

審議結果報告書

平成 22 年 5 月 31 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 トーリセル点滴静注液 25mg

〔一 般 名〕 テムシロリムス

〔申 請 者〕 ワイス株式会社

〔申請年月日〕 平成 21 年 12 月 10 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 5 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

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。

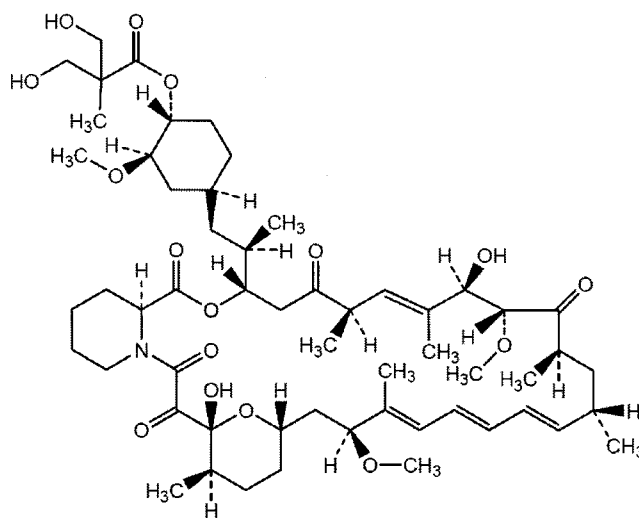
審査報告書

平成 22 年 5 月 20 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] トーリセル点滴静注液 25mg
- [一 般 名] テムシロリムス
- [申 請 者] ワイス株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 12 月 10 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中にテムシロリムス 25mg を含有する用時調製注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式：C₅₆H₈₇NO₁₆

分子量：1030.29

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 22 年 5 月 20 日作成

[販 売 名] トーリセル点滴静注液 25mg
[一 般 名] テムシロリムス
[申 請 者] ワイス株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 10 日

審査結果

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

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

[効能・効果]

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]

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

[承認条件]

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。

審査報告 (1)

平成 22 年 4 月 9 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	トーリセル点滴静注液 25mg/mL
〔一 般 名〕	テムシロリムス
〔申 請 者 名〕	ワイス株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 12 月 10 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にテムシロリムス 25mg を含有する用時調製注射剤
〔申請時効能・効果〕	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。

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独立行政法人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。

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

テムシロリムス(以下、「本薬」)は、放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* が産生するマクロライド系化合物として見出されたラパマイシン(別名:シロリムス)の誘導体である。本薬とその主要代謝物であるシロリムスは、細胞内の FK506 結合タンパク質-12(以下、「FKBP-12」)と結合し、複合体を形成する。この複合体は、セリン・スレオニンキナーゼである哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(Mammalian target of rapamycin、以下、「mTOR」)を介する細胞増殖シグナルを阻害し、細胞周期の G1 期から S 期への進行を抑制することにより、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、mTOR を介する血管新生を阻害することによっても、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外においては、米国 Wyeth 社(現 Pfizer 社)により、19 年 月 から固形癌患者を対象とした本薬の第 I 相試験(3066K1-101-EU 試験、以下、「101-EU 試験」)が開始された。その後、腎細胞癌患者を対象とした臨床開発では、20 年 月 から第 II 相用量検討試験(3066K1-200-US 試験、以下、「200-US 試験」)、及び 20 年 月 から本薬とインターフェロン アルファ(遺伝子組換え)(以下、「IFN」)との併用第 I 相試験(3066K1-124-US 試験、以下、「124-US 試験」)が実施された。これらの試験成績に基づき、20 年 月 から腎細胞癌患者を対象として、本薬単独又は IFN との併用投与と IFN 単独投与からなる 3 群並行群間第 III 相比較試験(3066K1-304-WW 試験、以下、「304-WW 試験」)が実施された。

304-WW 試験成績に基づき、2006 年 10 月に米国及び EU において本薬の承認申請がなされ、米国では 2007 年 5 月に「TORISEL is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma.」、また EU では 2007 年 11 月に「TORISEL is indicated for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have at least three of six prognostic risk factors (see section 5.1*).'」を効能・効果としてそれぞれ承認された。なお、2010 年 3 月時点で、本薬は進行性腎細胞癌に関する効能・効果にて 52 の国又は地域で承認されている。

*: less than one year from time of initial renal cell carcinoma diagnosis to randomization, Karnofsky performance status of 60 or 70, haemoglobin less than the lower limit of normal, corrected calcium of greater than 10mg/dl, lactate dehydrogenase > 1.5 times the upper limit of normal, more than one metastatic organ site.

本邦では、海外の併用第 II 相試験実施中の 20 年 月 から、固形癌患者を対象とした第

I 相試験 (3066K1-131-JA 試験、以下、「131-JA 試験」) が開始された。しかし、131-JA 試験終了時点では海外 304-WW 試験が実施中であったものの、米国 Wyeth 社は開発効率等を理由として本邦における本薬の自社開発を断念することを決定したため、20 年 月に申請者から本薬の開発中止届が提出された。

その後、20 年 月に行われた 304-WW 試験の中間解析において、本薬単独投与の有用性が示唆され、米国 Wyeth 社は日本を含む世界各国において本薬の開発を進めることを決定した。当該決定を踏まえて本邦における開発が再開され、米国承認後の 20 年 月より、本邦を含む東アジア地域において進行性腎細胞癌患者を対象とした本薬単独投与による国際共同第 II 相試験 (3066K1-2217-AP 試験、以下、「2217-AP 試験」) が開始された。

申請者は 20 年 月に 304-WW 試験結果を主要な試験成績として本薬の承認申請を行ったが、①承認申請中に実施中であった 2217-AP 試験で日本人の間質性肺疾患 (以下、「ILD」) の発現率は 304-WW 試験に比べて高い傾向が示唆されたこと、②2217-AP 試験では中国において ILD による死亡例が認められたこと等を理由として、実施中の 2217-AP 試験結果を精査する必要があると判断し、20 年 月に取下げ願いが提出された。

今般、2217-AP 試験及び 304-WW 試験の成績を基に、再度、本薬の承認申請がなされた。

本薬は『トーリセル点滴静注液 25mg/mL』を販売名として承認申請がなされたが、申請者は医療事故防止の観点から『トーリセル点滴静注液 25mg』に変更するとしている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

i) 一般特性

原薬の一般特性として、性状、吸湿性、融点、溶解度、pH 及び pKa、分配係数、結晶多形、並びに異性体が検討されている。

本薬は、白色～灰白色の非吸湿性の粉末であり、融点は 度である。水にほとんど溶けず、 にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けやすい。pKa については、本薬が pH の範囲で しないことから、特定されていない。また、分配係数は、本薬の水及び 1-オクタノールへの溶解度 (各々 $\mu\text{g/mL}$ (定量限界) 以下及び mg/mL) から、13,000 以上と推定されている。結晶多形は認められておらず、3 種類の異性体が認められている。

ii) 構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル (MS)、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、及び核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$) により支持されている。

iii) 結晶多形

本薬には結晶多形は認められないが、1 種類の結晶形と 1 種類の () の) が確認されている。

本薬を複数の溶媒 (、 、 、 、 及び 等) を用いて結晶化したところ、実生産品と同じ結晶形が得られた。

iv) 異性体

本薬の異性体として、3 種類 (互変異性) が認められている。

異性体 A は 状態でのみ観察されており、異性体 A の が 結合することにより、 又は の (異性体 B、異性体 C) が形成さ

れる。これら3種類の異性体のうち、[]及び[]状態において、[]%以上が異性体Bとして存在することが確認されている。

2) 製造方法

i) 製造工程

本薬は、類縁物質 A* 及び []
[] ([]) を出発物質として [] (米国) で合成され、
[] (オーストラリア) にて精製される。

- Step 1 : 類縁物質 A* 及び [] を、[] に混合し、冷却する。
冷却後、混合液に [] を加え攪拌し、[]
[] の [] を得る。
- Step 2 : Step 1 で得た [] を冷却しながら [] を加え、攪拌する。反応終了後、[] を
洗浄・乾燥し、減圧濃縮する。得られる [] ([]) の
濃縮液は Step [] で使用するまで、[] で保存する。
- Step 3 : [] を [] に溶解し、冷却する。この溶液に []
[] 及び [] を加え攪拌し、
[] を調製する。また、別の容器に []
[] を調製する。
- Step 4 : Step [] で得た [] の濃縮液に [] を加え冷却し、Step [] で得た
[] の混液に加える。混合液に Step [] で得た []
[] を加える。反応終了後、[] で反応を止め、[] を洗浄、
減圧濃縮し、[] の濃縮液を得る。
- Step 5 : Step [] で得た [] の濃縮液に [] を加え、冷却しながら [] を加え攪
拌する。反応終了後、生成物をろ取り、[] で洗浄する。生成物を []
で洗浄後、減圧乾燥し、[] の粗結晶を得る。
- Step 6 : [] の粗結晶に [] を加えて加熱還流を繰り返す。懸濁液をろ過し、
[] を減圧乾燥する。
- Step 7 : []、溶媒 A* 及び [] を混合
した後、[] を加え加温し、攪拌する。生成物をろ取り、[] で洗浄後、
減圧乾燥し、[] の粗結晶を得る。
- Step 8 : [] の粗結晶を [] に溶かし、[] になるように減圧乾燥す
る。[] を [] に溶かし、
溶媒 A* 及
び [] の混液を加えた後、[] を加え攪拌する。得られた懸濁
液をろ過し、残渣を洗浄後、減圧乾燥する。乾燥物を [] に溶かし、フィル
ターろ過する。ろ液を [] になるよう減圧濃縮した後、[] に
溶かし、攪拌する。[] を加え、懸濁させた後にろ過し、残渣を洗浄する。
残渣を攪拌しながら減圧乾燥し、[] の [] を
得る。[] の [] は、[] でポリエチ
レン製袋に入れ、[] 製容器に詰める。
- Step 9 : Step [] で得た [] の [] を [] に溶かし、混
合液をフィルターろ過する。ろ液を [] になるように減圧乾燥する。[]
[] を [] に溶かし、攪拌する。[] を確認した後、[] を加え
懸濁させた後にろ過し、残渣を [] で洗浄する。結晶
を減圧乾燥し、[] のテムシロリムスを得る。[]
[] のテムシロリムスを、[] で、[] のポリエチレン製袋に入

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

れ、██████████製容器に密閉し、2～8℃で保存する。

ii) 重要工程及び重要中間体の管理

重要工程は、類縁物質 A* の安定性から、██████████の管理が必要な Step █、化学的基本骨格が形成される Step █、██████████の割合を決定する Step █、並びに██████████工程である Step █及び Step █が設定されている。

また、工程内規格に適合する██████████及び██████████の██████████より、規格に適合するテムシロリムスが製造可能であることが確認されたことから、重要中間体には、██████████及び██████████の██████████が設定されている。

iii) 製造工程の開発の経緯

開発中に3種類の製造プロセスが検討された。開発当初に設計されたプロセス1では、出発物質として類縁物質 A* 及び██████████が使用されていた。その後、プロセス2で、出発物質である類縁物質 A* の██████████の██████████を██████████する工程 (Step █) が追加され、プロセス3で、もう一方の出発物質である██████████が██████████に変更された。当該工程追加及び出発物質変更により、精製工程の単純化が可能になり、収率が改善されている。

iv) 原材料の管理

出発物質である類縁物質 A* は、性状 (外観)、確認試験 (液体クロマトグラフィー)、乾燥減量、含量、純度試験 (液体クロマトグラフィー) が設定されている。また、██████████は、性状 (外観)、確認試験 (IR)、含量、純度試験 (液体クロマトグラフィー)、水分が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、液体クロマトグラフィー)、旋光度、純度試験 (重金属、類縁物質、酸化/加水分解物、類縁物質 A*、残留溶媒)、水分、強熱残分、██████████、██████████及び定量法 (液体クロマトグラフィー) が設定されている。

なお、残留溶媒については、██████████、██████████、██████████、溶媒 A* の規格が設定され、管理されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験成績は、██████████ (オーストラリア) にて実生産スケールで製造された3ロット (M1830501、M1830502、M1830503) が提出され、光安定性試験成績は、Wyeth ██████████ (米国) にて実生産スケールで製造された1ロット (RB5627) が提出された。実施された安定性試験における保存条件及び保存期間は以下のとおりである。

安定性試験における試験条件

試験	保存条件				保存期間
	温度	湿度	光	保存形態	
長期保存試験	5±3℃	—	—	ポリエチレン袋	36 カ月
加速試験	25±2℃	60±5% RH	—	██████████容器	36 カ月
苛酷試験	40±2℃	75±5% RH	—	—	6 カ月
光安定性試験*	—	—	白色蛍光ランプ	開放系	140 万 lux・h
			近紫外蛍光ランプ	(シャーレ上)	200W・h/m ²

*：光安定性試験のみ RB5627

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

第六工程（表示及び包装工程）はファイザー株式会社 名古屋工場にて実施される。

第一工程：調製工程

において、
を薬液タンクで攪拌し、に溶解したを加える。

第二工程：バイオバーデンろ過工程

第一工程で調製したバルク溶液を、フィルター（孔径
μm）を用いてろ過する。

第三工程：無菌ろ過工程（
）

第二工程でろ過したバルク溶液を、フィルター（孔径
μm）を用いて無菌ろ過する。

第四工程：無菌充てん工程（
）

洗浄・滅菌済みの無色ガラスバイアルに第三工程で無菌ろ過したバルク溶液を
充てんする。密封前にをバイアルに充てんする。

第五工程：打栓及び巻き締め工程（
）

バイアルを滅菌済みゴム栓で打栓し、巻き締めする。

第六工程：表示及び包装工程

バイアルにラベルを貼付し、本剤 1 バイアルと添付希釈液 1 バイアルを組み合
わせて包装し、冷所（2～8℃）で保管する。

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー、UV、トコフェロール）、純度試験（分解生成物、酸化/加水分解物）、製剤均一性（質量偏差試験）、エンドトキシン、無菌、不溶性異物、不溶性微粒子及び定量法が設定されている。

4) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された 3 ロット（P00001、P00002、P00003）について、冷蔵条件における長期保存試験、加速試験、及び光安定性試験が実施された。安定性試験における主な保存条件及び保存期間を下表に示す。

安定性試験における保存条件					
試験	保存条件			保存形態	保存期間
	温度	湿度	光		
長期保存試験	5±3℃	—	—	ガラスバイアル	36 カ月
加速試験	25±2℃	60±5% RH	—		6 カ月
光安定性試験	—	—	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ		140 万 lux・h 200W・h/m ²

長期保存試験の結果、試験開始時と比較して、分解生成物（類縁物質 B*（
の体）、類縁物質 C*（体）、個々の分解生成物、
総分解生成物量（OD を除く）の増加（各々最大 %、%、%、%）が確認
された。その他の試験項目について、経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、試験開始時と比較して、分解生成物（類縁物質 D*、類
縁物質 B*、類縁物質 C*、個々の分解生成物、及び総分解生成物量
（OD を除く）の増加（各々最大 %、%、%、%、%）が確認された。
その他の試験項目について、経時的な変化は認められなかった。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

光安定性試験の結果、試験開始時と比較して、含量の減少（ $\blacksquare$ ％）が認められた。また、分解生成物（ $\blacksquare$ 類縁物質 E*、 $\blacksquare$ 類縁物質 F*、 $\blacksquare$ 類縁物質 D*、 $\blacksquare$ 類縁物質 G*、 $\blacksquare$ 類縁物質 B*、 $\blacksquare$ 類縁物質 C*、個々の分解生成物、総分解生成物量（OD を除く）、及び OD）の増加（各々 $\blacksquare$ ％、 $\blacksquare$ ％、 $\blacksquare$ ％、 $\blacksquare$ ％、 $\blacksquare$ ％、 $\blacksquare$ ％）が認められた。

以上の結果から、本剤の有効期間は、本剤をガラス製バイアルにて 2～8℃で遮光保存するとき、36 カ月と設定された。

(3) 標準物質

1) テムシロリムス標準物質

テムシロリムス標準物質の規格及び試験方法として、純度、性状、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー、 $^1\text{H-NMR}$ ）、純度試験（類縁物質、酸化/加水分解物、 $\blacksquare$ 類縁物質 A*、 $\blacksquare$ 、残留溶媒（ $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、溶媒 A*)), 水分、及び強熱残分が設定されている。

2) $\blacksquare$ 類縁物質 A* 標準物質

$\blacksquare$ 類縁物質 A* 標準物質の規格及び試験方法として、純度、性状、確認試験（ $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ）、純度試験（類縁物質、残留溶媒（ $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$)), 水分、及び強熱残分が設定されている。

3) $\blacksquare$ 類縁物質 H* 標準物質

$\blacksquare$ 類縁物質 H* は、原薬及び製剤の純度試験で酸化/加水分解物として、規格値が設定されている。 $\blacksquare$ 類縁物質 H* 標準物質の規格及び試験方法として、純度、性状、確認試験（ $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ）、純度試験（類縁物質）が設定されている。

4) $\blacksquare$ 類縁物質 I* 標準物質

$\blacksquare$ 類縁物質 I* ($\blacksquare$) は、原薬の純度試験で類縁物質として規格値が設定されている。 $\blacksquare$ 類縁物質 I* 標準物質の規格及び試験方法としては、性状及び確認試験（ $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ）、が設定されている。

5) $\blacksquare$ 溶媒 A* 標準物質

$\blacksquare$ 溶媒 A* は、原薬の精製工程において洗浄溶媒として使用されており、原薬の純度試験で残留溶媒として規格値が設定されている。 $\blacksquare$ 溶媒 A* 標準物質の規格及び試験方法として、純度、性状、確認試験（ $^1\text{H-NMR}$ ）、及び純度試験（類縁物質）が設定されている。

(4) 添付希釈液

1) 製剤処方

添付希釈液は、無菌の非水溶液であり、有効成分含有バイアルと組み合わせて使用することとされている（添付希釈液の製剤処方については、「＜提出された資料の概略＞（2）製剤 1) 製剤処方」の項参照）。

2) 製造工程

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

添付希釈液は、調製工程、無菌ろ過工程、無菌充てん工程、打栓及び巻き締め工程、並びに包装・表示・保管工程の全5工程から構成されている。重要工程は、[]を保証するために第[]工程（[]工程）、第[]工程（[]工程）、並びに第[]工程（[]工程）が設定されている。

第一工程（調製工程）から第四工程（打栓及び巻き締め工程）までは []（米国）にて、第五工程（表示及び包装工程）はファイザー株式会社 名古屋工場にて実施される。

第一工程：調製工程

[]において、ポリソルベート 80、無水エタノール、マクロゴール 400 を薬液タンクで攪拌する。

第二工程：無菌ろ過工程（[]）

第一工程で調製した薬液を、[]の []フィルター（孔径 [] μm ）を用いてろ過する。

第三工程：無菌充てん工程（[]）

洗浄・滅菌済みの無色ガラスバイアルに第二工程で無菌ろ過した薬液を充てんする。密封前に []をバイアルに充てんする。

第四工程：打栓及び巻き締め工程（[]）

バイアルを滅菌済みゴム栓で打栓し、巻き締めする。

第五工程：表示及び包装工程

バイアルにラベルを貼付し、本剤 1 バイアルと添付希釈液 1 バイアルを組み合わせて包装し、冷所（2～8℃）で保管する。

3) 添付希釈液の管理

添付希釈液の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR）、エンドトキシン、無菌、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子が設定されている。

4) 添付希釈液の安定性

添付希釈液について、実生産スケールで製造された3ロットについて、冷蔵条件における長期保存試験、加速試験、及び光安定性試験が実施された。安定性試験における主な保存条件及び保存期間を下表に示す。

安定性試験における保存条件					
試験	保存条件			保存形態	保存期間
	温度	湿度	光		
長期保存試験	5 $\pm$ 3℃	—	—	ガラスバイアル	36 カ月
加速試験	25 $\pm$ 2℃	60 $\pm$ 5% RH	—		36 カ月
光安定性試験	—	—	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ		140 万 lux $\cdot$ h 200W $\cdot$ h/m ²

長期保存試験、加速試験、及び光安定性試験の結果、各試験項目について、経時的な変化は認められなかった。

以上の結果から、添付希釈液の有効期間は、ガラス製バイアルにて2～8℃で保存する時、36 カ月と設定された。

<審査の概略>

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

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的相互作用試験が評価資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍増殖抑制作用

in vitro:

① ヒト腎細胞癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書 GTR-32380)

本薬の *in vitro* 腫瘍増殖抑制作用が、ヒト腎細胞癌由来細胞株 (6 種) を含む米国国立がん研究所 (National Cancer Institute: NCI) のヒト腫瘍細胞株パネルを用いて検討された。当該細胞株のうち、ヒト腎細胞癌由来細胞株では以下の結果であった (下表)。

ヒト腎細胞癌由来細胞株に対する *in vitro* 腫瘍増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (μmol/L) *
786-O	<0.01
UO-31	<0.01
TK-10	0.08
SN12C	0.9
RXF393	1.6
CAKI-1	4.7

*: 申請者は、NCI によって実施された試験であるため、報告書に記載のない個々の細胞株の n 数、平均値及び標準偏差についての情報は入手不能と説明している。

今回の申請において、効力を裏付ける *in vitro* 試験として、腎細胞癌以外の癌腫として乳癌、前立腺癌等のヒト腫瘍細胞株 68 種に対する本薬の増殖抑制作用を検討した成績が提出されているが、申請適応とは異なる癌腫由来の細胞株での検討のため、これらの試験成績についての記載は省略する。

in vivo: (報告書 RPT-49843)

① ヒト腎細胞癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用

ヒト腎細胞癌由来 A498 細胞株を皮下移植したヌードマウスで、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、腫瘍体積が約 500mm³ に達した時点から、本薬 10、25、50 又は 75mg/kg が週 1 回 4 週間静脈内投与され、腫瘍体積が測定された (下表)。

本薬による *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用

投与群	腫瘍体積 (mm ³)	
	Day0	Day27
溶媒	538±54	1,589±254
本薬 (10mg/kg)	523±51	1,028±133*
本薬 (25mg/kg)	536±43	951±104*
本薬 (50mg/kg)	529±38	1,016±79*
本薬 (75mg/kg)	525±52	929±98*

各群 10 例、平均値±標準誤差、*: 溶媒対照群に対して p<0.05、Student's-t 検定

本薬群では、検討したすべての用量群において、溶媒群に比して有意な腫瘍増殖抑制作用が認められたが、投与量依存性は認められなかった (機構注: 用量依存的な腫瘍増殖抑制作用が認められなかった理由は不明であると申請者は説明している)。また、腫瘍体積の増加により安楽死させた動物以外では、一般状態の顕著な悪化は認められていない。

②他の抗悪性腫瘍剤と併用時の腫瘍増殖抑制作用

A498 細胞株を皮下移植したヌードマウスで、本薬と IFN の併用時の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、腫瘍体積が約 500mm³ に達した時点から、本薬 25mg/kg が週 1 回 4 週間静脈内投与、IFN100 万国単位（以下、「IU」）が週 3 回 4 週間腹腔内投与され、腫瘍体積が測定された（下表）。本薬群、IFN 群、及び本薬と IFN との併用投与群ともに、溶媒群に比して有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。申請者は、すべての投与群において、一般状態の悪化は認められなかったと説明している。

本薬と IFN との併用時の腫瘍増殖抑制作用

投与群	腫瘍体積 (mm ³)	
	Day0	Day28
溶媒	585±31	1,989±202
本薬 (25mg/kg)	589±49	1,382±139* ¹
IFN (100 万 IU)	586±42	_,957±105* ¹
本薬 (25mg/kg) + IFN (100 万 IU)	585±51	_,401±86* ^{1,2,3}

各群 10 例、平均値±標準誤差、*¹：溶媒対照群に対して p<0.05、*²：本薬単独投与群に対して p<0.05、*³：IFN 単独投与群に対して p<0.05（以上の解析はすべて Student's-t 検定）

A498 細胞株において、本薬と IFN の併用投与により、各薬剤単独を超える腫瘍体積の減少が示されたことから、相乗的な腫瘍増殖抑制効果が示唆された、と説明している。

また、A498 細胞株以外のヒト腎細胞癌由来細胞株に対する検討として、公表論文 (Nat Med 2006; 12: 122-7) において、ヒト腎細胞癌由来 SN12C 細胞株及び ACHN 細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用の検討結果が報告されている。SN12C 細胞株又は ACHN 細胞株を移植した SCID マウスに本薬を腹腔内投与することで、溶媒投与群に比して腫瘍の増殖が抑制されることが報告されている。

今回の申請において、効力を裏付ける *in vivo* 試験として、腎細胞癌以外の癌腫として神経膠芽腫、膵臓癌等のヒト腫瘍細胞株 12 種に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討されているが、今回の申請適応とは異なる癌腫での検討のため、これらの試験成績の記載は省略する。

2) 作用機序

①増殖因子依存性の細胞増殖に対する本薬の作用（報告書 GTR-32380）

血小板由来増殖因子（以下、「PDGF」）刺激により増殖するヒト神経膠芽腫由来 T98G 細胞株を用いて、増殖因子による増殖シグナル伝達に対する本薬の影響が³H 標識したチミジンの細胞内取り込みを指標として検討された。T98G 細胞株に PDGF (6ng/mL) 存在下又は非存在下で本薬 (0.001~1,000nmol/L) を曝露した。本薬は、PDGF により亢進する T98G 細胞株の³H 標識チミジン取り込みのみを濃度依存的に抑制し、IC₅₀ 値は 0.01nmol/L であった。また、上皮細胞増殖因子（以下、「EGF」、20ng/mL）についても、ヒト前立腺癌由来 PC3 細胞株を用いて同様の検討がなされ、本薬により PC3 細胞株の³H 標識チミジン取り込みが抑制される傾向は示されたものの、検討された本薬の濃度範囲 (0.001~1,000nmol/L) で用量依存性が認められなかったため、IC₅₀ 値は算出されなかった。

申請者は、PDGF 及び EGF による増殖シグナル経路の下流に mTOR が存在するため、本薬が mTOR の活性を阻害することで、PDGF や EGF の増殖因子によるシグナル伝達を抑制し、細胞増殖を抑制する可能性が示唆された、と説明している。

②アスコマイシンによる本薬の増殖阻害作用への影響（報告書 GTR-32380）

本薬の結合部位を検討する目的で、FKBP-12に結合し、その複合体がmTORではなく、カルシニューリンを標的とすることが知られているアスコマイシン (Clin Exp Dermatol 2002; 27: 555-61) を用いて、ヒト神経膠芽腫由来U87MG細胞株に対する本薬 (0.001～10,000nmol/L) の細胞増殖抑制作用が³H標識したチミジンの細胞内取り込みを指標として検討された。本薬はアスコマイシン非存在下ではU87MG細胞株の³H標識チミジン取り込みを濃度依存的に抑制した (IC₅₀値は約1nmol/L)。一方、アスコマイシン (1nmol/L) 存在下では、本薬1nmol/L処理時においても、³H標識チミジン取り込みの抑制は殆ど認められず、IC₅₀値は約1,000 nmol/Lと算出された。

申請者は、本薬の細胞増殖抑制作用がアスコマイシンにより阻害されたことから、シロリムス同様に、本薬もFKBP-12と複合体を形成してmTORに作用すると推測される、と説明している。

③本薬の細胞周期移行阻害作用 (報告書 GTR-32380)

本薬の細胞周期移行に対する作用が、ヒト前立腺癌由来 PC3MM2 細胞株を用いて、フローサイトメトリー法により検討された (下表)。

細胞周期移行に対する本薬の作用						
投与群	培養 16 時間後			培養 24 時間後		
	G0/G1 期	S 期	G2/M 期	G0/G1 期	S 期	G2/M 期
無処置対照群	48%	22%	29%	54%	18%	28%
本薬 (10μg/mL [9.7μmol/L])	77%	3%	18%	88%	2%	8%

申請者は、本薬群では無処置対照群に比べ、G0/G1 期の細胞の割合が増加し、S 期の細胞の割合が減少したこと、本薬は S 期への細胞周期の移行を阻害することが示唆された、と説明している。

④mTOR シグナル伝達関連因子及び血管新生因子に対する本薬の作用 (報告書 RPT-49843)

in vitro において、mTOR シグナル伝達関連因子に対する本薬の作用が検討された。A498 細胞株を本薬 (50ng/mL [48.5 nmol/L]) で処理し、AKT、p70S6 及び p70S6 の基質であるリポソームタンパク質 S6 のリン酸化の状態の変化、並びに HIF-2α の発現量がウエスタンブロット法により、また VEGF の発現量が ELISA 法により測定された。

本薬は、mTOR の上流に位置する AKT のリン酸化には影響しなかったが、mTOR の下流に位置する p70S6 及び S6 のリン酸化を抑制した。また、本薬は、無処置対照群と比較して、HIF-2α 及び VEGF の発現量を減少させた。

申請者は、以上の結果から、本薬の腫瘍増殖抑制作用の機序について、以下のように説明している。

本薬は、mTOR の活性化を阻害することで、①mTOR による腫瘍細胞の増殖シグナル伝達を阻害し、S 期への細胞周期移行を抑制することで腫瘍細胞の増殖を阻害する直接的作用、②腫瘍細胞の HIF-2α 及び VEGF の発現量を減少させ、腫瘍組織中の血管新生を阻害する間接的作用をそれぞれ介して、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

(2) 副次的薬理試験

免疫抑制作用 (報告書 GTR-32595)

本薬の主代謝物であるシロリムスは、T 細胞の機能を阻害する免疫抑制作用を有することから、本薬も免疫能に影響を及ぼす可能性が考えられた。接触性感作物質であるジニトロフルオロベンゼン (以下、「DNFB」) を腹部及び全足裏に塗布することで雄ラット (5 例) を感作した後、本薬 (5mg/kg/日) が 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与された。感作後 4 日目に、足裏に再度 DNFB を塗布し、遅延型過敏症反応による足裏の腫脹を指標として本薬の T 細

胞に及ぼす影響が検討された。感作期間中の本薬投与により、T細胞の反応は顕著に抑制された。しかし、感作前に本薬の投与が終了するスケジュールでは、T細胞の反応抑制は認められなかった。以上のことから、本薬の免疫抑制作用は一過性であると考えられた。

また、本薬が免疫抑制作用に対して累積性を持つか検討するため、2週間隔で本薬(5mg/kg/日)5日間連日静脈内投与を3サイクル実施した後に、遅延型過敏症反応が検討されたが、投与サイクルを繰り返しても累積的なT細胞の反応の低下は認められなかった。マウスに本薬5mg/kgを静脈内投与した際のAUCは、臨床予定投与量(25mg)を癌患者に単回静脈内投与した際のAUCを上回ると考えられることから、臨床における本薬の間欠投与によって慢性的な免疫抑制が誘発される可能性は低い、と申請者は説明している。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響(報告書 RPT-43607)

雄ラット(各群8例)に本薬0.2、1及び5mg/kg又は溶媒が単回静脈内投与され、投与後6時間までの中枢神経系に及ぼす影響がFunctional Observational Battery(FOB)法で検討されたが、いずれの試験項目について本薬投与による影響は認められなかった。また、投与後24時間後、本薬群のすべてのラットで、投与前に比して1~3%の体重減少が認められたが、当該変化は毒性として意義のあるものではない、と申請者は説明している。

2) 呼吸系に及ぼす影響(報告書 RPT-43608)

雄ラット(各群6例)に本薬0.2、1及び5mg/kg又は溶媒が単回静脈内投与され、呼吸数、1回換気量及び分時換気量への影響が拘束条件下で検討された。本薬1及び5mg/kg群で、投与2時間後に溶媒群と比較して有意な呼吸数の減少が観察された(それぞれ15%及び17%の減少、($p<0.05$))。しかし、本薬1及び5mg/kg群の平均呼吸数は、拘束下ラットの呼吸数を検討した文献報告の値の範囲内であることから、この呼吸数の減少は生理的に意義のある変化ではない、と申請者は説明している。

3) 心血管系に及ぼす影響(報告書 GTR-29466、GTR-32073)

雄ラット(各群5例)に本薬0.1、0.75及び5mg/kg又は溶媒が単回静脈内投与され、投与後5時間までの心拍数及び血圧への影響が検討されたが、本薬による影響は認められなかった。

カニクイザル(雌雄各3例)に本薬0.1、0.5及び1.5mg/kg又は溶媒が3~4日の間隔で静脈内に用量漸増投与され、投与後24時間までの血圧、心拍数、心電図、一般症状、摂餌量、自発運動量及び体温への影響が検討されたが、本薬による影響は認められなかった。

毒性試験で検討された本薬2.5mg/kg静脈内投与時の C_{5min} は雄ラットで $700\pm 82\text{ng/mL}$ 、雌ラットで $1,232\pm 139\text{ng/mL}$ であり、本薬の臨床予定用量(25mg)を癌患者に静脈内反復投与時の C_{max} ($443.0\pm 109.2\text{ng/mL}$)より高い。したがって、安全性薬理試験で検討した最高用量である5mg/kgをラットに投与した際の血漿中本薬濃度も臨床使用時の C_{max} を十分上回ると考えられ、上記の試験成績を以て、臨床使用時の安全性は推測可能である、と申請者は説明している。

なお、心血管系に及ぼす影響については、「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成13年6月21日付 医薬審発第902号)の通知以前に実施されたため、非GLPで実施されている。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験(報告書 GTR-34985)

腫瘍増殖抑制作用

in vitro:

ヒト横紋筋肉腫又はヒト神経膠芽腫由来細胞株で本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時の *in vitro* 腫瘍増殖抑制作用が検討されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、結果の記載は省略する。

***in vivo*:**

ヒト横紋筋肉腫、ヒト神経膠芽腫（2種）、及びヒト結腸癌由来細胞株の計4種をそれぞれ皮下移植したヌードマウスに対する、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用時の腫瘍増殖抑制作用及び毒性の発現が検討されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、これらの試験成績の記載は省略する。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の腎細胞癌に対する有効性は期待できると判断した。

(1) 本薬の有効性について

申請者は、腎細胞癌に対して本薬の有効性が期待される理由について、以下のように説明している。

腎細胞癌で最も一般的な淡明細胞癌患者の50%以上で、癌抑制遺伝子 *VHL* のヘテロ接合性の消失（Loss of Heterozygosity: LOH）又は変異が報告されている（Genes Chromosomes Cancer 2002; 34: 58-68）。*VHL* は、*HIF-1α* 及び *HIF-2α* の抑制因子であるため、*VHL* の機能が低下することにより、*HIF-1α* 及び *HIF-2α* の発現量増加を介して *VEGF* 産生を促し、腫瘍組織中における血管新生が促進され、腫瘍の増殖に有利に働くと考えられる。本薬により *mTOR* の活性を阻害し、*HIF-1α* 及び *HIF-2α* の発現量を抑制することで、*VEGF* 産生が減少し、血管新生が阻害されることが期待される。そのため、本薬は、特に *VHL* 遺伝子に変異の多く認められる腎細胞癌に対して有効性が期待される。

また、*PTEN* は、*mTOR* の上流に位置し、増殖因子による *mTOR* 経路の活性化を抑制する癌抑制因子であり、腎細胞癌患者の約1/3で *PTEN* の発現量が減少しているという報告がある（Clin Cancer Res 2007; 13: 703-8）。*PTEN* 発現量の減少は、*mTOR* 経路を活性化することにより、腫瘍細胞の増殖能を増加させると考えられる。本薬は、腫瘍細胞の *mTOR* 経路のシグナル伝達を抑制するが、特に、*PTEN* の発現量が減少している腫瘍細胞に対しては本薬の増殖抑制作用の感受性が高い可能性があり、腎細胞癌に対する本薬の有効性が期待される。

機構は、上記の考察は基本的に受け入れ可能と考える。しかし、臨床試験（304-WW試験）では *PTEN* の発現量と本薬の治療効果に関連が認められておらず、*VHL* 遺伝子の変異及び *PTEN* の発現量変化と腎細胞癌に対する本薬の有効性との関係については明確でないことから、非臨床及び臨床の両面から、今後も検討していくことが望ましいと考える。

次に機構は、非臨床試験成績で得られた薬物濃度と有効性の結果から、本薬の臨床使用時の有効性について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

臨床試験の併合データの母集団薬物動態解析結果から、本薬25mg単回投与後の本薬及び主代謝物であるシロリムスの血中濃度推移が算出された。シロリムスの血中濃度の中央値は定常状態（投与7日後）でも20nmol/L前後であり、本薬の786-O及びUO-31細胞株に対する IC_{50} 値（10nmol/L以下）を上回っていた（「(i) <提出された資料の概略> (1) 1) 腫瘍増殖抑制作用」の項参照）。以上の結果から、投与期間中に本薬の主代謝物であり、本薬とほぼ同様の薬理作用を示すシロリムスと本薬を併せた血中濃度が、腎細胞癌由来細胞株の

IC₅₀ 値を超えて維持することが示唆され、*in vitro* 試験で示された結果 (IC₅₀ 値) から、本薬の臨床使用時の有効性を期待することは可能と考えられた。

機構は、本薬の主代謝物であるシロリムスの薬物濃度も考慮し、申請者の回答を了承した。

(2) 本薬の作用機序について

申請者は、本薬による腫瘍増殖抑制作用の機序について、腫瘍細胞の増殖シグナルを阻害することによる直接的な作用に加え、①*in vitro* において、ヒト乳癌由来 BT474 細胞株及び MDA-MB-231 細胞株の HIF-1 α タンパク質及び VEGF の mRNA の発現量を本薬が減少させること、②血清刺激によるヒト臍帯静脈内皮細胞 (以下、「HUVEC」) の増殖及び VEGF による HUVEC の管状構造形成を本薬が抑制すること、並びに③*in vivo* において、VEGF による血管形成を本薬が阻害することが報告されており (Cancer Res 2006; 66: 5549-54)、④横紋筋肉腫由来細胞株の移植モデルでは、本薬により腫瘍部位の HIF-1 α 及び VEGF の発現量が抑制され、腫瘍の微小血管密度が低下することも報告されている (Neoplasia 2006; 8: 394-401) こと、⑤腎細胞癌の増殖と血管新生因子の関連が報告されている (Mol Cell Biol 2005; 25: 5675-86, Urology 2005; 66(5 suppl): 1-9 等) ことから、腫瘍細胞の血管新生因子 (HIF ファミリー及び VEGF) の発現を減少させ、腫瘍組織中の血管新生を阻害することで腫瘍の増殖を抑制する間接的な作用もあると考察している。

機構は、直接的及び間接的な本薬の細胞増殖阻害作用 (本薬による細胞周期移行の阻害、血管新生阻害等) については検討の蓄積もあり、申請者の作用機序についての考察は受け入れ可能と考える。

(3) 本薬の耐性獲得機序について

機構は、本薬に対する耐性獲得に関わる機序について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬に耐性を示す細胞株の作製が成功していないこと、及び本薬とシロリムスの作用機序に違いはないと考えられることから、本薬の耐性獲得機序については、シロリムス耐性細胞についての文献報告から考察した。

ヒト横紋筋肉腫由来 Rh30 細胞株をシロリムス含有培地で培養することにより、シロリムスに対する IC₅₀ 値が、親株に対して 10,000 倍以上になる細胞株が得られている (J Biol Chem 2002; 277: 13907-17)。当該細胞株では、細胞内の薬剤蓄積、及び mTOR の発現量に変化はなく、4E-BP1 の発現量及び eIF-4E への結合量の減少が認められた。一方、培地からシロリムスを除去することにより、シロリムスに対する感受性が回復するとともに、4E-BP1 の発現量も回復した。以上より、当該細胞株では 4E-BP1 と eIF-4E との結合比の変化がシロリムスに対する抵抗性に関与している可能性が考えられた。

その他、mTOR の上流因子の活性化レベルの変化、mTOR の FRB ドメインの変異による結合能の変化がシロリムス抵抗性に関与する可能性も報告されている (Br J Cancer 2006; 95: 955-60)。

機構は、本薬の耐性獲得に関わる機序については、作用機序の解明及び臨床使用時の有効性の予測という面から重要であるが、現時点では検討段階であると考え。本薬耐性株の作製も含めて、今後は申請者自身も検討し、新たな情報が得られた際には適切に医療現場に情報提供することが望ましいと考える。

(4) ILD について

申請者は、本薬による ILD の発現機序について、非臨床試験では臨床における ILD に該当する所見は認められておらず、その発現機序は不明であると説明している。

機構は、本薬によるILDの発現機序の検討は、リスク因子の同定や慎重な投与が必要な患者の選択に繋がる可能性もあると考える。したがって、今後、本薬によるILDの発現機序について非臨床からの検討・調査も積極的に行っていく必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態(PK)プロファイルは、マウス、ラット及びサルにおいて、また、本薬の薬物代謝酵素及びP-糖タンパク(以下、「P-gp」)に及ぼす影響は、マウス、ラット及びヒトの生体試料を用いてそれぞれ検討された。

(1) 吸収

1) 単回投与

雌性マウスに本薬1又は20mg/kgを単回静脈内投与し、本薬及び主代謝物(シロリムス)の血液中濃度が検討された(下表)。本薬及びシロリムスのAUCは、それぞれ増量によって上昇したが、その程度は用量比を下回った。1mg/kg群及び20mg/kg群での本薬とシロリムスとのAUC比(シロリムス/本薬)は、それぞれ1.69及び2.54であり、本薬の全身クリアランス(CL_T)は1mg/kg群に比べて20mg/kg群で高かった。20mg/kg群で CL_T が上昇した理由の詳細は不明であるが、本薬と血球中FKBP-12との結合が飽和することが一因と考えられる、と申請者は説明している。

