

2010年6月29日改訂
 2010年6月25日改訂
 2010年6月8日改訂
 2010年5月21日改訂
 2010年5月18日改訂
 2010年5月12日改訂
 2010年5月6日改訂
 2010年4月改訂
 2009年12月作成（第1版）

抗悪性腫瘍剤（mTOR阻害剤）
 劇薬、処方せん医薬品（注1）

日本標準商品分類番号
 874291

貯法：遮光保存、2～8℃で保存
 使用期限：表示の使用期限内に使用する
 こと。（使用期限内であ
 っても、開封後はなるべく
 速やかに使用すること。）

トーリセル点滴静注液 25mg

TORISEL injection 25mg

テムシロリムス点滴静注液

| | |
|------|--|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |

【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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照
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（次の患者には投与しないこと）】

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〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

| 販売名 | トーリセル点滴静注液 25mg | |
|--------------------------------|--|-------------------------------|
| 成分・含量 (1バイアル 1.0 mL 中 (注2)) | テムシロリムス | 25mg |
| 添加物 (1バイアル 1.0 mL 中 (注2)) | トコフェロール 無水エタノール 無水クエン酸 | 0.75mg 394.60mg 0.025mg |
| 色・性状 | 無色～淡黄色澄明の液 | |
| 添付希釈用液 (1バイアル 1.8mL 中 (注2)) | ポリソルベート 80 無水エタノール ポリエチレングリコール 400 | 0.720g 0.358g 0.770g |

(注2)本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。
 〔適用上の注意〕の項参照

【効能・効果】

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〉

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。〔「臨床成績」の項参照〕

【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。

〈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。〔「その他の注意」、「臨床成績」の項参照〕
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3) 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3) 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3) 呼吸困難、咳嗽等

3. 間質性肺疾患以外の重度（グレード3以上）の副作用が発現した場合は、回復まで本剤の投与を休止し、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が発現した場合は、投与を直ちに中止すること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

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。[「適用上の注意」の項参照]
6. 本剤を投与する際には、孔径 5 μ m 以下のインラインフィルターを使用すること。
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。[「薬物動態」の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 肺に間質性陰影を認める患者 [間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。]
 - (2) 肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[「薬物動態」の項参照]
 - (3) 感染症を合併している患者 [免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。[「重要な基本的注意」の項参照]
 - (4) 肝炎ウイルス、結核等の既感染者 [再活性化するおそれがある。[「重要な基本的注意」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。[「重大な副作用」の項参照]
 - 1) 本剤投与前に、胸部 CT 検査を実施し、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状の有無を確認した上で、投与開始の可否を慎重に判断すること。
 - 2) 本剤投与開始後は、定期的な胸部 CT 検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状が認められた場合には、必要に応じて、肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO]、動脈血酸素飽和度測定等）を実施し、観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者に対しては、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。
 - (2) infusion reaction として、潮紅、胸痛、呼吸困難、低血圧、無呼吸、意識消失、アナフィラキシー等の症状があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることがあるため、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与開始後はバイタルサインのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。また、重度な infusion reaction が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
 - (3) 高血糖があらわれることがあるため、投与開始前及び投与開始後は、定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
 - (4) 脂質代謝異常があらわれることがあるため、本剤投与前及び投与中は、血清コレステロール、トリグリセリドの測定を行うこと。
 - (5) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性がある。また、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、本剤投与に先立って感染の有無を確認すること。感染症に罹患している場合には、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[「重大な副作用」の項参照]
 - (6) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
 - (7) 腎不全があらわれ、致命的な転帰をたどることがあるため、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
 - (8) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるため、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

と。

- (9) 低カリウム血症、低リン酸血症があらわれることがあるため、定期的に血中電解質検査を行うこと。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等） | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。 | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。 |

(2) 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| CYP3A 酵素誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、フェニトイン、バルビツール酸系製剤、リファブチン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セントジョンズ・ワート）含有食品 等 | テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。 | これらの薬剤は、CYP3A4/5 を誘導することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。 |
| CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤 プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル、リトナビル等）、抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（パロキセチン、フルボキサミン等）、グレープフルーツジュース、ペラパミル、アプレピタント 等 | テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 | これらの薬剤は、CYP3A4 を阻害することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。 |
| 不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等） | ワクチンの効果が得られないおそれがある。 | 免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 |
| ACE 阻害剤 エナラプリル、リシノプリル、キナプリル 等 | 本剤とこの薬剤の併用により、血管神経性浮腫反応（投与開始 2 カ月後に発現した遅延性反応を含む）が報告されている。 | 機序不明 |

