 を対象とした製造販売 後臨床試験（C2324 試 験）	410 例	最終報告書作 成時	終了 <sup>注1)</sup>	作成済 （2014 年 12 月提出）
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（M2302 試験）	118 例	最終報告書作 成時	実施中 <sup>注1)</sup>	最終報告書 作成時
消化管又は肺神経内分 泌腫瘍患者を対象とし た製造販売後臨床試験 （T2302 試験）	302 例	最終報告書作 成時	実施中	最終報告書 作成時

注1) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・添付文書改訂時</li> </ul>	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，神経内分泌腫瘍，手術不能又は再発乳癌，結節性硬化症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：実施中 注2)
医薬品の使用条件の設定	安全性定期報告書提出時	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，神経内分泌腫瘍のうち膵神経内分泌腫瘍，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：実施中 注2)

注2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，神経内分泌腫瘍のうち膵神経内分泌腫瘍，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については，医薬品リスク管理計画策定以前より開始