雌性マウスに本薬を単回静脈内投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	測定対象	C_0^{*1} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-48h} (ng·h/mL)	CL_T (L/h/kg)	V_{dss} (L/kg)
1	本薬	2,950	NA	NA	9.37	1,440	0.685	4.06
	シロリムス	NA	361	0.05 ^{*2}	9.86	2,390	NA	NA
20	本薬	22,200	NA	NA	16.7	8,320	2.35	9.76
	シロリムス	NA	3,260	0.05 ^{*2}	6.97	21,500	NA	NA

PKパラメータは各測定時点の平均血液中濃度(1mg/kg群:n=5、20mg/kg群:n=3)より算出、NA: Not applicable、^{*1}: 外挿値、^{*2}: 投与後最初の採血ポイント時間

雄性ラットに¹⁴C標識した本薬1.5mg/kgを単回経口投与し、血液中及び血漿中の放射能濃度が検討された(下表)。投与1~4時間後の各測定時点での血液中/血漿中放射能濃度比は1.38~2.21であり、本薬又は代謝物の血球移行が示唆された、と申請者は考察している。

雄性ラットに¹⁴C標識した本薬1.5mg/kgを単回経口投与したときの放射能のPKパラメータ

C_{max} (µg/mL)	t_{max}^{*} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-168h} (ng·h/mL)
86.8±30	1.5	56±8.7	1,008±251

平均値±標準偏差、n=4、*: 平均値

雄性サルに2種類の希釈液(Formulation A: PEGエタノール含有希釈液、Formulation B: 臨床試験用製剤に類似した α -トコフェロール含有希釈液)で調製した本薬0.025mg/kgをクロスオーバー法により単回静脈内投与し、本薬及びシロリムスの血液中濃度が検討された(下表)。本薬及びシロリムスのPKパラメータ($AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL_T 、 V_{dss} 及びMRT)に希釈液による差異は認められなかった、と申請者は説明している。

雄性サルに本薬0.025mg/kgを単回静脈内投与したときのPKパラメータ

処方	測定対象	C_{5min}^{*} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	CL_T (L/h/kg)	V_{dss} (L/kg)
Formulation A (n=6)	本薬	213±18	NA	NA	15.3±2.7	313±25	0.065±0.003	12.6±2.7
	シロリムス	NA	0.347±0.211	3.7±4.9	NA	3.32±4.38	NA	NA
Formulation B (n=5)	本薬	213±17	NA	NA	16.5±2.6	307±26	0.066±0.008	13.4±2.1
	シロリムス	NA	0.392±0.137	1.7±2.1	NA	3.90±4.94	NA	NA

平均値±標準偏差、*: 本薬投与後5分における血液中濃度、NA: Not applicable

2) 反復投与

雄性ラットに本薬0.1、0.5又は2.5mg/kgを、雌性ラットに本薬0.5mg/kgを反復静脈内投与し、血液中及び血漿中の本薬濃度が検討された。投与スケジュールは、1日1回5日間連日投与後、9日間休薬を1サイクルとして、これを3サイクル繰り返すこととされた。最終投与後（投与33日目）の血液中本薬のAUC_{0-24h}は雄でそれぞれ155、650又は1,445ng・h/mL、また雌で460ng・h/mLであり、本薬0.5mg/kg群のAUC_{0-24h}は雄で高値を示した。当該性差の原因として本薬のCL_Tや組織分布が雌雄で異なる可能性が考えられるが、詳細は不明である。また、本薬の血液中/血漿中濃度のAUC_{0-24h}比は、0.5mg/kg群で約3.9、2.5mg/kg群で約1.1であった。当該差異は、①高用量では本薬と血球中FKBP-12との結合が飽和すること、②血漿中ではFKBP-12と結合していない非結合型の本薬は安定性が低いことに起因すると推察されるが、その詳細は不明である、と申請者は説明している。

雌雄サルに本薬0.1、0.5又は2.5mg/kgを反復静脈内投与し、血液中及び血漿中の本薬濃度が検討された。投与スケジュールは、1日1回5日間連日投与後、9日間休薬を1サイクルとして、これを3サイクル繰り返すこととされた。最終投与後（投与33日目）の血液中本薬のAUC_{0-24h}はそれぞれ747、1,863又は3,448ng・h/mLであり、AUCの上昇は用量比を下回った。

(2) 分布

1) 組織分布

アルビノ及び有色雄性ラットに¹⁴C 標識した本薬 2.5mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。

アルビノラットにおいて、放射能は広範囲の組織に分布し、測定したすべての組織において投与後 0.08～1.00 時間で最高濃度（68.7～39,305ng eq/g）となり、投与後 168 時間では投与後 5 分時点の 11～30%まで低下した。各組織からの放射能の消失は、血液からの消失（t_{1/2}：42h）と同程度もしくは緩徐であった（t_{1/2}：胃 78h、甲状腺 65h、大腸 61h 等）。組織/血液中放射能濃度の AUC 比が最も高い組織は胸腺（26.4）であり、胃、副腎、下垂体、肝臓、甲状腺及び大腸でも高値（19.2～15.2）を示した。一方、精巣、脳及び眼においては、他の組織と比べ、組織/血液中放射能濃度の AUC 比が低値（1.99～0.583）を示した。本薬は P-gp の基質となることが示唆されていることから（「＜提出された資料の概略＞（6）*in vitro*での膜透過性」の項参照）、当該組織では P-gp により本薬の移行が制限されている可能性が考えられる、と申請者は説明している。

有色ラットの皮膚及びブドウ膜において、組織/血液中放射能濃度の AUC 比はそれぞれ 3.61 及び 1.60 であった。有色及びアルビノラットにおける皮膚中放射能濃度の AUC_{0-∞}はそれぞれ 38,219 及び 33,356ng eq・h/g と明らかな差異は認められなかったことから、本薬のメラニン含有組織への親和性は低いことが示唆された、と申請者は説明している。

単回静脈内投与及び経口投与による組織分布試験の結果に基づき、シミュレーションにより本薬を連日投与した場合の蓄積性を検討したところ、特に脳、胸腺、眼及び胃において高い蓄積性を示すことが示唆された。しかしながら、これらの組織においては、非臨床安全性試験で所見が認められないか、認められた所見も本薬又は代謝物の組織への蓄積に伴う影響である可能性が低い、若しくは休薬により回復性の認められる変化であったことから、本薬又は代謝物の組織への蓄積性が安全性に影響する可能性は低い、と申請者は考察している。

2) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

本薬は血漿中で不安定であること、また血液中での本薬の安定性は各動物種のうちヒトで最も安定であることから、血漿タンパク結合はヒト血液を用いた赤血球分配系により検討された。¹⁴C標識した本薬（10又は100ng/mL）の赤血球懸濁液中での血漿タンパク結合率は、それぞれ85%及び87%であった。

本薬（20又は100ng/mL）の血球移行性については、マウス、ラット、サル及びヒトの血液を用いて検討された。本薬20及び100ng/mLでは血液中/血漿中放射能濃度比は、ヒト、サル、ラット及びマウスにおいて、それぞれ3.4～3.6、3.2、0.8～1.0及び0.6～0.7であった。当該種差は、血球中FKBP-12量の種差に起因する可能性がある、と申請者は説明している。

3) 胎盤及び胎児移行性

胚及び胎児への本薬の移行性について、臨床投与経路と異なる経口投与での検討結果が提出された。妊娠9日目及び16日目のラットに¹⁴C標識した本薬1.5mg/kgを単回経口投与し、本薬の移行性が検討された。妊娠9日目において、胚/母動物血液中放射能濃度のAUC_{0-72h}比は10.1であり、胚への高い放射能分布が認められた。胚中放射能濃度の低下は母動物の血液中放射能濃度の低下に比して緩やかであり、胚に本薬又は代謝物が残留する可能性が示唆された。一方、妊娠16日目において、胎盤/母動物血液中放射能濃度のAUC_{0-72h}比は5.9であり、胎盤で高い放射能分布が認められたが、胎児及び羊水の放射能濃度は定量限界未満であった。ラット胎盤では妊娠11日目頃からP-gpが発現し、妊娠経過に伴いその発現量が増加するという報告があること（Reprod Toxicol 2004; 18: 785-92）、また本薬はP-gpの基質となることが示唆されていることから（「＜提出された資料の概略＞（6）*in vitro*での膜透過性」の項参照）、本薬又は代謝物の胎児への移行はP-gpにより制限されることが示唆された、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*

①肝ミクロソームでの代謝

マウス、ラット及びヒト肝ミクロソームを用いて、¹⁴C標識した本薬の代謝物が検討された。主な代謝物として、マウスではNADPH非存在下で本薬が開環したセコ-テムシロリムス、水酸化された本薬の還元体及びシロリムスが検出され、NADPH存在下で本薬水酸化体及びセコ-テムシロリムスの還元体が検出された。ラット肝ミクロソームでは非酵素的な分解物が検出されたが、CYPを介した代謝物は検出されなかった。デキサメタゾン処置により酵素誘導したラット肝ミクロソームにおいては、本薬の脱メチル体3種類、セコ-テムシロリムス及び水酸化体4種、シロリムス並びにシロリムスの脱メチル体4種、セコ-シロリムス及び水酸化体3種が検出された。ヒトでは本薬の脱メチル体3種、セコ-テムシロリムス及び水酸化体3種、シロリムス、並びにシロリムスの脱メチル体3種、セコ-シロリムス及び水酸化体3種が検出され、これらの代謝物にはマウス及びラットミクロソームで認められた代謝物が含まれていた。

②CYPアイソザイムの同定

ヒトCYPアイソザイム（CYP 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1又は3A4）を発現させたヒトリンパ芽球細胞由来ミクロソームを用い、本薬の代謝に関与するCYPアイソザイムを検討した結果、ヒト肝ミクロソーム内で認められた代謝物がCYP3A4を発現させたミクロソームから検出された。

また、各CYPアイソザイムに対する阻害剤（CYP1A2：フラフィリン、7,8-ベンゾフラボン、2C9：スルファフェナゾール、2C19：S-メフェニトイン、2D6：キニジン、2E1：ジェチルジチオカルバミン酸、3A4：ケトコナゾール）を用い、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝に関与するCYPアイソザイムを検討した結果、CYP3A4阻害剤のみ本薬の代謝物の生成を有意に抑制した。

以上より、CYP3A4が本薬の代謝に関与することが示唆された、と申請者は考察している。

2) *in vivo*

雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬2.5mg/kgを単回静脈内投与し、血中代謝物が検討された。その結果、血液及び血漿中には主に本薬の未変化体、セコ-テムシロリムス及び水酸化体が検出された。総放射能に占める未変化体の割合は、投与後0.08～24時間において血漿中で68.0～87.6%、血液中で86.3～94.0%であった。また、糞中では、セコ-テムシロリムス、本薬脱メチル体、水酸化体2種、セコ-シロリムス、シロリムスの水酸化体等が検出された。

胆管カニユーレを挿入した雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬2.5mg/kgを単回静脈内投与した際、胆汁中代謝物は主に本薬水酸化体3種、未同定分解物2種、セコ-テムシロリムスであった。

雄性サルに ^{14}C 標識した本薬2.5mg/kgを単回静脈投与した際、血液中及び血漿中には主に未変化体が存在し、代謝物としてセコ-テムシロリムス、本薬水酸化体及びシロリムスが検出された。未変化体、セコ-テムシロリムス及び本薬水酸化体については、ラット血液中及び血漿中で占める割合と同様であり、シロリムスについては血液中及び血漿中において著しく低値を示した。

雄性ラットの1カ月間反復経口投与毒性試験において、5mg/kg群で投与28日目における本薬のAUCが初回投与時に比して20%低下したことから、本薬による肝薬物酵素誘導（肝ミクロソーム中のタンパク濃度、総CYP含量、本薬残存量、*in vitro*代謝能、並びに各種CYP及びUGT活性）が検討された。その結果、反復投与によりCYP1A及びCYP2A1の活性がそれぞれ71%及び79%上昇したが、CYP2C11及びCYP3A1/2の活性はそれぞれ68%及び53%低下した。またCYP2C11及びCYP3A2のmRNA量及びタンパク質量の減少が認められたが、ラットに本薬を反復投与した時のAUCの低下が説明し得るような肝薬物酵素誘導の可能性は示唆されなかった、と申請者は説明している。

(4) 排泄

ラット及びサルに ^{14}C 標識した本薬2.5mg/kgを単回静脈内投与したところ、投与後168時間までの尿中及び糞中回収率は、ラットでは3.81%及び100%、サルでは2.76%及び82.3%であった。

胆管カニユーレを挿入した雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬2.5mg/kgを単回静脈内投与したところ、投与後72時間までの胆汁中、糞中及び尿中放射能回収率は、それぞれ76.0%、5.6%及び4.1%であった。

ヒトに ^{14}C 標識した本薬26.4mgを単回静脈投与したところ、投与後14日までの糞中及び尿中回収率は、78.1%及び4.55%であった。

以上の結果から、静脈内投与された本薬は、主にCYP3A4による代謝を受けた後に、胆汁を介して糞中排泄される、と申請者は説明している。

なお、本薬の乳汁排泄に関する試験は実施されておらず、授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

① ヒト肝ミクロソームを用いた薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬（25 $\mu\text{mol/L}$ ）とCYP3A4/5の基質（パクリタキセル及びドキシソルビシン）との薬物動態学的相互作用が検討された結果、本薬の代謝に及ぼす両薬剤の IC_{50} はそれぞれ200 $\mu\text{mol/L}$ 以上、 K_i 値はそれぞれ100 $\mu\text{mol/L}$ 以上と推定された。ヒトにおけるパクリタキセル及びドキシソルビシンの血漿中濃度はそれぞれ15 $\mu\text{mol/L}$ 及び25 $\mu\text{mol/L}$ であることを考慮すると、 C_{max}/K_i 値比は0.15～0.25と推定され、両薬剤ともに臨床使用におい

て、本薬の代謝を阻害する可能性が示唆された。

一方、本薬はパクリタキセル ($10\mu\text{mol/L}$) の 6α -水酸化を阻害した (IC_{50} は $50\mu\text{mol/L}$ 以上、 K_i 値は $25\mu\text{mol/L}$)。また、本薬はテストステロン ($100\mu\text{mol/L}$) の 6β -水酸化を阻害したものの、その K_i 値は $25\mu\text{mol/L}$ 以上であった。臨床用量での本薬血中濃度は $1\mu\text{mol/L}$ 未満であることから C_{max}/K_i 値比は 0.1 以下と推定され、臨床使用において、本薬はパクリタキセルの代謝及び CYP3A4/5 活性を阻害する可能性は低い、と申請者は考察している。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (5 又は $25\mu\text{mol/L}$) と CYP3A4 の基質であるレトロゾール ($100\mu\text{mol/L}$) との薬物動態学的相互作用を検討した結果、レトロゾールによる本薬の代謝阻害は認められなかった。一方、本薬によるレトロゾールの代謝への影響については、レトロゾールの代謝物が検出できなかったため不明である、と申請者は説明している。

②酵素誘導及び酵素阻害

プレグナンX受容体を発現させたヒト肝癌由来細胞株HepG2細胞を用いたレポーターアッセイにより、本薬 ($0.02\sim 20\mu\text{mol/L}$) の CYP 3A4 誘導活性が検討された。その結果、臨床用量である本薬 25mg 静脈内投与時の C_{max} (約 $0.6\mu\text{mol/L}$ 、 585ng/mL) の約 33 倍に相当する濃度 ($20\mu\text{mol/L}$) においても CYP3A4 の誘導は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYPアイソザイム ($1A2$ 、 $2C9$ 、 $2C19$ 、 $2D6$ 及び $3A4/5$) に対する本薬 ($0.005\sim 12.5\mu\text{mol/L}$) の可逆的阻害作用を検討した結果、 IC_{50} 値はそれぞれ 110 超、 14 、 110 超、 2.2 及び $5.5\mu\text{mol/L}$ であり、本薬は CYP2C9、 $2D6$ 及び $3A4/5$ を阻害した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYPアイソザイム ($3A4/5$ 、 $2D6$ 、 $2C9$ 及び $2C8$) に対する本薬 ($25\mu\text{mol/L}$) の可逆的阻害作用を検討した結果、 K_i 値はそれぞれ 3.1 、 1.5 、 14 及び $27\mu\text{mol/L}$ であった。本薬 25mg 静脈内投与時の C_{max} (約 $0.6\mu\text{mol/L}$ 、 585ng/mL) を考慮すると、 C_{max}/K_i 値比はそれぞれ 0.19 、 0.4 、 0.04 及び 0.022 と推定され、本薬は CYP3A4/5 及び $2D6$ の基質となる薬剤と薬物相互作用を起こす可能性があることが示唆された。したがって、本薬を CYP3A4/5 及び $2D6$ の基質となる薬剤と併用投与する場合には、慎重に投与することが望まれる、と申請者は考察している。

(6) *in vitro* での膜透過性

Caco-2細胞単層膜を用いて、本薬 ($5\sim 100\mu\text{mol/L}$) の P-gp を介した膜透過及び P-gp の輸送活性阻害作用が検討された。本薬 $10\mu\text{mol/L}$ での Caco-2細胞単層膜の透過量は、刷子縁膜から基底膜方向に比べ、基底膜から刷子縁膜方向において 36 倍高かった。また、基底膜から刷子縁膜方向への透過は、P-gp 阻害剤であるベラパミル存在下で顕著に阻害されたことから、本薬は P-gp の基質となることが示唆された。一方、P-gp の基質であるジゴキシンの Caco-2細胞単層膜の透過が本薬により阻害されたことから、本薬は P-gp の基質となる物質の排出に影響を及ぼすことが示唆された、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床における本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は概ね受け入れられるものと判断した。ただし、P-gp 以外のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用については不明なため、今後も更なる情報収集をすべきと考える。

(1) マウス単回静脈内投与試験における CL_T について

マウス単回静脈内投与試験 (「(ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 単回投与」の項参照) において、 20mg/kg 群では本薬と血球中 FKBP-12 との結合が飽和することにより、 1mg/kg 群に比べて CL_T が上昇した旨を申請者は考察している。

機構は、投与量の増加に伴いCL_Tが上昇した理由について詳細に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

マウスでは、本薬はエステラーゼによる加水分解を受けてシロリムスへ代謝され、この加水分解が本薬のCL_Tに主に寄与していると考えられる。また、本薬は血漿中に比較して血液中で安定であるが、これは本薬が主として受動拡散によって血球移行し、FKBP-12と結合しているためと考えられる。以上のことから、本薬投与量の増加に伴うCL_T上昇が認められた一因として、本薬が高濃度の場合には、本薬とFKBP-12との結合が飽和することにより、加水分解を受けうる非結合型の本薬が増加している可能性が考えられた。しかしながら、本薬とマウス血球FKBP-12との結合が飽和していることを裏付ける詳細な検討は実施しておらず、CL_Tの上昇が本薬とFKBP-12あるいは血球との結合の飽和によるものとは限らないと考えることから、詳細な機序は不明であると考ええる。

機構は、当該試験条件におけるマウス血球FKBP-12との結合飽和並びに本薬の血球移行の機序及び飽和性については検討されていないことから、1mg/kg群に比べて20mg/kg群でCL_Tが上昇した機序の詳細は不明であり、申請者の考察内容は推察に留まるものと判断した。

(2) トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

本薬は主に糞中排泄され、P-gpの基質となること及びP-gp基質の輸送活性を阻害することが示唆されていることから（「(ii) <提出された資料の概略> (4) 排泄」、及び「(ii) <提出された資料の概略> (6) *in vitro*での膜透過性」の項参照）、胆管側膜に発現しているP-gpを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は否定できないと考える。したがって、本薬とP-gpの基質となる薬物が併用投与される場合には、留意する必要があると考える。

また、機構は、本薬のP-gp以外のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用の可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のP-gp以外のトランスポーターに対する基質作用及び阻害作用については、現在まで検討は行っていない。しかしながら、本薬未変化体のヒト尿中及び糞便中への排泄は僅かであることから、本薬が腎尿細管に発現するOCT2、OAT1若しくはOAT3又は胆管側膜に発現するMRP2の基質となる可能性は極めて低いと推察される。

機構は、以下のように考える。

P-gp以外のトランスポーターの基質か否かについては、適切な実験系で検討がされておらず、結論は得られていないことから、排泄量を基にした考察は推察の域を出ないと考える。なお、本薬は胆汁を介して糞中排泄されることから、胆管側膜に発現しているP-gp以外のトランスポーターを介した相互作用の可能性についても継続的に情報収集し、適切に情報提供すべきと考える。

(iii) 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、静脈内投与（悪性腫瘍）及び経口投与（関節リウマチ及び多発性硬化症）での開発が進められたことから、各投与経路による毒性試験が実施されている。

曝露量については、テムシロリムスとシロリムスの合算値で示されている。

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットに本薬50mg/kg（予定臨床用量0.42mg/kgの119倍）が単回静脈内投与、100mg/kgが単回経口投与された。静脈内投与では、検討した3例のマウスでは死亡が認められなかったが、ラットでは4/6例の死亡が認められ、概略の致死量はマウスで50mg/kgを超える量、ラットで50mg/kgと判定された。経口投与では、マウス及びラットともに死亡例や異

常は認められず、概略の致死量はいずれも100mg/kgを超える量と判定された。

サルでは反復静脈内及び経口投与毒性試験の結果より急性毒性が評価され、静脈内投与では2.5mg/kg、経口投与では7.5mg/kgの投与において死亡例及び異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

マウスの経口投与、並びにラット及びカニクイザルの静脈内投与及び経口投与による反復投与毒性試験が実施されている。

マウス、ラット及びサルに共通して認められた本薬に起因する主な毒性所見は、体重減少、リンパ系組織への影響（胸腺・リンパ節等の萎縮、リンパ球数の減少）、雄性生殖器への影響（精巣・前立腺の萎縮、精細管変性、精子減少等）、及び炎症性変化とそれに関連する所見（フィブリノーゲン高値、皮膚の潰瘍・発疹、結腸・回腸等の炎症細胞浸潤、下痢、軟便等）であった。申請者はこれらの所見について、本薬の細胞増殖抑制作用によるものと考察している。

CD-1 マウスの反復経口投与毒性試験は、10、30 又は 100mg/kg/日を 3 カ月間連続投与の投与スケジュールで実施された。一般状態悪化のため、10mg/kg 群で 1/20 例（投与 78 日目）、及び 100mg/kg 群で 2/20 例（投与 74、81 日目）が切迫屠殺された。本薬群で体重減少、リンパ系組織への影響、雄性生殖器への影響、炎症性変化がみられ、本試験では無毒性量は得られなかった。

SDラットの静脈内投与毒性試験は、①0.1、0.5又は2.5mg/kg/日を5日間投与後、9日間休薬を1サイクルとして、これを4サイクル繰り返す投与スケジュール、及び②0.1、0.5又は2.5mg/kg/日を週1回6カ月間投与（回復試験3カ月間）の投与スケジュールでそれぞれ実施された。

各投与スケジュールで本薬投与に共通する主な毒性所見として、0.1mg/kg以上の用量群でリンパ系組織の萎縮及びフィブリノーゲン高値等の炎症性変化、0.5mg/kg以上の用量群で体重減少、2.5mg/kg群で雄性生殖器への影響が認められた。

0.5mg/kg（6カ月試験）及び2.5mg/kg（4サイクル試験及び6カ月試験）で跛行、0.1mg/kg以上の用量群で血中のコレステロール・グルコースの高値、白内障、肝細胞の空胞化又は壊死、心筋変性等が認められた。

上記所見以外の主な所見として、4サイクル投与スケジュールでは0.5mg/kg以上の用量群では卵巣重量低下が認められたが、いずれも病理所見はみられないことから、毒性学的意義に乏しい変化であると申請者は考察している。6カ月間投与試験では下垂体重量低下、子宮の萎縮等が認められた。

6カ月間投与試験において、体重低下、リンパ系組織及び雄性生殖器の萎縮、卵巣濾胞性嚢胞、及び白内障等は、2.5mg/kg群で回復期間後も引き続き認められた。

SDラットの反復経口投与毒性試験は、0.3、1.5又は7.5mg/kg/日を7日間投与後、7日休薬を1サイクルとして、これを4サイクル繰り返す投与スケジュール、0.1、0.7又は5mg/kg/日を1カ月間連日投与、0.05、0.1又は0.5mg/kg/日を3カ月間連日投与（回復試験3カ月間）及び0.03、0.1又は0.3mg/kg/日を6カ月間連日投与する投与スケジュールでそれぞれ実施された。4サイクル投与試験の本薬のすべての用量群、並びに1カ月及び3カ月間投与試験の高用量群（5mg/kg/日及び0.5mg/kg/日）で脾臓細胞空胞化、1カ月間投与試験の0.7mg/kg/日以上用量群で黄体嚢胞、6カ月間投与試験の0.3 mg/kg群でALT高値がみられた以外は、静脈内投与と同様の所見が認められた。ALT高値は、対照群で同程度の高値がみられていることから、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。1カ月及び3カ月間投与試験の高用量群で、水晶体線維変性が認められた。ラットで認められた白内障及び水晶体線維変性について、申請者は、本薬投与による高血糖に伴い眼房水のグルコースが増加し、浸透圧障害を起こした影響と考

察している。

3カ月間投与試験でみられた体重増加抑制及び下垂体重量低下は、0.5mg/kg群で回復期間後も引き続き認められた。

ラットにおける最も低い無毒性量について、静脈内投与では6カ月間投与試験において精巣への影響及び体重減少（20%以上）がみられたことに基づき、0.1mg/kg/日（AUC₀₋₂₄：雄；591ng・h/mL、雌；328 ng・h/mL）と判断された。経口投与では、3カ月間投与試験において0.5 mg/kg投与群で体重減少、睪島細胞空胞化、水晶体変性がみられたことに基づき、0.1 mg/kg/日（AUC₀₋₂₄：雄；12.5ng/h/mL、雌；4.1 ng/h/mL）と判断された。

ラットの無毒性量に対するヒトの予定臨床投与量25mg/週（AUC：5,778 ng/h/mL）の曝露量比は0.06以下であった。

カニクイザルの反復静脈内投与毒性試験では、0.1、0.5又は2.5mg/kg/日を5日間投与後に9日間休薬を1サイクルとして、これを4サイクル繰り返す投与スケジュール、並びに0.1、0.5又は2.5mg/kg/日を週1回9カ月間投与（回復試験3カ月間）の投与スケジュールで実施された。

いずれの投与スケジュールにおいても、0.5mg/kg以上の用量群で精巣萎縮及び精細管変性等の雄性生殖器への影響、フィブリノーゲンの高値、本薬のすべての用量群で下痢、リンパ球の減少等が認められた。申請者は、4サイクル投与試験の精巣等への影響については、正常なセルトリ細胞及び生殖細胞が残存し、回復性のある所見と考えており、他の所見については、本薬の細胞増殖抑制作用に伴う二次的な作用であると考察している。

9カ月間投与試験では、一般状態悪化のため、0.1mg/kg（投与26週目）群及び2.5mg/kg（投与15週目）群の各1/3例が切迫屠殺され、盲腸及び結腸のびらん、炎症性細胞浸潤等が認められた。また、同試験では、本薬のすべての用量群で副腎重量増加、0.5mg/kg以上の用量群で発疹が認められたが、いずれの所見も3カ月間の回復期間後には、回復した。

カニクイザルの反復経口投与毒性試験では、0.3、1.5又は7.5mg/kg/日を7日間投与後、7日休薬を1サイクルとして、これを4サイクル繰り返す投与スケジュール、0.1、0.7又は5mg/kg/日を1カ月間連日投与、0.05、0.1又は0.5mg/kg/日を3カ月間連日投与（回復試験3カ月間）並びに0.003、0.01又は0.06mg/kg/日を9カ月間連日投与する投与スケジュールで実施された。

持続的な一般状態悪化のため、3カ月間連日投与試験の0.5mg/kg群1/6例（投与13週目）で切迫屠殺され、その他の試験でも高用量群で本薬の休薬又は投与中止（1カ月連日投与：5mg/kg群の1/3例、3カ月連日投与：0.5mg/kg群の3/6例）、並びに抗生物質投与（3カ月連日投与：0.5mg/kg群の6/12例）が実施された。経口投与で認められた所見は、静脈内投与の所見とほぼ同様であった。

カニクイザルにおける最も低い無毒性量について、静脈内投与では4サイクル投与試験の結果から2.5mg/kg/回（AUC₀₋₂₄：雄；3,448ng/h/mL）と判断された。経口投与では、3カ月間投与試験の結果から、精細管変性及び盲腸及び結腸の炎症所見に基づき、雄で0.1 mg/kg/日、雌で0.05 mg/kg/日（AUC₀₋₂₄：雄；47.9ng/h/mL、雌：21.9 ng/h/mL）と判断された。

カニクイザルの無毒性量に対するヒトの予定臨床投与量25mg/週（AUC：5,778ng/h/mL）の曝露量比は0.01以下であった。

（3）遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞（マウスリンフォーマ）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）を用いた染色体異常試験、及びマウスを用いた小核試験が実施された。CHO細胞を用いた染色体異常試験では、20時間処理において倍数体の有意な増加がみられたが、44時間処理ではみられなかった。倍数体の増加について、申請者は、本薬の細胞周期移行阻害作用による影響と考えている。

その他の試験は、いずれの結果も陰性であった。

(4) がん原性試験

「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」(平成9年4月14日付 薬審発第315号)に基づき、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖・発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラットによる受胎能試験、並びにラット及びウサギによる胚・胎児発生試験は経口投与で実施されている。

生殖発生毒性の用量設定試験として経口投与及び静脈内投与が検討されたが、いずれの投与経路でも毒性所見に差異がなく、いずれも胚・胎児毒性がみられていること、静脈内投与時の代謝物は経口投与時にも認められたことから、経口投与により静脈内投与時の毒性評価は可能であると判断された。

SD ラット雄性授胎能試験では、交配前10週から交配2週間まで本薬(0.05、0.1又は0.5mg/kg/日)が経口投与された。0.5mg/kg群で体重減少、授胎率の低下、精巣上体尾部の重量低下、精子数(対照群に比較して19%低下)及び精子運動率(対照群に比較して16%低下)の低下、両側性の精細管変性等がみられた。

SD ラット雌性受胎能試験では、交配前2週から妊娠6日まで本薬(0.1、0.3又は1mg/kg/日)が経口投与された。1mg/kg群で妊娠動物及び胎児の体重減少、胚・胎児吸収の増加、着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少等がみられた。

受胎能試験の無毒性量は、雄親動物の一般毒性及び生殖能に対して0.1mg/kg/日、雌親動物の一般毒性に対して0.3mg/kg/日、生殖能に対して1mg/kg/日、胚・胎児の発生に関して0.3mg/kg/日と判断された。

SD ラット胚・胎児試験では、妊娠6日から17日まで本薬(0.05、0.15又は0.45mg/kg/日)が連日経口投与された。胎児について、0.45mg/kg群で生存胎児数の減少、胚・胎児吸収並びに着床後胎児死亡率の増加、骨化遅延等がみられた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び受胎能に対して0.45mg/kg/日、胚・胎児に対して0.15mg/kg/日(AUC₀₋₂₄:32.0ng/h/mL)と判断された。

NZW ウサギ胚・胎児試験では、妊娠6日から18日まで本薬(0.06、0.20、0.60又は0.90mg/kg/日)が連日経口投与された。母動物で0.60mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量低下、胎児について、0.90mg/kg/日群で膈ヘルニア、0.60mg/kg/日以上で胚・胎児吸収、着床後胎児死亡率の増加、胸骨分節癒合、及び前頭骨の骨化不全等が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性、受胎能及び胚・胎児に対して0.20mg/kg/日(AUC₀₋₂₄:76.8ng/h/mL)と判断された。

(6) その他の毒性試験

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与毒性試験において静脈内及び周囲組織に対する本剤の局所刺激性が検討され、本剤が局所刺激性を有さないことが示された。

本薬(原薬)に含まれる不純物のうち、安全性確認の必要な閾値を超える 類縁物質 J*、類縁物質 K*、及び 類縁物質 L* については、不純物を規格値以上に含有する試料を用いて反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が、実施されており、毒性試験で評価されたものと判断している。

本薬(原薬)に含まれる不純物のうち、類縁物質 I* 及び 類縁物質

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

M* については、規格値以上を含有する試料を用いた不純物毒性試験が別途実施しており、申請者は、これらの不純物は、本剤の毒性プロファイルに影響は与えないと考察している。

本剤（製剤）に含まれる不純物のうち、類縁物質 E*、類縁物質 G*、及び類縁物質 F* の含量規格値は 0.5%未満であるが、毒性プロファイルを確認するために、規格値以上を含有する[]を用いた不純物毒性試験が実施され、申請者は、[]の毒性プロファイルは原薬と類似しており、問題はないものと考察している。

製造[]に生じる不純物である類縁物質 D* の毒性プロファイルを確認するために、[]%の類縁物質 D* を含有する顆粒剤を用いた不純物毒性試験が実施され、本顆粒剤の毒性プロファイルは原薬と類似しており、問題はないものと考察されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、本薬には安全域は存在しないと判断したものの、適応疾患が致死的なものであることから、臨床適用は差し支えないものと判断した。本薬の臨床適用にあたっては、非臨床毒性試験から予測される高血糖及び生殖発生毒性について、注意が必要と考える。

(1) 血糖値及び膵臓への影響について

機構は、ラット反復投与毒性試験でみられた高血糖と膵島細胞空胞化の発現機序について考察を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬及びシロリムスのmTOR阻害作用による高血糖の発現機序については、明らかではなく、膵島細胞空胞化についても病理組織の詳細な解析は行っていない。ラット反復投与毒性試験における高血糖と膵島細胞空胞化発現との関係は明確でないと考える。さらに、両所見は、回復試験ではみられなかったことから、可逆的な変化と考えられる。また、臨床試験（200-US試験、304-WW試験及び2217-AP試験）において、高血糖は25.4%で発現しているが、休薬又は血糖降下薬等の処置により回復している。膵臓の所見については、過量投与（250mg、200-US試験）の、1/95例（1.1%）で、膵炎がみられたが、推奨臨床用量25mg投与では、認められていない。

添付文書では、本薬投与に関連した高血糖が発現する場合があること、血糖値のモニタリングの必要性について、さらに高血糖に関連する所見が認められた場合には、必要に応じ、本薬の減量及び高血糖治療薬投与等の適切な処置を行うよう記載予定である。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において本薬の膵島ホルモン（インスリン、グルカゴン等）分泌応答や、耐糖能への影響については検討されておらず、高血糖と膵島細胞空胞化の発現機序は不明であるが、ラットでのグルコース高値及び膵島細胞空胞化は、長期投与により増悪はみられず、いずれも休薬により回復性がみられる。また、臨床試験では高血糖の発現が多く認められたが、膵炎と診断されたのは過量投与による1例のみであり、かつ、膵機能パラメータであるアミラーゼ、リパーゼの変動は報告されていない。高血糖へのリスクはモニターを実施し、適宜、本薬の減量及び休薬や高血糖治療等を行うことより適切に管理できるものと考え（「Ⅱ.4. (iii) <審査の概略> (3) 6) 高血糖について」の項参照）。

(2) ラット反復投与毒性試験における卵巣への影響について

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

機構は、ラット1カ月間経口投与毒性試験の0.7mg/kg/日以上で卵巣の黄体嚢胞がみられ、また、他のラット反復投与毒性試験でも、卵巣萎縮病変がみられていることから、本薬の卵巣に対する影響について考察を求め、申請者は以下のように回答した。

ラット1カ月間及び4サイクル経口投与毒性試験では、摂餌量、体重増加量及び胸腺重量の減少、副腎重量の増加等のストレスの指標がみられていることから、卵巣の所見は二次的作用で、本薬の直接作用ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の代謝物であるシロリムスをラットに投与した試験では、テストステロン合成が減少するが、シクロスポリンと同様にチトクロームP450依存性のステロイド側鎖切断酵素（p450scc）が阻害される（Endocrinology 1991; 129: 2647-54）と申請者は考察している。卵巣においても、p450sccはコレステロールからのステロイドホルモン合成に重要な役割を果たしており、さらにシロリムスがラット視床下部のmTORに作用してLH分泌を阻害することを示唆する報告もある（Endocrinology 2009; 150: 5016-26）。したがって、卵巣で認められた本所見は、ストレスの影響だけではなく、ステロイドホルモン合成阻害や視床下部-下垂体-性腺軸への本薬の直接的関与も否定出来ないものと考ええる。

なお、雌ラットの受胎能試験では、1mg/kg/日投与においても受胎能に投与による影響はみられていないが、ラット及びウサギの胚・胎児試験において胎児毒性がみられることから、妊娠することが可能な婦人に対し避妊を行う旨、添付文書で注意喚起されている。以上、審査の結果より、添付文書等適切に注意喚起を行った上で、本薬の臨床使用は特段問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血液中及び血漿中の本薬と主代謝物であるシロリムスの濃度は、HPLC/MS/MS法により測定された。

（ii）臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及び癌患者を対象として、本薬の単独投与時及び他の薬剤との併用投与時（CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤、CYP2D6 基質及び他の抗悪性腫瘍剤）における本薬とシロリムスのPKが検討された。

（1）健康成人

1) 海外第Ⅰ相試験（3066K1-133-US 試験<20■■年■■月>）

健康成人男性 12 例を対象に、¹⁴C 標識した本薬 25mg を単回静脈内投与、又は 30mg を単回経口投与し、マスバランスが検討された。静脈内投与後 0.5 時間において、血液中総放射能の 87.5%が本薬及びシロリムスであり、また本薬の異性体 C（7.5%）、セコ-テムシロリムス（4.1%）及び構造が特定できていない代謝物（1%未満）も検出された。投与後 336 時間までの放射能の糞中及び尿中回収率はそれぞれ 78.1%及び 4.6%であったことから、本薬及びシロリムスの消失に腎排泄の寄与はほとんどない、と申請者は説明している。

2) 海外第Ⅰ相試験（3066K1-145-US 試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人男性 30 例を対象に、本薬 1、3、10、15 又は 25mg を単回静脈内投与し、本薬及びシロリムスのPK及びmTORを介するシグナル伝達の下流に位置するS6のリン酸化阻害を指標とした薬力学（PD）が検討された。なお、PK/PDモデル解析では、本薬及びシロリムスのPKは非線形を示すため、本薬及びシロリムスの赤血球中及び組織中のFKBP-12へ

の結合がパラメータとして設定された。

本薬及びシロリムスのFKBP-12に対する最大結合量の平均値（10パーセントイル、90パーセントイル）は、赤血球中では1.4mg（0.47mg、2.5mg）、正常組織中では5.0mg（0.94mg、9.9mg）であり、これらの総計は6.4mg（1.4mg、12.4mg）と推定された。このことから、本薬12.4mg以下の用量では、赤血球中及び正常組織中でのFKBP-12との結合により本薬及びシロリムスの腫瘍組織への移行が減少するため、その効果が十分に得られない可能性がある。一方、12.4mg以上の用量では、本薬及びシロリムスが腫瘍組織へ移行し、より高い治療効果が得られると推定される、と申請者は説明している。

PDについて、CD3陽性リンパ球におけるS6のリン酸化は用量依存的に阻害され、本薬3mg以上では50%以上阻害された。また、申請用量である本薬25mg投与では、当該リン酸化は投与後82時間にわたって50%以上阻害された、と申請者は説明している。

3) 海外第I相試験（3066K1-155-US 試験＜20■■年■■月～■■月＞）

健康成人58例（PK解析対象は56例）を対象に、モキシフロキサシン400mg経口投与を陽性対照として、本薬25mg静脈内投与のQTc間隔に及ぼす影響がクロスオーバー法により検討された。本薬の $t_{\max}$ 付近（投与後0.5時間）における投与前値からのQTc間隔変化量の90%信頼区間（以下、「CI」）は、-2.58～1.99msec、またシロリムスの $t_{\max}$ 付近（投与後1.5時間）における90%CIは2.18～6.75msecであり、いずれも90%CIの上限は10msecを超えなかったことから、本薬及びシロリムスはQTc間隔に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

(2) 癌患者

1) 国内第I相試験（3066K1-131-JA 試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

進行性固形癌患者10例を対象に、本薬15又は45mg/m²を週1回、30分かけて静脈内投与し、血液中の本薬及びシロリムス濃度が検討された（下表）。本薬は多相性に消失し、シロリムスは単相性の消失を示した。本薬の $C_{\max}$ 並びにシロリムスの $C_{\max}$ 及びAUCは用量比よりも低い割合で上昇する傾向を示し、本薬のAUCは2用量間で同程度であった。AUCについて、初回投与時に対する4回目投与時の比は、本薬及びシロリムスでそれぞれ0.77及び1.23であり、週1回投与では蓄積性がないことが示唆された、と申請者は説明している。

本薬及びシロリムスのPKパラメータ

	投与量 (mg/m ²)	n	測定対象	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h)	V_{dss} (L)
初回 投与後	15	7	本薬	1,014±316.3	0.51±0.0	14.8±0.68	2,873±358	8.48±1.73	83.9±10.9
			シロリムス	89.1±40.5	7.53±11.3	67.0±17.4	8,168±2,089	3.05±0.61* ¹	190±23.5* ²
	45	3	本薬	1,793±421.6	0.34±0.2	13.5±1.09	2,750±290	27.2±6.37	163±26.7
			シロリムス	157.3±37.1	1.87±1.9	59.2±28.9	13,524±9,763	7.11±3.41* ¹	325±103* ²
4回 投与後	15	3	本薬	912.0±90.0	0.43±0.2	13.8±0.15	2,219±203	11.54±1.30	88.3±9.61
			シロリムス	118.7±28.5	2.03±1.7	71.4±12.2	11,319±2,911	2.41±0.90* ¹	139±15.6* ²
	45	1	本薬	1580	0.25	11.6	2,409	24.7	153
			シロリムス	190.0	0.52	35.3	8,060	7.37* ¹	274* ²