4. 副作用

本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。国際共同（アジア）第 II 相臨床試験

国内を含む第 II 相臨床試験において、本剤が投与された 82 例中 81 例（98.8%）に副作用が認められた。その主な副作用は、発疹 48 例（58.5%）、口内炎 47 例（57.3%）、高コレステロール血症 35 例（42.7%）、高トリグリセリド血症 32 例（39.0%）、食欲不振 30 例（36.6%）、ALT (GPT) 上昇 27 例（32.9%）、高血糖 26 例（31.7%）

であった。

海外第Ⅲ相臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象 208 例中、195 例 (93.8%) に副作用が認められた。その主な副作用は無力症 83 例 (39.9%)、発疹 70 例 (33.7%)、貧血 68 例 (32.7%)、悪心 54 例 (26.0%)、高脂血症 51 例 (24.5%)、食欲不振 47 例 (22.6%)、高コレステロール血症 43 例 (20.7%)、口内炎 41 例 (19.7%)、粘膜炎 38 例 (18.3%) であった。

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患 (17.1%)

間質性肺疾患があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもある。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。

2) 重度の infusion reaction (頻度不明)

infusion reaction があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもあるので、観察を十分に行うこと。重度の infusion reaction が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症等)、血栓性静脈炎 (いずれも頻度不明)

静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症等)、血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

4) 腎不全 (頻度不明)

腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 消化管穿孔 (頻度不明)

消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 心嚢液貯留 (頻度不明)

心嚢液貯留があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 胸水 (5%以上)

胸水があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 痙攣 (頻度不明)

痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 脳出血 (頻度不明)

脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 高血糖 (31.7%)

高血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11) 感染症 (13.4%)

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

12) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 横紋筋融解症 (頻度不明)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| 頻度 種類 | 5%以上 | 1~5%未満 | 頻度不明 |
|----------|---|--------|--------|
| 皮膚 (注4) | 発疹 (そう痒発疹、斑点状丘疹、膿疱性発疹、湿疹を含む) (50%以上)、爪の障害、そう痒症、ざ瘡 | 皮膚乾燥 | 剥脱性皮膚炎 |

| | | | |
|--------|--|---|---------------|
| 循環器 | 高血圧 | | |
| 呼吸器 | 鼻出血、咳嗽、呼吸困難 | | |
| 消化器 | 口内炎 (アフタ性口内炎、口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛を含む) (50%以上)、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐 | 腹部膨満、腹痛、歯肉炎 | |
| 血液 | 貧血、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症 | | |
| 肝臓 | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇 | | |
| 代謝・内分泌 | 高コレステロール血症 (40%以上)、低リン酸血症、低カリウム血症 | 高脂血症 | |
| 腎臓 | クレアチニン上昇 | | |
| 感染症 | 上気道感染 | 尿路感染 (排尿困難、血尿、膀胱炎、頻尿を含む)、細菌・ウイルス感染 (蜂巣炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、気管支炎、膿瘍を含む)、毛包炎、咽頭炎 | 鼻炎 |
| 眼 | | 白内障 | 結膜炎 (流涙障害を含む) |
| 精神神経系 | 味覚異常 | 不眠症 | 味覚消失、うつ病、不安 |
| 筋・骨格系 | 筋肉痛 (下肢痙攣を含む)、関節痛 | 背部痛 | |
| その他 | 発熱、浮腫、無力症、悪寒 | 粘膜炎、胸痛 | 疼痛、創傷治癒遅延 |

副作用の頻度は、国際共同 (アジア) 第Ⅱ相臨床試験に基づく。
(注4) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

5. 高齢者への投与

海外の臨床試験において、高齢者では浮腫、下痢、肺炎等の副作用 (注5) を発現する可能性が高いと報告されている。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(注5) 本剤 25 mg 投与群で発現率 10%以上の有害事象のうち、65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍以上かつインターフェロン-α 投与群の 65 歳以上の患者での発現率が 65

歳未満の患者の2倍未満の副作用。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。[動物実験(ラット、ウサギ)において、胚・胎児死亡率の増加、胎児発育遅延が報告されている。また、動物実験(ウサギ)において、催奇形性作用(膈ヘルニア)が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

