

**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 2 mg/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		令和2年7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	
<u>間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）</u>	5	<u>血球減少症</u>	9	<u>発育遅延</u>	14
		<u>出血</u>	9	<u>腸閉塞／イレウス</u>	15
<u>重症感染症／既存の感染症（再活性化、増悪又は再燃）</u>	5	<u>血栓性及び塞栓性事象</u>	10	<u>男性不妊症</u>	15
		<u>急性呼吸窮迫症候群</u>	11	<u>膝炎</u>	16
<u>過敏症（アナフィラキシー反応）</u>	6	<u>創傷治癒不良</u>	11	<u>胆石症</u>	16
<u>口内炎</u>	7	<u>肝機能障害患者における安全性</u>	12	【重要な不足情報】	頁
<u>クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全</u>	7	<u>CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用</u>	13	<u>なし</u>	17
<u>高血糖／糖尿病</u>	8				

## 1.2. 有効性に関する検討事項

<u>使用実態下での結節性硬化症に対する有効性</u>	18		
-----------------------------	----	--	--

↓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
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>	19
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<u>なし</u>	20

↓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
<u>通常のリスク最小化活動</u>	21
追加のリスク最小化活動	
<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</u>	21

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

令和2年7月29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 綱場 一成 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：2012年11月21日～2022年11月20日</p> <p>③④</p> <p>結節性硬化症：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>結節性硬化症の場合</p> <p>成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合</p> <p>通常，エベロリムスとして1日1回 10 mg を経口投与する。なお，患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。</p> <p>上記以外の場合</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>成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合</p>		

	<p>通常，エベロリムスとして 10 mg 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> <p>上記以外の場合</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，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</li> </ol> <p>③④</p> <p>結節性硬化症</p>
承認条件	<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>
備考	<p>2011 年 12 月 22 日に「隣神経内分泌腫瘍」の効能・効果でアフィニトール錠 5 mg 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 2.5 mg」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 2.5 mg，同 5 mg 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 2 mg，同 3 mg 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 2.5 mg，同 5 mg の承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2016 年 8 月 26 日に「隣神経内分泌腫瘍」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 2.5 mg，同 5 mg の承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2019 年 3 月 14 日に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」及び「手術不能又は再発乳癌」の再審査結果を受領</p> <p>2019 年 8 月 22 日に「結節性硬化症」の効能・効果でアフィニトール錠 2.5 mg，同 5 mg，アフィニトール分散錠 2 mg，同 3 mg 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：令和元年9月4日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」より、結節性硬化症における特定使用成績調査に関する記載を削除、安全性監視活動の選択理由を変更。
2. 「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」を「該当なし」に変更。
3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」より結節性硬化症における特定使用成績調査に関する記載を削除。
4. 「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」の情報を更新。

変更理由：

1. 2. 3. 4. 結節性硬化症における特定使用成績調査終了のため。

# 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 11.6%（238/2,057 例）であり，そのうち重篤例は 2.6%（54/2,057 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】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）の発現状況は，臨床試験や市販後で一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 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。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ） 【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。	
重症感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃）	
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感染症の発現頻度は 28.9%（594/2,057 例）であり，そのうち重篤例は 6.6%（135/2,057 例）であった。 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，バクテリア感染，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，致死的な転帰に至ったものもある。	

	<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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>本剤による感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃）の発現状況は，臨床試験や市販後で一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u></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。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド等）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</li> </ul> <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>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%（2/2,057 例），血管浮腫 0.1%（3/2,057 例）が報告されており，そのうち重篤例は過敏症 0.1%（2/2,057 例），血管浮腫 0.1%未満（1/2,057 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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>本剤による過敏症（アナフィラキシー反応）の発現状況は，臨床試験や市販後で一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u></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。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</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>
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 62.1%（1,277/2,057 例）であり，そのうち重篤例は 0.7%（14/2,057 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 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による口内炎の発現状況は，臨床試験や市販後で一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</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> </ul> <p>追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</p> <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>
クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全	
	<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腎不全の発現頻度は，0.9%（19/2,057 例）であり，そのうち重篤例は 0.5%（11/2,057 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 2.7%（56/2,057 例），2.1%（43/1,635 例）であり，そのうち重篤例は，血中クレアチニン増加 0.1%（3/2,057 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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>本剤によるクレアチニン増加／蛋白尿／腎不全の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u></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。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</li> </ul> <p>【選択理由】</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>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8.6%（176/2,057例）、2.7%（56/2,057例）であり、そのうち重篤例はそれぞれ0.4%（8/2,057例）、0.3%（6/2,057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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>本剤による高血糖／糖尿病の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u></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>