平均値±標準偏差、*1：CL/ f_m 、*2： V_{dss}/f_m

2) 海外第I相試験（3066K1-100-US 試験＜Part I：19■■年■■月～20■■年■■月、Part II：20■■年■■月～20■■年■■月＞）

Part Iでは、進行性固形癌患者63例（PK解析対象は62例）を対象に、1日1回5日間連日投与後、最低9日間休薬を1サイクルとして、本薬0.75～24mg/m²を30分かけて静脈内投与し、血液中及び血漿中の本薬濃度並びに血液中シロリムス濃度が検討された（下表）。本薬は多相性に消失し、シロリムスは単相性又は二相性の消失を示した。全血中の本薬の $C_{\max}$ 及びAUC、並びに本薬及びシロリムスのAUCの和（AUC_{sum}）は投与量の増加に伴い用量比より

低い割合で上昇した。シロリムス/本薬のAUC比は0.64～1.8であった。本薬の V_{dss} は体内総水分量よりも大きく、用量に伴い増加した。本薬0.75mg/m²投与時のシロリムスの t_{max} は著しく高値を示したが、当該要因として、個体間変動が大きいことが挙げられる、と申請者は説明している。投与後30分における本薬の血液/血漿中濃度比は15mg/m²未満の用量では3.7～10.9であり、優先的に血球に分配したが、15mg/m²以上の用量では1.5であった。

本薬及びシロリムスのPKパラメータ (Part I、サイクル1、全血)

本薬投与量 (mg/m ²)	測定対象	n	C_{max}^{*1} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{cycle} (ng·h/mL)	CL (L/h)	V_{dss} (L)
0.75	本薬	3	72±16	0.67±0.29	24.8* ²	1,355* ²	6.15* ²	132.1* ²
	シロリムス		9.3±4.1	25.9±37.5	102±46.3	1,866±1,324	6.73±6.16* ³	1,157±843* ⁶
1.25	本薬	3	133±64	0.46±0.28	12.6±5.1	2,502±1,531	5.22±2.73	57.1±21.7
	シロリムス		27.3±7.6	3.6±2.2	80.3±15.5	4,186±1,293	3.43±0.86* ⁵	597±61* ⁴ * ⁶
2.16	本薬	6	186±51* ³	0.59±0.24* ³	16.4±6.9* ³	3,896±986* ³	5.50±1.35* ³	81.5±23.7* ³
	シロリムス		34.3±21.2* ³	3.6±2.1* ³	49.4±27.2	3,240±2,463	20.4±31.4* ³	969±486* ⁴ * ⁶
4.50	本薬	4	331±72	0.46±0.11	13.9±2.6	5,350±792	7.56±1.49	111±8.7
	シロリムス		48.7±16.7	2.8±2.3	50.3±6.8	5,583±2,728	9.08±5.84* ⁵	1,020±629* ⁶
15.0	本薬	5	503±293	0.26±0.18	20.0±22.0	8,619±2,188	16.5±5.27	233±111
	シロリムス		57.8±24.3	1.8±1.5	39.9* ²	4,729* ²	28.9* ² * ⁵	2,879* ² * ⁶
19.1	本薬	12	796±226	0.41±0.13	15.4±15.6	9,838±3,504	19.9±7.48	239±116
	シロリムス		134±70.3	2.0±1.5	52.3±14.5* ⁴	15,503±8,573* ⁴	15.6±9.76* ⁴ * ⁵	1,615±773* ⁴ * ⁶
24.0	本薬	6	718±176	0.45±0.26	13.7±5.4	11,387±2,198	21.6±5.72	765±1,107
	シロリムス		105±30.1	2.2±1.9	58.6±17.5* ³	15,894±5,863* ³	NC	NC

平均値±標準偏差、*1：投与5日目の値、*2：n=2、*3：n=5、*4：n=11、*5：CL/ f_m 、*6： V_{dss}/f_m 、NC：Not calculated、症例数が3例以上の用量群についてPKパラメータを示す。

Part IIでは、酵素誘導作用を有する抗癌薬（以下、「EIACA」）であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールを投与中の神経腫患者25例（PK解析対象は23例）を対象に、Part I と同一の用法で本薬15～37mg/m²を静脈内投与した結果、EIACA併用による本薬の C_{max} 、AUC等のPKパラメータは、Part I で得られた本薬単独投与時のPKパラメータと比較して有意な差は認められなかった（下表）。

EIACA 併用投与における本薬及びシロリムスのPKパラメータ (Part II、サイクル1、全血)

本薬投与量 (mg/m ²)	n	測定対象	C_{max}^{*1} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h)	V_{dss} (L)
19.0	8	本薬	676±233	0.39±0.21	13.5±2.7	10,887±1,215	17.3±3.71	264±52
		シロリムス	69.3±11.6	5.0±2.1	45.5±9.9	9,088±1,504	NC	NC
24.0	6	本薬	844±104	0.38±0.14	18.1±8.6* ²	18,742±8,412* ²	14.4±7.14* ²	293±109* ²
		シロリムス	75.6±20.6* ³	4.0±2.8* ³	50.8±10.7	9,387±1,834	NC	NC

平均値±標準偏差、*1：投与5日目の値、*2：n=3、*3：n=4、NC：Not calculated、症例数が3例以上の用量群についてPKパラメータを示す。

3) 海外第I相試験 (3066K1-101-EU 試験<Part I：19■■年■■月～20■■年■■月、Part II：20■■年■■月～20■■年■■月>)

Part I では、進行性固形癌患者24例を対象に、本薬7.5、15、22.5、34、45、60、80、110、165又は220mg/m²を週1回、30分かけて静脈内投与し、血液中及び血漿中の本薬濃度並びに血液中シロリムス濃度が検討された（下表）。

パワーモデルにより線形性を検討した結果、全血中の本薬の C_{max} は用量比よりも低い割合で上昇する傾向が認められ、また、本薬のAUC及びAUC_{sum}は用量比よりも有意に低い割合で上昇した。本薬及びシロリムスのCLは投与量に伴い上昇した。PKパラメータが算出された34、45及び220mg/m²の投与量では、本薬の血球への選択的な分布は認められず、投与後30分における血液/血漿中濃度比は0.64～1.15であった。本薬のAUC_tについて、初回投与時に対する4回目投与時の比は1未満であり、週1回投与では蓄積性はほとんどない、と申請者は説明している。

初回投与後の本薬及びシロリムスの PK パラメータ (Part I、全血)

投与量 (mg/m ²)	n	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h)	V _{dss} (L)
34	3	本薬	2,200±798 _—	0.24±0.01	22.3±6.1	3,221±809 _—	19.1±2.69 _—	242±15.6
		シロリムス	125±65 _—	0.83±0.29	69.2±5.0 ^{*1}	8,753±2,205 _—	7.01±1.00 ^{*2}	622±182 ^{*3}
45	4	本薬	1,368±249 _—	0.58±0.35	17.3±1.2	3,414±1,441	27.0±7.36 _—	385±60.4
		シロリムス	126±25 _—	2.26±2.52	60.8±4.3	11,740±4,267	7.77±2.13 ^{*2}	697±124 ^{*3}
220	9	本薬	11,417±3,554 _—	0.34±0.11	13.0±3.8	8,001±2,712	51.4±16.6	127±56.1
		シロリムス	798±475 _—	0.74±0.27	60.5±36.3	19,057±13,039	27.2±13.2 ^{*2}	1,732±860 ^{*3}

平均値±標準偏差、*1: n=2、*2: CL/f_m、*3: V_{dss}/f_m、症例数が 3 例以上の用量群について PK パラメータを示す。

Part II では、悪性神経腫患者又は脳転移を有する癌患者 16 例 (EIACA 投与例 11 例及び非投与例 5 例) を対象に、本薬 220mg/m² を週 1 回、30 分かけて静脈内投与し、EIACA (カルバマゼピン及びフェニトイン) の併用投与が本薬の PK に及ぼす影響が検討された (下表)。その結果、EIACA の併用により本薬の C_{max} は 36% 減少し、V_{dss} は約 2 倍に増加した。シロリムスについては、C_{max} 及び AUC がそれぞれ 67% 及び 43% 減少し、t_{max} の延長が認められた。

本薬 220mg/m² 初回投与時における本薬及びシロリムスの PK パラメータ (Part II、全血)

	n	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h)	V _{dss} (L)
本薬 単独投与	14 ^{*1}	本薬	10,162±3,618 _—	0.37±0.12	19.7±13.8	8,594±3,546	53.2±23.1	301±341
		シロリムス	744±409 _—	0.80±0.45	53.1±30.4	17,664±10,888	29.6±15.2 ^{*3}	1,753±780 ^{*4}
EIACA 併用投与	11	本薬	6,551±3,264 _—	0.40±0.17	19.7±15.0 ^{*2}	7,330±3,341	66.3±20.2	600±378
		シロリムス	243±154 _—	2.44±2.06	35.6±6.3 _—	10,091±5,802 _—	55.0±29.5 ^{*3}	2,685±1,250 ^{*4}

平均値±標準偏差、*1: パート I の 220mg/m² 投与群 9 例を含む、*2: n=10、*3: CL/f_m、*4: V_{dss}/f_m

4) 国際共同第 II 相試験 (3066K1-2217-AP 試験<20 年 月~20 年 月>)

アジア諸国 (日本、韓国、中国) において進行性腎細胞癌患者を対象に、本薬を週 1 回、30~60 分間静脈内投与し、血液中の本薬及びシロリムス濃度が検討された。本薬の投与量は 20mg/m² (日本人 6 例) 又は 25mg/body (76 例、うち日本人 14 例) とされた。20mg/m² 投与時の PK パラメータは下表のとおりであった。初回投与時及び投与 4 回目における本薬及びシロリムスの C_{max} 及び AUC は同様の値を示し、蓄積性は認められなかった。

日本人進行性腎細胞癌患者における本薬 20mg/m² 静脈内投与後の PK パラメータ

	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng·h/mL)	AUC _r (ng·h/mL)	CL (L/h)	V _{dss} (L)
初回投与後	本薬	704±207	0.52±0.04	18.6±6.5 _—	2,819±1,065	2,783±1,050	13.6±4.74	243±64.7
	シロリムス	69.6±13.1	6.40±9.84	54.7±15.2	6,902±3,127	5,928±2,738	NC	NC
4 回目投与後	本薬	640±308	NC	18.2±5.43	NC	2,163±822 _—	17.1±5.71	250±75.7
	シロリムス	83.0±38.0	NC	52.4±12.4	NC	5,582±3,420	NC	NC

平均値±標準偏差、n=5、NC: Not calculated

また、血液中の本薬及びシロリムス濃度 (本薬: 80 例、240 測定点、シロリムス: 80 例、532 測定点) を基に非線形混合モデル (以下、「NONMEM」) による母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が行われた。投与量、性別、体重、体表面積 (以下、「BSA」)、国籍 (日本、韓国又は中国) 及び投与回数を共変量として検討した結果、本薬及びシロリムスの PK に有意な影響を及ぼす共変量は見出せなかった、と申請者は説明している。

5) 海外第 II 相試験 (3066K1-200-US 試験<20 年 月~20 年 月>)

進行性腎細胞癌患者 111 例 (PK 解析対象は 16 例、PPK 解析対象は 50 例) を対象に、本薬 25、75 又は 250mg を週 1 回、30 分かけて静脈内投与し、血液中の本薬及びシロリムス濃度が検討された (下表)。

本薬及びシロリムスの PK パラメータ

投与量 (mg)	n	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h)	V _{dss} (L)	AUC _{sum} (ng·h/mL)
25	4	本薬	595±102.	0.51±0.01	12.8±1.09	1,581±270	16.1±2.5	232±36	5,862±2,341
		シロリムス	65.9±35.0	1.02±0.03	48.8±7.9	3,808±2,221	7.87±3.02*2	527±226*3	
75	6	本薬	876±316.	0.50±0.01	13.5±1.53	1,860±374	41.6±8.0	565±181	11,560±1,861
		シロリムス	157±40.7	1.79±2.01	57.1±15.7	11,014±3,584	7.35±2.08*2	545±125*3	
250	6	本薬	2,827±871.	0.50±0.01	12.5±2.46	2,704±719	98.0±25.5	897±316	15,995±3,590
		シロリムス	266±93.3	1.77±2.16	40.4±4.7	13,292±3,692	20.1±5.67*2	1,043±214*3	

平均値±標準偏差、*1：投与1週目の値、*2：CL/f_m、*3：V_{dss}/f_m

本試験で得られた PK データ（本薬：50 例、235 測定点、シロリムス：50 例、305 測定点）を基に、NONMEM を用いて PPK 解析を行った結果、BSA は本薬の CL の有意な共変量となることが示された。しかしながら、シミュレーションにおいて、定常状態での血液中薬物濃度（本薬とシロリムスの合計）は BSA が 1.5m² と 2.0m² の場合で大きく異ならなかったことから、BSA は臨床上意義のある共変量ではないと判断した、と申請者は説明している。また、HCT 値はシロリムスの末梢コンパートメントの分布容積（V₃）の有意な共変量であり、HCT 値の増加に伴い V₃ が増加することが示された、と申請者は説明している。なお、年齢、体重、血清アルブミン濃度、ヘマトクリット（以下、「HCT」）値及び予後因子（IRSK）の本薬及びシロリムスの PK への影響は認められなかった。

6) 海外第Ⅱ相試験（3066K1-203-EU 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

乳癌患者 109 例（投与症例数は 106 例）を対象に、本薬 75 又は 250mg を週 1 回、30 分かけて静脈内投与した。血液中の本薬及びシロリムス濃度（本薬：74 例、247 測定点、シロリムス：73 例、328 測定点）を基に、NONMEM を用いて PPK 解析を行った結果、体重は本薬のコンパートメント間クリアランス（Q₃）の有意な共変量となることが示された。一方、HCT 値はシロリムスのコンパートメント間クリアランス（Q）の有意な共変量となることが示された。なお、BSA、年齢、総ビリルビン、ヘモグロビン、クレアチニン、AST 及び ALT の本薬及びシロリムスの PK への影響は認められなかった。また、体重が重い方が投与サイクル終了時までに本薬の濃度は高値を示す傾向が認められた。

(3) 肝機能障害を有する癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（3066K1-152-US 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

肝機能障害を有する癌患者 112 例（PK 解析対象は 81 例）を対象に、本薬を週 1 回静脈内投与し、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響が検討された。被験者は、肝機能（総ビリルビン及び AST）及び肝移植歴の有無に応じて、①正常（総ビリルビンが正常値上限以下かつ AST が正常値上限以下）、②軽度（総ビリルビンが正常値上限以下かつ AST が正常値上限超、又は総ビリルビンが正常値の 1～1.5 倍）、③中等度（総ビリルビンが正常値上限の 1.5～3 倍）、④重度（総ビリルビンが正常値上限の 3 倍超）、又は⑤肝移植の 5 群に分けられ、肝機能正常患者では本薬 25、75 又は 175mg、肝機能障害が軽度の患者では 10、15 又は 25mg、中等度の患者では 10、15 又は 25mg、重度の患者では 7.5、10 又は 15mg、肝移植歴を有する患者では 10mg がそれぞれ投与された。肝機能が正常な癌患者において、本薬 25mg 投与時の本薬及びシロリムスの C_{max}（平均値）は、それぞれ 613ng/mL 及び 52.9ng/mL、AUC（平均値）は 2,230ng·h/mL 及び 5,000ng·h/mL であった。軽度及び中等度の肝障害患者に対して本薬 25mg を投与したときの本薬及びシロリムスの C_{max} 及び AUC は肝機能の低下に伴い上昇傾向を示したものの、当該用量における C_{max} 及び AUC の変動は肝機能が正常な患者の最大 1.7 倍であったことから、当該患者においては本薬の用量調整は不要である、と申請者は説明している。一方、軽度及び重度の肝障害患者に対して本薬 10mg を投与したときの本薬の C_{max} はそれぞれ 392ng/mL 及び 455ng/mL、また本薬の AUC はそれぞれ 1,910ng·h/mL 及び 3,200ng·h/mL であり、重度の肝機能障害患者で上昇していたことから、重度の肝機能障

害患者に対しては、肝機能が正常の患者に本薬 25mg を投与した場合と同程度の本薬及びシロリムスの C_{max} 及び AUC となると想定される、本薬 10mg まで減量することが推奨される、と申請者は説明している。

(4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用試験

1) 海外第 I 相試験 (3066K1-103-EU 試験<19 年 月~20 年 月>)

固形癌患者 28 例 (PK 解析対象は 27 例) を対象に、本薬とフルオロウラシル/ロイコボリン (以下、「5-FU/LV」) を併用投与し、血液中の本薬及びシロリムス濃度並びに血漿中 5-FU 濃度が検討された。本薬は 15、25、45 又は 75mg/m² を 30 分かけて、LV は 200mg/m² を 1 時間かけて、5-FU は 2,600mg/m² を 24 時間かけて、それぞれ週 1 回、静脈内投与することとされた。5-FU 単独投与 (1 週目) 及び本薬併用時 (2 週目以降) の 5-FU の CL (平均値) はそれぞれ 318L/h 及び 300~346L/h であり、大きな差異は認められなかったことから、本薬は 5-FU の PK に影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

2) 海外第 I 相試験 (3066K1-124-US 試験<20 年 月~20 年 月>)

腎細胞癌患者 71 例 (PK 解析対象は 34 例) を対象に、本薬 5、10、15、20 又は 25mg を、IFN (米国では IFN-2b が、欧州では IFN-2a がそれぞれ使用された) 600 又は 900 万 IU と併用投与し、血液中の本薬及びシロリムス濃度並びに血清中の IFN 濃度が検討された。本薬の投与併用により、IFN の C_{max} 及び AUC は単独投与時の約 2 倍を示し、本薬は IFN の PK に影響すると考えられた。しかしながら、 C_{max} 及び AUC は個体間変動が大きいことから、本薬と IFN の相互作用については結論づけることが困難である、と申請者は考察している。

(5) 薬物相互作用試験

非臨床試験において、本薬の代謝に CYP3A4/5 が関与する可能性、並びに CYP3A4/5 及び 2D6 の基質となる薬剤と薬物相互作用を起こす可能性が示唆されたことから、CYP3A4/5 及び 2D6 に関連する薬剤との相互作用が検討された。

1) 海外第 I 相試験 (3066K1-148-US 試験<20 年 月>)

健康成人 17 例 (PK 解析対象は本薬単独投与期 16 例、本薬/ケトコナゾール併用投与期 14 例) を対象に、1 日目 (第 1 期) 及び 15 日目 (第 2 期) に本薬 5mg を単回静脈内投与し、また、15~21 日目に CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、本薬の PK に及ぼすケトコナゾールの影響が検討された (下表)。その結果、本薬の C_{max} 及び AUC は本薬単独投与時とケトコナゾール併用投与時で同程度であったが、シロリムスの C_{max} 及び AUC はケトコナゾールの併用投与によりそれぞれ 2.2 倍及び 3.1 倍に上昇した。シロリムスは本薬投与時の安全性プロファイルに関係していると考えられることから、本薬と CYP3A4 阻害剤 (プロテアーゼ阻害剤、抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、選択的セロトニン再取り込み阻害剤等) との併用は避けるべき、と申請者は説明している。

本薬及びシロリムスの PK パラメータ

投与期	測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h)	V_{dss} (L)
本薬単独投与	本薬	16	278±16.1	0.50±0.00	22.3±4.37	886±103.5	5.72±0.63	86.8±12.7
ケトコナゾール併用投与		14	263±40.8	0.50±0.00	23.7±4.02	992±144	5.14±0.71	91.5±16.0
本薬単独投与	シロリムス	16	13.3±3.64	3.31±1.25	74.7±8.05	1,205±364	4.50±1.29* ¹	494±125* ²
ケトコナゾール併用投与		14	29.0±3.94	3.00±0.00	113±20.4	3,889±1,136	1.40±0.46* ¹	227±50.0* ²

平均値±標準偏差、*¹: CL/ f_m 、*²: V_{dss}/f_m

2) 海外第 I 相試験 (3066K1-151-US 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人32例（PK解析対象は本薬単独投与期32例、本薬/リファンピシン併用投与期30例）を対象に、1日目（第1期）及び21日目（第2期）に本薬25mgを30分間静脈内投与又は30mgを経口投与し（各16例）、また、15日目から27日目までCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを反復経口投与し、本薬のPKに対するリファンピシンの影響が検討された（下表）。本薬の C_{max} 及びAUCにリファンピシンによる明らかな影響は認められなかったが、シロリムスの C_{max} 及びAUCは本薬単独投与時に比べリファンピシン併用投与時でそれぞれ64%及び56%低下したことから、本薬はCYP3A誘導剤との併用は避けることが望ましい。また、シロリムスは本薬の有効性に寄与していると考えられるため、リファンピシンの適切な代替剤がない場合には、本薬を50mgまで増量することを検討すべきである、と申請者は説明している。

静脈内投与時における本薬及びシロリムスの PK パラメータ

投与期	測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h)	V_{dss} (L)
本薬単独投与	本薬	16	512±116	0.53±0.13	23.0±2.30	2,056±363	12.73±3.63	240±69.6
リファンピシン併用投与		15	532±47.4	0.47±0.13	22.6±4.28	1,879±387	14.2±4.88	250±116
本薬単独投与	シロリムス	16	50.6±12.1	3.19±5.59	69.4±13.2	4,564±749	5.63±1.02*1	587±117*2
リファンピシン併用投与		15	17.7±3.17	21.5±11.3	55.2±6.49	2,004±385	12.9±2.33*1	1,156±193*2

平均値±標準偏差、*1：CL/ f_m 、*2： V_{dss}/f_m

3) 海外第 I 相試験 (3066K1-149-US 試験<2014年12月～2015年12月>)

健康成人26例を対象に、CYP2D6の基質であるデシプラミン50mgを単独経口投与、又はデシプラミンを本薬25mg静脈内投与と併用投与し、デシプラミンのPKに対する本薬の影響が検討された。その結果、デシプラミン及び代謝物2-ヒドロキシ-デシプラミンの C_{max} （平均値）はデシプラミン単独投与時で19.6ng/mL及び9.14ng/mL、本薬併用投与時において17.1ng/mL及び9.18ng/mL、AUC（平均値）はデシプラミン単独投与時で845ng·h/mL及び365ng·h/mL、本薬併用投与時において952ng·h/mL及び316ng·h/mLであり、デシプラミン単独投与時と本薬併用投与時の C_{max} 及びAUCは同程度であったことから、本薬はデシプラミンのPKに影響を及ぼさないと考えられた。また、ヒトにおいて、本薬はCYP2D6を介した代謝を阻害しないことが示唆された、と申請者は考察している。

(6) PPK解析

健康成人を対象とした 3066K1-145-US 試験（以下、「145-US 試験」）、並びに癌患者を対象とした 124-US 試験、200-US 試験及び 3066K1-203-EU 試験（以下、「203-EU 試験」）における血液中の本薬及びシロリムス濃度（本薬：90 例、1153 測定点、シロリムス：211 例、1312 測定点）を基に、NONMEM を用いて PPK 解析が行われた。本薬の濃度推移は4つのコンパートメント（①血漿、②組織、並びに FKBP-12 への特異的結合を想定した③赤血球及び④組織）を用いたモデル、シロリムスの濃度推移は一次吸収過程を組み込んだ 2-コンパートメントモデルにより記述された。その結果、人種（白人及び白人以外）及び癌腫（乳癌）は本薬の CL 及び中央コンパートメントの分布容積（ V_{pl} ）に、癌腫（腎癌）はシロリムスの CL に、癌腫（乳癌）はシロリムスのみかけの中央コンパートメントの分布容積（ V_2 ）に有意な影響を及ぼすことが示された。なお、年齢、性別、体重、HCT 値、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン、CLcr、IFN 併用の有無等の本薬及びシロリムスの PK への影響は認められなかった。癌腫（乳癌）が PK に及ぼす影響についてシミュレーションにより検討したところ、本薬の C_{max} は乳癌患者で他の癌患者に比し高値を示したものの、血液中本薬濃度推移に明らかな差異は認められず、シロリムスの C_{max} 及び C_{trough} の癌腫による変動も小さかったことから、癌腫（乳癌）は用量調節を必要とするほどの臨床的意義のある共変

量ではないと考えられる。また、人種が本薬のCL及びV2に及ぼす影響は、癌腫（乳癌）による影響より小さかった。

(7) 申請者による考察

1) 本薬の投与量について

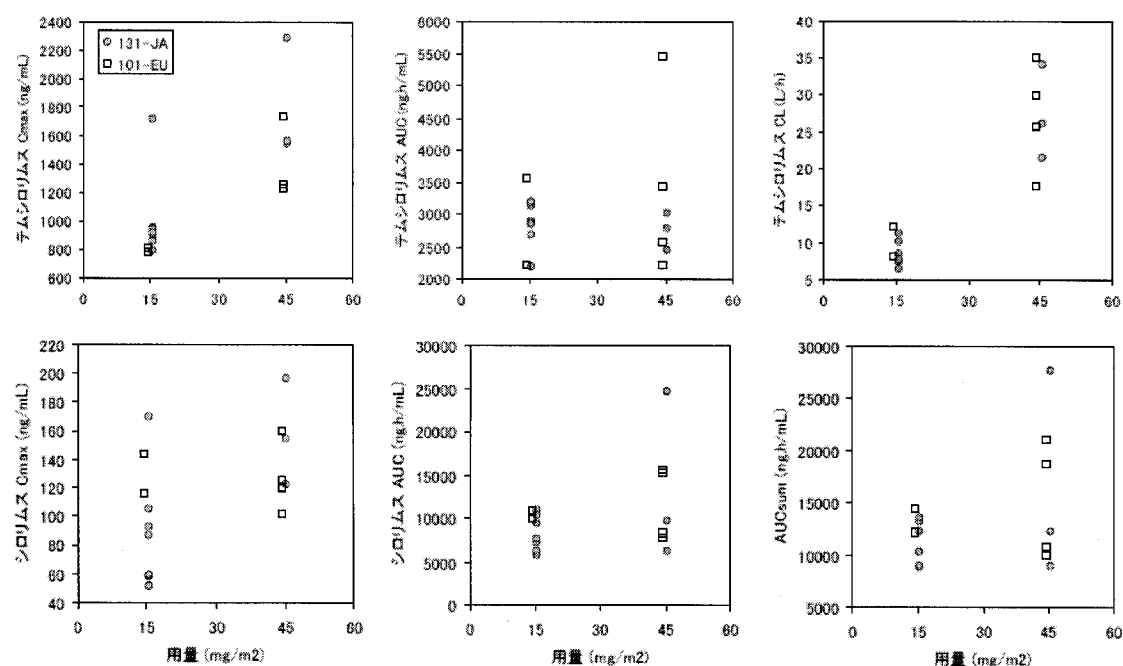
開発過程において、本薬の投与量は体表面積による補正用量から固定用量へと変更された。当該変更の経緯に関して申請者は以下の内容を説明している。

体表面積による補正用量での投与が行われた海外101-EU試験において、本薬34、45及び220mg/m²投与時（平均投与量はそれぞれ60、85及び375mg/body）のAUC_{sum}に基づいたシミュレーションにより、体表面積による補正用量と固定投与量との比較を行った結果、AUC_{sum}の平均値（CV%）は、体表面積による補正用量（220mg/m²）では27,058ng・h/mL（50.4%）、対応する固定投与量（375mg/body）では27,015ng・h/mL（48.2%）であった。本薬34及び45mg/m²投与時においても個体間変動は固定投与量とした場合の方が低値を示し、補正用量としても個体間変動の改善が認められていないことから、以降の開発では本薬は固定投与量での投与に変更することとした。

また、体表面積による補正用量での投与が行われた国内131-JA試験において、本薬15mg/m²群（平均投与量24.2mg/body）のPKパラメータに基づき、固定投与量として25mg/bodyを投与した場合のPKパラメータのシミュレーションを行った。その結果、25mg/body投与では15mg/m²投与時に比べて本薬のAUCの個体間変動は大きくなるものの、C_{max}及びAUC_{sum}のばらつきは15mg/m²投与時の分布の範囲と同程度であると予測された。本薬の薬理効果は本薬未変化体及びシロリムスによって得られると考えられることから、AUC_{sum}の結果を考慮すると、日本人においても15mg/m²は25mg/bodyと読み変えることは可能と考えられる。

2) 日本人と外国人におけるPK

101-EU試験及び131-JA試験における本薬のC_{max}は日本人において高値を示す症例が認められたが、他のパラメータについては個別値の分布は、両試験間で重なっており（下図）、日本人と外国人における曝露量は同程度であると考えられた。



101-EU試験及び131-JA試験における本薬及びシロリムスのC_{max}、AUC及びAUC_{sum}の個別値の分布
(●：131-JA試験、□：101-EU試験)

3) PK と安全性及び有効性との関係

①PK と安全性との関係

健康成人を対象とした 3066K1-133-US 試験（以下、「133-US 試験」）、145-US 試験、3066K1-148-US 試験（以下、「148-US 試験」）及び 3066K1-151-US 試験（以下、「151-US 試験」）並びに癌患者を対象とした 101-EU 試験 Part I、124-US 試験、200-US 試験及び 203-EU 試験のデータを併合して、本薬の PK と有害事象との関係を、2 段階のステップワイズ・ロジスティック回帰分析により解析した。第 1 段階では、有害事象発現率と関連のあるパラメータ（本薬の C_{max} 、 AUC_{sum} 又は投与回数）の特定が行われた。第 2 段階では、第 1 段階で特定されたパラメータを用いて、有害事象発現率に及ぼす共変量（年齢、性別、体重、BSA、HCT 及び IFN 併用の有無）の影響が検討された。その結果、癌患者では、本薬の C_{max} 、 AUC_{sum} 又は投与回数の増加に伴い、ご瘡、食欲不振、そう痒症及び発疹の発現率が増加する関係が示された。共変量を考慮した場合、女性は男性に比し、ご瘡又はそう痒症のいずれかを発現する確率は約 2 倍高いと予測された。発疹の重症度は、IFN 併用投与時に比し本薬単独投与時で高く、また食欲不振の発現率は患者の年齢に伴い有意に上昇した。

PK と ILD との関係について、200-US 試験の ILD 発現例（3 例）と非発現例（47 例）における本薬及びシロリムスの PK パラメータ（ C_{max} 、 AUC 、 CL 等）を比較した結果、両集団で明確な違いは認められなかった。しかしながら、ILD 発現例が少数であるため、潜在的な違いを検出できていない可能性も考えられる。

また、2217-AP 試験の ILD 発現例（15 例）と非発現例（64 例）について同様の解析を行った結果、ILD 発現例及び非発現例における本薬の C_{max} の 75 パーセンタイルはそれぞれ 516ng/mL 及び 138ng/mL であり、ILD 発現例において高値を示す可能性が示唆されたが、中央値は 151ng/mL 及び 109ng/mL と同程度であった。

②PK と有効性との関係

200-US 試験において、本薬の AUC 及び AUC_{sum} と全生存期間（以下、「OS」）との関係が検討された結果、両パラメータと OS との関係は明確ではなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の投与量の設定について

101-EU試験における AUC_{sum} のシミュレーション結果から、以降の開発では本薬の用量は固定投与量に変更することとした、と申請者は説明している（「(ii) <提出された資料の概略> (7) 1) 本薬の投与量について」の項参照）。

機構は、 AUC_{sum} 以外のPKパラメータの結果も含めて変更の妥当性を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬及びシロリムスの C_{max} 及び AUC について AUC_{sum} と同様の検討を行ったところ、220mg/m²投与時の本薬の C_{max} 及び AUC を除いて、体表面積による補正用量に比し固定用量の場合に個体間変動は低値を示した。220mg/m²投与時の本薬の C_{max} 及び AUC については、固定用量において変動係数（CV%）が最大1.5%高値を示したが、大きな差異ではないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

101-EU試験の結果から、本薬及びシロリムスのPKパラメータの個体間変動について用量設定の違い（体表面積あたりの投与量と固定用量）による明らかな差異は検出されていないこと、及び本薬の安全性情報を踏まえて、当該試験以降の開発において固定投与量での投与に変更したとの申請者の説明は理解できる部分はあるものと考ええる。しかしながら、申請用量を超える本薬のMTDには民族差が存在する可能性が否定できず、かつ当該検討は限られた症例のPKデータに基づくシミュレーションによるものであることから、体表面積あたりの投与量と固定用量のいずれがより適切な用量設定であるかを101-EU試験のPKシミュレー

ション結果から結論づけることは困難であると考ええる。

なお、本薬の有効性及び安全性も踏まえた用量設定に関する審査の概要は、「4. (iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項に記載する。

(2) 日本人と外国人における PK

101-EU試験及び131-JA試験において、本薬15又は45mg/m²を投与したときの本薬及びシロリムスのPKパラメータの個別値の分布から、日本人と外国人における曝露量は同程度である、と申請者は説明している（「(ii) <提出された資料の概略> (7) 2) 日本人と外国人におけるPK」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

固定用量での投与については、日本人と外国人を比較可能なデータが得られていないことから、当該差異について考察することは困難と考えるものの、131-JA試験及び101-EU試験の結果から、本薬を体表面積による補正用量で投与した際の日本人と外国人におけるPKに明らかな差異は認められていないと考える。また、101-EU試験及び131-JA試験における最大耐量（Maximal tolerated dose、以下、「MTD」）（それぞれ220mg/m²以上及び15mg/m²）に国内外で大きな違いが認められた要因については、現時点では明らかでないと考える（「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の安全性の国内外差及び日本人における本薬の安全性について」の項参照）。したがって、今後、製造販売後調査等により、本薬の安全性の民族差について比較可能な情報を収集するとともに、PKの民族差の有無や個体間変動の要因に関する更なる検討の要否等を判断する必要があると考える。

(3) 肝機能障害患者における PK

軽度及び中等度の肝障害患者に対して本薬の用量調整は不要であること、及び重度の肝機能障害を有する患者に対しては本薬及びシロリムスのC_{max}及びAUCを指標に1回投与量を10mgまで減量することが推奨されることを申請者は説明している（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 肝機能障害を有する癌患者を対象とした海外第I相試験」の項参照）。

機構は、重度の肝機能障害を有する腎細胞癌患者に本薬10mgを投与した際の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3066K1-152-US 試験（以下、「152-US 試験」）では重度の肝障害患者15例に対して本薬10mgが投与され、忍容性の評価対象とされた症例でのDLTの発現率は27%（3/11例）であったことから、当該用量は忍容可能と判断した。また、有効性については、奏効例は認められなかったが、当該試験は少数例での検討結果であるため、結論づけることは困難と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬及びシロリムスのC_{max}及びAUCと有効性との関係は明らかにされていないと考えることから（「(ii) <提出された資料の概略> (7) 3) ②PKと有効性との関係」の項参照）、申請者の説明する用量調節方法を推奨する根拠は152-US試験では十分には得られていないと考える。肝機能障害を有する患者への投与に際しては、152-US試験成績を参考にするとともに、臨床症状及び臨床検査値（肝機能検査等）を確認しながら慎重に投与する必要があると考える。また、152-US試験の薬物動態成績については、添付文書や情報提供用資材を用いて情報提供するべきであると考ええる。

(4) 薬物動態学的相互作用

本薬はCYP3A4の誘導又は阻害作用を有する薬剤との薬物動態学的相互作用の可能性が示されている（「(ii) <提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的相互作用試験」の項参照）。

機構は、本薬と CYP3A4 の誘導又は阻害作用を有する薬剤との併用に関する注意喚起の必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

①CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

148-US 試験において、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は、本薬投与後の血液中本薬濃度には影響しないが、シロリムス濃度を上昇させる可能性が示された。米国においては、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は避けること、やむを得ず併用する場合には本薬の用量を 12.5mg に減量することを考慮することとされている。一方、欧州では、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は避けること、中程度の阻害剤併用時は本薬の投与を慎重に行うこととされている。本邦においては、本薬の曝露量と有害事象の発現には関連性が認められること（「(ii) <提出された資料の概略> (7) 3) ①PK と安全性との関係」の項参照）、及び日本人癌患者における忍容性は 20mg/m² までしか確認されていないことから、CYP3A4 阻害剤の併用は避けるべきと判断し、その旨を添付文書において注意喚起する予定である。また、強力な CYP3A4 阻害剤との併用が避けられない場合には、148-US 試験において CYP3A4 阻害剤併用時にシロリムスの AUC が 2.2 倍上昇したことから、本薬の用量を 12.5mg に減量することが推奨されると考える。一方、中程度までの CYP3A4 阻害剤との併用が避けられない場合には、用量調節を行わずに、患者の副作用等の発現を確認しながら慎重に投与することが推奨されると考える。なお、強力な CYP3A4 阻害剤併用時に本薬を 12.5mg に減量して投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていない。

②CYP3A 誘導作用を有する薬剤

151-US 試験において、CYP3A 誘導作用を有する薬剤との併用は、本薬投与後の血液中シロリムス濃度を低下させる可能性が示された。米国においては、強力な CYP3A 誘導剤との併用は避けること、やむを得ず併用する場合には本薬の用量を 50mg に増量することを考慮することとされている。一方、欧州では、CYP3A 誘導剤との併用は避けることとされている。本邦においては、CYP3A 誘導作用を有する薬剤との併用は避けることが望ましいと判断し、その旨を添付文書において注意喚起する予定である。また、CYP3A 誘導剤との併用が避けられない場合には、151-US 試験において CYP3A 誘導剤併用時にシロリムスの AUC は 56% 減少したことから、本薬の用量を 50mg に増量することが推奨されると考える。なお、CYP3A 誘導剤併用時に本薬を 50mg に増量して投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていない。

機構は、以下のように考える。

CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用については、本薬及びシロリムスの代謝には CYP3A4 が関与していると考えられること、及び 148-US 試験結果から、CYP3A4 阻害剤との併用は避けるべきとの申請者の主張は受け入れられると考える。なお、強力な CYP3A4 阻害剤併用時の減量規定については、シロリムスの AUC と有効性及び安全性との関係は明らかにされていないと考えること（「(ii) <提出された資料の概略> (7) 3) PK と安全性及び有効性との関係」の項参照）、及び提示された用量調節方法での有効性及び安全性を検討した情報は得られていないことから、現時点では、当該減量規定を推奨する根拠は得られていないと考える。

また、CYP3A 誘導作用を有する薬剤については、提出された試験成績からは PK と有効性との関係は明確にはされていないものの、151-US 試験結果を踏まえると、CYP3A 誘導作用を有する薬剤の併用により本薬の有効性が減弱する可能性は否定できないことから、当該薬剤との併用は避けることが望ましいとの申請者の主張は受け入れられると考える。なお、CYP3A 誘導作用を有する薬剤との併用が避けられない場合の増量規定については、本薬を 50mg 投与した際の日本人における安全性は確認されていないこと、及び提示された用量調節方法での有効性及び安全性を検討した情報は得られていないことから、現時点では、当該

増量規定を推奨する根拠は得られていないと考える。

148-US 試験及び 151-US 試験の薬物動態成績について、資材を用いて情報提供するとともに、本薬投与に際しては、CYP3A4 阻害作用又は誘導作用を有する薬剤は可能な限り当該作用が認められていない他剤に変更する、又は休薬等を考慮することを注意喚起する必要があると考える。

(iii) 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、国内第 I 相試験1試験、国際共同第 II 相試験1試験、海外第 I 相試験1試験、海外第 II 相試験1試験、海外第 III 相試験1試験の計5試験が提出された。また、参考資料として、海外14試験が提出された。

臨床試験の一覧

資料区分*		実施地域	相	試験名	対象患者	組み入れ症例数	本薬の用法・用量	主な評価項目
有効性	安全性							
—	○	国内	I	3066K1-131-JA	進行性固形癌患者	10	15 及び 45mg/m ² 毎週投与	安全性
○	○	国際共同	II	3066K1-2217-AP	進行性腎癌患者 (日本、韓国、中国)	82	A グループ：20mg/m ² 毎週投与 B グループ：25mg 毎週投与	安全性 臨床的利益率
—	○	海外	I	3066K1-101-EU	Part I：進行性固形癌患者 Part II：神経膠腫・固形癌脳転移患者	40	Part I：7.5～220mg/m ² 毎週投与 Part II：220mg/m ² 毎週投与	安全性
○	○		II	3066K1-200-US	進行性腎癌患者	111	25mg、75mg 又は 250mg 毎週投与	安全性 奏効割合
○	○		III	3066K1-304-WW	進行性腎癌を有する患者	626	A 群：IFN 週 3 回投与 B 群：25mg 毎週投与 C 群：15mg 毎週投与+IFN 週 3 回投与	安全性 全生存期間
—	△		I	3066K1-124-US	進行性腎癌患者	71	5～25mg 毎週投与+IFN 週 3 回投与	安全性
—	△			3066K1-152-US	肝機能障害を有する固形癌又はリンパ腫患者	112	7.5～175mg 毎週投与	安全性
—	△			3066K1-100-US	Part I：固形癌・リンパ腫患者 Part II：神経膠腫患者	88	本薬 2 週間ごとに 1 日 1 回 5 日 Part I：0.75～24mg/m ² Part II：15～37mg/m ²	—
—	△			3066K1-102-US	固形癌患者	26	3.75～15mg/m ² +ゲムシタビン塩酸塩	—
—	△			3066K1-103-EU	固形癌患者	28	本薬 15～75mg/m ² +フルオロウラシル+ロイコボリン	—
—	△			3066K1-402-US	進行性腎癌患者	3	本薬 25mg+スニチニブリンゴ酸塩 12.5mg	—
—	△			3066K1-133-US	健康成人男性	12	25mg 30mg (経口投与)	—
—	△			3066K1-148-US	健康成人	17	5mg	—
—	△			3066K1-149-US	健康成人	26	25mg	—
—	△			3066K1-151-US	健康成人	32	25 又は 30mg (経口投与)	—
—	△			3066K1-145-US	健康成人	30	1～25mg	—
—	△			3066K1-155-US	健康成人	58	25mg	—
—	△		II	3066K1-203-EU	乳癌患者	109	75 又は 250mg 毎週投与	—
—	△			3066K1-201-US	前立腺癌患者	28	75 又は 250mg 毎週投与	—