8. 適用上の注意

- (1) 調製時：本剤の調製は、過剰な室光及び日光を避けること。調製前に、不溶性異物と変色がないことを目視により確認すること。また、本剤を投与する際には、DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] を含まない輸液パック・ボトル、輸液セットを使用すること。
- (2) 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、下表に示すように過量充填されているので、必ず下記調製法(3)に従い注射液の調製を行うこと。

| バイアル | 実充填量 |
|---------------------------------|------------------|
| トリーセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして) | 1.2 mL (30mg) |
| 添付希釈用液 | 2.2 mL |

- (3) 本剤の調製は、無菌的に、二段階の希釈調製を行う。
 - 1) 1バイアルに添付希釈用液 1.8mL を加え、バイアルをよく振り混和する。気泡がおさまるまで待ち、微粒子がないことを目視により確認すること。20~25°C では、24 時間安定である。なお、本剤を直接、日局生理食塩液で希釈しないこと。
 - 2) 1) で希釈した液から 2.5mL を抜き取り、日局生理食塩液 250mL に速やかに混和する。本剤を混和する際は激しく振とうしないこと。調製後6時間以内に投与を終了すること。
- (4) 調製後の本剤は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないこと。

9. その他の注意

- (1) 本剤 15mg/週静脈内投与にスニチニブ 25mg 経口投与(1日~28日)を併用した第I相臨床試験において、忍容性が認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

日本人進行性固形癌患者7例にテムシロリムス 15mg/m² (平均投与量：24.2mg)^(注6) を30分間静脈内投与したとき、血中テムシロリムス濃度は多相性の消失を示した。

(注6) 本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして 25mg 週1回投与である。

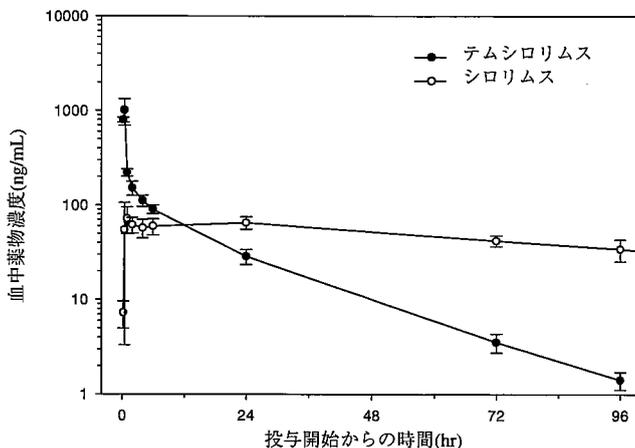


図1 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス 15 mg/m²

静脈内投与後のテムシロリムス及びシロリムスの血中濃度-時間推移 (平均±標準偏差)

テムシロリムスの C_{max} 及びシロリムスの C_{max} 及び AUC は用量比よりも低い割合で上昇した。

表1 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス 15mg/m² 及び 45mg/m² 静脈内投与後の薬物動態パラメータ

| | 15mg/m ² 投与時 (n=7) | 45mg/m ² 投与時 (n=3) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| テムシロリムス | | |
| C _{max} (ng/mL) | 1014±316 | 1793±422 |
| t _{max} (hr) | 0.51±0.0 | 0.34±0.2 |
| t _{1/2} (hr) | 14.8±0.68 | 13.5±1.09 |
| AUC _{0-∞} (ng h/mL) | 2873±358 | 2750±250 |
| CL (L/hr) | 8.48±1.73 | 27.2±6.37 |
| V _{dss} (L) | 84±11 | 163±27 |
| シロリムス (代謝物) | | |
| C _{max} (ng/mL) | 89.1±40.5 | 157.3±37.1 |
| t _{max} (hr) | 7.53±11.3 | 1.87±1.9 |
| t _{1/2} (hr) | 67.0±17.4 | 59.2±28.9 |
| AUC _{0-∞} (ng h/mL) | 8168±2089 | 13524±9763 |
| CL/f _m ^(注7) (L/hr) | 3.05±0.61 | 7.11±3.41 |
| V _{dss} /f _m ^(注7) (L) | 190±23 | 325±103 |

平均±標準偏差

(注7) f_m：テムシロリムスからシロリムスへの代謝率

2. 分布 (外国人における成績)