	<p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</p> <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>血球減少症</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 14.1% (290/2,057 例)，2.1% (43/2,057 例)，4.9% (100/2,057 例)，3.8% (79/2,057 例)，6.7% (138/2,057 例)，8.6% (177/2,057 例) であり，そのうち重篤例は貧血 1.3% (27/2,057 例)，ヘモグロビン減少 0.1%未満 (1/2,057 例)，白血球減少 0.1%未満 (1/2,057 例)，好中球減少 0.1%未満 (1/2,057 例)，血小板減少 0.2% (5/2,057 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> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による血球減少症の発現状況は，臨床試験や市販後で一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</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> <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</p> <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>出血</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出血の各事象の発現頻度は 1%未満（腔出血 0.6% (13/2,057 例)，網膜出血 0.1%未満 (1/2,057 例)，メレナ 0.1% (3/2,057 例)，血尿 0.5% (10/2,057 例)，胃腸出血 0.3% (6/2,057 例)，上部消化管出血 0.1%</p>

	<p>(3/2,057 例) 等) であった。また、重篤例としては血尿 0.1% (2/2,057 例) , 胃腸出血 0.2% (4/2,057 例) , 上部消化管出血 0.1% (3/2,057 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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>本剤による出血の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u></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。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</li> </ul> <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>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 0.3% (7/2,057 例) , 0.2% (4/2,057 例) であり、そのうち重篤例はそれぞれ 0.3% (6/2,057 例) , 0.1% (2/2,057 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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>本剤による血栓性及び塞栓性事象の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u></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。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</li> </ul> <p>【選択理由】</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>
急性呼吸窮迫症候群	
	<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0.1%（3/2,057例）であり、そのうち重篤例は0.1%（2/2,057例）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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による急性呼吸窮迫症候群の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</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。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</li> </ul> <p>【選択理由】</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>
創傷治癒不良	
	<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創傷治癒不良の発現頻度は、治癒不良0.2%（5/2,057例）、術後創感染0.1%（2/2,057例）であった。</p> <p>mTOR阻害剤は、創し開、骨盤液貯留、特にリンパ嚢腫形成、外科的治療を必要とする創傷感染といった移植後の創傷合併症のリスク増加につながる治癒不良を起こす可能性が</p>

	<p>ある。悪性腫瘍及び結節性硬化症を対象とした本剤の臨床試験や市販後でも、本剤との関連が疑われる創傷治癒不良が報告されている。</p> <p>なお、同一成分であり移植領域で使用されているサーティカン錠の臨床試験で、創傷治癒不良の発現頻度は対照群 3.9% (52/1323 例) , エベロリムス群 9.1% (221/2428 例) と、対照群に比べエベロリムス群でより高頻度に創傷治癒不良の副作用を認めたこと、その中には重篤例もあったことから、サーティカン錠の医薬品リスク管理計画書で創傷治癒不良を重要な特定されたリスクに設定した。</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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による創傷治癒不良の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</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。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び市販後での創傷治癒不良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>肝機能障害患者における安全性</p>	
	<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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p>

	<p>本剤による肝機能障害患者での有害事象の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</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「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。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</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>CYP3A4/Pgp に関する薬物相互作用</p>	
	<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>強力な CYP3A4/Pgp 阻害剤</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>中程度の CYP3A4/Pgp 阻害剤</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>強力な CYP3A4/Pgp 誘導剤</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、エベロリムスの経ロクリアランスがほぼ 3 倍に増加し、C<sub>max</sub> が 58%、AUC が 63%減少した。</li> </ul>
	<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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>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は，臨床試験や市販後で一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</u></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。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</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>
重要な潜在的リスク	
発育遅延	
	<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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>発育遅延の発現頻度は極めて低いと考えられることから，通常の安全性監視活動により発現状況等について国内外での知見の収集に努め，定期的な評価を行う。また，これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u></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> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症の適応のみ）</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>
腸閉塞／イレウス	
	<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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>腸閉塞／イレウスの発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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> <p>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。</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、雄性ラットを用いた授胎能試験では、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、これに伴い雄の授胎能が低下した。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>
	<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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>男性不妊症の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u></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> <p>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。</p> <p>【選択理由】</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>膵炎</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>膵炎の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u></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> <p>通常の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可否を検討する。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>胆石症の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</u></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> <p>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要否を検討する。</p>
<p>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

使用実態下での結節性硬化症に対する有効性	
	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。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

### 通常 of 医薬品安全性監視活動

通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

## 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（結節性硬化症の適応のみ）	
<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，創傷治癒不良，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</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>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></p> <p>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>	

## 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
結節性硬化症における 特定使用成績調査	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) ・最終報告書 作成時	終了 <sup>注1)</sup>	作成済 (2015 年 6 月提出；中 間報告時 2019 年 12 月提出；最 終報告書作 成時)
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	終了 <sup>注1)</sup>	作成済 (2017 年 12 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
結節性硬化症における 特定使用成績調査	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	終了 <sup>注1)</sup>	作成済 (2015 年 6 月提出；中 間報告時



		(中間報告時) ・最終報告書 作成時		2019年12 月提出；最 終報告書作 成時)
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	終了 <sup>注1)</sup>	作成済 (2017年12 月提出)

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（結節性硬化症の適応のみ）	<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>	実施中 <sup>注1)</sup>
医薬品の使用条件の設定	安全性定期報告書提出時	終了 <sup>注1)</sup>

注1) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始