*：○ (評価資料)、△ (参考資料)

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、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK/PD に関する試験成績は「(ii) 臨床薬理試験成績の概略」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第Ⅰ相試験 (5.3.5.2-2 : 3066K1-131-JA試験<20■年■月~20■年■月>)

進行性固形癌患者（目標症例数：各群3~6例、計15~24例）を対象に、本薬単独投与の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、ジフェンヒドラミン30mgの点滴静注終了約30分後に本薬（15、45、80又は165mg/m²）を30分かけて1週間間隔で点滴静注し、これを3週間繰り返すこととされた。また、4回目以降の投与は、中止基準に抵触しない限り、治験責任（分担）医師の判断により継続可能とされた。

本試験では165mg/m² まで増量する計画であったが、45mg/m² 群で忍容性評価期間と設定された3回目までの投与期間中にGrade 3の有害事象が2/3例（有害事象の内訳は下痢、口内炎各1例）に発現したため、45mg/m² は忍容でない投与量と判定された。治験実施計画書の規定に従い増量は中止され、用量レベルが一段階低い15mg/m² に3例が追加され、15mg/m² の忍容性が確認された。なお、15mg/m² 群の1例にGrade 4の消化管穿孔が発現したが、効果安全性評価委員会及び医学専門家により、当該有害事象と治験薬との関連性は否定できないが関連性が極めて低いため、用量制限毒性（Dose limiting toxicity、以下、「DLT」）には該当しないと判定された。

安全性について、本試験に登録された10例全例に本薬が投与され、試験期間中の死亡例は認められなかった。

(2) 国際共同臨床試験

国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-9 : 3066K1-2217-AP試験<20■年■月~20■年■月>)

進行性腎細胞癌患者（American Joint Committee on Cancer (AJCC) 病期及び分類基準でⅣ期又は再発の腎細胞癌）（目標症例数：日本人20例、中国人30例以上、韓国人30例以下、計80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非盲検非無作為化試験が、日本、中国及び韓国の計24施設で実施された。

用法・用量は、20mg/m²（グループA：年齢20歳以上かつ75歳未満の患者）又は固定用量25mg（グループB：年齢20歳以上の患者）を1週間間隔で点滴静注することとされた。なお、すべての被験者は、本薬投与30分前にジフェンヒドラミン25~50mg（又は同様の抗ヒスタミン薬）の静脈内投与又はマレイン酸クロルフェニラミン2mgの経口投与による前処置が行われた。

131-JA試験では、45mg/m²（平均実投与量は75mg）のDLT発現状況から、45mg/m² は忍容できない投与量と判断され、MTDは一段低い15 mg/m²（平均実投与量は24.2mg）とされた。国内外で本薬のMTDに大きな違いが認められたが（海外220mg/m²以上）、2217-AP試験計画時において、当該差異の理由・原因が明らかにされないまま、海外第Ⅲ相試験で使用された、忍容性が不明な15mg/m² 超の25mgが日本人にも投与される設定とされていたが、15mg/m² 超での忍容性を確認することを目的とした試験に計画が変更された。

本試験に登録された82例（グループA：6例、グループB：76例）全例に本薬が投与され、intent-to-treat（以下、「ITT」）集団及び安全性解析対象集団とされた。うち、本邦ではグループAに6例、グループBに14例、韓国及び中国ではグループBにそれぞれ30例及び32例が登録された。組入れ基準違反の1例及び8週時点での腫瘍の評価データの得られなかった2例を除いた79例（グループA：6例、グループB：73例）が有効性解析対象と

された。

有効性について、腫瘍縮小効果（最良効果、主治医判定、RECIST 基準）及び主要評価項目とされた臨床的利益率（Clinical benefit rate：CR、PR 又は 24 週間以上の SD の症例の割合、以下、「CBR」）は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果（最良効果、主治医判定、RECIST 基準）								
	CR	PR	SD (≥8 週間)	SD (≥24 週間)	PD	評価不能	奏効率	CBR [95%信頼区間]
グループ A (症例数 6 例)	0	0	5 (83.3%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	0	0	3 (50.0%) [11.8%, 88.2%]
グループ B (症例数 76 例)	0	9 (11.8%)	49 (64.5%)	27 (35.5%)	13 (17.1%)	5 (6.6%)	9 (11.8%)	36 (47.4%) [35.8%, 59.2%]

安全性について、試験期間中に 35 例（グループ A：2 例、グループ B：33 例）の死亡が報告された。死因は、疾患進行 25 例（グループ A：2 例、グループ B：23 例）、及び有害事象 7 例（肺炎 2 例、敗血症、急性腎不全、ILD、喀血、呼吸循環不全各 1 例）（グループ B のみ）、不明 3 例（グループ B のみ）であった。死亡例のうち、本薬との因果関係が否定されなかったのは、2 例（ILD 及び肺炎各 1 例）であった。

(3) 海外臨床試験

101-EU試験は、Part I（資料番号5.3.5.2-4）及びPart II（資料番号5.3.5.2-5）に分けて総括報告書が作成された。

1) 海外第 I 相試験（5.3.5.2-4：3066K1-101-EU試験、Part I <19■■年■■月～20■■年■■月>）

Part I は、進行性固形癌患者（目標症例数約20例）を対象に、本薬の週1回静脈内投与による安全性及び忍容性を検討し、MTDを決定する目的の非盲検非対照用量漸増試験として、海外2施設で実施された。

用法・用量は、開始用量は1日1回7.5 mg/m²とされ、設定された各投与量を30分間かけて1週間間隔で静脈内投与することとされた。増量は修正型連続再評価法（J Biopharm Stat 1994; 4: 147-64、Biometrics 1990; 46: 33-48）に基づき実施された。

Part I に登録された24例（7.5mg/m² 1例、15mg/m² 2例、22.5mg/m² 1例、34mg/m² 3例、45mg/m² 4例、60mg/m² 1例、80mg/m² 1例、110mg/m² 1例、165mg/m² 1例及び220mg/m² 9例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。最大許容量（Maximal acceptable dose、以下、「MAD」）は9例が投与された220mg/m² とされた。

本試験中に1例が死亡した。当該症例は220mg/m² 群の腎癌患者で、死因は原疾患の増悪によると思われる急性の呼吸窮迫とされ、投与開始後67日目（投与終了後16日目）に死亡した。本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I 相試験（5.3.5.2-5：3066K1-101-EU試験、Part II <20■■年■■月～20■■年■■月>）

Part II は、手術不能又は再発性の悪性神経膠腫患者若しくは他の固形癌からの脳転移患者を対象（目標症例数：EIACA使用患者12例、EIACA非使用患者6例、計18例）に、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルに対するCYP誘導作用を持つEIACA製剤の影響を検討する目的の非盲検非対照用量漸増試験として、海外4施設で実施された。

用法・用量は、抗ヒスタミン薬の静脈内投与による前処置後、本薬220mg/m² を30分間かけて1週間間隔で静脈内投与することとされた。なお、本薬への忍容性が示され、原疾患の増悪が認められない場合は投与継続可能とされ、投与期間は最長16週間とされた。

Part II に組み入れられた16例（EIACA使用患者11例、EIACA非使用患者5例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

初回投与以降、追跡調査終了までの間に7例が死亡した。死因の内訳は、原疾患の増悪6例、頭蓋内出血1例であった。頭蓋内出血については、本薬との因果関係は否定されなかつ

た。

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1: 3066K1-200-US 試験<20■年■月~20■年■月>)

海外第Ⅰ相試験の結果から、本薬15~45mg/m² で反応性（機構注：具体的な指標は不明）が認められたこと、MADが220mg/m² とされたこと、及び広範囲の用量幅で忍容性が認められ、投与量を体表面積あたりに調整する必要性は低いと判断されたこと、から、本試験における用量として、体表面積による補正用量である25mg、75mg、250mgが選択された。

全身治療歴のある又は大量IL-2療法に適さない進行性腎細胞癌患者を対象（目標症例数各群少なくとも30例、計105例）に、本薬（3用量）を投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした、二重盲検無作為化並行群間比較試験が、海外6施設で実施された。

用法・用量は、本薬25、75又は250mgを30分かけて1週間間隔で静脈内投与することとされた。投与期間は、治験薬の忍容性が良好であれば、原疾患の増悪が認められるまで投与継続が可能とされた。

本試験には、111例（25mg群36例、75mg群38例、250mg群37例）が組み入れられ、ITT集団とされた。このうち、本薬が投与されなかった250mg群の1例を除いた110例が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効割合（CR又はPRを示した症例の割合）は下表のとおりであった。なお、判定基準は、当初の治験実施計画書で規定した定義（WHO基準に準ずる基準、以下、「プロトコル定義」）及びsum-change定義（RECISTの評価方法を一部取り入れたModified WHO基準）と設定された。

腫瘍縮小効果（ITT 集団）

判定基準	プロトコル定義			sum-change 定義		
	25mg 群 (36 例)	75mg 群 (38 例)	250mg 群 (37 例)	25mg 群 (36 例)	75mg 群 (38 例)	250mg 群 (37 例)
CR	0	0	0	0	0	0
PR	2 (5.6)	1 (2.6)	3 (8.1)	2 (5.6)	3 (7.9)	3 (8.1)
MR	5 (13.9)	14 (36.8)	10 (27.0)	5 (13.9)	13 (34.2)	11 (29.7)
SD* ¹	13 (36.1)	11 (28.9)	9 (24.3)	20 (55.6)	11 (28.9)	11 (29.7)
PD* ²	13 (36.1)	10 (26.3)	11 (29.7)	6 (16.7)	9 (23.7)	7 (18.9)
不明/欠損	3 (8.3)	2 (5.3)	4 (10.8)	3 (8.3)	2 (5.3)	5 (13.5)
奏効例 (奏効割合)	2 (5.6)	1 (2.6)	3 (8.1)	2 (5.6)	3 (7.9)	3 (8.1)
[95%信頼区間]	[0.7, 18.7]	[0.1, 13.8]	[1.7, 21.9]	[0.7, 18.7]	[1.7, 21.4]	[1.7, 21.9]

*1：不変期間は少なくとも8±1週、*2：本試験では、以下の2つ定義により、PDが判定された。

- ・ プロトコル定義：一つ以上の測定可能病変における直径の積の最小値から25%以上の増加、又は新病変の発現
- ・ sum-change定義：全測定可能病変の積和の最小値から25%以上の増加、又は新病変の発現。

安全性について、治験中又は治験終了後57日以内に各群4例、計12例が死亡した。死因は、心停止（75mg群）、呼吸不全（250mg群）、心原発事象（primary cardiac event）（250mg群）各1例を除いた9例が原疾患の増悪であったが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

25mg群、75mg群、250mg群の3つの用量群間を比較して、有効性については、いずれの用量群も同程度であったが、安全性については、本薬の投与量の増加に伴い、「2回以上減量を必要とした患者」及び「2回以上投与延期を必要とした患者」が、25mg群、75mg群、250mg群で、それぞれ「22%、32%、42%」及び「42%、55%、61%」と増加する傾向が認められた。このことから、有効性が認められた最小用量である25mgが304-WW試験の用量として選択された。

4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 3066K1-304-WW試験<20██年██月~20██年██月、OSのデータカットオフ: 20██年██月██日、全体のデータカットオフ: 20██年██月██日>)

サイトカイン製剤を含む全身治療歴のない進行性腎細胞癌患者で、以下の6項目の予後因子*のうち3項目以上に該当する患者を対象(目標症例数: 各群200例、計600例)に、本薬単独投与、及びIFN (IFN-2aが使用された)との併用投与時のOSを、IFN単独投与と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外206施設で実施された。なお、本薬とIFNとの併用群については、第Ⅱ相試験の結果は得られていなかったが、海外併用第Ⅰ相試験(3066K1-124-US試験)の副次評価項目に設定されていた腫瘍縮小効果、CBR、OS及び無増悪生存期間を評価した結果、有用な抗腫瘍効果が示されたと判断され、設定された。

*: 選択基準で設定された予後因子

- ①腎細胞癌と診断されてから本試験の無作為割付けまで1年未満、②Karnofsky一般状態(以下、「KPS」)が60%~70%、③ヘモグロビン値が基準値の下限未満、④補正後のカルシウム値が10mg/dLを超える、⑤乳酸脱水素酵素(以下、「LDH」)値が基準値上限の1.5倍を超える、⑥2つ以上の転移巣を有する。

用法・用量は、以下のとおりであり、原疾患の増悪又は許容できない毒性が認められるまで、治験薬の投与が可能とされた。

①IFN単独投与(以下、「IFN群」):

投与開始後1週目は300万IUの週3回投与、2週目は900万IUの週3回投与、その後は1800万IUの週3回投与とし、IFNの用量は、各患者でMTDとなるように調節された(最大用量は1800万IUの週3回)。アセトアミノフェンの前処置はIFN投与の1~2時間前に実施された。

②本薬単独群(以下、「本薬群」):

1回25mgを30~60分かけて1週間間隔で静脈内投与する。本薬投与30分前に25~50mgのジフェンヒドラミンが静脈内投与された。

③本薬とIFNとの併用群(以下、「併用群」):

本薬は、第2週目から1回15mgを30~60分かけてIFN投与を行わない日に1週間間隔で静脈内投与することとされた。本薬投与30分前に25~50mgのジフェンヒドラミンが静脈内投与された。IFNは、投与開始後1週目は300万IUの週3回投与、その後は600万IUの週3回投与とされた。なお、アセトアミノフェンの前処置はIFN投与の1~2時間前に実施された。

本試験に登録された626例(IFN群207例、本薬群209例、併用群210例)がITT集団とされ、うち、治験薬が1回以上投与された616例(IFN群200例、本薬群208例及び併用群208例)が安全性評価対象とされた。

本試験の主要評価項目はOSとされた。主解析は、本薬群とIFN群のOS、併用群とIFN群のOSをそれぞれ有意水準両側2.5%で比較することとされた。2回の中間解析が実施され、各解析の実施時期及び比較あたりの有意水準(計画時のイベント数を対象としたO'Brien-Fleming法に基づく)は下表のとおりであった。

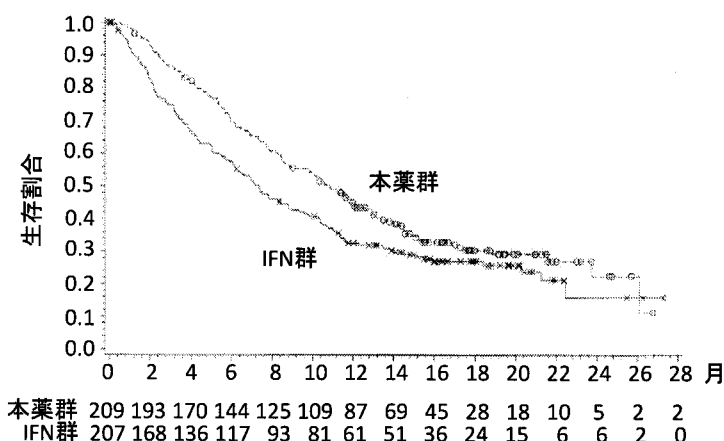
各中間解析の実施時期及び有意水準				
		1回目の中間解析		2回目の中間解析
解析時期	年月日	20██/██/██	20██/██/██	
	イベント数	239	442	
有意水準	比較あたり	0.0004	0.0135	

有効性について、2回目の中間解析の結果、本薬群のIFN群に対する優越性が検証された。各群のOSの解析は下表のとおりである。

2回目の中間解析結果 (ITT集団、20 年 月 日データカットオフ)

	IFN 群	本薬群	併用群
ITT 解析対象例数	207	209	210
死亡例数 (%)	149 (72.0%)	141 (67.5%)	152 (72.4%)
OS 中央値 (カ月) [95%信頼区間]	7.3 [6.1, 8.9]	10.9 [8.6, 12.7]	8.4 [6.6, 10.2]
ハザード比*1 [95%信頼区間]	—	0.73 [0.58, 0.92]	0.96 [0.76, 1.20]
p 値*2	—	0.0083	0.6956

*1：対IFN群、層別Cox比例ハザードモデル（腎摘除の有無及び地域により層別）、*2：対IFN群、層別log-rank検定（腎摘除の有無及び地域により層別）



2回目の中間解析時の本薬群及びIFN群のOSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団)

安全性について、投与終了後15日以内の死亡はIFN群24/200例（11.6%）、本薬群13/208例（6.2%）及び併用群30/208例（14.3%）に報告された。死因の内訳は、①IFN群で、原疾患の増悪19例、脳血管障害、呼吸困難、肺塞栓症、心不全、急性腎不全各1例、②本薬群で、原疾患の増悪9例、高カリウム血症、うっ血性心不全、脳血管発作、無力症各1例、③併用群で、原疾患の増悪19例、呼吸窮迫症候群、腎不全、急性腎不全、脳血管障害、心不全/呼吸不全、細気管支炎、心筋梗塞、心停止、肺炎、脳出血/高血圧、肺炎/誤嚥各1例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、①IFN群で、脳血管障害1例、②本薬群で、高カリウム血症1例、③併用群で、呼吸窮迫症候群、腎不全、急性腎不全、脳血管障害、心不全/呼吸不全、細気管支炎、心筋梗塞各1例であった。

<参考資料>

(1) 海外臨床試験

1) 海外併用第 I 相試験 (5.3.5.2-8：3066K1-124-US試験<20 年 月～20 年 月>)

進行性腎癌患者（目標症例数：各群6例、計30例）を対象に、本薬とIFNとの併用投与時の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照用量漸増試験が海外8施設で実施された。

用法・用量は、ジフェンヒドラミン25～50mgの静脈内投与約30分後に、本薬5、10、15、20又は25mgを30分かけて約1週間間隔で静脈内投与することとされた。IFN（米国ではIFN-2bが、欧州ではIFN-2aがそれぞれ使用された）は、少なくとも1～2時間前に前処置としてアセトアミノフェン（2錠又は650mg）が投与された後、開始用量600万IU、本薬のMTD決定後は900万IUに増量することとされ、週3回皮下投与することとされた（最初の1週間はIFNの単独投与とされた）。

本試験に登録された71例（コホート1（本薬5mg/IFN600万IU）7例、コホート2（本薬10mg/IFN600万IU）6例、コホート3（本薬15mg/IFN600万IU）39例、コホート4（本薬25mg/IFN600万IU）7例、コホート5（本薬15mg/IFN900万IU）6例、コホート6（本薬

20mg/IFN 600 万IU) 6 例) のうち、全例がIFNを 1 回以上投与され、コホート 3 の 2 例を除いた 69 例が、1 回以上、IFNと本薬を併用投与された。71 例全例が安全性解析対象とされた。

DLTは、コホート4で1例にDLT (Grade 3の口内炎)、コホート5で1例 (Grade 3の疲労) 及びコホート6で1例 (Grade 3の悪心/嘔吐、脱水及び失神) が発現し、本薬15mg/IFN 600 万IUがMTDとされた。

治験期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に 5 例が死亡した。死因は、コホート 1 で原疾患の増悪 1 例、頭蓋内出血 1 例、コホート 3 で原疾患の増悪 2 例、コホート 4 で心停止 1 例であったが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3-1 : 3066K1-152-US試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された進行性固形癌又はリンパ腫患者 112 例中 110 例に本薬 (5mg~175mg) が投与され、試験期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 23 例 (全例が原疾患の増悪) に認められた。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2-3 : 3066K1-100-US試験<Part I : 19■年■月~20■年■月、Part II : 20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された、EIACAを使用していない進行性固形癌患者 (Part I) 63例及びEIACAを使用中の再発性神経膠腫患者又は他の腫瘍からの脳転移患者 (Part II) 25例の計86例全例に本薬が投与 (0.75~37mg/m²) され、試験期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、Part I で3例 (原疾患の増悪、呼吸器不全、腎不全/呼吸器不全/肺炎/昏迷)、Part II では5例 (全例が原疾患の増悪) に認められた。

4) 海外第 I 相試験 (5.2.5.2-6 : 3066K1-102-US試験<19■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された進行性固形癌患者 26 例全例に本薬及びゲムシタピン塩酸塩 (以下、「GEM」) が投与 (本薬 7.5~15mg/m² 及び GEM 800mg/m² を day1、8、15 に 4 週サイクル、又は本薬 5.0~7.5mg/m² 及び GEM 1,000mg/m² を day1、8 に 3 週サイクル) され、試験期間中の死亡は認められなかった。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2-7 : 3066K1-103-EU試験<19■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された進行性固形癌患者28例のうち27例に本薬 (15~75mg/m²)、フルオロウラシル (2,000又は2,600mg/m²) 及びロイコボリン (200mg/m²) が投与 (週1回、7週サイクル (6週間投与、1週間観察)) され、試験期間中又は投与終了後30日以内の死亡は4例 (悪心/脱水/消化管穿孔/敗血症性ショック、代謝性アシドーシス/消化管穿孔、腫瘍病巣部動脈からの出血、原疾患の増悪/腫瘍病巣からの出血) に認められた。うち、前2例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

6) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2-10 : 3066K1-402-US試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された進行性固形癌患者 3 例全例に本薬 (25mg) 及びスニチニブリンゴ酸塩 (以下、「スニチニブ」) が投与された。3 例全例が試験を中止されたため (2 例は有害事象による)、試験期間中の死亡は認められなかった。

7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : 3066K1-133-US試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された健康成人男性 12 例全例に本薬が単回投与 (本薬 25mg 静注 6 例、経口剤 30mg 経口投与 6 例) され、試験期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

8) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-1 : 3066K1-148-US試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された健康成人 17 例全例に本薬が投与 (5mg) され、試験期間中又は投与

終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

9) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-2 : 3066K1-149-US試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された健康成人 26 例全例に本薬が投与 (25mg) され、試験期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

10) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-3 : 3066K1-151-US試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された健康成人 32 例全例に本薬が投与 (本薬 25mg 静注 16 例、経口剤 30mg 経口投与 16 例) され、試験期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

11) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1-1 : 3066K1-145-US試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された健康成人 30 例全例に本薬が投与 (1、3、10、15 又は 25 mg 各 6 例) され、試験期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

12) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1-2 : 3066K1-155-US試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された健康成人 58 例中 57 例に本薬 (25mg) が投与され、試験期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

13) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4-1 : 3066K1-203-EU試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録された局所進行性又は転移性の乳癌患者106例全例に本薬が投与 (75 mg/週 55例、250 mg/週 51例) され、試験期間中又は投与終了後30日以内の死亡は4例に認められた。死因は、肺炎1例、原疾患の増悪3例であった。肺炎については、本薬との因果関係は否定されなかった。

14) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4-2 : 3066K1-201-US試験<20■年■月~20■年■月>)

本試験に登録されたアンドロゲン非依存性前立腺癌患者28例全例に治験薬が投与 (本薬 75mg群 11例、75mg プラセボ群4例、本薬250mg群 8例、250mg プラセボ群5例) され、試験期間中又は投与終了後30日以内の死亡は本薬250mg群の1例に認められ、死因は原疾患の増悪であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の審査方針について

提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で、最も重要な試験は、サイトカイン製剤を含む全身治療歴のない進行性腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (304-WW 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人での本薬の安全性については、進行性固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (131-JA 試験) に加え、進行性腎細胞癌患者を対象に 304-WW 試験の本薬群と同一の用法・用量にて実施された国際共同試験 (2217-AP 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、304-WW試験について、以下の検討を行った結果、サイトカイン製剤を含む全身治療歴のない進行性腎細胞癌患者で、申請者の設定した6項目の予後因子 (「(iii) <提出された資料の概略> (3) 4) 海外第Ⅲ相試験 (3066K1-304-WW試験)」の項参照) のうち3項目以上に該当する高リスク患者に対して、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、304-WW 試験における対照群として IFN を設定した理由について、①本試験開始時点において、IFN は腎細胞癌治療に用いられる標準的な薬剤であったこと、②IFN は大量 IL-2 療法 (他の治療法との無作為化比較試験で延命効果が検証されている) と比較し

て毒性が比較的少ないこと、③外来患者に投与可能であること、と説明している。また、IFNの単独投与時の投与量については、欧州での標準的な用法・用量、医学文献及び米国食品医薬品局（FDA）との協議により、5,400 万 IU/週（1,800 万 IU の週 3 回投与）と設定した旨を説明した。

機構は、対照群の設定について、以下のように考える。

サイトカイン製剤（IFN 又は IL-2）は、腎細胞癌患者に対する一次治療例を対象とした本薬の第Ⅲ相試験（304-WW 試験）の計画当時において、事実上の第一選択薬として使用されていたと考えることから、対照として IFN を選択したことは適切であったと考える。また、IFN の用法・用量については、海外では一般に、900～1,800 万 IU の範囲で週 3 回皮下投与が使用されている（Cochrane Database Syst Rev 2005; 25: CD001425）ことから、適切であったと判断した。

2) 海外第Ⅲ相試験（304-WW 試験）の評価結果について

304-WW 試験において、2 回目の中間解析の結果、本薬群の IFN 群に対する OS の優越性が検証された。また、試験開始から 3 年 8 ヶ月* までのフォローアップ解析は下表のとおりであった。

試験開始から 3 年 8 ヶ月*までの OS のフォローアップ解析			
	IFN 群	本薬群	併用群
ITT 解析対象例数	207	209	210
死亡例数 (%)	172 (83.1)	171 (81.8)	171 (81.4)
OS 中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	7.3 [6.1, 8.8]	10.9 [8.6, 12.7]	8.4 [6.6, 10.3]
ハザード比*1 [95%信頼区間]	—	0.78 [0.63, 0.97]	0.93 [0.75, 1.15]
p 値*2	—	0.0252	0.4902

*1: 対IFN群、層別Cox比例ハザードモデル（腎摘除の有無及び地域により層別）、*2: 対IFN群、層別log-rank検定（腎摘除の有無及び地域により層別）

機構は、304-WW 試験の有効性の結果について、以下のように考える。

本薬群において、IFN群に対して有意なOSの延長が認められており、サイトカイン製剤を含む全身治療歴のない進行性腎細胞癌患者で、6項目の予後因子のうち3項目以上に該当する高リスク患者に対する本薬単独投与の有効性が示されたと判断した。一方、本薬とIFNとの併用群のOSはIFN群と有意差は認められておらず、本薬とIFNとの併用投与を推奨できないと判断した。

3) 日本人患者における有効性について

民族別の腫瘍縮小効果及び CBR は下表のとおりである。CBR は、評価指標としてコンセンサスは得られておらず、探索的なものであると考えられることから、得られた値の意義は不明であり、評価できないと考える。ただし、日本人に対しても本薬の薬理作用（腫瘍縮小）は認められていることから、有効性への期待について矛盾はないと機構は判断した。

民族別の腫瘍縮小効果及び CBR（2217-AP 試験及び 304-WW 試験）					
	2217-AP 試験			2217-AP 試験全体 (76 例)	304-WW 試験 (209 例)
	日本人 (14 例)	韓国人 (30 例)	中国人 (32 例)		
奏効：例数 (%)	5 (35.7)	0	4 (12.5)	11.8 (9)	8.6 (18)
[95%信頼区間]				[5.6, 21.3]	[4.8, 12.4]
CBR：例数 (%)	10 (71.4)	12 (40.0)	14 (43.8)	36 (47.4)	67 (32.1)
[95%信頼区間]	[41.9, 91.6]	[22.7, 59.4]	[26.4, 62.3]	[35.8, 59.2]	[25.7, 38.4]

4) 効果予測因子について

機構は、本薬の効果予測因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

304-WW試験において、本薬の分子マーカーと推測されたPTEN及びHIF-1 α の発現量と治療効果との関係について検討したが、関連は認められず、治療前におけるPTEN及びHIF-1 α の発現量から本薬の治療効果を予測することはできないと結論づけた。

なお、実施中の本薬とベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」）との併用投与試験においては、分子マーカー（腫瘍組織中のPTEN、HIF-1 α 、HIF-2 α 、ICAM-1等のmTOR関連タンパク質、及び血清中のVEGF等）に関する検討が行われており、20■年■月に試験終了予定である。

機構は、本薬の効果予測因子について、以下のように考える。

臨床現場において、本薬が投与される患者を選択するにあたって、有効性の効果予測因子の情報は重要であると考えることから、製造販売後も積極的に効果予測因子の検討を継続することが望ましいと考える。実施中のベバシズマブとの併用投与試験における分子マーカーに関する検討の結果も踏まえ、必要に応じて新たな臨床試験の実施についても検討する必要があると考える。

（3）安全性について（有害事象については、「4.（iv）臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行なった結果、進行性腎細胞癌患者に対して本薬投与時に認められる特徴的な有害事象は、ILD、過敏症反応、感染症、脂質関連有害事象、高血糖、低リン酸血症・低カリウム血症、粘膜炎関連有害事象、皮膚障害、腎臓関連有害事象であると判断した。また、これらの事象のうち、臨床試験ではILD及び急性腎不全による死亡例が認められていることから、臨床使用においては特に注意すべきであると考ええる。

しかしながら、機構は、提出された資料から、①申請者が本薬によるILD等について適切に情報提供を行い、かつ、②緊急時に対応可能な医療機関において、（i）がん化学療法に十分な経験と知識のある医師により慎重な患者選択が行われること、（ii）医師・看護師等により、ILD等の重篤な有害事象の徴候に対して注意・観察が定期的になされること、（iii）ILD等の重篤な有害事象が発現した際に、速やかに適切な対応がとられる、厳重な安全管理が行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した（「＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

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

機構は、304-WW試験における併用群について、安全性プロファイルは本薬群と大きく異ならないことから、以下の項では、本薬群とIFN群との差異について主に比較検討し、併用群でのみ発現が認められた注意すべき有害事象については別途検討した。

1) 本薬の安全性の国内外差及び日本人における本薬の安全性について

海外第I相試験（101-EU試験）では、週1回投与における本薬のMTDは220mg/m²以上と推定されているが、国内第I相試験（131-JA試験）では、45mg/m²が忍容できないと判断されている。

機構は、国内外で本薬のMTDに差異が認められた理由・原因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

131-JA試験において、本薬45mg/m²群の2/3例にDLTとしてGrade3の下痢が認められたことを踏まえ、以下の検討を行った結果、国内外で認められたMTDの差異は、臨床試験に組み入れられた患者の年齢及び下痢に対する対症療法の違いによる可能性があると考ええる。

①年齢：

101-EU試験Part I部分では65歳以上の被験者は登録されなかったが、131-JA試験では

高齢者が比較的多く組み入れられ（65歳以上：3/10例）、DLTを認めた2例はいずれも65歳以上であった。なお、304-WW試験の本薬群における下痢の発現率は高齢者で発現率が2倍を超えていた（65歳未満29/145例（20.0%）、65歳以上27/63例（42.9%））。

②対症療法：

下痢に対する対症療法として、101-EU試験では下痢の発現初期から重症度にかかわらず止瀉剤として主にロペラミドが使用されたが、131-JA試験では、耐性乳酸菌製剤が発現初期に選択される傾向が認められた。

機構は、国内では45mg/m²を超える投与量について検討が行われていないことから、国内外の第I相試験で認められた本薬のMTDの差異に関する申請者の考察は推測の域に留まるものであり、本薬のMTDに民族差が存在する可能性は否定できないと考える。また、本薬の申請用量における安全性の国内外差及び日本人における安全性について、以下のように考える。

本薬による有害事象発現率について、304-WW試験と2217-AP試験との比較検討による国内外差からは、本薬の特徴的な有害事象のうち、全Gradeの有害事象ではILD、感染症、高脂血症、高血糖、低リン酸血症、口内炎、Grade3以上の有害事象ではILD、高脂血症、低リン酸血症、口内炎で、日本人の発現率が高い傾向が認められている（以下に記載する、2)ILDについて、4)感染症について、5)脂質関連有害事象について、6)高血糖について、7)低リン酸血症及び低カリウム血症について、8)粘膜関連有害事象についての各項参照）。しかしながら、臨床試験で行われた適切な減量・休薬・処置により対応が可能と考えられ、日本人においても本薬は忍容可能と判断した。ただし、国内外における有害事象発現率の国内外差については、適切に情報提供等を行う必要があると考える。また、現在得られている国内での本薬の使用経験は限られており、以下の各項に記載する有害事象を踏まえ、製造販売後の安全管理を行う必要があると判断した。

2)ILDについて

ILDは、本薬を含むシロリムス誘導体の副作用として知られていることを踏まえ、本薬によるILDについて、①発現状況、②特徴、③発症予測因子、④製造販売後の管理指針、に関する申請者の説明を基に、機構は以下の検討を行った。

①発現状況

本薬25mgを週1回投与された進行神経内分泌腫瘍患者及び進行子宮内膜癌患者におけるILDの発現についてレビューを行った海外臨床研究報告（Eur J Cancer 2006; 42: 1875-80）、及び実施された臨床試験（2217-AP試験と304-WW試験）において、本薬投与によるILDの発現率に差異（自主研究報告：36.3%、2217-AP試験：18.3%、304-WW試験：1.9%）が認められたことから、304-WW試験ではレトロスペクティブに、また、2217-AP試験では試験実施中に、独立した放射線専門医によるILDの評価が追加実施された。

304-WW試験におけるILD（医師報告）の発現数（発現率）は、IFN群の1/200例（0.5%）に対し、本薬群で4/208例（1.9%）であった（機構注：Pneumonitis（肺臓炎）の事象名で報告されたものがILDとされた）。本薬群の重症度別の内訳は、Grade1が1例、Grade2が2例、死亡が1例であった。

また、放射線専門医による独立画像評価により、「本薬に関連する薬剤性肺臓炎と矛盾しない画像所見あり」とされた症例は、IFN群で8/138例（5.8%）であったのに対し、本薬群で52/178例（29.2%）であった（下表）。なお、①画像の欠損、②画像の判読不能、③初回投与前の胸部画像に異常所見あり、に該当するものは解析から除外された。本薬群のILD発現例のうち、「症状を伴うILD」*と判断されたのは、16/52例（30.8%）であったが、随伴した臨床症状としてGrade3以上のものは認められなかった。

*：ILD 発症の 8 週間及び 4 週間までの期間に、呼吸器系の有害事象（咳嗽増加、呼吸困難、咯血、肺臓炎、上気道感染、気管支炎、呼吸器系理学所見）を伴っていた場合に「症状を伴う ILD」と定義された。

一方、2217-AP試験におけるILD（医師報告）の発現数（発現率）は、15/82例（18.3%）であった。重症度別の内訳は、Grade 1が6例、Grade 2が6例、Grade 3が2例、死亡が1例であった。

また、放射線専門医による独立画像評価が可能であった77例中45例（58.4%）にILD所見が認められた。

304-WW 試験及び 2217-AP 試験における ILD 発現状況

	2217-AP 試験				304-WW 試験	
	日本人	韓国人	中国人	全体	IFN 群	本薬群
医師報告による ILD	8/20 (40.0) * ¹	3/30 (10.0)	4/32 (12.5)	15/82 (18.3)	1/200 (0.5) * ²	4/208 (1.9) * ²
画像評価による ILD* ³	11/20 (55.0) * ¹	16/29 (55.2)	18/28 (64.3)	45/77 (58.4)	8/138 (5.8)	52/178 (29.2)

例数 (%) *¹：本薬との因果関係がないと判断された 1 例（本薬投与前から ILD 所見あり）を含む。*²：Pneumonitis の事象名で報告。*³：ILD アドバイザリーボード/Retrospective Review による ILD

申請者は、国内外でのILDの発現状況の差異について、以下のように説明している。

ILDの発現率は、304-WW試験と2217-AP試験との比較により、医師報告及び画像検査ともに、欧米人よりも日本人を含むアジア人でILDの発現率が高かったことから、本薬の曝露により、日本人を含むアジア人では欧米人よりILDが発現する可能性が高いと考えられる。

一方、（i）他の薬剤でのILDの経験により、本邦を含むアジアの治験責任医師は、ILDへの認識が高かったこと、及び（ii）2217-AP試験の実施中に、ILDが本薬を含むシロリムス誘導体のリスクとして理解されるようになり、治験責任医師がILD発症の可能性に対する認識を高め、かつ徹底した評価が可能となるように治験実施計画書が改訂され、広範囲に及ぶ指示内容が追加されたことから、2217-AP試験において高いILDの発現率が報告された可能性もあると考える。

機構は、以下のように考える。

欧米人よりも日本人を含むアジア人でILDの発現率が高かったことに対する申請者の考察は、推測の域に留まっており、差異については不明と考える。

ILDについては、IFNの副作用の一つとしても認識されているが、（i）304-WW試験の結果から、本薬によるILDの発現率がIFN群と比較して高かったこと、及び（ii）外国人患者（304-WW試験）と比較して、日本人患者（2217-AP試験）においてILDの発現率が、より高い可能性が考えられたことから、ILDは本薬の注意すべき有害事象の一つと考える。

また、本薬によるILDについては、Grade 3以上のILDも認められていること、及び海外ではILDによる死亡例も認められていることから、本薬の使用に際しては、本薬によるILDの臨床的特徴等を踏まえ、以下に記載する臨床試験結果を基に設定された管理指針に従うことが、安全性を担保する上で必要であると考ええる。

2217-AP 試験、及び 304-WW 試験（本薬群）における全 ILD 発現例（医師報告）の概要

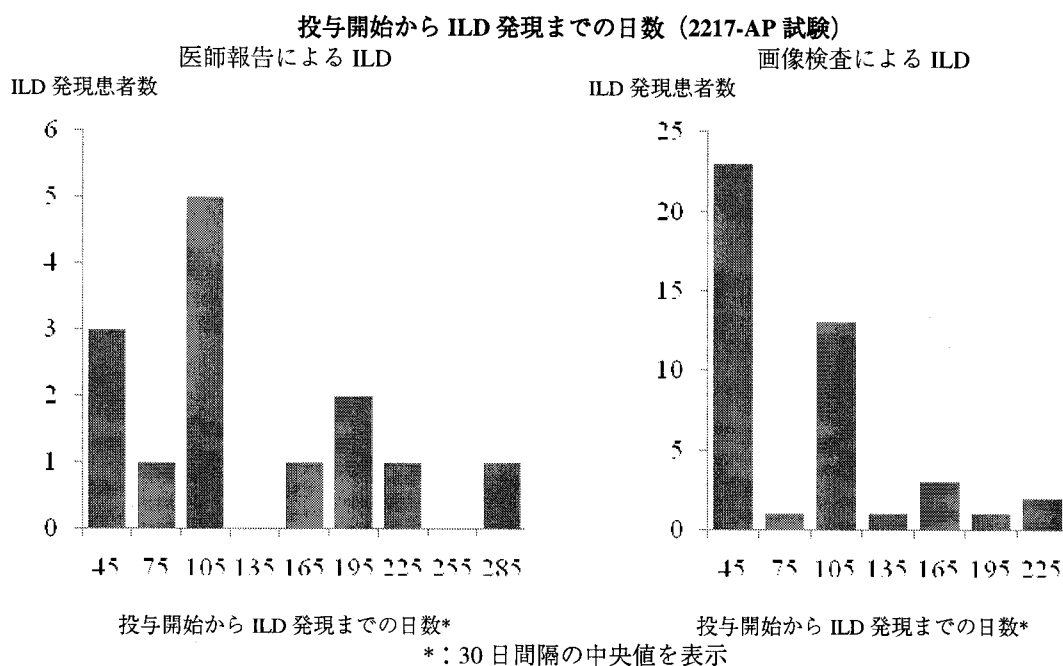
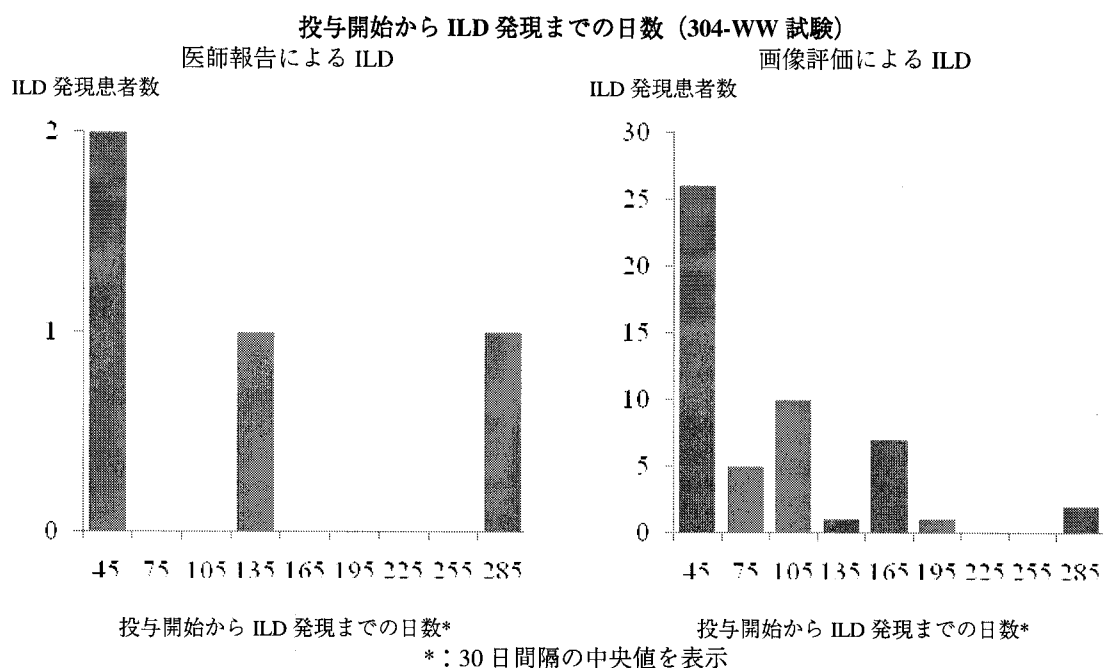
試験名	国	性	年齢 (歳)	医師報告						独立画像評価		本薬の処置			ILDに対する治療
				事象名*1	本薬投 与開始 から発 現まで の日数	持続 期間 (日)	本薬と の因果 関係*2	重症 度 (Gra de)	転帰	ILD	本薬投 与開始 から発 現まで の日数	減 量	休 薬	投 与 中 止	
2217-AP	中国	男	59	ILD	70	34	あり	5	死亡	ILD	54	無	無	有	ステロイド
	日本	男	68	ILD	108	—	あり	3	持続	ILD	58	無	有	有	抗生物質
	日本*3	男	57	ILD	57	—	あり	3	持続	ILD	57	無	有	有	ステロイド
	日本*3	男	70	ILD	56	—	あり	2	持続	ILD	56	無	有	有	抗生物質
	日本	男	74	ILD	204	—	あり	2	持続	ILD	57	無	有	無	ステロイド
	日本	男	73	ILD	108	—	あり	2	持続	ILD	108	無	有	無	なし
	韓国	男	45	ILD	57	64	あり	2	回復	ILD	53	有	有	無	ステロイド
	韓国	男	40	ILD	112	—	あり	2	持続	ILD	112	有	有	有	抗生物質
	中国	男	56	ILD	105	—	あり	2	持続	ILD	55	有	有	無	ステロイド
	日本*3	男	49	ILD	169	114	あり	1	回復	ILD	58	無	無	無	抗菌剤
	日本	男	72	ILD	205	140	あり	1	回復	ILD	205	無	有	無	ステロイド
	韓国	女	39	ILD	109	—	あり	1	持続	ILD	109	有	無	無	なし
	中国	男	56	ILD	234	—	あり	1	持続	ILD	164	無	無	有	なし
	中国	男	64	ILD	277	—	あり	1	持続	ILD	108	無	無	無	ステロイド
304-WW	日本	女	63	ILD	337	—	なし	1	持続	ILD	57	有	有	無	なし
	米国	男	48	肺臓炎	322	33	あり	5	死亡	ILD	57	有	有	有	なし
	米国	男	70	肺臓炎	57	29	あり	2	回復	—*4	—	有	有	無	なし
	ラトビア	女	53	胞隔炎*5	21	6	なし	2	回復	ILD	287	無	有	無	なし
	台湾	男	69	肺臓炎	56	12	あり	3	回復	ILD	56	無	有	無	抗生物質
	スペイン	男	52	肺臓炎	122	—	あり	1	持続	ILD	103	無	無	無	なし

*1：2217-AP試験は、MedDRA、304-WW試験は、COSTART基本語による事象名。*2：因果関係が否定できないものは、因果関係ありと記載した。*3：本薬 20mg/m² が投与された。これら以外は、本薬25mg/body が投与された。*4：画像の品質に問題があり、レビューされなかった。*5：304-WW試験では、肺臓炎の事象名で報告されたものがILDとされたため、医師報告によるILDには含まれない。

②特徴

i) 発現時期、持続期間について

機構は、2217-AP 試験及び 304-WW 試験における ILD の発現時期（本薬投与開始から ILD 発現までの日数）を示すように求め、申請者は以下の図表を提示した。



民族別の ILD の発現時期及び持続期間 (医師報告及び画像検査) (304-WW 試験及び 2217-AP 試験)

		2217-AP 試験			304-WW 試験
		日本人	韓国人	中国人	
		中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)
医師報告による ILD	本薬投与開始から発現までの日数	108 (56~205)	109 (57~112)	169.5 (70~277)	89.5 (56~281)
	持続期間*	140 (83~338)	101 (64~138)	96 (34~217)	51.5 (25~127)
画像検査による ILD					
		57.5 (37, 205)	107.5 (45, 221)	68 (49, 164)	59.5 (48~287)

* : ILD の転帰が「回復」又は「死亡」である患者に加え、「未回復」の患者を対象として算出した。

申請者は、以上の結果（図表）を踏まえ、本薬による ILD の発現時期及び持続期間について、304-WW 試験及び 2217-AP 試験の結果、データのばらつきが大きいこと及び症例数が限られていることを踏まえると、大きな差異はないと考える、と説明した。

機構は、ILD の発現時期及び発現期間並びに国内外差について、得られている試験成績から結論づけることは困難であり、本薬の投与期間中は継続的に ILD の発現に注意する必要があると考える。また、製造販売後も ILD の発現時期に関して情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に情報提供する必要があると考える。

ii) 本薬初回投与前に画像上の ILD 所見が認められた患者について

申請者は、本薬初回投与前に画像上の ILD 所見が認められた患者について、以下のよう

に説明している。

2217-AP 試験において、ILD アドバイザリーボードにより、胸部 CT 検査が評価可能であった 77 例のうち、初回投与前に画像上の ILD 所見が認められた患者は 11 例であった。このうち、本薬投与後に画像所見の悪化が認められ、因果関係が否定できなかったのは、6/11 例であった（表 1）が、いずれも治験薬中止に至らなかった。この画像所見の悪化が認められた 6 例のうち、3 例で呼吸器症状に関連した有害事象が報告されたが、Grade 3 以上の事象は認められず、残る 3 例は無症候性（本薬投与後に画像上の悪化所見が認められた時点を基点として、その 8 週前から 4 週間までの間に、呼吸器に関連した有害事象が発現しなかった患者）であった（表 2）。また、医師報告による ILD 発現例 14 例のうち、初回投与前の胸部画像に異常所見を認めた症例は 1 例のみであり、当該症例で本薬投与後に認められた ILD の重症度は Grade 2 であった（表 3）。症例数が少なく十分な検討は行えないが、初回投与前の胸部画像に異常所見を認めた症例では、初回投与前に異常所見を認めなかった 13 例において認められた ILD の重症度を超えることはなかった。

以上より、投与前に画像上の異常所見が認められた患者においても、本薬投与により安全性が特別懸念される所見は認められなかった。したがって、本薬の投与を開始するにあたっては、胸部 CT 検査、胸部 X 線検査等を実施し、本薬投与前から肺疾患の基礎疾患がある患者においても、特に注意して投与後の経過観察を行うことにより、本薬の投与は可能と考える。

表 1：初回投与前の胸部異常所見の有無による ILD の発現状況（2217-AP 試験）

		ILD なし*	ILD あり
初回投与前の胸部所見	異常なし（66 例）	28	38
	異常あり（11 例）	5	6

*：因果関係がないと判断された 1 例は「ILD なし」に分類

表 2：初回投与前の胸部異常所見の有無による、症状を伴う ILD の発現状況（2217-AP 試験）

			症状を伴う ILD* ¹	
			全 Grade	Grade 3 以上
ILD 発現例* ² における、初回投与前の胸部異常所見の有無	異常なし（38 例）	18	20	3
	異常あり（6 例）	3	3	0

*¹：ILD 発現の 8 週間前から 4 週間までに呼吸器系有害事象を伴っていた場合に、「症状を伴う ILD」と定義した。

*²：因果関係が否定できないもの

表3：初回投与前の胸部異常所見の有無による、医師報告によるILDとその重症度（2217-AP試験）

初回投与前の胸部画像異常所見	なし（66例）	あり（11例）
画像所見によるILD発現例数	38	6
医師報告によるILD発現例数	13	1
ILD重症度（Grade）	5	0
	4	0
	3	0
	2	1
	1	0

機構は、以下のように考える。

初回投与前の胸部異常所見の有無によって、ILD（及び症状を伴うILD）の発現率や重症度の高いILDの発現に明らかな差異は検出されていないと考える。しかしながら、①本薬の国内での使用経験は限られていること、②類薬のエベロリムスでは、投与前の胸部CT検査で異常を認めた群では重症度の高いILDの発現頻度が高い傾向が認められている（「平成21年11月19日付審査報告書 アフィニートール錠 5mg」参照）こと、及び③本薬によるILDで死亡に至った症例が認められていることから、初回投与前の胸部CT検査（吸気時に撮影）により異常の有無を確認し、異常所見を有する患者では、個々の患者のリスクとベネフィットのバランスをより慎重に検討し、本薬による治療開始の可否を判断することが望ましいと考える。

③発症予測因子について

申請者は、本薬によるILDの発症予測因子について、以下のように説明している。

2217-AP試験について、医師報告による因果関係が否定できないILD発現例（因果関係あり）を対象として、ILD発現リスク因子の探索的解析を行った。その結果、交絡を調整しておらず、かつデータの規模も小さいため、結果の解釈には注意が必要であるが、可能性のある発症予測因子（リスクの高いカテゴリー）として、性別（男性）、人種（日本人）、ECOG PS（0）、チロシンキナーゼ阻害薬の治療歴（なし）、肺機能異常（あり）、腎機能異常（あり）、免疫機能異常（あり）、喫煙歴（あり）が抽出された。また、画像所見によるILD発現例でも同様の探索的解析を行った結果、ECOG PS（0）、肺疾患の合併（なし）、肺転移（あり）、チロシンキナーゼ阻害薬の治療歴（なし）、腎機能異常（あり）及び免疫機能異常（あり）が可能性のILDの発症予測因子として挙げられた。

304-WW試験の本薬25mg群について、画像所見によるILD発現例を対象としたILD発現リスク因子の探索的解析を行った。その結果、性別、年齢、人種、細胞型、腎機能異常については、ILDの発症予測因子である可能性は示唆されなかったが、KPSが80未満又はMemorial Sloan Kettering Cancer Center prognostic riskリスク分類（以下、「MSKCCリスク分類」）（J Clin Oncol 2002; 20: 289-96）の高リスク群に該当する患者では、ILD発現リスクが高い傾向、肺転移又は肺疾患の合併のある患者では、ILD発現リスクが低い傾向にあった。

以上の結果から、2217-AP試験及び304-WW試験の成績を基にILD発現リスク因子の探索的解析では、リスク因子を明確に特定することは困難であった。しかしながら、当該解析結果を製造販売後調査計画時に活用し、今後も本薬投与患者におけるILD発現のリスク因子について情報収集・検討していく予定である。

機構は、本薬によるILDの発症予測因子について、以下のように考える。

本薬の投与によるILDの発現を予測するための因子は、現時点では明確に特定されていないと考える。本薬の適正使用の観点から、今後、製造販売後においても、引き続きILDの発症予測因子について情報収集・検討を行うことは重要と考える。

④製造販売後の管理指針について

機構は、申請者が製造販売後に推奨予定の本薬投与後のILDに対する対応について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

申請者が設置する呼吸器、泌尿器及び放射線専門医で構成される「ILD アドバイザリーボード」において2217-AP試験で認められたILDの検討を行った結果、本薬投与前、及び本薬投与後にILDの発現が認められた際の対応について、以下に示す内容の臨床診断及び治療の管理指針が提案された。

- ・ 本薬投与前には胸部CT検査、胸部X線検査及びKL-6測定等を実施し、肺疾患を有する症例では、特に注意して投与後の経過観察を行う。
- ・ 画像所見のみの無症候性ILDが認められているため、定期的に胸部CT検査（投与開始から8カ月間は2カ月に1回、それ以降は必要に応じて実施）を行う。また、胸部CT検査以外の検査（胸部X線検査、呼吸機能検査、経皮的酸素飽和度測定等）も定期的に行う。
- ・ ILDが疑われる場合は、呼吸器科領域の医師と連携して、臨床症状、画像所見及びその他の検査結果によりILDの診断を行う。鑑別診断が必要な症例については、必要な検査を実施する。
- ・ ILD発現時には、①臨床症状の有無、②肺拡散能の低下の有無、③肺の基礎疾患の有無を確認し、呼吸器科領域の医師と連携して、鑑別診断及び治療を行う。

また、申請者は、本薬によるILD発現後の投与再開について、以下のように説明していた。

ILD発現による本薬の休薬後、投与を再開し、継続された症例が4例認められたが、症例数が少ないため、休薬後の投与再開に関する安全性を確認するには至らなかった。患者の臨床症状・経過、他剤への治療変更によるリスク・ベネフィットを十分考慮した上で、より厳密な経過観察を行うことにより、ILDの発現による本薬の休薬後の、投与再開・継続を行うことは可能と考える。

機構は、申請者より提示された製造販売後におけるILDに対する管理指針のうち、本薬投与後の胸部画像検査について、以下のように考える。

放射線専門医による独立画像評価の結果から、①無症状のILDも多数認められていること、②2217-AP試験におけるILDによる死亡例では医師によりILDと判断される以前から画像変化が出現していたこと（下表）、及び③前記のようにILDの発現時期や持続期間に一定の傾向がみられないことも踏まえると、本薬の投与前及び投与中は、臨床症状の観察に加えて、定期的に胸部CT検査を実施することが必要であると判断した。

2217-AP 試験における本薬と関連が疑われる ILD の死亡例 (59 歳男性、中国人) の経過の詳細

本薬の投与状況		ILD の発現状況		胸部 CT 検査所見 (ILD アドバイザリーボードによる評価)
本薬投与開始から の日数	投与量	重症度	処置等	
-8				多発性肺転移、胸膜転移
1	25mg		本薬の投与を開始	
54	↓ ↓ ↓ ↓			両側性に広範な淡い GGO*がやや不均一に出現。上葉に優位、過敏性肺臓炎パターン (浸潤影なし)。
57	↓		本薬の最終投与	
58	投与中止		症状が発現し、本薬の投与を中止	
69			ステロイドの投与を開始	
70		Grade 3	医師が ILD を確認	広範な GGO が全体に及ぶ。上葉から下葉に渡り、びまん性に広がる。牽引性気管支拡張なし。
80		Grade 4	非侵襲的人工呼吸を開始	
84				広範な GGO (広がりとは第 70 病日と同じ)。縦隔気腫と胸壁内気腫が出現。牽引性気管支拡張が明瞭かつ広範囲に認められる。
103 (死亡日)		死亡		

* : Ground glass opacity

さらに、機構は、申請者が提示している本薬の ILD に対する管理指針について、以下のよう考える。

初回投与前の胸部 CT 検査により、肺疾患の有無を確認し、投与中も定期的に胸部 CT 検査を行う必要があるとする申請者の説明の一部は、受け入れ可能と考える。ただし、胸部 CT 検査の間隔については、本薬の臨床試験において規定されておらず、検査間隔として推奨できる明確な根拠はないと考える。胸部 CT 検査の間隔は、個々の患者の臨床症状の発現状況及びリスクとベネフィットのバランスから慎重に行われる必要があると判断した。また、臨床症状を有する ILD 発現後の投与再開についても、臨床試験での投与再開例が極めて限られていることから、現時点では推奨されないと考える。一方、無症状の ILD については、多くの患者で投与が継続されていたことから、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師と呼吸器科領域の医師との連携により、リスクとベネフィットを考慮して、投与継続の可否を慎重に判断するべきであると考ええる。

申請者より提示された ILD に対する管理指針については、その適切性は臨床試験等において実証されていないため、製造販売後に得られる情報を基に管理指針の改訂の必要性について早期に検討するとともに、その結果を医療現場に対して迅速に情報提供を行う必要があると考える。また、ILD に対する治療により改善した症例の経過については、資材により情報提供を行う必要があると考える。

3) 過敏症反応について

申請者は、本薬の過敏症反応について以下のように説明している。

304-WW試験において、治験薬投与日における過敏症に関連した有害事象 (304-WW試験の過敏症関連の有害事象をCOSTARTからMedDRAに用語を変換して集計したもの) は、本薬群で122/208例 (58.7%)、IFN群で118/200例 (59.0%) に発現し、両群間で差異は認めな

かった。また、過敏症*はIFN群1/200例（0.5%）に比べ、本薬群17/208例（8.2%）で高かった（下表）。さらに、米国Wyeth社安全性部門（Global Safety Surveillance and Epidemiology、以下、「GSSE」）による有害事象報告から、本薬投与による過敏症により死亡に至った症例が1例、生命を脅かす有害事象が6例報告されている。

*：申請者は、MedDRAの「薬物過敏症」及び「過敏症」をあわせて、「過敏症」として纏めた。

過敏症（304-WW試験及び2217-AP試験の本薬25mg群）*

	304-WW試験 症例数（%）				2217-AP試験 症例数（%）			
	本薬群 (208例)		IFN群 (200例)		本薬25mg群 日本人（14例）		本薬25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
すべての有害事象	17 (8.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (2.6)	0
薬物過敏症	8 (3.8)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (2.6)	0
過敏症	11 (5.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

*：MedDRAの薬物過敏症及び過敏症をあわせて、「過敏症」と定義した場合の発現例数。

機構は、本薬による過敏症について、以下のように考える。

本薬の主要な臨床試験では、過敏症予防を目的とした前投薬が行われており、前投薬が行われなかった場合の安全性情報は不明であることから、前投薬は必要であると判断した。また、臨床試験で使用された前投薬の情報及び過敏症による死亡例については、添付文書等による注意喚起と情報提供が必要であると考ええる。

過敏症発症後の本薬の再投与の可否については、304-WW試験では、患者の状態により可能と設定されていたことから、製造販売後においても、本薬投与による重篤な過敏症を発現した症例以外は、患者の状態に応じて許容されるものと考ええる。ただし、再投与の可否の判断については、個々の患者のリスクとベネフィットのバランスを勘案し、慎重に判断される必要があると考える。また、製造販売後調査においては、過敏症を発現した症例での再投与に関する安全性情報を収集するとともに、新たな情報が得られた際には迅速に情報提供がなされる必要があると考える。

4) 感染症について

304-WW 試験における感染症に関連した有害事象の発現は、本薬群で 95/208 例(45.7%)、IFN 群で 53/200 例（26.5%）であり、本薬群は IFN 群に比べて高かった。また、Grade 3 以上の感染症は、本薬群 14/208 例（6.7%）、IFN 群 8/200 例（4.0%）であった。本薬群で発現した Grade 3 以上の感染症のうち、発現率が 1%以上の事象は、肺炎 5/208 例（2.4%）、尿路感染 3/208 例（1.4%）であった。

2217-AP 試験における感染症は、本薬 25mg 群 46/76 例(60.5%)、うち、日本人患者で 11/14 例（78.6%）に認められた。また、Grade 3 以上の感染症は、本薬 25mg 群 13/76 例（17.1%）、うち、日本人患者 1/14 例（7.1%）に認められた。

機構は、本薬とその主な代謝物であるシロリムスとともに免疫抑制作用を有することから、本薬投与中の感染症への対応の必要性についての説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬による腎細胞癌の治療において、好中球減少に伴う発熱、*pneumocystis jiveroci*感染症や深在性真菌症等の感染症については、現時点までに報告はないため、抗菌剤や抗真菌剤の予防投与は推奨できないと考える。

機構は、本薬による感染症について、以下のように考える。

シロリムス誘導体は免疫抑制作用を有していること、及び 304-WW 試験において、IFN 群と比較して、本薬群で感染症の頻度が高い傾向が認められていることから、本薬の投与中は感染症の発現に注意が必要であると考ええる。また、免疫抑制により増悪又は再燃の可能性

のある疾患の合併又は既往を有する患者（例：B 型肝炎、結核、带状疱疹等）に対しては、類薬のエベロリムスにおいて、ウイルス（B 型肝炎ウイルス、JC ウイルス、BK ウイルス等）の再活性化による疾患が報告されていることから、感染症の発現の有無について、臨床検査及び症状観察の徹底を注意喚起する必要があると考える。なお、本薬による感染症の発現について、海外での製造販売後の最新情報も含め、申請者に確認中である。

5) 脂質関連有害事象（高脂血症等）について

304-WW 試験における高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症の発現率は、いずれも IFN 群と比較して本薬群で高かった。また、Grade 3 以上の高トリグリセリド血症は、IFN 群 1/200 例（0.5%）と比較して本薬群 6/208 例（2.9%）で高かった（下表）。

脂質関連有害事象（304-WW試験及び2217-AP試験の本薬25mg群）

	304-WW試験 症例数 (%)				2217-AP試験 症例数 (%)			
	本薬群 (208例)		IFN群 (200例)		本薬25mg群 日本人 (14例)		本薬25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
高トリグリセリド血症	42 (20.2)	6 (2.9)	25 (12.5)	1 (0.5)	5 (35.7)	2 (14.3)	30 (39.5)	3 (3.9)
高コレステロール血症	41 (19.7)	1 (0.5)	5 (2.5)	0	6 (42.9)	1 (7.1)	33 (43.4)	3 (3.9)
血中トリグリセリド増加	14 (6.7)	1 (0.5)	5 (2.5)	1 (0.5)	6 (42.9)	0	16 (21.1)	1 (1.3)
血中コレステロール増加	12 (5.8)	0	4 (2.0)	0	4 (28.6)	0	12 (15.8)	1 (1.3)
高脂血症	3 (1.4)	0	0	0	3 (21.4)	0	4 (5.3)	0

機構は、重度の高トリグリセリド血症は急性膵炎の発症と関連する可能性があり、Grade 3/4 の高トリグリセリド血症が IFN 群より高い頻度で認められていることから、本薬投与に伴う高トリグリセリド血症と急性膵炎（腹痛などの関連症状を含む）との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

304-WW試験及び2217-AP試験（2008年5月31日時点）において、急性膵炎の報告はない。200-US試験において1件の急性膵炎の報告があったが、発現時の血清トリグリセリドは基準値範囲内で、高トリグリセリド血症との関連はなかった。304-WW試験では、トリグリセリド高値（全Grade）を認めた症例のうち腹痛（全Grade）を発現した症例の割合、Grade 3以上のトリグリセリド高値を認めた症例のうち腹痛（全Grade）を発現した症例の割合は、いずれも各治療群間で明らかな違いはなかった（下表）。以上の検討により、本薬による高トリグリセリド血症によって急性膵炎が発現する可能性は低いと考えられる。

高トリグリセリド血症と腹痛（304-WW試験）

	IFN 群 (200 例)	本薬群 (208 例)	併用群 (208 例)
トリグリセリド高値（全 Grade）を認めた症例のうち腹痛（全 Grade）を発現した症例数 (%)	19 (9.5)	19 (9.1)	25 (12.0)
Grade 3 以上のトリグリセリド高値を認めた症例のうち腹痛（全 Grade）を発現した症例数 (%)	0	1 (0.5)	3 (1.4)

機構は、本薬による脂質関連有害事象について、以下のように考える。

本薬の減量や投与延期を必要とした患者が認められることから注意すべき事象であると考え。しかしながら、304-WW 試験の結果を含め、膵炎等の重篤な経過には至っていないことから、適切な対応により、忍容可能と考える。ただし、日本人患者では Grade 3 以上の高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症の発現率が外国人より高い傾向にあることから、本薬投与中は、定期的に脂質に関する臨床検査を行い、適切な対応を行うよう注意喚起が必要と考える。

6) 高血糖について

304-WW試験における高血糖の発現率は、IFN群21/200例（10.5%）と比較して本薬群47/208例（22.6%）で高かった。また、Grade 3以上の高血糖は、IFN群3/200例（1.5%）と比較して本薬群21/208例（10.1%）で高かった（下表）。

高血糖に関連した有害事象（304-WW試験及び2217-AP試験の本薬25mg群）

	304-WW試験 症例数 (%)				2217-AP試験 症例数 (%)			
	本薬群 (208例)		IFN群 (200例)		本薬25mg群 日本人 (14例)		本薬25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
高血糖	47 (22.6)	21 (10.1)	21 (10.5)	3 (1.5)	6 (42.9)	1 (7.1)	26 (34.2)	6 (7.9)
血中ブドウ糖増加	6 (2.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	4 (28.6)	0	10 (13.2)	1 (1.3)
糖尿病	9 (4.3)	2 (1.0)	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.3)	0

治療開始前の耐糖能異常の有無と高血糖の発現について、申請者は以下のように説明している。

初回投与前の耐糖能異常に関する情報が得られていた本薬群131例について追加解析を行った結果、初回投与前に耐糖能異常を認めていなかった121例のうち、Grade 2以上の高血糖の発現がみられたのは19/121例（15.7%）であり、初回投与前の耐糖能異常の有無にかかわらず出現していた。

機構は、本薬による高血糖について、以下のように考える。

シロリムス誘導体で既知の有害事象であり、治療開始前の耐糖能異常の有無にかかわらず、高血糖の発現が認められていることから、注意すべき有害事象であると考え。本薬による治療中は定期的な血糖値のモニタリング等により、慎重な管理が必要と考える。

7) 低リン酸血症及び低カリウム血症について

304-WW試験において、電解質異常のうち、低リン酸血症及び低カリウム血症の発現率は、いずれもIFN群と比較して本薬群で高かった。また、Grade 3以上の低リン酸血症は、IFN群1/200例（0.5%）と比較して本薬群9/208例（4.3%）で高かった。Grade 3以上の低カリウム血症は、IFN群では認められず、本薬群で7/208例（3.4%）に認められた（下表）。

低リン酸血症（304-WW試験及び2217-AP試験の本薬25mg群）

	304-WW試験 症例数 (%)				2217-AP試験 症例数 (%)			
	本薬群 (208例)		IFN群 (200例)		本薬25mg群 日本人 (14例)		本薬25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
低リン酸血症	15 (7.2)	9 (4.3)	3 (1.5)	1 (0.5)	6 (42.9)	2 (14.3)	28 (36.8)	9 (11.8)
血中リン減少	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (2.6)	1 (1.3)

低カリウム血症（304-WW試験及び2217-AP試験の本薬25mg群）

	304-WW試験 症例数 (%)				2217-AP試験 症例数 (%)			
	本薬群 (208例)		IFN群 (200例)		本薬25mg群 日本人 (14例)		本薬25mg群 合計 (76例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
低カリウム血症	18 (8.7)	7 (3.4)	7 (3.5)	0	2 (14.3)	0	7 (9.2)	0
血中カリウム減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

機構は、以下のように考える。

高度の低リン酸血症では、組織の低酸素症に起因した横紋筋融解、溶血、白血球及び血小板機能低下、また、低カリウム血症では、不整脈等、重篤な転帰を辿り得る。本薬投与後の低リン酸血症及び低カリウム血症の発現機序は不明であるものの、Grade 3以上の発現率がIFN群より高い傾向で認められることから、注意すべき有害事象と考える。本薬投与中は、定期的な電解質検査の実施と臨床症状の観察の徹底についての注意喚起が必要と考える。

8) 粘膜炎関連有害事象について

304-WW試験における粘膜炎関連有害事象のうち、口内炎の発現率は、IFN群8/200例（4.0%）と比較して本薬群45/208例（21.6%）で高かった（下表）。また、Grade 3以上の口内炎の発現は、IFN群では認められず、本薬群2/208例（1.0%）で認められた。

他の粘膜炎関連有害事象については、発現頻度はIFN群と本薬群で同様であった。

粘膜炎関連有害事象（304-WW 試験及び 2217-AP 試験の本薬 25mg 群）*

	304-WW試験 症例数 (%)				2217-AP試験 症例数 (%)			
	本薬群 (208例)		IFN群 (200例)		本薬25mg群 日本人 (14例)		本薬25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
口内炎	45 (21.6)	2 (1.0)	8 (4.0)	0	11 (78.6)	1 (7.1)	42 (55.3)	4 (5.3)
口腔内潰瘍形成	6 (2.9)	0	5 (2.5)	0	0	0	9 (11.8)	1 (1.3)
アフタ性口内炎	8 (3.8)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (2.6)	0
下痢	56 (26.9)	3 (1.4)	40 (20.0)	4 (2.0)	3 (21.4)	1 (7.1)	17 (22.4)	2 (2.6)
胃炎	2 (1.0)	0	4 (2.0)	0	1 (7.1)	0	1 (1.3)	0
腹部膨満	12 (5.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0	6 (7.9)	0
腹痛	28 (13.5)	7 (3.4)	26 (13.0)	3 (1.5)	0	0	8 (10.5)	0
下腹部痛	6 (2.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0	2 (2.6)	0
上腹部痛	11 (5.3)	1 (0.5)	12 (6.0)	1 (0.5)	0	0	2 (2.6)	0
便秘	42 (20.2)	0	36 (18.0)	1 (0.5)	1 (7.1)	0	17 (22.4)	0
消化不良	7 (3.4)	0	9 (4.5)	1 (0.5)	0	0	2 (2.6)	0
痔核	5 (2.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.3)	0
悪心	77 (37.0)	5 (2.4)	82 (41.0)	9 (4.5)	5 (35.7)	0	18 (23.7)	2 (2.6)
歯痛	5 (2.4)	0	1 (0.5)	0	1 (7.1)	0	1 (1.3)	0
嘔吐	40 (19.2)	4 (1.9)	57 (28.5)	5 (2.5)	3 (21.4)	1 (7.1)	11 (14.5)	2 (2.6)
疼痛	23 (11.1)	5 (2.4)	16 (8.0)	1 (0.5)	0	0	0	0

*：304-WW 試験の本薬群又は IFN 群で発現率が2%以上の事象のみを記載

機構は、粘膜炎関連有害事象について、以下のように考える。

口内炎は、シロリムス誘導体で既知の有害事象であり、304-WW 試験においては、重篤例も認めていることから、注意すべき有害事象であると考え、適切な処置により管理可能と考えられることから、処置内容を含めて、情報提供用資材による注意喚起が必要と考える。

9) 皮膚障害について

304-WW 試験における皮膚関連有害事象のうち、発疹の発現率は、IFN 群 8/200 例（4.0%）と比較して、本薬群 68/208 例（32.7%）で高かった。また、Grade 3 以上の発疹は、IFN 群では認められず、本薬群 4/208 例（1.9%）で認められた。

皮膚関連有害事象（304-WW 試験及び 2217-AP 試験の本薬 25mg 群）*

	304-WW試験 症例数 (%)				2217-AP試験 症例数 (%)			
	本薬群 (208例)		IFN群 (200例)		本薬25mg群 日本人 (14例)		本薬25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
すべての有害事象	142 (68.3)	11 (5.3)	51 (25.5)	1 (0.5)	14 (100)	0	55 (72.4)	2 (2.6)
ざ瘡	12 (5.8)	0	2 (1.0)	0	0	0	3 (3.9)	0
脱毛症	6 (2.9)	0	6 (3.0)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	12 (5.8)	0	0	0	0	0	4 (5.3)	0
皮膚乾燥	21 (10.1)	1 (0.5)	14 (7.0)	0	0	0	2 (2.6)	0
紅斑	9 (4.3)	0	2 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)	0
剥脱性発疹	5 (2.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	4 (5.3)	0
多汗症	5 (2.4)	0	14 (7.0)	1 (0.5)	0	0	2 (2.6)	0
爪の障害	16 (7.7)	0	1 (0.5)	0	9 (64.3)	0	20 (26.3)	0
爪破損	8 (3.8)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
そう痒症	38 (18.3)	1 (0.5)	15 (7.5)	0	5 (35.7)	0	24 (31.6)	0
発疹	68 (32.7)	4 (1.9)	8 (4.0)	0	12 (85.7)	0	42 (55.3)	1 (1.3)
斑状皮疹	5 (2.4)	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	10 (4.8)	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.3)	0
皮膚剥脱	11 (5.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	6 (7.9)	0

*：304-WW 試験の本薬群又は IFN 群で発現率が 2%以上の事象のみを記載

機構は、皮膚関連有害事象により、本薬の投与延期、減量、又は中止を要する例が認められることから、注意すべき有害事象と考える。304-WW 試験において、重篤例は認めていないものの、当該事象の発現時には、患者自身による皮膚のケア、医師による皮膚科受診の指導の要否を含めて適切な処置を行うよう、情報提供が必要であると考え。また、点滴投与時間により、ざ瘡が発現しやすくなる可能性についても同様に情報提供が必要と考える。

10) 腎臓関連有害事象について

304-WW 試験及び 2217-AP 試験において、急性腎不全が死因とされた症例は各 1 例報告され、このうち、304-WW 試験における死亡例は本薬との因果関係を否定できなかった。また、304-WW 試験において、血中クレアチニン増加は、IFN 群の 15/200 例 (7.5%) と比較して、本薬群 (25/208 例 (12.0%)) で高い傾向にあった。さらに、末梢性浮腫の発現は、IFN 群の 16/200 例 (8.0%) と比較して、本薬群 (56/208 例 (26.9%)) で高かった。

腎臓関連有害事象（304-WW 試験及び 2217-AP 試験の本薬 25mg 群）*

	304-WW試験、症例数 (%)				2217-AP試験、症例数 (%)			
	本薬群 (208例)		IFN群 (200例)		本薬25mg群 日本人 (14例)		本薬25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
血中クレアチニン増加	25 (12.0)	4 (1.9)	15 (7.5)	1 (0.5)	2 (14.3)	0	19 (25.0)	1 (1.3)
高クレアチニン血症	7 (3.4)	2 (1.0)	6 (3.0)	0	0	0	0	0
高窒素血症	2 (1.0)	1 (0.5)	7 (3.5)	0	0	0	2 (2.6)	0
排尿困難	10 (4.8)	0	4 (2.0)	0	0	0	0	0
血尿	7 (3.4)	0	9 (4.5)	2 (1.0)	0	0	1 (1.3)	0
頻尿	3 (1.4)	0	6 (3.0)	2 (1.0)	1 (7.1)	0	3 (3.9)	0
急性腎不全	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (3.0)	4 (2.0)	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)

*：304-WW 試験の本薬群又は IFN 群で発現率が 2%以上の事象のみを記載

機構は、腎臓関連有害事象について、以下のように考える。

血中クレアチニン増加は、シロリムス誘導体で既知の副作用であるが、臨床試験では、本薬による急性腎不全による死亡例も認められていることから、本薬の使用においては注意すべき事象と考える。血中クレアチニン増加及び末梢性浮腫について、IFN 群と比べて本薬群で発現率が高いこと、並びに本薬の投与中は定期的に腎機能検査の実施と腎機能障害に関連する臨床症状の観察を行う必要があることについて、注意喚起を行う必要があると考える。

11) その他の留意すべき有害事象について

機構は、現時点では、発現例数が少ないために本薬に特徴的な有害事象と判断することは難しいが、以下に示す有害事象については、重症化又は著しく患者のQOLを損なう可能性があることから、留意すべきであると考ええる。

①消化管穿孔

304-WW試験において、腸穿孔を発現し、死亡に至った症例が本薬群で1/208例（0.5%）に認められている。また、日本人については、131-JA試験で1例にGrade 4の消化管穿孔が認められている。

申請者は、本薬投与と同時期に腸穿孔を発現した症例が報告されていることから、米国 Wyeth 社 GSSE が、2007 年 4 月 20 日までに入手したすべての情報を調査した結果、6 例の消化管穿孔（消化管穿孔 3 例、腸管穿孔 2 例、十二指腸穿孔 1 例）が特定された。したがって、申請者は、本薬との因果関係が認められると判断し、本薬の Company Core Data Sheet (CCDS) に腸穿孔（致命的転帰を含む）を追記し、本薬の添付文書案に記載した。

機構は、本薬による消化管穿孔の発現頻度は高くないものの、日本人症例でも認められており、また、致命的転帰に至った例も認められていることから、症状の発現に留意して十分な観察を行うことについて、注意喚起が必要であると考ええる。

②創傷治癒異常

304-WW試験において、創傷治癒異常は、IFN群では認められず、本薬群で3/208例（1.4%）に認められたが、いずれもGrade 3未満であった。

機構は、以下のように考える。

本薬により、創傷治癒異常が認められる懸念があることから、外科的処置の前後に本薬を投与する場合には、慎重な観察が必要なことについて、注意喚起が必要であると考ええる。また、臨床試験においては、直近（304-WW試験及び2217-AP試験では4週間以内、200-US試験では3週間以内）に外科的処置を受けた患者は除外されていたことから、当該設定については、情報提供用資材により情報提供を行うとともに、製造販売後において引き続き術後等の創傷治癒状況に関する情報の収集が必要と考える。

(4) 臨床的位置付けについて

米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の診療ガイドライン (Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer v.2.2010) では、再発又は切除不能腎細胞癌に対して推奨される一次治療として、淡明細胞癌が優位な組織型、又は淡明細胞癌以外の組織型のいずれの場合にも、本薬は、高リスク群患者*に対する選択肢の一つと記載されている。また、臨床腫瘍学の代表的な教科書である Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer principles and practice of oncology 8th edition においては、304-WW 試験結果が示され、高リスク群患者*に対する治療薬として本薬が記載されている。なお、米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ®) においては、本薬の具体的な臨床試験成績や臨床上的位置付けについて、記載されていない。

*：304-WW 試験の選択基準におけるリスク因子に準じて定義されている。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

「＜審査の概略＞（2）有効性について」の項での検討結果より、サイトカイン製剤を含む化学療法未治療の進行性腎細胞癌患者で6項目の予後因子のうち3項目以上に該当する患者に対して、本薬単独投与の有効性が示されたことから、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

一方、「＜審査の概略＞（3）安全性について」の項で検討したように、本薬によるILDの発現率はIFN群と比較して高く、海外では死亡例も認められている。その特徴や発症予測因子が明らかでなく、ILDの発現を含めてリスク・ベネフィットの慎重な判断が必要になる。

以上より、有効性及び安全性に関するリスク・ベネフィットを総合的に勘案すると、本薬を使用する患者の選択が慎重に行われ、がん化学療法に十分な知識・経験をもつ医師及び呼吸器疾患に十分な知識・経験をもつ医師の連携による厳重な安全監視のもとで使用され、患者及びその家族へのILD発症時の臨床症状を含めた副作用の情報提供及びその理解の確認が行われるのであれば、304-WW試験の対象となった、化学療法未治療の高リスク群の腎細胞癌患者に対する治療選択肢の一つとしての位置付けはあると判断した。なお、検証的試験で有効性が示された患者（6項目の予後因子のうち3項目以上に該当する患者）以外の対象での本薬の有効性及び安全性は確立していないことについて、添付文書（「＜審査の概略＞（5）効能・効果について」の項を参照）及び情報提供用資材を用いて医療現場に情報提供する必要があると考える。

また、機構は、本薬と腎細胞癌に対して使用されている他の抗悪性腫瘍剤（スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、IL-2等）との使い分けについては、304-WW試験においてIFN以外の他の抗悪性腫瘍剤と本薬を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、治療選択の判断基準については不明であり、患者背景やそれぞれの薬剤で得られている臨床試験成績を勘案した上で、個々に判断されるものと考ええる。

（5）効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定され、添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項には特段の注意喚起はなされていなかった。

申請者は、本薬の申請効能・効果について、以下のように説明している。

304-WW試験及び200-US試験の本薬25mg群において、それぞれ臨床的有效性が認められたことから、前治療歴の有無にかかわらず、進行性腎細胞癌に対して本薬の有効性は期待できると判断した。また、進行性腎細胞癌には、根治切除不能例、根治切除後の再発例、骨・肺・肝等への遠隔転移例、根治切除不能なリンパ節及び隣接臓器への浸潤例が含まれることから、進行性腎細胞癌の病状を補足し、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した。

機構は、「＜審査の概略＞（2）有効性について」、「＜審査の概略＞（3）安全性について」及び「＜審査の概略＞（4）臨床的位置付けについて」の項で検討したとおり、304-WW試験ではサイトカイン製剤を含む化学療法未治療の進行性腎細胞癌患者において本薬単独投与の有用性が示されたことから、効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することは可能と判断した。ただし、有効性及び安全性に関するリスク・ベネフィットを総合的に勘案すると、304-WW試験において本薬の有効性が示された、予後不良因子を有する患者以外には、本薬の投与を推奨するエビデンスはなく、また、200-US試験成績をもってサイトカイン製剤を含む前治療歴を有する患者への投与を推奨していくことは適切ではないと考える。したがって、機構は、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、「臨床成績」の項に304-WW試験骨子及び結果を記載した上で、以下の旨を記載し、注意喚起

することが適切と判断した。

- ・ 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。
- ・ 添付文書の「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踏まえた上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 高リスク群以外の腎細胞癌患者に対する有効性及び安全性は確立していない（「臨床成績」の項参照）

以下に機構における検討の詳細を記載する。

1) 予後因子について

304-WW試験では、MSKCCリスク分類を、申請者が独自に変更した基準を用いて高リスク群を選択している。機構は、当該選択基準について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

304-WW試験の開始当初は、MSKCCリスク分類における高リスク群が対象とされた。試験開始直後に、転移臓器の数及び放射線療法施行の有無が生存期間の予後因子として有用であるとするCleveland Clinic Foundationリスク分類（以下、「CCFリスク分類」）が報告された（J Clin Oncol 2005; 23: 832-41）。CCFリスク分類では、検討された対象集団のECOG PSが0又は1のみであったため、MSKCCリスク分類で含まれていた「KPSが80%未満」に相当する全身状態が比較的不良な患者は含まれていない。その特徴は、MSKCCリスク分類では70%が中間リスク群に分類される一方、CCFリスク分類では35%に減少し、代わりに低リスク群、高リスク群の割合が増加することであり、患者のマネージメントを考慮した分類であるとの主張がなされた。

以上の内容を踏まえ、304-WW試験の試験開始初期に治験実施計画書を改訂し、5項目で構成されるMSKCCリスク分類に、「2つ以上の転移巣を有する」を追加した6項目を予後因子として、「6項目の予後因子のうち3項目以上に該当する患者」を対象患者の選択基準に設定した。なお、304-WW試験はサイトカイン製剤を含む化学療法未治療例を対象としていたため、放射線療法施行の有無については予後因子として追加しなかった。

次に機構は、304-WW試験の組入れ患者を、MSKCCリスク分類でサブグループ化した場合の当該試験結果の一貫性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

304-WW試験の組入れ患者をMSKCCリスク分類に基づいて再解析（20■年■月■日）した結果、MSKCCリスク分類での高リスク群（IFN群156例、本薬群145例）では、IFN群に対する本薬群のOSに関するハザード比 [95%CI] は、0.70 [0.55, 0.89] であった。すなわち、本薬群はIFN群に比べて死亡リスクの低下を示した。一方、MSKCCリスク分類で中間リスク群（IFN群51例、本薬群64例）では、IFN群に対する本薬群のOSに関するハザード比 [95%CI] は1.17 [0.74, 1.84] であった。また、304-WW試験に組入れられた患者のうち、MSKCCリスク分類の中間リスク群に該当する患者集団は、本来、MSKCCリスク分類で中間リスク群に分類されるべき集団の一部にすぎないため、MSKCCリスク分類における中間リスク群を評価するデータとしては不十分である。また、低リスク群についてのデータはない。未治療患者における予後良好群及び予後中間群については、合併症などによりIFNや他の薬剤による治療を選択できない患者に対して、本薬が選択可能である場合がある可能性を考慮すると、本薬の対象患者として含めることは適切であると考ええる。

機構は、本薬の有効性とMSKCCリスク分類との関係について、以下のように考える。

MSKCCリスク分類の高リスク群においても、本薬のOS延長効果は示唆されているが、304-WW試験で用いられた予後因子による選択基準で対象とされた患者集団以外に対しては、本薬の有効性は検証されていないことから、低及び中間リスク群への本薬の投与は推奨されないと考える。「＜審査の概略＞（4）臨床的位置付けについて」の項で記載したとお

り、本薬の投与にはILDの発現の可能性を含めて慎重なリスク・ベネフィットの判断が必要とされることから、本薬の有効性及び安全性の検証がなされた対象を明確にすることが適正使用に有用と考え、効能・効果に関連する使用上の注意の項でその旨を注意喚起し、さらに「臨床成績」の項で、304-WW試験で予後因子とされた以下の6項目を記載し、選択基準（6項目の予後因子のうち3項目以上に該当する患者）について情報提供する必要があると判断した。

- ・ 腎細胞癌と診断されてから本試験の無作為割付まで1年未満
- ・ Karnofsky 一般状態が60～70%
- ・ ヘモグロビン値が基準値の下限未満
- ・ 補正後のカルシウム値が10mg/dLを超える
- ・ LDH 値が基準値上限の1.5倍を超える
- ・ 2つ以上の転移巣を有する

2) 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

提出された資料では、術後補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性についての情報はない。

機構は、「根治切除不能又は転移性」の症例に効能・効果は限定しているが、術後補助化学療法として本薬を使用すべきでないことをより明らかにするため、また、本薬の使用され得る投与対象が適切に選択されるようにするため、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、「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」旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

(6) 用法・用量について

機構は、以下の検討の結果から、本薬の用法・用量は、「通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」旨を設定することが適切であると考ええる。

また、用法・用量に関連する使用上の注意の項には、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- ・ 有害事象が発現した場合には、以下に示す基準に従って、本薬を減量、休薬又は中止すること。

有害事象に基づく減量・休薬・中止基準

NCI-CTC Grade	対応
Grade 0～2	100%量で投与する。
Grade 3～4	回復まで休止する。3週以内に回復が認められた場合には、投与量を1レベル減量して投与する。 (減量のレベル：開始用量 25mg→20mg→15mg→10mg)

- ・ インターフェロンとの併用について、延命効果は検証されていない。
- ・ 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。
- ・ 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。
- ・ 本薬を投与する際には、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル]を含むポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が溶出するので、DEHP を含むものの使用は避けること。
- ・ 本薬を投与する際に、インラインフィルターを用いる場合、孔径 5µm 以下のフィルターを使用することが望ましい。

検討内容の詳細については以下のとおりである。

1) 本薬の用量について

申請者は、本薬の推奨用量について、以下のように説明している。

200-US 試験において、25mg 群、75mg 群、250mg 群の3つの用量群間について検討され、いずれの用量群も有効性は同程度であった（「(iii) <提出された資料の概略> (3) 3 海外第Ⅱ相試験 (3066K1-200-US 試験)」の項参照)。安全性については、悪心のみに有意な用量依存性が認められ (25mg 群 36%、75mg 群 42%、250mg 群 64%)、その他の有害事象及び臨床検査値異常の発現率については、用量群間に有意な差は認められなかったが、本薬の投与量の増加に伴い、有害事象により「2 回以上減量を必要とした患者」及び「2 回以上投与延期を必要とした患者」は、25mg 群、75mg 群、250mg 群で、それぞれ「22%、32%、42%」及び「42%、55%、61%」と増加する傾向が認められた。以上の内容を踏まえ、200-US 試験で有効性が認められた最小用量である 25mg が 304-WW 試験の用量として選択された。その結果、本薬 25mg の有効性が検証され、忍容可能と判断されたことから、25mg が推奨用量と判断された。

機構は、304-WW 試験結果から 25mg を設定することは可能であると判断した。

2) 本薬の減量・休薬・中止について

304-WW 試験の治験実施計画書では、有害事象に基づく減量・休薬・中止について以下の基準が設定されていた。

有害事象に基づく減量・休薬・中止基準 (304-WW 試験)

NCI-CTC	対応
Grade 0～2	100%量で投与する。
Grade 3～4	回復まで休止する。 ^{*1} 3 週以内に回復が認められた場合は投与量を 1 レベル減量して実施する。 ^{*2}

*1：回復の定義：好中球数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上への回復、血小板数が $7.5 \times 10^9/L$ 以上への回復、それ以外の有害事象は NCI-CTC の Grade 0～2 への回復とする。Grade 2 の遷延するもしくは耐えられない有害事象 (例：口内炎) がある場合は、投与延期するか、もしくは、有害事象の改善を待たずに減量して投与することは、医師判断で可能とされていた。*2：減量のレベル：開始用量 25mg→20mg→15mg→10mg

機構は、以下のように考える。

申請用量は「25mg」のみが設定されていたが、304-WW 試験では設定された基準に従い本薬の減量・休薬が行われた症例が含まれる全集団で有効性が検証されていることから、用法・用量には「患者の状態により適宜減量する」の内容を設定することが適切であると判断した。また、添付文書において、本薬の有害事象に基づく減量・休薬・中止の基準について注意喚起を行い、また、本薬の適正使用の観点から、情報提供用資材も利用して医療現場への情報提供を実施することが適切であると判断した。

ただし、ILD については、日本人患者では外国人患者に比べて発現率が高い可能性が考えられることから、ILD への対応として、304-WW 試験で設定された基準を他の有害事象と同様に一律に適用することは推奨されないと考える。申請者の提示する管理指針は参考情報ではあるが（「<審査の概略> (3) 2) ④製造販売後の管理指針について」の項参照）、ILD への対応は、呼吸器疾患領域の医師と連携して個別に判断を行う必要があることについて、情報提供用資材により医療現場へ情報提供する必要があると考える。

なお、申請時の添付文書案では、304-WW 試験の中止基準に基づき、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、「効果が認められなくなるまで、あるいは、容認されない副作用が認められるまで投与を継続すること」と設定されていたが、本薬の適切な投与期間は不明であること、また投与継続の可否は個々の患者の状態に応じてがん化学療法に十分な経験と知識を持つ医師が判断する内容であることから、当該注意喚起を行う意義は低いと考える。本

薬の適切な投与期間については、今後、製造販売後に情報を収集し、検討していく必要があると考える。

3) 本薬と他の抗悪性腫瘍剤又はサイトカイン製剤との併用について

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤又はサイトカイン製剤との併用について、①IFN、②IFN 以外に分けて、以下のような検討を行った。

①IFN との併用について

304-WW試験における2回目の中間解析の結果、併用群のIFN群に対するOSの優越性は検証されなかった ($p = 0.6956$, 層別log-rank検定)。

なお、申請者は、IFN 群と比較して、併用群の OS に有意差が認められなかった原因について、併用群では、減量及び投与延期を必要とする有害事象が比較的多く発現したため、併用群の被験者が十分な本剤の投与を受けることができず、暴露量が低かったことに起因していると考え、と説明した (下表)。

IFN 及び本薬の曝露状況 (304-WW 試験)

		IFN 群 (200 例)	本薬群 (208 例)	併用群 (208 例)
用量強度中央値	IFN (100 万 IU/週)	28.5 (0.53)	—	13.5 (0.75)
(相対用量強度*)	本薬 (mg/週)	—	24.7 (0.99)	11.3 (0.75)

*: 実際の用量強度を目標用量強度で割った値と定義

②IFN 以外の抗悪性腫瘍剤又はサイトカイン製剤との併用について

進行性腎細胞癌患者を対象に本薬を初回用量15mg、スニチニブを1日1回25mg、28日間投与し、14日間を休薬期間とする6週間投与サイクルの併用投与時の有効性及び安全性を検討する第Ⅰ/Ⅱ相試験 (402-US試験) を実施したが、最初に登録された3例中、Grade 3のざ瘡様紅斑性皮疹及び入院及び治験中止に至ったGrade 3の痛風/蜂巣炎のDLTが発現し、試験が中止された。これらのデータに基づき、本薬とスニチニブとを併用投与をするべきではないと判断した。

現在、進行性腎細胞癌患者を対象に、本薬とベバシズマブとの併用投与の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験 (3311-WW試験) を実施中であるが、現時点では、本薬と他の悪性腫瘍薬剤又はサイトカイン製剤との併用について、有効性及び安全性の根拠となる試験成績は得られていないことから、推奨できる併用療法はない。

機構は、上記①及び②の申請者の回答を踏まえ、本薬と IFN を含む他の抗悪性腫瘍剤又はサイトカイン製剤との併用について、以下のように考える。

相談者は、304-WW 試験の結果を基に、本薬の暴露状況の違いにより、本薬と IFN との併用で有効性が示されなかったことを説明しており、IFN との併用投与は推奨すべきでないことから、用法・用量の使用上の注意の項において「インターフェロンとの併用について、延命効果は検証されていない」旨を注意喚起することが適切であると判断した。

また、本薬とスニチニブとの併用投与については、有害事象のために臨床試験が中止されていることから、当該併用により使用すべきではないと考える。当該試験結果については、医療現場へ情報提供をする必要があると判断した。

さらに、現時点において、本薬と、IFN 以外の他の抗悪性腫瘍剤又はサイトカイン製剤との併用により、臨床的有用性を示した抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を含む) はなく、本薬との併用は推奨できないことから、用法・用量の使用上の注意の項において「本薬とサイトカイン製剤を含む他の悪性腫瘍薬剤との併用において有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起することが適切であると判断した。

4) 本薬の投与時間について

機構は、本薬の投与時間の設定経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

治験実施計画書では、30～60 分かけて本薬を静脈内投与すること、及び医療関係者の手動投与よりも正確に、一定時間をかけ本薬を投与するために、インフュージョンポンプの使用が望ましいことが設定されていた。なお、本薬が30分より短い時間で投与された場合、 C_{max} の上昇に伴って、ざ瘡及び口内炎が発現しやすくなる可能性がある（「4. (ii) <提出された資料の概略> (7) 3) ①PKと安全性との関係」の項参照）。

機構は、304-WW試験における本薬の投与時間が、「30～60分」と設定されていた旨について、添付文書及び情報提供用資材で臨床現場へ情報提供する必要があると考える。また、DEHPを含まない輸液セット等を使用すること及びインラインフィルターに関する留意事項についても適切に情報提供すべきと考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

1) 製造販売後の調査について

申請者は、製造販売後において、以下の事項を調査し、適正使用情報を把握することを目的とした特定使用成績調査（全例調査）の実施を計画している。

- ・ ILDの発現状況及び発現リスクとなる可能性のある因子の検討
- ・ 有害事象の発現状況及び影響を与えと考えられる要因の検討（特に重点調査項目）
- ・ 本薬の長期使用における有効性及び安全性の確認

また、申請者は、製造販売後の調査内容について、以下のように説明している。

当該全例調査での重点調査項目については、海外における本薬のリスクマネジメントプランを参考に、①ILD、②呼吸困難、③糖尿病/高血糖、④過敏症反応、⑤下痢、⑥低リン酸血症、⑦低カリウム血症、⑧高コレステロール血症/高脂血症、⑨感染症、⑩脳内出血、⑪創傷治癒異常と設定した。

加えて、申請時においては、目標症例数を800例（中間解析症例数：630例）、登録期間1年間、観察期間2年間として実施することを計画したが、中間解析時期について再検討を行った結果、より早期に中間解析を実施し、これをもとに適正使用基準、本薬の納入施設要件、調査計画等の変更の必要性及び更なる情報の集積の必要性を検討する必要があると考え、最終登録目標症例数を600例（中間解析症例数：300例）とした。300例の中間解析により、1.0%の頻度で発現する事象を95%以上の確率で1例以上を検出でき、本薬において最も重要と考えられるILDを少なくとも40例検出できることから、安全対策の検討が十分可能であると考ええる。中間解析の結果から、更なる情報の集積が必要な場合には、情報が必要な調査項目について、300例以降に登録された症例を対象としてレトロスペクティブに情報を収集して検討を行う。

機構は、製造販売後の調査について、以下のように考える。

提出された資料では、本薬の日本人患者に対する安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は全例調査により情報を収集すべきであり、必要に応じて製造販売後の調査計画については適宜見直しを行い、必要な情報が速やかに収集できるように計画を見直す必要があると考える。

また、申請者の挙げた11個の重点調査項目については適切であると考えるが、以下に示す内容についての情報も収集可能な調査を実施する必要があると考える。

- ・ ILD事象が疑われる広範な関連事象（肺臓炎/肺浸潤、肺線維症等）。
- ・ 患者の詳細な背景情報（重点調査項目について、有害事象に関連する因子の解析を実施するため）。
- ・ 本薬に特徴的な有害事象と考えられた（「<審査の概略> (3) 安全性について」の項

参照) 事象のうち、粘膜炎関連有害事象、皮膚障害、及び急性腎不全。

- ・ ILDや過敏症が発現した症例への再投与。

さらに、製造販売後調査から得られた情報については、申請者のウェブサイトや情報提供用資材等により、本薬を使用する医療機関へ迅速に情報提供されるよう措置を講じる必要があると考える。

なお、海外の情報を含め、ILDの発症予測因子についての情報が得られた場合には、ILDの危険因子を特定するための更なる解析、調査又は臨床試験の実施を検討すべきであると考ええる。

2) 製造販売後の安全性監視対策

申請者は、製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。

本薬ではILDを含む重篤な副作用が報告されており、臨床現場では、個々の症例でリスクとベネフィットを勘案し、十分に注意して使用する必要があるため、以下に示す安全対策が必要と考える。

①使用及び納入制限

医薬情報担当者は、本薬を使用できる施設の選定のため、納入前に以下の医師及び施設条件を満たしていることを必ず確認する。

- ・ 腎癌に対する薬物療法について十分な知識と経験を有する医師が在籍している。
- ・ 重篤な有害事象発現時の緊急対応が可能。
- ・ 肺画像検査結果等の評価にあたり呼吸器科医師の助言を受けることが可能。
- ・ 事前に、適正使用に関わる情報提供が実施されている。
- ・ 安全対策に関する情報収集に協力することが可能。
- ・ 全例調査に協力・契約が可能。
- ・ 全例調査の登録予定症例に到達後も、医薬情報担当者による症例把握及び副作用発現状況の確認に協力することが可能。
- ・ 調査結果により、更なる情報の集積を要すると判断された場合、引き続き調査に協力することが可能。

②ILDに対する安全対策（「＜審査の概略＞（3）2）④製造販売後の管理指針について」の項を参照）

①の医師及び施設条件に加え、以下の安全対策を行う。

- ・ 納入前の情報提供。
- ・ 投与前に胸部CT検査を行い、異常がある場合には投与の可否を慎重に判断する。
- ・ 投与中は臨床症状の観察を行い、2カ月に1回程度の定期的な胸部CT検査を実施する。
- ・ ILDの発現時には適切な処置、検査等を実施する。また、無症候性であっても胸部CT検査において陰影が認められた場合、症状の急速な進行の有無を確認するため、胸部X線及び経皮的酸素飽和度測定も週1回以上実施する。
- ・ 全例調査における調査項目に加え、ILDの発現時には、経過等について詳細に調査する。得られた情報に基づき、申請者が設置するILDアドバイザリーボードにより、放射線科医師による画像所見の評価、呼吸器科医師による臨床所見の評価を行い、総合的なILDの評価を行う。さらに、以上の結果を踏まえ、医療現場へ迅速に情報提供を行う。

③情報提供

本薬の治験参加医師及び泌尿器科オピニオンリーダーを中心とした研究会を組織し、本薬の最新情報を共有及び適正使用の推進策を討議する。研究会のメンバーが中心になって、納

入可能施設に対して講演会を実施し、適正使用の推進を図る。さらに関連学会と連携して、製造販売後調査及び適正使用推進を行う。

また、本薬の納入前には、情報提供用資材を用いて、医療関係者（医師、看護師、薬剤師等）に説明を行う。なお、医療関係者から、当該説明を受けたことの確認書を入手することにより、確実な注意喚起を行う。

製造販売後調査の結果を含め、新たな知見が得られた場合、情報提供用資料の改訂を行い、医療関係者への説明、学会との連携、ウェブサイトへの公開等も含め、迅速な情報提供を行う。

機構は、製造販売後の安全性監視対策について、以下のように考える。

申請者の予定する製造販売後における厳重な安全性監視対策は、本薬の適正使用のために必須であると考ええる。

ILDに対する対応については、安全管理の方策や実行上の問題点を精査し、実施可能性も含め、患者や医療機関への過大な負担を軽減する方策も考慮した上で安全性監視対策の内容を設定する必要があると考えことから、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(iv) 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「(iii) 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) 国内第 I 相試験 (131-JA 試験)

本薬が投与された 10 例全例に有害事象が認められ、因果関係が否定できない有害事象は 10 例全例に認められた。2 例以上発現した有害事象は下表のとおりである。

2 例以上に発現した有害事象の発現例数 (%) (131-JA 試験)

器官区分 事象名	15mg/m ² (7例)		45mg/m ² (3例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
有害事象発現例数	7 (100)	3 (42.9)	3 (100)	3 (100)
胃腸障害	7 (100)	1 (14.3)	3 (100)	2 (66.7)
腹痛NOS	3 (42.9)	0	0	0
下痢NOS	6 (85.7)	0	2 (66.7)	2 (66.7)
悪心	4 (57.1)	0	1 (33.3)	0
口内炎	5 (71.4)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
嘔吐NOS	3 (42.9)	0	1 (33.3)	0
全身障害および投与局所様態	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (100)	0
倦怠感	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (100)	0
発熱	4 (57.1)	0	3 (100)	0
感染症および寄生虫症	5 (71.4)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
鼻咽頭炎	2 (28.6)	0	0	0
咽頭炎	3 (42.9)	0	0	0
臨床検査	7 (100)	1 (14.3)	3 (100)	1 (33.3)
ALT増加	4 (57.1)	0	2 (66.7)	0
AST増加	5 (71.4)	0	2 (66.7)	0
血中アルブミン減少	2 (28.6)	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	0	2 (66.7)	0
血中卵胞刺激ホルモン増加	2 (28.6)	0	0	0
血中LDH増加	3 (42.9)	0	2 (66.7)	0
血中テストステロン減少	2 (28.6)	0	0	0
ヘマトクリット減少	3 (42.9)	0	2 (66.7)	0
ヘモグロビン減少	4 (57.1)	1 (14.3)	3 (100)	1 (33.3)
リンパ球数減少	4 (57.1)	1 (14.3)	1 (33.3)	0
単球数増加	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0
好中球数減少	3 (42.9)	0	3 (100)	0
尿pH上昇	2 (28.6)	0	0	0
血小板数減少	3 (42.9)	0	2 (66.7)	0

器官区分 事象名	15mg/m ² (7例)		45mg/m ² (3例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
尿タンパク	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0
プロトロンビン時間延長	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0
体重減少	4 (57.1)	0	2 (66.7)	0
白血球数減少	2 (28.6)	0	3 (100)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (42.9)	0	1 (33.3)	0
代謝および栄養障害	7 (100)	1 (14.3)	3 (100)	1 (33.3)
食欲不振	3 (42.9)	0	3 (100)	0
高コレステロール血症	4 (57.1)	1 (14.3)	1 (33.3)	0
高血糖NOS	5 (71.4)	0	3 (100)	1 (33.3)
高トリグリセリド血症	5 (71.4)	0	1 (33.3)	0
低アルブミン血症	2 (28.6)	0	3 (100)	0
低ナトリウム血症	1 (14.3)	0	2 (66.7)	0
低リン酸血症	6 (85.7)	0	3 (100)	1 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (57.1)	0	1 (33.3)	0
背部痛	3 (42.9)	0	0	0
筋痛	2 (28.6)	0	0	0
神経系障害	7 (100)	0	3 (100)	0
味覚異常	2 (28.6)	0	1 (33.3)	0
頭痛	3 (42.9)	0	2 (66.7)	0
傾眠	5 (71.4)	0	2 (66.7)	0
精神障害	3 (42.9)	0	0	0
不眠症	3 (42.9)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (85.7)	1 (14.3)	2 (66.7)	0
鼻出血	4 (57.1)	0	1 (33.3)	0
喀血	2 (28.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (85.7)	0	2 (66.7)	0
そう痒症	2 (28.6)	0	0	0
発疹NOS	5 (71.4)	0	2 (66.7)	0
血管障害	6 (85.7)	0	2 (66.7)	0
潮紅	3 (42.9)	0	2 (66.7)	0
高血圧NOS	3 (42.9)	0	1 (33.3)	0
静脈炎NOS	3 (42.9)	0	0	0

重篤な有害事象は15mg/m² 投与群の1例(14.3%)に消化管穿孔が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は15mg/m² 群で1例(14.3%)、45mg/m² 群で3例(100%)の計4例に認められ、内訳は15mg/m² 群の消化管穿孔1例、45mg/m² 群の口内炎、下痢及び上室性不整脈各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 国際共同第Ⅱ相試験 (2217-AP 試験)

本薬が投与された82例全例に有害事象が認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は81例(98.8%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率10%以上の有害事象発現例数(%) (2217-AP 試験)

器官区分 事象名	20mg/m ² 群 (6例)		25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
有害事象発現例数	6 (100)	4 (66.7)	76 (100)	51 (67.1)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)	2 (33.3)	35 (46.1)	10 (13.2)
貧血	5 (83.3)	2 (33.3)	23 (30.3)	6 (7.9)
白血球減少症	2 (33.3)	0	6 (7.9)	0
リンパ球減少症	1 (16.7)	0	8 (10.5)	4 (5.3)
好中球減少症	2 (33.3)	0	3 (3.9)	0
血小板減少症	1 (16.7)	0	9 (11.8)	1 (1.3)
心臓障害	2 (33.3)	0	4 (5.3)	1 (1.3)
頻脈	2 (33.3)	0	1 (1.3)	0
耳および迷路障害	1 (16.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)

器官区分 事象名	20mg/m ² 群 (6例)		25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
耳漏	1 (16.7)	0	0	0
眼障害	1 (16.7)	0	8 (10.5)	0
結膜充血	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害	6 (100)	0	69 (90.8)	11 (14.5)
腹部不快感	1 (16.7)	0	9 (11.8)	0
腹痛	0	0	8 (10.5)	0
口唇炎	2 (33.3)	0	4 (5.3)	0
便秘	3 (50.0)	0	17 (22.4)	0
齦菌	1 (16.7)	0	1 (1.3)	0
下痢	4 (66.7)	0	17 (22.4)	2 (2.6)
変色便	1 (16.7)	0	0	0
胃炎	1 (16.7)	0	1 (1.3)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	9 (11.8)	1 (1.3)
悪心	0	0	18 (23.7)	2 (2.6)
歯周炎	1 (16.7)	0	3 (3.9)	0
口内炎	5 (83.3)	0	42 (55.3)	4 (5.3)
歯痛	2 (33.3)	0	1 (1.3)	0
嘔吐	3 (50.0)	0	11 (14.5)	2 (2.6)
全身障害および投与局所様態	6 (100)	1 (16.7)	64 (84.2)	5 (6.6)
無力症	0	0	10 (13.2)	3 (3.9)
腋窩痛	1 (16.7)	0	0	0
悪寒	1 (16.7)	0	6 (7.9)	0
顔面浮腫	1 (16.7)	0	9 (11.8)	0
疲労	3 (50.0)	0	25 (32.9)	1 (1.3)
全身健康状態低下	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (2.6)	1 (1.3)
注射部位熱感	1 (16.7)	0	0	0
浮腫	1 (16.7)	0	2 (2.6)	0
末梢性浮腫	1 (16.7)	0	10 (13.2)	0
発熱	2 (33.3)	0	29 (38.2)	0
感染症および寄生虫症	4 (66.7)	1 (16.7)	46 (60.5)	13 (17.1)
アデノウイルス結膜炎	1 (16.7)	0	0	0
爪感染	1 (16.7)	0	1 (1.3)	0
鼻咽頭炎	1 (16.7)	0	8 (10.5)	0
肺炎	1 (16.7)	1 (16.7)	10 (13.2)	6 (7.9)
膿性痰	1 (16.7)	0	0	0
上気道感染	0	0	20 (26.3)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	4 (66.7)	0	5 (6.6)	0
擦過傷	2 (33.3)	0	1 (1.3)	0
頭部損傷	1 (16.7)	0	0	0
口腔内損傷	1 (16.7)	0	0	0
創合併症	1 (16.7)	0	0	0
臨床検査	6 (100)	2 (33.3)	61 (80.3)	15 (19.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (16.7)	0	2 (2.6)	0
ALT増加	5 (83.3)	0	23 (30.3)	3 (3.9)
AST増加	5 (83.3)	0	21 (27.6)	2 (2.6)
血中アルブミン減少	3 (50.0)	0	3 (3.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (66.7)	0	12 (15.8)	0
血中カルシウム減少	2 (33.3)	0	2 (2.6)	0
血中コレステロール増加	2 (33.3)	0	12 (15.8)	1 (1.3)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	19 (25.0)	1 (1.3)
血中ブドウ糖増加	0	0	10 (13.2)	1 (1.3)
血中鉄減少	1 (16.7)	0	0	0
血中LDH増加	3 (50.0)	0	12 (15.8)	0
血中リン減少	1 (16.7)	0	2 (2.6)	1 (1.3)
血中カリウム減少	1 (16.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血中カリウム増加	1 (16.7)	0	2 (2.6)	0
血中ナトリウム減少	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (2.6)	1 (1.3)
血中トリグリセリド増加	3 (50.0)	1 (16.7)	16 (21.1)	1 (1.3)
C-反応性タンパク増加	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (2.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	0	6 (7.9)	2 (2.6)

器官区分 事象名	20mg/m ² 群 (6例)		25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
グリコヘモグロビン増加	2 (33.3)	0	7 (9.2)	0
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	0	23 (30.3)	4 (5.3)
好中球数増加	1 (16.7)	0	0	0
血小板数減少	3 (50.0)	0	18 (23.7)	0
血小板数増加	1 (16.7)	0	3 (3.9)	0
総タンパク減少	1 (16.7)	0	1 (1.3)	0
総タンパク増加	1 (16.7)	0	4 (5.3)	0
プロトロンビン時間延長	4 (66.7)	0	0	0
体重減少	5 (83.3)	0	18 (23.7)	0
白血球数減少	0	0	14 (18.4)	1 (1.3)
白血球数増加	1 (16.7)	0	2 (2.6)	0
代謝および栄養障害	5 (83.3)	3 (50.0)	61 (80.3)	24 (31.6)
食欲不振	0	0	34 (44.7)	2 (2.6)
糖尿病	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (1.3)	0
高コレステロール血症	2 (33.3)	0	33 (43.4)	3 (3.9)
高血糖	2 (33.3)	0	26 (34.2)	6 (7.9)
高カリウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (5.3)	2 (2.6)
高トリグリセリド血症	2 (33.3)	0	30 (39.5)	3 (3.9)
低カルシウム血症	1 (16.7)	0	10 (13.2)	3 (3.9)
低カリウム血症	1 (16.7)	0	7 (9.2)	0
低ナトリウム血症	1 (16.7)	0	8 (10.5)	4 (5.3)
低リン酸血症	3 (50.0)	2 (33.3)	28 (36.8)	9 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	0	28 (36.8)	3 (3.9)
関節痛	0	0	9 (11.8)	0
背部痛	2 (33.3)	0	8 (10.5)	2 (2.6)
筋骨格不快感	1 (16.7)	0	2 (2.6)	0
筋骨格硬直	1 (16.7)	0	0	0
筋肉痛	0	0	11 (14.5)	0
神経系障害	5 (83.3)	0	21 (27.6)	2 (2.6)
味覚異常	3 (50.0)	0	7 (9.2)	0
頭痛	1 (16.7)	0	6 (7.9)	0
末梢性ニューロパシー	3 (50.0)	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (16.7)	0	0	0
精神障害	0	0	12 (15.8)	2 (2.6)
不眠症	0	0	8 (10.5)	0
腎および尿路障害	1 (16.7)	0	12 (15.8)	3 (3.9)
タンパク尿	1 (16.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (100)	2 (33.3)	49 (64.5)	7 (9.2)
咳嗽	2 (33.3)	0	19 (25.0)	0
呼吸困難	0	0	17 (22.4)	3 (3.9)
労作性呼吸困難	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (6.6)	0
鼻出血	3 (50.0)	0	15 (19.7)	0
咯血	0	0	10 (13.2)	1 (1.3)
ILD	3 (50.0)	1 (16.7)	12 (15.8)	2 (2.6)
鼻乾燥	1 (16.7)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	11 (14.5)	0
肺高血圧症	3 (50.0)	0	0	0
鼻漏	3 (50.0)	0	0	0
上気道の炎症	1 (16.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (100)	0	55 (72.4)	2 (2.6)
ざ瘡	2 (33.3)	0	3 (3.9)	0
脱毛症	1 (16.7)	0	0	0
皮膚炎	1 (16.7)	0	1 (1.3)	0
皮膚乾燥	1 (16.7)	0	2 (2.6)	0
爪の障害	4 (66.7)	0	20 (26.3)	0
そう痒症	1 (16.7)	0	24 (31.6)	0
発疹	6 (100)	0	42 (55.3)	1 (1.3)
脂漏性皮膚炎	1 (16.7)	0	0	0
皮膚色素過剰	2 (33.3)	0	1 (1.3)	0
皮膚反応	3 (50.0)	0	1 (1.3)	0

器官区分 事象名	20mg/m ² 群 (6例)		25mg群 (76例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
血管障害	2 (33.3)	0	15 (19.7)	3 (3.9)
ほてり	2 (33.3)	0	0	0
高血圧	0	0	11 (14.5)	2 (2.6)
静脈炎	1 (16.7)	0	2 (2.6)	0

重篤な有害事象は20mg/m² 群で3例(50.0%)、25mg 群で28例(36.8%)に認められた。内訳は、20mg/m² 群でILD 2例、肺炎及び全身健康状態低下各1例、25mg 群で肺炎6例、ILD 4例、腹痛、下痢、発熱、肺感染、尿路感染、呼吸困難、胸水及び呼吸不全各2例、鉄欠乏性貧血、動悸、腹部膨満、腹部ヘルニア、便秘、腸管穿孔、腹膜炎、小腸出血、無力症、ヘルニア、肝不全、肛門膿瘍、気管支肺炎、蜂巣炎、術後創感染、敗血症、扁桃炎、血中クレアチニン増加、高血糖、筋力低下、悪性新生物進行、腫瘍性塞栓症、腫瘍疼痛、脳出血、対麻痺、脊髄圧迫、自殺既遂、譫妄、高窒素血症、血尿、腎不全、急性腎不全、無気肺、咳嗽、咯血及び循環虚脱各1例であった。このうち20mg/m² 群のILD 2例、肺炎1例、並びに25mg 群のILD 4例、肺炎3例、下痢及び胸水各2例、鉄欠乏性貧血、腹部膨満、腹痛、腸管穿孔、腹膜炎、小腸出血、発熱、肺感染、尿路感染、高血糖、脳出血、無気肺及び咳嗽各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は20mg/m² 群で3例(50.0%)、25mg 群で20例(26.3%)に認められた。内訳は20mg/m² で全身健康状態低下1例、ILD 2例、並びに25mg 投与群で肺炎及びILD 各5例、肺感染及び尿路感染各2例、疲労、肝不全、敗血症、一酸化炭素拡散能減少、高血糖、脊髄圧迫、腎不全、急性腎不全、咯血、低酸素症、呼吸不全及びショック各1例であった。このうち20mg/m² 群の2例(33.3%)、25mg 群の11例(14.5%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第I相試験 (101-EU 試験、Part I)

本薬の投与を受けた24例全例に有害事象が認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は24例全例に認められた。投与量群別の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象発現例数 (%) (101-EU 試験、Part I、7.5~45mg/m² 群)

器官区分 事象名	7.5mg/m ² 群 (N=1)		15mg/m ² 群 (N=2)		22.5mg/m ² 群 (N=1)		34mg/m ² 群 (N=3)		45mg/m ² 群 (N=4)	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
有害事象発現例数	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (100)	0	3 (100)	2 (66.7)	4 (100)	4 (100)
全身系	1 (100)	1 (100)	2 (100)	0	1 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)	4 (100)	2 (50.0)
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	1 (25.0)
無力症	0	0	2 (100)	0	0	0	3 (100)	0	3 (75.0)	1 (25.0)
背部痛	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
カテーテル感染	1 (100)	1 (100)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	1 (25.0)	0
発熱	1 (100)	0	1 (50.0)	0	0	0	2 (66.7)	0	0	0
インフルエンザ症候群	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (100)	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
疼痛	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0
心・血管系	1 (100)	1 (100)	0	0	1 (100)	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)
徐脈	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心内膜炎	1 (100)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
体位性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
頻脈	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)

器官区分 事象名	7.5mg/m ² 群 (N=1)		15mg/m ² 群 (N=2)		22.5mg/m ² 群 (N=1)		34mg/m ² 群 (N=3)		45mg/m ² 群 (N=4)	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
消化器系	1 (100)	0	2 (100)	0	1 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)	4 (100)	2 (50.0)
食欲不振	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	1 (100)	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ増加	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
歯肉炎	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)
口腔内痛	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
粘膜炎	0	0	2 (100)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0
口内炎	1 (100)	0	2 (100)	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
内分泌系	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
男性生殖能低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
血液・リンパ系	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (75.0)	2 (50.0)
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
血小板減少症	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)
代謝・栄養系	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)	3 (75.0)	1 (25.0)
クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
糖尿	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (100)	1 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100)	0	0	0	1 (25.0)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	3 (75.0)	0
血清AST増加	0	0	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0
血清ALT増加	0	0	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	2 (100)	0	0	0	2 (66.7)	0	1 (25.0)	0
筋・骨格系	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	0
特発性骨折	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
下肢痙攣	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
神経系	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	3 (75.0)	0
リビドー減退	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
呼吸器系	1 (100)	0	2 (100)	0	1 (100)	0	3 (100)	0	1 (25.0)	0
咳嗽増加	0	0	2 (100)	0	1 (100)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0
呼吸困難	1 (100)	0	2 (100)	0	1 (100)	0	0	0	1 (25.0)	0
鼻出血	0	0	1 (50.0)	0	0	0	2 (66.7)	0	1 (25.0)	0
ILD	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
鼻炎	0	0	2 (100)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
皮膚・皮膚付属器	1 (100)	0	2 (100)	0	1 (100)	0	3 (100)	0	3 (75.0)	0
ざ瘡	1 (100)	0	2 (100)	0	1 (100)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0
脱毛症	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (50.0)	0	0	0	3 (100)	0	0	0
湿疹	0	0	2 (100)	0	1 (100)	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (100)	0	2 (100)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0
斑状丘疹状皮膚疹	1 (100)	0	2 (100)	0	1 (100)	0	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0

器官区分 事象名	7.5mg/m ² 群 (N=1)		15mg/m ² 群 (N=2)		22.5mg/m ² 群 (N=1)		34mg/m ² 群 (N=3)		45mg/m ² 群 (N=4)	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
爪の障害	0	0	2 (100)	0	1 (100)	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0
そう痒症	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
発疹	0	0	2 (100)	0	1 (100)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
小水疱水疱性皮疹	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
特殊感覚器系	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
味覚倒錯	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
視野欠損	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0
泌尿生殖器系	0	0	2 (100)	0	1 (100)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	1 (25.0)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
男性性腺機能低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)
インポテンス	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
卵巣障害	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
精巣疾患	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0

有害事象発現例数 (%) (101-EU 試験、Part I、60~220mg/m² 群)

器官区分 事象名	60mg/m ² 群 (N=1)		80mg/m ² 群 (N=1)		110mg/m ² 群 (N=1)		165mg/m ² 群 (N=1)		220mg/m ² 群 (N=9)	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
有害事象発現例数	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	9 (100)	7 (77.8)
全身系	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	8 (88.9)	2 (22.2)
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	1 (11.1)	0
事故による外傷	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
無力症	0	0	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	5 (55.6)	1 (11.1)
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	0	0
カテーテル感染	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	1 (11.1)	1 (11.1)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
発熱	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	4 (44.4)	0
インフルエンザ症候群	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (100)	0	1 (100)	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
感染	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	2 (22.2)	0
疼痛	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	1 (11.1)	0
心・血管系	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	4 (44.4)	2 (22.2)
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	1 (11.1)	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	2 (22.2)
消化器系	1 (100)	0	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	9 (100)	1 (11.1)
食欲不振	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	3 (33.3)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (66.7)	0
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (55.6)	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
口内乾燥	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
肝圧痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
粘膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
悪心	1 (100)	0	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	6 (66.7)	0
直腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	1 (11.1)	0
口内炎	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	6 (66.7)	1 (11.1)
嘔吐	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (100)	0	4 (44.4)	0

器官区分 事象名	60mg/m ² 群 (N=1)		80mg/m ² 群 (N=1)		110mg/m ² 群 (N=1)		165mg/m ² 群 (N=1)		220mg/m ² 群 (N=9)	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
血液・リンパ系	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	4 (44.4)	2 (22.2)
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	2 (22.2)	2 (22.2)
フィブリノゲン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0
点状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
代謝・栄養系	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	6 (66.7)	4 (44.4)
アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	2 (22.2)	0
浮腫	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	2 (22.2)
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
LDH増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
末梢性浮腫	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (100)	0	3 (33.3)	0
血清AST増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
血清ALT増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0
筋・骨格系	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
関節痛	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
神経系	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	6 (66.7)	2 (22.2)
健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0
失語症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
昏睡	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	4 (44.4)	0
多幸症	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0
顔面麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
片麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
躁うつ病的反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	1 (11.1)	0
呼吸器系	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	8 (88.9)	2 (22.2)
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
咳嗽増加	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (44.4)	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	5 (55.6)	1 (11.1)
咯血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
音声変調	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
皮膚・皮膚付属器	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	0	0	5 (55.6)	0
ざ瘡	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0
脱毛症	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	4 (44.4)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	0	0	1 (11.1)	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
魚鱗癬	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0
爪の障害	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	4 (44.4)	0
そう痒症	0	0	1 (100)	0	1 (100)	0	0	0	3 (33.3)	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
発汗	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0

器官区分 事象名	60mg/m ² 群 (N=1)		80mg/m ² 群 (N=1)		110mg/m ² 群 (N=1)		165mg/m ² 群 (N=1)		220mg/m ² 群 (N=9)	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
特殊感覚器系	0	0	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	2 (22.2)	0
視覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
難聴	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0
味覚倒錯	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	2 (22.2)	0
泌尿生殖器系	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	3 (33.3)	1 (11.1)
腎機能異常	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)
尿路感染	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0

重篤な有害事象は7.5mg/m²群で1例(100%)、15mg/m²群で1例(50.0%)、34mg/m²群で1例(33.3%)、45mg/m²群で3例(75.0%)、110mg/m²群で1例(100%)、165mg/m²群で1例、220mg/m²群で7例(77.8%)に認められた。内訳は7.5mg/m²群のカテーテル感染、発熱、心内膜炎及びざ瘡各1例、15mg/m²群の発熱及び間質性肺炎各1例、34mg/m²のカテーテル感染1例、45mg/m²群の腹痛、血栓症、腸閉塞、咳嗽増加及び呼吸困難各1例、110mg/m²群の湿疹及び腎機能異常各1例、165mg/m²群の腹痛、発熱、胆管炎及び貧血各1例、220mg/m²群の血栓症、口内炎及び腎機能異常各2例、失語症、顔面麻痺、片麻痺、躁うつ病性反応、呼吸不全、爪の障害及び蕁麻疹各1例であった。このうち、7.5mg/m²群のざ瘡1例、15mg/m²群の間質性肺炎1例、110mg/m²群の湿疹1例、並びに220mg/m²群の蕁麻疹、口内炎、粘膜炎、躁うつ病性反応、爪の障害及び口内炎各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は3例(12.5%)に認められ、内訳は7.5mg/m²群の心内膜炎1例、45mg/m²群の下痢1例、220mg/m²群の心膜炎1例であった。このうち、45mg/m²群の下痢は本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第Ⅰ相試験(101-EU試験、PartⅡ)

本薬が投与された16例全例に有害事象が認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は16例全例に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率10%以上の有害事象発現例数(%) (101-EU試験、PartⅡ)

器官区分 事象名	220mg/m ² 群 (N=16)		事象名	220mg/m ² 群 (N=16)	
	全Grade	Grade3以上		全Grade	Grade3以上
有害事象発現例数	16 (100)	14 (87.5)			
全身系	7 (43.8)	1 (6.3)			
無力症	2 (12.5)	0	頭痛	3 (18.8)	1 (6.3)
悪寒	3 (18.8)	0	疼痛	2 (12.5)	0
発熱	3 (18.8)	0			
心・血管系	10 (62.5)	6 (37.5)			
高血圧	2 (12.5)	1 (6.3)	血管拡張	2 (12.5)	0
頭蓋内出血	2 (12.5)	2 (12.5)			
消化器系	11 (68.8)	1 (6.3)			
下痢	3 (18.8)	0	口内炎	4 (25.0)	1 (6.3)
悪心	4 (25.0)	0	嘔吐	2 (12.5)	0
口腔モニリア症	2 (12.5)	1 (6.3)			
血液・リンパ系	12 (75.0)	6 (37.5)			
貧血	9 (56.3)	1 (6.3)	血小板減少症	10 (62.5)	4 (25.0)
白血球減少症	6 (37.5)	1 (6.3)			
代謝・栄養系	12 (75.0)	7 (43.8)			
高コレステロール血症	9 (56.3)	5 (31.3)	LDH増加	3 (18.8)	0
高血糖	3 (18.8)	3 (18.8)	血清AST増加	3 (18.8)	0
高脂血症	7 (43.8)	1 (6.3)	血清ALT増加	6 (37.5)	1 (6.3)
筋・骨格系	3 (18.8)	0			
神経系	14 (87.5)	6 (37.5)			
脳浮腫	3 (18.8)	0	感覚鈍麻	2 (12.5)	0

器官区分 事象名	220mg/m ² 群 (N=16)		事象名	220mg/m ² 群 (N=16)	
	全Grade	Grade3以上		全Grade	Grade3以上
錯乱	4 (25.0)	0	不眠症	2 (12.5)	0
痙攣	4 (25.0)	1 (6.3)	頭蓋内圧亢進症	2 (12.5)	1 (6.3)
片麻痺	3 (18.8)	1 (6.3)	錯感覚	2 (12.5)	0
呼吸器系	7 (43.8)	4 (25.0)			
鼻出血	4 (25.0)	0	呼吸不全	2 (12.5)	2 (12.5)
肺炎	4 (25.0)	2 (12.5)			
皮膚・皮膚付属器	5 (31.3)	0			
ざ瘡	3 (18.8)	0			
特殊感覚器系	3 (18.8)	1 (6.3)			
視覚異常	2 (12.5)	0			
泌尿生殖器系	2 (12.5)	0			
血尿	2 (12.5)	0			

重篤な有害事象は9例（56.3%）に認められ、内訳は肺炎3例、呼吸不全2例、間質性肺炎、無力症、発熱、出血、頭蓋内出血、口腔モニリア症、口内炎、貧血、白血球減少症、血小板減少症、異常な夢、昏睡、錯乱、頭蓋内圧亢進症、精神病、排尿困難、頻尿及び尿路感染各1例であった。このうち、肺炎2例、無力症、発熱、頭蓋内出血、口腔モニリア症、口内炎、貧血、白血球減少症、血小板減少症、異常な夢、精神病、間質性肺炎、排尿困難、及び頻尿各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は6例（37.5%）に認められ、内訳は肺炎、間質性肺炎、出血、頭蓋内出血、アフタ性口内炎及び精神病各1例であった。このうち、頭蓋内出血、アフタ性口内炎、精神病及び間質性肺炎は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験 (200-US 試験)

本薬が投与された110例全例に有害事象が認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は110例全例に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率10%以上の有害事象発現例数 (%) (200-US 試験)

器官区分 事象名	25mg群 (N=36)		75mg群 (N=38)		250mg群 (N=36)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
有害事象発現例数	36 (100)	29 (80.6)	38 (100)	29 (76.3)	36 (100)	25 (69.4)
全身系	35 (97.2)	17 (47.2)	34 (89.5)	7 (18.4)	34 (94.4)	7 (19.4)
腹部腫脹	4 (11.1)	0	1 (2.6)	0	1 (2.8)	0
腹痛	10 (27.8)	1 (2.8)	4 (10.5)	0	8 (22.2)	3 (8.3)
事故による外傷	6 (16.7)	0	3 (7.9)	0	2 (5.6)	0
アレルギー反応	5 (13.9)	2 (5.6)	0	0	2 (5.6)	0
無力症	23 (63.9)	1 (2.8)	18 (47.4)	1 (2.6)	21 (58.3)	3 (8.3)
背部痛	15 (41.7)	5 (13.9)	7 (18.4)	0	9 (25.0)	1 (2.8)
カテーテル留置部位疼痛	2 (5.6)	0	0	0	4 (11.1)	0
胸痛	8 (22.2)	0	4 (10.5)	0	4 (11.1)	0
悪寒	7 (19.4)	0	4 (10.5)	0	5 (13.9)	0
顔面浮腫	1 (2.8)	0	5 (13.2)	0	1 (2.8)	0
発熱	9 (25.0)	1 (2.8)	12 (31.6)	1 (2.6)	13 (36.1)	1 (2.8)
インフルエンザ症候群	5 (13.9)	0	3 (7.9)	0	5 (13.9)	1 (2.8)
頭痛	8 (22.2)	1 (2.8)	6 (15.8)	0	7 (19.4)	0
感染	14 (38.9)	3 (8.3)	12 (31.6)	0	13 (36.1)	1 (2.8)
倦怠感	1 (2.8)	0	4 (10.5)	1 (2.6)	3 (8.3)	0
疼痛	11 (30.6)	1 (2.8)	14 (36.8)	1 (2.6)	11 (30.6)	0
心・血管系	15 (41.7)	4 (11.1)	16 (42.1)	5 (13.2)	17 (47.2)	7 (19.4)
心血管障害	4 (11.1)	0	2 (5.3)	0	2 (5.6)	0
うっ血性心不全	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0	2 (5.6)	2 (5.6)
低血圧	1 (2.8)	0	1 (2.6)	0	4 (11.1)	2 (5.6)
消化器系	33 (91.7)	10 (27.8)	34 (89.5)	4 (10.5)	34 (94.4)	7 (19.4)
食欲不振	13 (36.1)	0	16 (42.1)	0	17 (47.2)	0
便秘	8 (22.2)	1 (2.8)	15 (39.5)	0	8 (22.2)	0
下痢	14 (38.9)	2 (5.6)	10 (26.3)	1 (2.6)	18 (50.0)	1 (2.8)

器官区分 事象名	25mg群 (N=36)		75mg群 (N=38)		250mg群 (N=36)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
口内乾燥	4 (11.1)	0	3 (7.9)	0	4 (11.1)	0
消化不良	3 (8.3)	0	1 (2.6)	0	4 (11.1)	0
口腔内痛	3 (8.3)	0	1 (2.6)	0	6 (16.7)	0
粘膜炎	10 (27.8)	0	17 (44.7)	1 (2.6)	18 (50.0)	2 (5.6)
悪心	13 (36.1)	0	16 (42.1)	2 (5.3)	23 (63.9)	2 (5.6)
直腸障害	1 (2.8)	0	4 (10.5)	0	2 (5.6)	0
口内炎	18 (50.0)	0	18 (47.4)	1 (2.6)	20 (55.6)	1 (2.8)
嘔吐	14 (38.9)	1 (2.8)	9 (23.7)	0	14 (38.9)	3 (8.3)
血液・リンパ系	17 (47.2)	7 (19.4)	26 (68.4)	7 (18.4)	23 (63.9)	4 (11.1)
貧血	11 (30.6)	7 (19.4)	13 (34.2)	3 (7.9)	12 (33.3)	2 (5.6)
白血球減少症	0	0	4 (10.5)	3 (7.9)	2 (5.6)	0
血小板減少症	7 (19.4)	0	9 (23.7)	0	11 (30.6)	1 (2.8)
代謝・栄養系	26 (72.2)	15 (41.7)	30 (78.9)	18 (47.4)	29 (80.6)	18 (50.0)
アルカリホスファターゼ増加	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0	1 (2.8)	0
クレアチニン増加	5 (13.9)	2 (5.6)	8 (21.1)	0	4 (11.1)	0
脱水	4 (11.1)	0	2 (5.3)	0	6 (16.7)	2 (5.6)
高カルシウム血症	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
高コレステロール血症	4 (11.1)	0	8 (21.1)	1 (2.6)	9 (25.0)	2 (5.6)
高血糖	9 (25.0)	6 (16.7)	10 (26.3)	7 (18.4)	10 (27.8)	10 (27.8)
高脂血症	10 (27.8)	2 (5.6)	8 (21.1)	1 (2.6)	13 (36.1)	5 (13.9)
低カリウム血症	4 (11.1)	2 (5.6)	2 (5.3)	0	3 (8.3)	0
低リン酸血症	7 (19.4)	6 (16.7)	11 (28.9)	10 (26.3)	5 (13.9)	4 (11.1)
末梢性浮腫	10 (27.8)	0	12 (31.6)	0	11 (30.6)	1 (2.8)
血清AST増加	0	0	3 (7.9)	1 (2.6)	4 (11.1)	2 (5.6)
血清ALT増加	0	0	2 (5.3)	0	5 (13.9)	1 (2.8)
体重減少	4 (11.1)	0	10 (26.3)	1 (2.6)	8 (22.2)	0
筋・骨格系	15 (41.7)	2 (5.6)	19 (50.0)	1 (2.6)	13 (36.1)	0
関節痛	8 (22.2)	1 (2.8)	13 (34.2)	1 (2.6)	5 (13.9)	0
筋肉痛	4 (11.1)	0	5 (13.2)	0	7 (19.4)	0
筋無力症	5 (13.9)	1 (2.8)	5 (13.2)	0	2 (5.6)	0
神経系	17 (47.2)	4 (11.1)	22 (57.9)	5 (13.2)	25 (69.4)	2 (5.6)
不安	3 (8.3)	0	5 (13.2)	1 (2.6)	5 (13.9)	0
うつ病	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	7 (19.4)	1 (2.8)
浮動性めまい	4 (11.1)	0	5 (13.2)	0	4 (11.1)	0
不眠症	3 (8.3)	0	7 (18.4)	0	10 (27.8)	0
錯感覚	1 (2.8)	0	5 (13.2)	0	2 (5.6)	0
傾眠	0	0	0	0	7 (19.4)	0
呼吸器系	27 (75.0)	7 (19.4)	32 (84.2)	11 (28.9)	24 (66.7)	5 (13.9)
喘息	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.6)	0	4 (11.1)	0
気管支炎	1 (2.8)	0	4 (10.5)	0	1 (2.8)	0
咳嗽増加	9 (25.0)	0	22 (57.9)	1 (2.6)	13 (36.1)	1 (2.8)
呼吸困難	14 (38.9)	3 (8.3)	17 (44.7)	5 (13.2)	9 (25.0)	3 (8.3)
鼻出血	6 (16.7)	0	7 (18.4)	0	11 (30.6)	0
間質性肺炎	1 (2.8)	0	6 (15.8)	4 (10.5)	0	0
肺障害	9 (25.0)	1 (2.8)	8 (21.1)	0	7 (19.4)	1 (2.8)
咽頭炎	5 (13.9)	0	7 (18.4)	0	3 (8.3)	0
胸水	8 (22.2)	3 (8.3)	8 (21.1)	2 (5.3)	3 (8.3)	1 (2.8)
肺炎	4 (11.1)	2 (5.6)	6 (15.8)	2 (5.3)	1 (2.8)	0
鼻炎	6 (16.7)	0	13 (34.2)	0	6 (16.7)	0
副鼻腔炎	2 (5.6)	0	5 (13.2)	0	2 (5.6)	0
皮膚・皮膚付属器	29 (80.6)	1 (2.8)	34 (89.5)	2 (5.3)	33 (91.7)	5 (13.9)
ざ瘡	9 (25.0)	0	13 (34.2)	0	15 (41.7)	0
脱毛症	1 (2.8)	0	5 (13.2)	0	7 (19.4)	0
皮膚乾燥	4 (11.1)	0	7 (18.4)	0	2 (5.6)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (16.7)	1 (2.8)	9 (23.7)	2 (5.3)	9 (25.0)	0
爪の障害	9 (25.0)	0	9 (23.7)	0	9 (25.0)	0
そう痒症	9 (25.0)	0	10 (26.3)	0	17 (47.2)	3 (8.3)
発疹	25 (69.4)	0	25 (65.8)	0	27 (75.0)	1 (2.8)
皮膚潰瘍	0	0	2 (5.3)	0	5 (13.9)	0

器官区分 事象名	25mg群 (N=36)		75mg群 (N=38)		250mg群 (N=36)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
発汗	1 (2.8)	0	4 (10.5)	0	2 (5.6)	0
特殊感覚器系	13 (36.1)	0	12 (31.6)	0	16 (44.4)	0
視覚異常	2 (5.6)	0	2 (5.3)	0	4 (11.1)	0
味覚倒錯	9 (25.0)	0	8 (21.1)	0	9 (25.0)	0
泌尿生殖器系	15 (41.7)	2 (5.6)	14 (36.8)	2 (5.3)	15 (41.7)	3 (8.3)
尿路感染	0	0	4 (10.5)	0	5 (13.9)	2 (5.6)
陰炎	3 (8.3)	0	0	0	4 (11.1)	1 (2.8)

重篤な有害事象は 25mg 群で 18 例 (50.0%)、75mg 群で 17 例 (44.7%)、250mg 群で 14 例 (38.9%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は 25mg 群で下痢、脱水及び胸水各 3 例、蜂巣炎、悪心、貧血及び思考異常各 2 例、75mg 群で間質性肺炎及び肺炎各 3 例、無力症、癌、痙攣、呼吸困難及び胸水各 2 例、250mg 群で脱水 5 例、呼吸不全 3 例、腹痛、背部痛、発熱、うっ血性心不全、心停止、低血圧、血栓症、悪心、嘔吐及び高血糖各 2 例であった。このうち 25mg 群の脱水 3 例、下痢、悪心及び貧血各 2 例、75mg 群の間質性肺炎 3 例、肺炎、無力症、痙攣及び胸水各 1 例、250mg 群の脱水 3 例、悪心及び嘔吐各 2 例、腹痛及び高血糖各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 25mg 群で 10 例 (27.8%)、75mg 群で 8 例 (21.1%)、250mg 群で 10 例 (27.8%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は 25mg 群で背部痛及びうっ血性心不全各 2 例、75mg 群で間質性肺炎 2 例、250mg 群で発疹 3 例であった。このうち、25mg 群のうっ血性心不全 1 例、75mg 群の ILD 2 例、250mg 群の発疹 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第Ⅲ相試験 (304-WW 試験)

本薬が単独投与された 208 例全例、IFN が単独投与された 199 例 (99.5%)、本薬及び IFN が併用投与された 208 例全例に認められ、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 195 例 (93.8%)、IFN 群で 177 例 (88.5%)、併用群で 198 例 (95.2%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率 10%以上の有害事象発現例数 (%) (304-WW 試験)

器官区分 事象名	IFN群 (N=200)		本薬25mg群 (N=208)		併用群 (N=208)	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
有害事象発現例数	199 (99.5)	164 (82.0)	208 (100)	140 (67.3)	208 (100)	184 (88.5)
全身系	184 (92.0)	72 (36.0)	178 (85.6)	58 (27.9)	194 (93.3)	100 (48.1)
腹痛	34 (17.0)	3 (1.5)	44 (21.2)	9 (4.3)	36 (17.3)	7 (3.4)
無力症	127 (63.5)	53 (26.5)	106 (51.0)	23 (11.1)	130 (62.5)	60 (28.8)
背部痛	28 (14.0)	7 (3.5)	41 (19.7)	6 (2.9)	31 (14.9)	5 (2.4)
胸痛	18 (9.0)	2 (1.0)	34 (16.3)	2 (1.0)	23 (11.1)	4 (1.9)
悪寒	59 (29.5)	3 (1.5)	17 (8.2)	1 (0.5)	71 (34.1)	1 (0.5)
発熱	99 (49.5)	7 (3.5)	50 (24.0)	1 (0.5)	124 (59.6)	7 (3.4)
インフルエンザ症候群	23 (11.5)	0	7 (3.4)	0	28 (13.5)	2 (1.0)
頭痛	30 (15.0)	0	31 (14.9)	1 (0.5)	46 (22.1)	0
感染	9 (4.5)	0	29 (13.9)	3 (1.4)	30 (14.4)	4 (1.9)
疼痛	31 (15.5)	4 (2.0)	59 (28.4)	10 (4.8)	41 (19.7)	12 (5.8)
心・血管系	62 (31.0)	16 (8.0)	66 (31.7)	17 (8.2)	80 (38.5)	20 (9.6)
消化器系	151 (75.5)	24 (12.0)	165 (79.3)	26 (12.5)	171 (82.2)	60 (28.8)
食欲不振	87 (43.5)	8 (4.0)	66 (31.7)	6 (2.9)	79 (38.0)	16 (7.7)
便秘	36 (18.0)	1 (0.5)	42 (20.2)	0	40 (19.2)	2 (1.0)
下痢	40 (20.0)	4 (2.0)	56 (26.9)	3 (1.4)	56 (26.9)	11 (5.3)
粘膜炎	10 (5.0)	0	39 (18.8)	2 (1.0)	48 (23.1)	11 (5.3)
悪心	82 (41.0)	9 (4.5)	77 (37.0)	5 (2.4)	84 (40.4)	7 (3.4)
口内炎	7 (3.5)	0	42 (20.2)	3 (1.4)	43 (20.7)	10 (4.8)
嘔吐	57 (28.5)	5 (2.5)	40 (19.2)	4 (1.9)	62 (29.8)	5 (2.4)
血液・リンパ系	111 (55.5)	72 (36.0)	115 (55.3)	55 (26.4)	172 (82.7)	118 (56.7)
貧血	83 (41.5)	43 (21.5)	94 (45.2)	41 (19.7)	127 (61.1)	80 (38.5)
白血球減少症	34 (17.0)	10 (5.0)	13 (6.3)	1 (0.5)	64 (30.8)	18 (8.7)

器官区分 事象名	IFN群 (N=200)		本薬25mg群 (N=208)		併用群 (N=208)	
	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上	全Grade	Grade3 以上
リンパ球減少症	16 (8.0)	10 (5.0)	11 (5.3)	9 (4.3)	26 (12.5)	15 (7.2)
好中球減少症	25 (12.5)	14 (7.0)	15 (7.2)	6 (2.9)	56 (26.9)	32 (15.4)
血小板減少症	16 (8.0)	0	28 (13.5)	3 (1.4)	78 (37.5)	19 (9.1)
代謝・栄養系	137 (68.5)	53 (26.5)	160 (76.9)	68 (32.7)	172 (82.7)	78 (37.5)
アルカリホスファターゼ増加	15 (7.5)	8 (4.0)	19 (9.1)	3 (1.4)	30 (14.4)	11 (5.3)
クレアチニン増加	21 (10.5)	1 (0.5)	30 (14.4)	6 (2.9)	41 (19.7)	7 (3.4)
脱水	19 (9.5)	9 (4.5)	10 (4.8)	5 (2.4)	23 (11.1)	11 (5.3)
高コレステロール血症	9 (4.5)	0	51 (24.5)	1 (0.5)	55 (26.4)	4 (1.9)
高血糖	22 (11.0)	3 (1.5)	53 (25.5)	22 (10.6)	35 (16.8)	12 (5.8)
高脂血症	28 (14.0)	2 (1.0)	57 (27.4)	6 (2.9)	79 (38.0)	16 (7.7)
低カルシウム血症	21 (10.5)	7 (3.5)	11 (5.3)	2 (1.0)	30 (14.4)	7 (3.4)
低リン酸血症	4 (2.0)	1 (0.5)	17 (8.2)	11 (5.3)	21 (10.1)	13 (6.3)
低タンパク血症	19 (9.5)	2 (1.0)	12 (5.8)	1 (0.5)	21 (10.1)	2 (1.0)
末梢性浮腫	16 (8.0)	0	56 (26.9)	5 (2.4)	34 (16.3)	0
血清AST増加	29 (14.5)	8 (4.0)	17 (8.2)	3 (1.4)	43 (20.7)	9 (4.3)
体重減少	50 (25.0)	5 (2.5)	39 (18.8)	3 (1.4)	66 (31.7)	13 (6.3)
筋・骨格系	65 (32.5)	10 (5.0)	61 (29.3)	8 (3.8)	59 (28.4)	16 (7.7)
関節痛	29 (14.5)	2 (1.0)	37 (17.8)	2 (1.0)	27 (13.0)	7 (3.4)
筋肉痛	29 (14.5)	2 (1.0)	16 (7.7)	1 (0.5)	22 (10.6)	2 (1.0)
神経系	109 (54.5)	33 (16.5)	94 (45.2)	10 (4.8)	112 (53.8)	24 (11.5)
不安	12 (6.0)	0	16 (7.7)	0	23 (11.1)	5 (2.4)
錯乱	20 (10.0)	7 (3.5)	9 (4.3)	0	9 (4.3)	2 (1.0)
うつ病	27 (13.5)	4 (2.0)	9 (4.3)	0	26 (12.5)	4 (1.9)
浮動性めまい	25 (12.5)	4 (2.0)	19 (9.1)	1 (0.5)	27 (13.0)	0
不眠症	30 (15.0)	0	24 (11.5)	1 (0.5)	35 (16.8)	4 (1.9)
傾眠	21 (10.5)	5 (2.5)	14 (6.7)	3 (1.4)	15 (7.2)	3 (1.4)
呼吸器系	94 (47.0)	25 (12.5)	132 (63.5)	33 (15.9)	132 (63.5)	48 (23.1)
咳嗽増加	29 (14.5)	0	53 (25.5)	2 (1.0)	48 (23.1)	4 (1.9)
呼吸困難	48 (24.0)	14 (7.0)	58 (27.9)	18 (8.7)	55 (26.4)	23 (11.1)
鼻出血	7 (3.5)	0	25 (12.0)	0	27 (13.0)	2 (1.0)
咽頭炎	3 (1.5)	0	25 (12.0)	0	24 (11.5)	1 (0.5)
皮膚・皮膚付属器	51 (25.5)	1 (0.5)	140 (67.3)	11 (5.3)	86 (41.3)	3 (1.4)
ざ瘡	2 (1.0)	0	21 (10.1)	0	6 (2.9)	0
皮膚乾燥	14 (7.0)	0	22 (10.6)	1 (0.5)	13 (6.3)	0
爪の障害	1 (0.5)	0	28 (13.5)	0	6 (2.9)	0
そう痒症	16 (8.0)	0	40 (19.2)	1 (0.5)	23 (11.1)	0
発疹	11 (5.5)	0	77 (37.0)	5 (2.4)	34 (16.3)	2 (1.0)
特殊感覚器系	30 (15.0)	1 (0.5)	65 (31.3)	1 (0.5)	36 (17.3)	0
味覚倒錯	13 (6.5)	0	31 (14.9)	0	18 (8.7)	0
泌尿生殖器系	48 (24.0)	9 (4.5)	53 (25.5)	10 (4.8)	61 (29.3)	14 (6.7)
尿路感染	10 (5.0)	0	16 (7.7)	3 (1.4)	22 (10.6)	1 (0.5)

重篤な有害事象は本薬群で 80 例 (38.5%)、IFN 群で 97 例 (48.5%)、併用群で 115 例 (55.3%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は本薬群で貧血 11 例、肺炎 10 例、腹痛 7 例、脱水及び高血糖 6 例、無力症及び癌 5 例、IFN 群で貧血 15 例、癌及び呼吸困難 10 例、脱水 8 例、無力症 7 例、肺炎及び急性腎不全 6 例、併用群で貧血 21 例、呼吸困難 16 例、癌 15 例、肺炎 12 例、無力症及び脱水 10 例、発熱 8 例、下痢 6 例、高カルシウム血症及び急性腎不全各 5 例であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本薬群で 37 例 (17.8%)、IFN 群で 28 例 (14.0%)、併用群で 54 例 (26.0%) に認められた。5 例以上に認められた治験薬と因果関係の否定できない有害事象は本薬単独群の貧血 7 例、高血糖 5 例、併用群の貧血 14 例、下痢及び脱水各 6 例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 38 例 (18.3%)、IFN 群で 61 例 (30.5%)、併用群で 76 例 (36.5%) に認められた。5 例以上に認められた有害事象は、本薬群で呼吸困難及び無力症各 5 例、IFN 群で無力症 21 例、悪心、脱水、錯乱及びうつ病各 5 例、併用群で無力症 11 例、貧血 8 例、癌 7 例、呼吸困難 5 例であった。

このうち本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本薬群で 19 例 (9.1%)、IFN 群で 30 例 (15.0%)、併用群で 45 例 (21.6%) に認められた。5 例以上に認められた因果関係の否定できない有害事象は、IFN 群の無力症 15 例、併用群の無力症 5 例であった。

(7) 海外第 I 相試験 (124-US 試験)

本薬を投与された71例全例に有害事象が認められ、因果関係が否定できない有害事象は 69/71例 (97%) に認められた。20%以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、無力症49例 (69%)、粘膜炎48例 (68%)、食欲不振33例 (46%)、下痢32例 (45%)、悪心及び貧血各30例 (42%)、発疹/斑状丘疹皮膚疹28例 (39%)、白血球減少症26例 (37%)、血小板減少症25例 (35%)、高脂血症23例 (32%)、低リン酸血症及び味覚倒錯各18例 (25%)、発熱、嘔吐、鼻出血及び皮膚乾燥各17例 (24%)、呼吸困難16例 (23%)、頭痛及び便秘各15例 (21%) 並びに悪寒14例 (20%) であった。

重篤な有害事象は本薬5mg/IFN 600万IU併用群で4/7例 (57%)、本薬10mg/IFN 600万IU併用群で4/6例 (67%)、本薬15mg/IFN 600万IU併用群で15/39例 (38%)、本薬20mg/IFN 600万IU併用群で3/6例 (50%)、本薬25mg/IFN 600万IU併用群で4/7例 (57%)、本薬15mg/IFN 900万IU併用群で3/6例 (50%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は本薬5mg/IFN 600万IU併用群で1例 (14%)、本薬10mg/IFN 600万IU併用群で3例 (50%)、本薬15mg/IFN 600万IU併用群で6例 (15%)、本薬25mg/IFN 600万IU併用群で1例 (14%)、本薬15mg/IFN 900万IU併用群で1例 (17%) に認められた。内訳は、本薬5mg/IFN 600万IU併用群の心嚢液貯留、呼吸困難及び間質性肺炎各1例、本薬10mg/IFN 600万IU併用群の肺炎2例、低血圧、体位性低血圧、失神、悪心及び嘔吐各1例、本薬15mg/IFN 600万IU併用群の貧血3例、下痢、粘膜炎、血小板減少症、高脂血症、運動失調、錯乱及び混迷各1例、並びに本薬25mg/IFN 600万IU併用群の肺塞栓症1例、本薬15mg/IFN 900万IU併用群の脱水1例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は本薬5mg/IFN 600万IU併用群で2/7例 (29%)、本薬15mg/IFN 600万IU併用群で12/39例 (31%)、本薬25mg/IFN 600万IU併用群で2/6例 (67%)、本薬15mg/IFN 900万IU併用群で3/6例 (50%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬5mg/IFN 600万IU併用群で間質性肺炎1例、本薬15mg/IFN 600万IU併用群で貧血及び無力症各2例、錯乱、肺障害、発疹、血小板減少症及びニューロパチー各1例、本薬25mg/IFN 600万IU併用群で肺塞栓症1例、本薬15mg/IFN 900万IU併用群で無力症及び肺炎各1例であった。

(8) 海外第 I 相試験 (152-US 試験)

有害事象は本薬の投与を受けた110例全例に認められ、その内訳はグループA (肝機能正常患者) で25/25例、グループB (軽度の肝機能障害患者) で39/39例、グループC (中等度の肝機能障害患者) で20/20例、グループD (重度の肝機能障害患者) で24/24例及びグループE (肝移植患者) で2/2例であった。110例全例での発現率が50%以上の有害事象は、疼痛73例 (66.4%) (グループA、グループB、グループC、グループD、グループE: 20例 (80.0%)、29例 (74.4%)、10例 (50.0%)、13例 (54.2%)、1例 (50.0%))、疲労64例 (58.2%) (14例 (56.0%)、23例 (59.0%)、10例 (50.0%)、16例 (66.7%)、1例 (50.0%))、AST58例 (52.7%) (11例 (44.0%)、21例 (53.8%)、9例 (45.0%)、15例 (62.5%)、2例 (100%))、高血糖55例 (50.0%) (16例 (64.0%)、17例 (43.6%)、11例 (55.0%)、9例 (37.5%)、2例 (100%))、及びヘモグロビン減少55例 (50.0%) (14例 (56.0%)、20例 (51.3%)、9例 (45.0%)、12例 (50.0%)、0例) であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は97例 (88.2%) に認められ、その内訳はグループAで24例 (96.0%)、グループBで36例 (92.3%)、グループCで13例 (65.0%)、グループDで22例 (91.7%) 及びグループEで2例 (100%) であった。

重篤な有害事象は、58例 (52.7%) に認められ、その内訳は、グループAで10例 (40.0%)、グループBで16例 (41.0%)、グループCで13例 (65.0%)、グループDで18例 (75.0%)、及

びグループEで1例（50%）であった。全体で5%以上に認められた重篤な有害事象は、疼痛13例（11.8%）（グループA、グループB、グループC、グループD、グループE：2例（8.0%）、4例（10.3%）、5例（25.0%）、2例（8.3%）、0例）、好中球が正常またはGrade1/2の好中球減少を伴う感染11例（10%）（1例（4.0%）、2例（5.1%）、2例（10.0%）、5例（20.8%）、1例（50.0%））、呼吸困難9例（8.2%）（1例（4.0%）、4例（10.3%）、1例（5.0%）、3例（12.5%）、0例）、及び疲労6例（5.5%）（0例、2例（5.1%）、1例（5.0%）、3例（12.5%）、0例）であった。

このうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、全体では19例（17.3%）で報告され、その内訳は、グループAで2例（8.0%）、グループBで7例（17.9%）、グループCで5例（25.0%）及びグループDで5例（20.8%）であり、グループEでは認められなかった。全体で2例以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、疲労5例（グループB 2例、グループC 1例、グループD 2例）、血小板減少症4例（グループB 1例、グループC 1例、グループD 2例）、呼吸困難2例（グループB 2例）、好中球が正常又はGrade1/2の好中球減少を伴う感染2例（グループA 1例、グループC 1例）、及び粘膜炎/口内炎2例（グループA 1例、グループC 1例）であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は32例（29.1%）に認められた（グループA 8例、グループB 10例、グループC 4例、グループD 10例及びグループE 0例）。このうち7/32例（6.4%）は、本薬との因果関係が否定されなかった。血小板減少症2例（グループB及びグループDの各1例）を除き、治験薬との因果関係が否定できない中止を必要とする有害事象は各1例に報告され、その内訳は、グループAの腹痛及び皮疹、グループBの呼吸困難及び高コレステロール血症、並びにグループDの脱水及び疲労であった。

（9）海外第I相試験（100-US試験）

1) Part I

有害事象は本薬の投与を受けた63例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は61/63例（96.8%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は0.75～11.3mg/m²投与で35/36例（97.2%）、最小限の抗癌前治療を受けた群における19.1mg/m²投与で5/6（83.3%）に認められ、これ以外の用量での発現率は100%であった。発現率が40%以上の有害事象は無力症40例（63.5%）、粘膜炎34例（54.0%）、悪心29例（46.0%）及び食欲不振26例（41.3%）であった。

重篤な有害事象は29/63例（46.0%）に認められ、その内訳は1.25mg/m²群で1例、2.16mg/m²群で2例、2.6mg/m²群で1例、3.12mg/m²群で1例、4.5mg/m²群で3例、5.4mg/m²群で1例、7.8mg/m²群で3例、9.4mg/m²群で1例、11.3mg/m²群で1例、14.7mg/m²群で2例、15mg/m²群で3例、19.1mg/m²群で5例、及び24mg/m²群で5例であった。2例以上に認められた重篤な有害事象は脱水6例、嘔吐及び息切れ各4例、悪心、腹痛、腸閉塞、カテーテル感染及び呼吸困難各3例、並びに胸水、心嚢液貯留、腎不全、呼吸不全、貧血、発熱及びアレルギー反応各2例であった。このうち嘔吐及びアレルギー反応各2例、悪心及び脱水各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は5/63例（7.9%）に認められ、内訳は腹痛、アレルギー反応、膿瘍、高脂血症及び貧血各1例（1.6%）であった。このうちアレルギー反応及び高脂血症は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) Part II

有害事象は本薬の投与を受けた25例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も25例全例に認められた。発現率が40%以上の有害事象は無力症15例（60.0%）、粘膜炎及び頭痛各13例（52.0%）、並びに悪心11例（44.0%）であった。

重篤な有害事象は15/25例（60.0%）に認められ、その内訳は15mg/m²群で1例、19mg/m²群で7例、24mg/m²群で3例、30mg/m²群で3例、及び37mg/m²群で1例であった。2例以上に認

められた重篤な有害事象は血栓症5例、頭痛3例、頭蓋内出血、頭蓋内圧亢進、悪心、錯乱及びカテーテル感染各2例であった。このうち頭蓋内出血の1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は5/25例（20.0%）に認められ、内訳は頭蓋内出血2例（8.0%）、悪心、嘔吐及び下痢各1例（4.0%）、脳出血1例（4.0%）、並びに神経衰弱1例（4.0%）であった。このうち頭蓋内出血の1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (102-US 試験)

本薬を投与された26例全例に有害事象が認められ、因果関係が否定できない有害事象は26例全例に認められた。30%以上にみられた本薬との因果関係が否定できない有害事象は、白血球減少症23例（88%）、無力症21例（81%）、貧血及び血小板減少症各19例（73%）、粘膜炎及び悪心各16例（62%）、発熱15例（58%）、嘔吐、低蛋白血症、血清GOT増加、発疹/斑状丘疹状皮疹各10例（38%）、悪寒及び便秘各9例（35%）、食欲不振、下痢、低カリウム血症及び血清GPT増加各8例（31%）であった。

重篤な有害事象は本薬15mg/m²とGEM 800mg/m²併用群（コホート1）で5/8例（63%）、本薬7.5mg/m²とGEM 800mg/m²併用群（コホート2）で7/9例（78%）、本薬7.5mg/m²とGEM 1,000mg/m²併用群（コホート3）で3/6例（50%）、本薬5mg/m²/GEM 1,000mg/m²併用群（コホート4）で2/3例（67%）が認められた。このうちコホート1の発熱、白血球減少症、脱水、悪寒、低血圧、敗血症及び血小板減少症各1例、コホート2のアレルギー反応、腎機能異常、白血球減少症及び血小板減少症各1例、並びにコホート3の好中球減少性発熱1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート2でアレルギー反応、肺障害及び末梢性浮腫各1例、コホート3で粘膜炎、発疹、肺繊維症及び無力症各1例、並びにコホート4で血小板減少症及び白血球減少症各1例であった。このうちコホート2で発現した肺障害以外はいずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第 I 相試験 (103-EU 試験)

本薬を投与された27例全例に有害事象が認められ、因果関係が否定できない有害事象は27例全例に認められた。50%以上にみられた本薬との因果関係が否定できない有害事象は、粘膜炎24例（88.9%）、鼻出血21例（77.8%）、無力症20例（74.1%）、食欲不振、悪心各17例（63.0%）、発疹/斑状丘疹状皮疹16例（59.3%）、下痢14例（51.9%）であった。

重篤な有害事象は15mg/m²群で1/4例（25.0%）、25mg/m²群で2/3例（66.7%）、45mg/m²群で7/14例（50.0%）、75mg/m²群で4/6例（66.7%）に認められた。本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は45mg/m²群の下痢、脱水、消化管穿孔各2例、悪心、嘔吐、体重減少、急性腹症、敗血症性ショック、胞隔炎による呼吸不全、粘膜炎、貧血、クレアチニン増加、口内炎/粘膜炎、発熱、代謝性アシドーシス、疾患進行、腹痛、直腸炎、意識低下各1例、75mg/m²群のニューロパチー1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は45mg/m²群で8/14例（57.1%）、75mg/m²群で2/6例（33.3%）に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は45mg/m²群の口内炎3例、発疹、下痢、消化管穿孔各2例、アレルギー性胞隔炎、呼吸困難、低酸素症、そう痒症を伴う紅斑、爪の変化、直腸炎、糖尿、高血圧各1例、75 mg/m²群で疲労、口内炎各1例であった。

(12) 海外第 I 相試験 (402-US 試験)

本薬を投与された3例全例に有害事象が認められた。2例以上に認められた有害事象は発疹3例、無力症、便秘、下痢各2例であった。因果関係が否定できない有害事象は3例に認められた。有害事象は発疹3例、無力症、便秘及び下痢2例、並びに蜂巣炎、発熱、消化不良、直腸出血、口内炎、斑状出血、血小板減少症、痛風、高脂血症及び鼻出血1例であった。

重篤な有害事象は蜂巣炎、痛風各1例であった。いずれの有害事象も本薬との因果関係が

否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は蜂巣炎の1例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第 I 相試験 (133-US 試験)

有害事象は25 mg静脈内投与（本薬IV）群で6/6例（100%）、30 mg 経口投与（本薬PO）群で3/6例（50.0%）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IV群6/6例（100%）及び本薬PO群3/6例（50.0%）に認められた。2例以上に認められた有害事象は、25 mg静脈内投与群ではアフタ性口内炎及び血小板減少症各3例（50.0%）、30 mg経口投与群では不動性めまい2例（33.3%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(14) 海外第 I 相試験 (148-US 試験)

有害事象は17例中13例（76.5%）に認められ、第1期（テムシロリムス単独投与）では12/17例（70.6%）、第2期（テムシロリムスとケトコナゾール併用投与）では8/14例（57.1%）であった。本薬との因果関係が否定できない有害事象は第1期では3例（17.6%）、第2期では3例（21.4%）であった。2例以上に認められた有害事象は、第1期では頭痛4例、好中球減少症3例及び疼痛2例、第2期では頭痛3例であった。

重篤な有害事象は認められなかったが、第1期の第1日目に、静脈内投与時の注射部位浸潤により1例が試験を中止した。

(15) 海外第 I 相試験 (149-US 試験)

有害事象の発現率は76.9%であった。本薬とデシプラミン併用群における治験薬との因果関係が否定できない有害事象は19/23例（82.6%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は本薬とデシプラミン併用群で口内炎13例、ざ瘡及び頭痛6例、発疹4例、発熱、疼痛、嘔吐及び咽頭炎3例であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(16) 海外第 I 相試験 (151-US 試験)

有害事象の発現率は81.3%で、本薬IV単独投与群が15例（93.8%）、本薬IVとリファンピシン（以下、「RIF」）併用投与群が12例（80.0%）、本薬PO単独投与群と本薬POとRIF併用投与群がそれぞれ3例（18.8%、20.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬IV単独投与群が15例（93.8%）、本薬IVとRIF併用投与群が11例（73.3%）、本薬PO単独投与群が3例（18.8%）、本薬POとRIF併用投与群が1例（6.7%）であった。いずれかの群で2例以上に発現が認められた有害事象は、頭痛（本薬IV群8例、本薬IVとRIF併用投与群2例、本薬POとRIF併用投与群1例、RIF群4例）、疼痛（本薬IV群2例、本薬IVとRIF併用投与群が1例、本薬POとRIF併用投与群1例、RIF群1例）、アフタ性口内炎（本薬IV群10例、本薬IVとRIF併用投与群が5例）、便秘（本薬IV群2例）、粘膜炎（本薬IV群3例、本薬IVとRIF併用投与群1例）、クレアチンホスホキナーゼ増加（RIF群2例）、関節痛（本薬IV群2例、本薬IVとRIF併用投与群1例）、咽頭炎（本薬IV群4例）、ざ瘡（本薬IV群5例、本薬PO群2例）、発疹（本薬IV群2例 本薬IVとRIF併用投与群1例、RIF群1例）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(17) 海外第 I 相試験 (145-US 試験)

本薬1 mg及び3 mg群で各2/6例（33.3%）、10 mg群で5/6例（83.3%）、15 mg群及び25 mg群で各6/6例（100%）に有害事象が認められ、因果関係が否定できない有害事象は1 mg及び3 mg群で各1例（16.7%）、10 mg群で4例（66.7%）、15 mg群及び25 mg群で各6例（100%）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、頭痛（15mg群2例）、疼痛（3mg群1例、10mg群3例）、口内炎（10mg群1例、15mg群3例、25mg群5例）、白血球減

少症（3mg群1例、15mg群1例、25mg群2例）、筋肉痛（10mg群2例）、咽頭炎（1mg群1例、15mg群3例）、ざ瘡（15mg群3例、25mg群3例）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（18）海外第Ⅰ相試験（155-US 試験）

有害事象は55例（94.8%）に発現した。その内訳は、プラセボ投与時16例（27.6%）、モキシフロキサシン投与時18例（31.0%）、本薬投与時47例（82.5%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は47例（81.0%）に発現した。発現率が10%以上の有害事象は、本薬群でのみ認められ、頭痛（16例）、疼痛（6例）、アフタ性口内炎（12例）、口内炎（16例）、咽頭炎（6例）、ざ瘡（18例）、発疹（9例）であった。

重篤な有害事象は認められなかった。1例がプラセボ投与時に発現した咽頭炎により試験を中止した。

（19）海外第Ⅱ相試験（203-EU 試験）

本薬を投与された106例全例（75 mg群55例、250 mg群51例）に有害事象が認められ、因果関係が否定できない有害事象は106例全例に認められた。30%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、粘膜炎74例（69.8%）、発疹/斑状丘疹状皮疹54例（50.9%）、悪心46例（43.4%）、食欲不振40例（37.7%）、無力症38例（35.8%）、ざ瘡33例（31.1%）及び血小板減少症32例（30.2%）であった。

重篤な有害事象は75 mg群で21/55例（38.2%）、250 mg群で27/51例（52.9%）で認められた。2例以上に認められた有害事象は75 mg群で発熱6例、感染4例、無力症3例、肺塞栓症、粘膜炎、肺炎各2例、250 mg群で発熱、疼痛、悪心各4例、感染、呼吸困難各3例、アレルギー反応、血栓症、下痢、嘔吐、うつ病、肺炎、胸水各2例であった。このうち75 mg群の感染、肺塞栓症、粘膜炎各2例、発熱、無力症、肺炎各1例、250 mg群の発熱、悪心各3例、アレルギー反応、血栓症、下痢、嘔吐、肺炎各2例、感染、呼吸困難各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は75 mg群で5例（9.1%）、250 mg群で13例（25.5%）に認められた。2例以上に認められた有害事象は75 mg群でうつ病2例、250 mg群で傾眠5例、うつ病、アレルギー反応各3例、食欲不振2例であった。このうち、75 mg群のうつ病1例、250 mg群の傾眠5例、うつ病、アレルギー反応各3例、食欲不振2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（20）海外第Ⅱ相試験（201-US 試験）

本薬を投与された28例全例（75 mg群11例、75 mgプラセボ群4例、250 mg群8例、250 mgプラセボ群5例）に有害事象が認められ、因果関係が否定できない有害事象は27例（75 mg群11例、75 mgプラセボ群3例、250 mg群8例、250 mgプラセボ群5例）に認められた。プラセボ投与群にみられず、本薬投与群にのみ多くみられた因果関係が否定できない有害事象（20%以上）は食欲不振（10例、35.7%）、血小板減少症（7例、25.0%）、末梢性浮腫（6例、21.4%）、貧血（6例、21.4%）であった。

重篤な有害事象は75 mg群で3/11例（27.3%）、250 mg群で2/8例（25.0%）で認められた。本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は75 mg群の胸痛、感染、血栓症、肺炎各1例であった。

投与中止に至った有害事象は75 mg群で3例（27.3%）、250 mg群で6例（50.0%）、250 mgプラセボ群2例（20.0%）に認められ、内訳は75 mg群で粘膜障害、皮膚潰瘍、眼瞼炎、血小板減少症、感染、血栓症各1例、250 mg群で無力症4例、悪心2例、発疹、蕁麻疹、食欲不振、貧血、凝固障害、血栓症各1例、250 mgプラセボ群で腺腫、貧血、頭痛、関節痛各1例であった。このうち75 mg群の粘膜障害、皮膚潰瘍、眼瞼炎、血小板減少症、感染、血栓症各1例、250 mg群で無力症3例、悪心2例、発疹、蕁麻疹各1例、250 mgプラセボ群で腺腫1例は、

本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

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

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（5.3.5.2-2、5.3.5.2-9）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料と症例報告書との不整合等（有害事象にかかる記載漏れ、因果関係の誤り、重症度の評価の誤り）が認められた。治験依頼者において上記の件に対し適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況であったことが認められた。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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の根治切除不能又は転移性の腎細胞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。新有効成分含有医薬品である本薬は、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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 22 年 5 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名] トーリセル点滴静注液25mg
[一 般 名] テムシロリムス
[申 請 者 名] ワイス株式会社
[申 請 年 月 日] 平成21年12月10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、提出された海外第Ⅲ相試験（3066K1-304-WW 試験、以下、「304-WW 試験」）の試験結果を踏まえ、サイトカイン製剤を含む全身治療歴のない進行性腎細胞癌患者で、申請者の設定した 6 項目の予後因子（「審査報告 (1) 4. (iii) <提出された資料の概略> (3) 4) 海外第Ⅲ相試験（3066K1-304-WW 試験）」の項参照）のうち 3 項目以上に該当する高リスク患者において、本薬単独投与の有効性は認められると判断した。

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。

(2) 安全性について

機構は、本薬投与時に認められる特徴的な有害事象は、間質性肺疾患（以下、「ILD」）、過敏症反応、感染症、脂質関連有害事象（高脂血症等）、高血糖、低リン酸血症・低カリウム血症、粘膜炎関連有害事象、皮膚障害、腎臓関連有害事象であると判断した。

また、これらの事象のうち、臨床試験において、ILD 等による死亡例が認められていることから、本薬の使用に際しては少なくとも以下の安全管理の徹底が必要と判断した。

- ・ 申請者が、本薬に起因する ILD 等の有害事象について、医療機関に適切に情報提供を行うこと。
- ・ 緊急時に対応可能な医療機関において、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師が慎重な患者選択を行うこと。
- ・ 本薬の投与前に胸部 CT 検査を行い、異常所見が認められる場合には、医師が投与の可否を慎重に判断すること。
- ・ 本薬投与中は、医師、看護師等が臨床症状の観察・管理（定期的な胸部 CT 検査を含む）を厳重に行うこと。
- ・ 本薬を投与する医師は、呼吸器科医との連携を図り、ILD の発現時には、迅速に適切な処置、検査を行うこと。また、無症候性であっても胸部 CT 検査において陰影が認められた場合には、患者毎にリスクとベネフィットを考慮して、本薬投与継続の可否を慎重に判断すること。さらに、ILD の病態の急速な進行の有無を確認するため、頻回に胸部 X 線検査及び経皮的動脈血酸素飽和度測定も実施すること。
- ・ 製造販売後調査における ILD 発現症例の背景、経過等について詳細に情報収集すること。また、得られた情報に基づき、申請者が設置する ILD アドバイザリーボードにより、放射線科医による画像所見の評価、呼吸器科医による臨床所見の評価を行い、必要な安全対策の検討を行うこと。さらに、以上の結果について、医療現場へ迅速に情報提供する

こと。

- ・ 医師等は、患者及びその家族に対して、ILD に関連する臨床症状の特徴等について、事前に情報提供や注意喚起を行い、異常が認められた場合には速やかに医師に連絡するよう患者教育を徹底し、かつ患者の理解を確認すること。

機構は、当該安全管理が厳重に行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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

1) ILD について

専門協議において、本薬に特徴的な有害事象である ILD について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ ILD 発現時の臨床症状に関する情報について、医療関係者及び患者に対して情報提供用資材等を用いた事前の注意喚起が必要である。
- ・ 本薬投与による ILD は、発現初期の迅速かつ適切な対応により回復し得ることもあるため、早期発見及び発見時の適切な対応が重要である。
- ・ ILD は致死的な有害事象となり得るため、本薬の使用は呼吸器科医との連携が可能な施設に限定することが望ましいと考える。
- ・ ILD 発現のモニタリングについて、胸部 X 線検査では困難と考えられることから、①胸部 CT 検査の実施時期や間隔の目安、②ILD 発現時の胸部 CT 検査所見の特徴、及び③臨床症状の有無別の休薬・再開基準について、申請者は具体的に情報提供を行うべきである。また、申請者が作成している本薬の安全管理指針については、胸部 CT 検査の実施間隔を 1 又は 2 カ月毎とする等、シロリムス誘導体である類薬に準じた設定とすべきである。
- ・ 高分解能 CT 検査の必要性については、今後、臨床現場において検討されていくことが望ましい。
- ・ 日本人患者が登録された 3066KI-2217-AP 試験（以下、「2217-AP 試験」）では、低・中リスクの患者も対象とされていた。製造販売後において、より状態の悪い高リスクの日本人患者に本薬が投与される場合、2217-AP 試験より重篤な ILD の発現率が高くなる可能性が懸念される。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、ILD に対する安全対策について、以下のよう
に考える。

- ① ILD を早期発見するため、第一に、患者及びその家族に対して、臨床症状の特徴等についての適切な情報提供や注意喚起が必要と考える。さらに、本薬を使用する医療機関においては、臨床症状が認められた場合に、迅速かつ適切な対応が可能な体制の構築が必要と考える。
- ② 施設内外の呼吸器科医との連携は、(i) 本薬投与前の胸部 CT 検査所見の評価時、及び(ii) 臨床症状又は胸部 CT 検査から ILD が疑われた場合の診断時及び治療時において必要であると考えており、本薬納入時の施設要件の一つとして確認がなされるべきであると考えている。
- ③ 具体的な本薬の安全管理指針については、(i) 投与開始前に胸部 CT 検査所見で異常が認められた場合には、投与の可否について個々の患者のリスクとベネフィットのバランスを慎重に判断する必要があること、及び(ii) ILD の発現時期に一定の傾向は認められておらず、また、胸部 X 線検査では ILD を診断する精度が胸部 CT 検査より低い場合があり、定期的な胸部 CT 検査の実施により、無症状又はごく軽度な症状の段階における ILD の発見が期待されること、から、以下の内容を設定することが適切

であると判断した。

- (i) 本薬投与前に胸部 CT 検査を実施すること。
- (ii) 本薬投与中は、定期的な胸部 CT 検査（2 カ月程度の検査間隔で個々のリスクとベネフィットのバランスに応じて設定）を実施すること。

以上の内容について、医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

機構は、以上の本薬の ILD に関する検討の結果から、製造販売後の安全対策として、① ILD に関する医療現場への十分な情報提供、②呼吸器科医との密接な連携を実施した上で、医師・看護師等による厳重な観察・管理、③徹底した患者教育と患者の理解の確認、が確実に行われるのであれば、本薬のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

2) 感染症について

審査報告 (1) の作成時点において照会中であった、海外の製造販売後の、本薬による感染症についての最新情報として、以下の旨が回答された。

2010 年 4 月 4 日現在、すべての臨床試験及び海外での製造販売後の情報を含め、日和見感染に関連する有害事象として 6 例 7 件の自発報告が報告されている。内訳は、*pneumocystis jiveroci* 肺炎 2 例、带状疱疹、口腔カンジダ症/単純ヘルペス、単純ヘルペス、真菌感染各 1 例であった。

現時点において、本薬投与により感染症を生じる可能性が高い患者を投与前に識別することは困難であることから、感染症の発現に十分な観察を行う必要がある旨を、添付文書を含めた情報提供用資材で注意喚起する。

専門協議において、本薬投与による感染症について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の主代謝物であるシロリムスは免疫抑制作用を有しており、かつ当該薬理作用による有害事象が報告されていることから、免疫抑制作用により増悪する可能性のある既往歴（B 型肝炎、結核、带状疱疹等）を有する患者への使用及び日和見感染症の発現に関しては添付文書において注意喚起が必要である。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

①免疫抑制により増悪や再燃の可能性のある疾患の合併又は既往を有する患者（B 型肝炎、結核、带状疱疹等）に対しては、本薬の免疫抑制作用により再活性化し、感染症の発現が起こり得ること、②合併又は既往のない患者に対しても、本薬投与中は感染症の発現に注意を要することについて、添付文書及び情報提供用資材により、適切に情報提供する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

3) 高血糖について

専門協議において、本薬投与による高血糖について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 耐糖能異常を有する患者については、申請者が行った Grade 2 以上の高血糖の発現の有無の検討だけでは十分ではなく、本薬投与前と比較して血糖コントロールが不良となった患者の有無及びその程度についての情報を確認すべきである。

機構は、耐糖能異常を有する患者における本薬投与前後の血糖のコントロール状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

304-WW 試験において、投与前に耐糖能異常を有していた患者（糖尿病、高血糖、耐糖

能異常、空腹時血糖異常の既往又は合併)における血糖関連有害事象の発現例数は、下表のとおりであった。全 Grade の高血糖は、インターフェロン (以下、「IFN」) 群 7/34 例 (20.6%) と比較して本薬群 21/35 例 (60.0%) で高かった。また、Grade 3 以上の高血糖は、IFN 群 3/34 例 (8.8%) と比較して本薬群 17/35 例 (48.6%) で高かった。なお、304-WW 試験で収集した併用薬に関するデータには、投与量に関するデータが含まれていないことから、インスリン投与量又は血糖降下薬の増加と、高血糖の発現及びその程度との関係を検討することはできなかった。

耐糖能異常を有していた患者における血糖関連有害事象 (304-WW 試験)

	症例数 (%)			
	本薬群 (35例)		IFN群 (34例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
すべての有害事象	23 (65.7)	17 (48.6)	7 (20.6)	3 (8.8)
高血糖	21 (60.0)	17 (48.6)	7 (20.6)	3 (8.8)
糖尿病	4 (11.4)	1 (2.9)	0	0

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績からは、耐糖能異常を有する患者において、本薬投与後に血糖コントロールが不良となる可能性についての情報は不明であるが、Grade 3 以上の高血糖の発現率は IFN 群より本薬群で高く、本薬投与により血糖コントロールが不良となる懸念がある。したがって、耐糖能異常を有する患者に対しては、本薬投与中は血糖値等のモニタリングをより慎重に行う必要があると考える。

4) 急性腎不全について

専門協議において、本薬投与による特徴的な腎臓関連有害事象のうち、急性腎不全について、専門委員から以下の意見が出された。

- 臨床試験において、急性腎不全による死亡例が認められている。腎細胞癌患者では患側腎の摘出により腎機能低下を有する症例も散見されることから、本薬使用時には十分な注意喚起が必要と考える。

機構は、304-WW 試験及び 2217-AP 試験における、治療開始前の腎機能障害の有無と急性腎不全の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

304-WW 試験の本薬群及び 2217-AP 試験の本薬 25mg 群における腎機能障害の有無別の腎不全又は急性腎不全の発現例数は下表のとおりであった。腎不全又は急性腎不全で死亡に至った症例は 3 例であり、このうち腎機能障害ありが 2 例 (治療開始前のクレアチニン値は、症例 513001:112 μ mol/L [基準値 53~106]、症例 530013:114 μ mol/L [基準値 50~110])、腎機能障害なしが 1 例であった。以上より、投与開始前の腎機能障害の合併の有無は、本薬投与の可否の判断に影響を与えないことが示唆された。なお、304-WW 試験及び 2217-AP 試験の選択基準では、クレアチニン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下とされているため、腎機能障害の程度を考慮した評価は実施できなかった。

腎機能障害別の腎不全又は急性腎不全の発現例数
(304-WW 試験の本薬群及び 2217-AP 試験の本薬 25mg 群)

	症例数 (%)			
	腎機能障害あり* (83例)		腎機能障害なし* (201例)	
	全Grade	Grade 3/4	全Grade	Grade 3/4
腎不全	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.5)	0
急性腎不全	2 (2.4)	2 (2.4)	3 (1.5)	3 (1.5)

*：治療開始前のクレアチニン値が施設基準値上限を超えるものを「腎機能障害あり」とした。

機構は、以下のように考える。

急性腎不全は、死亡例を含め、治療開始前の腎機能障害の有無に関わらず発現していたが、症例数が少ないため、十分な考察はできないと考える。また、304-WW 試験及び 2217-AP 試験では、クレアチニン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下であることが選択基準として設定されており、選択基準に合致しない腎機能障害を有する患者についての情報は得られていない。以上より、情報提供用資材等で当該試験の腎機能に関する選択基準の情報提供を行った上で、本薬投与中は合併症の有無によらず、定期的に腎機能検査を実施するとともに、臨床症状の観察を行うよう注意喚起すべきであると考ええる。

5) 消化管穿孔について

専門協議において、本薬投与による留意すべき有害事象である消化管穿孔について、専門委員から、本薬に特徴的な有害事象の一つとして、製造販売後において情報収集が必要であるとの意見が出された。

機構は、海外における製造販売後を含めた消化管穿孔の発現について、現時点の最新情報の説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国 Wyeth 社安全性部門 (Global Safety Surveillance and Epidemiology) Safety Surveillance System のデータベースを用い、「Gastrointestinal ulceration」及び「perforation」をキーワードとして米国での市販開始から 2010 年 4 月 27 日の期間で検索（現在、盲検下で症例登録中の 3066-KI-3311-WW 試験及び 3066-KI-404-WW 試験は検索対象から除外）を行った。その結果、11 例（自発報告 4 例、臨床試験からの報告 7 例）において、消化管穿孔 5 例、大腸穿孔 4 例、小腸穿孔 1 例、胃腸穿孔 1 例が認められ、このうち 2 例は死亡した。

機構は、以下のように考える。

海外での製造販売後の最新情報においても、因果関係が否定できない消化管穿孔による死亡例が少数ではあるが認められていることから、製造販売後調査において、消化管穿孔を重点調査項目の一つとして設定し、国内での本薬投与中の消化管穿孔の発現状況の収集が必要であると判断した。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、304-WW 試験の対象とされた「サイトカイン製剤を含む全身治療歴のない進行性腎細胞癌患者のうち、申請者の設定した 6 項目の予後因子のうち 3 項目以上に該当する高リスク患者」で示された本薬のベネフィットは、「(2) 安全性について」の項で検討した安全管理が確実になされるのであれば、リスクを上回るものと考え、本薬の臨床的位置付けは認められると判断した。

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

- ・ 全身治療歴のない進行性腎細胞癌患者に対しては、経口剤であるスニチニブリンゴ酸塩（以下、「スニチニブ」）が既に承認されていることから、週1回投与の注射製剤である本薬の利便性は、スニチニブよりも劣ると考えられる。
- ・ 経口剤は確実に投与されることを管理することが難しいことから、コンプライアンスの観点からは、注射製剤の方が有用であるとも考えられる。
- ・ 進行性腎細胞癌患者に対して既に承認されている薬剤との位置付けを明確にすることを目的とした臨床試験を関係学会等と協力して実施することが望ましい。また、関係学会等が中心になって、進行性腎細胞癌の治療ガイドラインを策定することが望ましい。
- ・ 本邦の臨床現場においては、スニチニブ又はソラフェニブトシル酸塩（以下、「ソラフェニブ」）に不応となった患者に対して本薬が投与されることも予測されるため、製造販売後調査においては、患者の前治療歴について情報収集する必要がある（（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、以下のように考える。

サイトカイン製剤を含む全身治療歴のない、高リスクの進行性腎細胞癌患者に対する本薬の臨床的位置付けはあると考えるが、現時点で進行性腎細胞癌に対して使用されている他の抗悪性腫瘍剤（スニチニブ、ソラフェニブ、IL-2等）と本薬との使い分けについては明らかでない。製造販売後において、本薬が投与される患者の背景情報を収集するとともに、本薬の臨床的位置付けを更に明確にするための臨床試験の実施の必要性について、関係学会等とともに検討していくことが望ましいと考える。

（4）効能・効果について

機構は、304-WW試験の対象となった、サイトカイン製剤を含む全身治療歴のない進行性腎細胞癌患者に対する本薬単独投与の有効性は示されたと考え、本薬の効能・効果は申請効能・効果のとおり「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切と判断した。

ただし、304-WW試験で用いられた予後因子により選択された高リスク群以外のリスク群に対しては、本薬の有効性は検証されていないこと、また、致命的転帰に至る可能性のある重篤なILD等の安全性上のリスクを踏まえると、304-WW試験で除外された低・中間リスク群への本薬の投与は推奨できないと考える。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項等で「高リスク群以外の腎細胞癌患者に対する有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起することが適切と判断した。

専門協議において、効能・効果に関する機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、効能・効果に関連する使用上の注意の内容について、以下の意見が出された。

- ・ 304-WW試験で設定された6項目の予後因子について添付文書に記載し、本薬の投与が推奨される集団は高リスク群の腎細胞癌患者であることを明確にすべきである。
- ・ 高リスク群が対象とされた304-WW試験で本薬の有効性が検証されていることから、よりリスクの低い患者においても本薬の有効性は期待されると考える。したがって、日常診療では、高リスク群に限らず低・中間リスク群に対しても本薬が使用される可能性がある。
- ・ 304-WW試験において、設定された6項目の予後因子のうち3項目以上に該当する患者が対象とされたが、当該予後因子の組み合わせによって治療効果に差異がないか、確認しておく必要がある。
- ・ 2217-AP試験では、304-WW試験と異なり、高リスク群だけでなく、予後不良因子の少ない低・中間リスク群の症例も含まれていた。したがって、限定的ではあっても安全性は確認できており、高リスク群以外の腎細胞癌患者に対する有効性は確立していない旨を記載することは適切であるが、安全性については一定の検討は行われている。

機構は、304-WW 試験の結果において、設定された 6 項目の各予後因子の有無によって、本薬の治療効果に差異が認められるかについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

304-WW 試験の 6 つの予後因子毎のサブグループにおける全生存期間について、残り 5 つの予後因子で調整した治療群のハザード比、95%信頼区間、及び p 値は下表のとおりであった。IFN 群と本薬群の比較において、Karnofsky 一般状態が 70 を超えるサブグループを除くすべてのサブグループにおいて、本薬群のハザード比の点推定値は 1 を下回っていた。また、各予後因子を有する患者のサブグループでは、有さないサブグループよりもハザード比の点推定値が小さく、予後因子を有する患者の方が本薬投与で得られる臨床上の利益が大きい可能性が示唆された。

以上より、探索的な検討ではあるが、各予後因子の有無によって治療効果の大きさが異なることは示唆されなかった。

予後因子別全生存期間 (304-WW 試験、ITT 集団)

予後因子		IFN 群		本薬群	
		症例数 (%)	症例数 (%)	ハザード比 [95%信頼区間] * ¹	p 値* ¹
Karnofsky 一般状態	70 以下	161 (83.0)	158 (81.4)	0.66 [0.51, 0.86]	0.0021
	70 を超える	33 (17.0)	36 (18.6)	1.37 [0.69, 2.75]	0.3722
転移巣数* ²	0 又は 1 個	39 (20.1)	40 (20.6)	0.92 [0.51, 1.65]	0.7793
	2 個以上	155 (79.9)	154 (79.4)	0.69 [0.53, 0.90]	0.0058
乳酸脱水素酵素値	1.5×ULN 以下	148 (76.3)	158 (81.4)	0.89 [0.68, 1.18]	0.4291
	1.5×ULN を超える	46 (23.7)	36 (18.6)	0.37 [0.21, 0.64]	0.0004
ヘモグロビン値	1×LLN を超えない	156 (80.4)	161 (83.0)	0.73 [0.56, 0.95]	0.0190
	1×LLN 以上	38 (19.6)	33 (17.0)	0.69 [0.37, 1.28]	0.2403
補正後 カルシウム値	10mg/dL 以下	124 (63.9)	140 (72.2)	0.73 [0.54, 0.99]	0.0409
	10mg/dL を超える	70 (36.1)	54 (27.8)	0.68 [0.44, 1.03]	0.0674
腎細胞癌の 診断から無作為化 までの期間	1 年未満	154 (79.4)	162 (83.5)	0.72 [0.56, 0.94]	0.0151
	1 年以上	40 (20.6)	32 (16.5)	0.78 [0.41, 1.47]	0.4400

*1：対IFN群、多変量Cox比例ハザードモデル（残り5つの予後因子を共変量として調整）、*2：治験医師評価による腫瘍部位に基づいて分類

機構は、専門協議での検討及び申請者の回答を踏まえ、以下のように考える。

304-WW 試験の対象とされたリスク群の定義は、泌尿器科領域の日常診療で一般的に使用されておらず、効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載する内容としては適切ではないと考える。しかし、当該試験で除外されたリスク群で検証的試験成績は得られていないことを明確にするために、304-WW 試験で使用されたリスク分類と選択基準を添付文書の臨床成績の項に具体的に記載し、情報提供することが適切であると判断した。

以上より、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、効能・効果に関

連する使用上の注意の項を以下のように設定し、また、6項目の予後因子及び304-WW試験の対象が高リスク群であったことについては、「臨床成績」の項で情報提供及び注意喚起する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれに従う旨を回答した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 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。
- ・ 「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踏まえた上で、適応患者の選択を行うこと。

(5) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、①減量・休薬・中止基準について、②インターフェロンとの併用で延命効果が検証されていないこと、及び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こと、③前投薬の必要性、及び使用可能な輸液セット等が限定されることについて、④インラインフィルターの使用が必要であること、について注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、用法・用量に関する機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、用法・用量に関連する使用上の注意の項の記載内容について、以下の意見が出された。

- ・ 304-WW試験では、本薬とIFNとの併用投与により延命効果が検証されなかったが、本薬とIFNとの併用投与が「無効」であることは複数の臨床試験で確認された結果ではない。本薬とIFNとの併用投与に関する注意喚起については、添付文書の臨床成績の項で304-WW試験の併用群の成績を追記し、かつ用法・用量に関連する使用上の注意の項で「「臨床成績」の項の内容を熟知し」という旨が記載されていれば、IFNとの併用時の有効性について検証されていない旨を敢えて明記する必要はないと考える。
- ・ 本薬とIFNとの併用投与により延命効果が検証されなかった理由として、本薬の用量強度が十分でなかったという申請者の主張の真偽は不明である。併用時の用法・用量の設定自体の適切性に問題があった可能性も否定できない。
- ・ 過敏症による死亡例が認められていることから、過敏症予防を目的とした抗ヒスタミン剤の前投薬は必須である。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、用法・用量として「通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は用法・用量に関連する使用上の注意の項では、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旨を注意喚起し、304-WW試験で本薬とIFNとの併用投与により延命効果が検証されていないことについては、添付文書の臨床成績の項に併用投与時の成績を記載し、情報提供することが適切であると判断した。さらに、ILDに対する休薬・中止については、他の有害事象より慎重な対応が必要であると判断し、ILDとこれ以外の有害事象に対する用量調節等の対応を分けて各々注意喚起することが適切と判断した。

これらの内容について、添付文書等で情報提供、注意喚起を行う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・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 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。

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

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

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

- ・ 間質性肺疾患以外の重度（Grade 3 以上）の副作用が発現した場合は、回復まで本薬の投与を休止すること。3 週間以内に回復が認められ、再投与を行う場合には、投与量を 1 レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量 25mg→20mg→15mg→10mg）。
- ・ infusion reaction を予防するため、本薬の投与前に、抗ヒスタミン剤（*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩等）を投与すること。本薬投与中に infusion reaction が発現した場合には、投与を直ちに中止すること。
- ・ 本薬を投与する際には、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル]を含む輸液セット等を使用しないこと。
- ・ 本薬を投与する際に、インラインフィルターを用いる場合、孔径 5μm 以下のフィルターを使用することが望ましい。
- ・ 重度の肝機能障害のある患者では、減量を考慮すること。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後は本剤の使用全例を対象として、①各症例の観察期間を最長 2 年間、最終登録目標症例数 600 例（中間解析症例数 300 例）の特定使用成績調査を実施し、必要に応じて、更なる情報が必要な調査項目について症例数を追加して情報収集を行うこと、及び②重点調査項目を、ILD、呼吸困難、糖尿病/高血糖、過敏症反応、下痢、低リン酸血症、低カリウム血症、高コレステロール血症/高脂血症、感染症、脳内出血、創傷治癒異常と設定して調査を行うとしている。また、販売後 8 カ月又は 600 例の登録が完了した時点のいずれか早い時期に、調査内容及び新規症例に対する調査継続の可否について安全性の観点から検討すると説明している。

機構は、本薬の日本人患者に対する安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬を使用した全症例を対象とした調査を行い、迅速に情報を収集するべきであると判断した。また、申請者の挙げた重点調査項目（ILD、呼吸困難、糖尿病/高血糖、過敏症反応、下痢、低リン酸血症、低カリウム血症、高コレステロール血症/高脂血症、感染症、脳内出血、創傷治癒異常）に加えて、以下に示す内容についての情報も収集する必要があると判断した。

- ・ ILD 事象が疑われる広範な関連事象（肺臓炎/肺浸潤、肺線維症等）。
- ・ 患者の詳細な背景情報（重点調査項目について、有害事象に関連する因子について検討するため）。
- ・ 本薬に特徴的な有害事象と考えられた（「(2) 安全性について」の項参照）事象のうち、粘膜炎関連有害事象、皮膚障害、及び急性腎不全。
- ・ B型肝炎・結核・带状疱疹の感染歴。

- ・ ILDや過敏症が発現した症例への再投与。

さらに、海外の情報を含め、ILDの発症予測が可能となるような因子に関する情報が得られた場合には、ILDの危険因子を特定するための更なる解析、調査又は臨床試験の実施を検討すべきであると考ええる。

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。加えて、専門委員からの指摘を踏まえ、機構は、消化管穿孔を調査項目として加えるよう申請者に指示した（「(2) 5) 消化管穿孔について」の項参照）。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ 製造販売後調査の中間集計結果によっては、調査項目の変更、重点調査項目の再検討、対象患者数の再考等、柔軟に対応する必要がある。
- ・ 製造販売後調査について、調査が漫然と行われることのないように進捗状況をモニタリングし、登録状況、調査結果等の情報が得られ次第、迅速に公表することを申請者に求めるべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

- ・ 本薬の使用全例を対象として実施する特定使用成績調査については、提示されている申請者の計画よりも早期に調査結果が得られるように変更し、長期使用時における安全性については、別途、調査を計画して確認することが適当であると判断した。
- ・ 症例登録継続の可否の検討時期として、申請者が予定している 600 例の登録完了後では、調査計画の変更を迅速に行うことは困難であると考えることから、提示されている申請者の計画を再考する必要があると判断した。
- ・ 申請者が定期的に実施を予定している安全監視対策及び調査計画の変更、並びに症例登録継続の可否の検討については、可能な限り多くの症例数や情報を解析した結果に基づいて行い、得られた解析結果を速やかに公表する必要があることから、申請者の情報収集体制を強化すべきであると考ええる。なお、解析・検討の結果によっては、ILD アドバイザリーボードの開催や解析時期の見直しを含む調査計画の変更が行われるべきと考える。

機構は、上記の検討内容を踏まえ、製造販売後の調査計画を再考するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- ・ 本薬の使用全例を対象として実施する使用成績調査は、最終登録目標症例数 600 例（解析対象症例数 300 例）、観察期間を 6 カ月として実施するとともに、使用成績調査のうち、6 カ月を超えて投与継続される症例を対象として、長期使用時の安全性を確認する目的で、観察期間を最長 2 年間とした特定使用成績調査を別途実施する。
- ・ 使用成績調査の登録継続可否の再検討の時期については、製造販売後 8 カ月に加えて、300 例を登録した時点とするとともに、情報収集体制を強化し、可能な限り多くの症例数や情報に基づき、定期的な解析・検討を実施する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、製造販売後において収集すべき情報について、上記の検討内容を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(7) 製造販売後の安全性監視対策について

申請者は、製造販売後の安全性監視対策として、①使用及び納入制限、②ILD に対する安全対策、及び③情報提供について、「審査報告 (1) 4. (iii) <審査の概略> (7) 2) 製造販売後の安全性監視対策について」に記載したとおり説明している。

機構は、申請者の予定する製造販売後の安全性監視対策は、本薬の適正使用のために必須であると判断した。特に、国内で発現率が高い可能性があるILDに対する安全対策については、「(2) 安全性について」の項に記載した安全対策が厳重に行われる必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断及び提示した安全性監視対策について、専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ 機構が提示した安全対策を通常の日常診療で遵守することは難しいと思うが、ILD等安全性の観点から、本薬を使用する上で当該内容の厳しい安全対策を求める必要性はあると考える。

機構は、製造販売後の安全性監視対策について、以下のように考える。

現時点において、本薬投与前にILD発現を確実に予見する方法はなく、また、適切な対応がとられない場合には重症化する可能性があることから、本薬の使用においては厳重な安全対策が実施される必要があると判断した。また、製造販売後調査において、新たな情報が得られた場合には、医療現場へ迅速に情報提供を行い、ILDの管理指針の変更も含めた検討がなされる必要があると判断し、申請者にこれを指示した。

申請者はこれに従う旨を回答した。

(8) その他

1) 画像評価におけるILD発現と曝露量との関係について

専門委員より、ILD発現例と非発現例のPKの比較（「審査報告(1) 4. (ii) <提出された資料の概略> (7) 3) ①PKと安全性との関係」の項参照）については、画像評価によるILDの発現の有無での比較を含めて検討されるべきであるとの意見が出された。

機構は、画像評価によるILD発現例と非発現例のPKの比較について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

薬物動態解析対象例のうち、画像評価が可能であった77例を対象（ILD発現例44例、非発現例33例）に、画像評価におけるILD発現例と非発現例のPKパラメータ（本薬の C_{max} 、 AUC_t 及びCL並びにシロリムスの AUC_t ）を比較した結果、いずれのPKパラメータについてもほぼ同様な値を示した。

機構は、検討されたPKパラメータについては、画像評価によるILD発現と明らかな関係は認められていないと判断し、申請者の回答を了承した。しかしながら、医師報告によるILD発現例と非発現例の比較では、ILD発現例で本薬の C_{max} 等が高値を示す可能性も示唆されていることから、今後も本薬や類薬投与によるILD発現に関して文献等も含め情報収集を行い、本薬のPKとILD発現との関係について、更なる検討の要否を判断する必要があると考える。

2) 本薬の開発の経緯（ILDの解析等）について

専門委員より、304-WW試験及び2217-AP試験において、放射線専門医によるレトロスペクティブなILDの解析が行われているが、本薬によるILDの解析が行われた経緯について、規制当局とのやりとりを含め、明示すべきであるとの意見が出された。

機構は、本薬の開発の経緯（ILDに関するレトロスペクティブな解析実施の経緯を含む）について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

304-WW試験の中間解析において、本薬の有用性が示されたことから、米国Wyeth社は日本を含む世界各国において本薬の開発を進めることを決定した（「審査報告(1) 1. (2) 開発の経緯等」の項参照）。国内における開発再開後の臨床試験及び承認申請の経緯は以下のとおりであった。

国内における開発再開後の経緯

年	月	日	具体的な経緯
20■年	■月	■日	2217-AP 試験開始
	■月	■日	承認申請
	■月	■日	2217-AP 試験のグループ A（日本人 6 例の忍容性評価の結果）において、6 例中 1 例に Grade 3 の ILD の発現が認められた。
	■月	■日	2217-AP 試験において、グループ A に 2 例（ILD 発現日：20■年■月■日及び 20■年■月■日）、グループ B に 1 例（ILD 発現日：20■年■月■日）の ILD の発現が新たに報告された（日本人の ILD 症例は 4 例目）。
	■月	■日	2217-AP 試験において、高頻度で ILD が出現していることから、ILD データを安全性評価委員会で検討することが機構より指示された。
20■年	■月	■日	安全性評価委員による ILD 症例の検討 ILD5 例（グループ A：3 例、グループ B：2 例）について、2 名の安全性評価委員により検討された結果、ILD に関して専門性の高い呼吸器科医及び放射線診断医による ILD アドバイザリーボードを設立し、より慎重に検討すべきと提案された。
	■月	■日	第 1 回 ILD アドバイザリーボード（2217-AP 試験） 日本人の ILD 7 例が検討され、7 症例とも薬剤に起因する ILD として矛盾はないと判定された。
	■月～■月		304-WW 試験における ILD レトロスペクティブレビュー 2217-AP 試験において高頻度で ILD が発現し、また、Duran らにより、薬剤誘発性の肺炎に合致する肺の異常所見が 8/22 例（36%）に認められたことから、ILD レトロスペクティブレビューが実施された。
	■月	■日	第 2 回 ILD アドバイザリーボード（2217-AP 試験） 第 1 回で検討された ILD7 例の経過と、新たに情報が得られた 5 例（日本人 1 例、韓国人 3 例、中国人 1 例）を検討。ILD による死亡例（中国人）が認められた。 304-WW 試験のレトロスペクティブレビューの結果が報告され、治験担当医師により報告されなかった無症候性の ILD があることが明確になり、2217-AP 試験においても全症例の CT 画像をレビューする方針となった。
20■年	■月	■日	「新医薬品等の承認申請に係る取下げ依頼について」（平成 16 年 6 月 4 日付 薬食審査発第 0604001 号）に基づき、承認申請の取下げ願が提出された。
	■月	■日	第 3 回 ILD アドバイザリーボード（2217-AP 試験） 2217-AP 試験の全 82 症例の CT 画像がレビューされた結果について、確認がされた。
	12 月 10 日		再申請

機構は、申請者が回答した本薬の開発の経緯（ILD に関するレトロスペクティブな解析実施の経緯を含む）を踏まえ、以下のように考える。

申請者が、本薬の国内開発において、試験成績が十分でない（本薬に対する日本人の忍容性の評価が実施されていない）ことを認識しながら承認申請を行ったことは、効率的な審査の実施を妨げる結果となった。申請資料が充足していない状況下において承認申請時期を早めることのみに固執することは、結果としてより有効でより安全な医薬品をより早く医療現場に届けることにはつながらないことを申請者は認識すべきであると考ええる。

3) 申請資料の不備等について

今般の承認申請は、平成■年■月■日に取下げ願が提出された後になされた 2 回目の承認申請であるにもかかわらず、再申請後に承認申請書及び承認申請資料中に 600 件を超える膨大な数の不備等が認められた。また、機構からの照会に対しても不明瞭な回答の提出がなされ、回答内容の改訂が繰り返し行われた。加えて、再申請後に原薬の製造所である■■■■で実施されている微生物限度試験の試験方法と、承認申請書及び申請資料の内容との間に齟齬があることが発覚する等した事例も認められた。申請者は、これらの承認申請書及び申請資料の膨大な変更（誤記訂正、資料の追加提出等）について、社内での確認不足に

起因した誤記等である旨を説明し、さらに、QCの方法及びプロセスが確立されておらず、文書の作成部門ごとでQCの質が一定していなかった旨説明している。

機構は、回答内容の改訂が繰り返し行われていたことから、本薬の承認申請資料及び回答の作成過程において、申請者自身による十分な議論・検討が行われずに提出されたと考えざるを得ない。今般の審査においては、このような度重なる申請資料や回答の改訂・変更に伴う確認等のために、非常に膨大な機構の時間及び労力を費やし、効率的な審査の実施が著しく妨げられる状況であった。申請資料及び回答内容の確認が十分になされていない社内体制は、審査の進捗に著しく影響を及ぼしかねない極めて重大な問題点であり、申請者としての責務が果たされていないと考える。

今後、申請者は、i) 申請資料について承認申請前に社内でも十分な議論・検討を行った上で承認申請すること、ii) 回答作成のための手順を十分に整備し、社内でも十分な議論・検討を行った上で回答を提出すること、iii) 承認申請後の回答も含め、申請資料にかかわる品質管理・品質保証及び資料内容や事実関係を厳密に把握すること、の重要性を十分認識し、適切な社内体制整備を確実に実現するべきと考える。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
39	表中	本薬 <u>25mg</u> +スニチニブリンゴ酸塩 <u>12.5mg</u>	本薬 <u>15mg</u> +スニチニブリンゴ酸塩 <u>25mg</u>
45	17	計 <u>86</u> 例全例	計 <u>88</u> 例全例
45	34	進行性固形癌患者 3 例全例に本薬 (<u>25mg</u>)	進行性腎癌患者 3 例全例に本薬 (<u>15mg</u>)
46	15	乳癌患者 <u>106</u> 例全例に	乳癌患者 <u>109</u> 例のうち <u>106</u> 例に
49	37	Grade 1 が 1 例、Grade 2 が <u>2</u> 例、死亡が 1 例	Grade 1 が <u>1</u> 例、Grade 2 が <u>1</u> 例、 <u>Grade 3 が 1</u> 例、死亡が 1 例

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。また、特定生物由来製剤又は生物由来製剤のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- [用法・用量] 通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- [承認条件] 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。

[警告]

1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 臨床試験において、本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意すると

ともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

3. 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

〔禁 忌〕

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
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〕

1. 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に踏まえた上で、適応患者の選択を行うこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度に応じて、以下の目安を考慮して、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

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

(注) 呼吸困難、咳嗽等

3. 間質性肺疾患以外の重度 (Grade 3 以上) の副作用が発現した場合は、回復まで本薬の投与を休止すること。3 週間以内に回復が認められ、再投与を行う場合には、投与量を 1 レベル減量して投与すること (減量のレベル: 開始用量 25mg→20mg→15mg→10mg)。
4. infusion reaction を予防するため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤 (*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩等) を投与すること。本剤投与中に infusion reaction が発現した場合には、投与を直ちに中止すること。
5. 本剤を投与する際には、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate: フタル酸ジ-2-エチルヘキシル]を含む輸液セット等を使用しないこと。
6. 本剤を投与する際に、インラインフィルターを用いる場合、孔径 5µm 以下のフィルターを使用することが望ましい。
7. 重度の肝機能障害のある患者では、減量を考慮すること。