テムシロリムスは血球中の FKBP-12 と結合し用量依存的な分布を示す。その解離定数 K_d (血球中の全 FKBP-12 の50%が結合する濃度) は 5.1±3.0ng/mL (平均±標準偏差) であった。

¹⁴C-標識テムシロリムス濃度を 20 及び 100ng/mL に調製したヒト血液を 37°C で30分間インキュベーションしたときの血液/血漿中放射能濃度比はそれぞれ 3.6 及び 3.4 であった (*in vitro* 試験)。

¹⁴C-標識テムシロリムスを 10 及び 100ng/mL 含有する赤血球懸濁血漿中 (ヘマトクリット 0.45) において、¹⁴C-標識テムシロリムスの蛋白結合率はそれぞれ 85% 及び 87% であった (*in vitro* 試験)。

3. 代謝 (外国人における成績)

テムシロリムス及びシロリムスは CYP3A4 により代謝される。テムシロリムス静脈内投与後に見られる主な代謝物はシロリムス (活性代謝物) であると考えられた。

4. 排泄 (外国人における成績)

男性健康被験者に ¹⁴C-標識テムシロリムス 25mg を静脈内投与したとき、総放射活性の 78% が糞中に、4.6% が尿中に排泄された。

5. 特殊集団における薬物動態 (外国人における成績)

軽度及び中等度^(注8) の肝機能障害患者 (17 例及び 7 例) にテムシロリムス 25mg を静脈内投与したとき、テムシロリムスの平均 AUC は同じ投与量を肝機能正常患者 6 名に投与したときの約 1.4 倍及び約 1.7 倍であり、シロリムスの平均 AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.7 倍であった。

また、重度^(注8) の肝機能障害患者 7 名にテムシロリムス 10mg^(注6) を静脈内投与したときのテムシロリムスの平均 AUC は同じ投与量を軽度^(注8) の肝機能障害患者 7 名に投与したときの約 1.7 倍であり、シロリムスの平均 AUC は約 0.8 倍であった。

(注6) 本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして 25mg 週1回投与である。

(注8) NCI-ODWG 基準による分類

【臨床成績】

1. 国内臨床試験²⁾

国際共同 (アジア) 第II相臨床試験

日本、中国及び韓国で実施した国際共同 (アジア) 第II相臨床試験において、進行性腎細胞癌患者 82 例を対象として、本剤 20mg/m²^(注6) (6 例) 又は 25mg/body (76 例) を1週間に1回、30~60分かけて点滴静脈内投与を行うスケジュールで投

与した結果、20mg/m²投与群^(注6)に奏効例はなく、25mg/body投与群の奏効例は9例(11.8%)であった。

(注6)本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして25mg週1回である。

2. 海外臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験

高リスク^(注9)の未治療進行性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群(25mg 週1回点滴静脈内投与)は、インターフェロン-α投与群に比較して、全生存期間の有意な延長が認められた。なお、本剤とインターフェロン-αとの併用時は延命効果が検証されていない。

(注9)以下に示す6項目の予後因子のうち3項目以上に該当する患者

- ・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
- ・Karnofsky 一般状態(PS)が60%~70%
- ・ヘモグロビン値が基準値の下限未満
- ・補正カルシウム値>10 mg/dL
- ・乳酸脱水素酵素(LDH)値が基準値上限の>1.5倍
- ・転移巣数>1

表2 海外第Ⅲ相臨床試験(第2回中間解析結果)

| 評価指標 | インターフェロン-α投与群(207例) | 本剤投与群(209例) | 本剤とインターフェロン-α併用投与群(210例) |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------|
| 全生存期間の中央値(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 ^(注10) (95%信頼区間) | — | 0.73 (0.58, 0.92) | 0.96 (0.76, 1.20) |
| P値 ^(注11) | — | 0.0083 ^(注12) | 0.6956 |

(注10) Cox 比例ハザードモデル(腎切除の有無及び地域により層別)

(注11) log-rank 検定(腎切除の有無及び地域により層別)

(注12) 検定の多重性を調整した有意水準 0.0159 よりも小さいため、統計学的に有意であると判定した。なお、調整した有意水準は446例の死亡観察時におけるO'Brien-Fleming boundaryに基づく。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{3),4)}

本剤は米国国立がん研究所のヒト腫瘍細胞株パネル(ヒト腎細胞癌由来細胞株として、786-O 細胞株、UO-31 細胞株、TK-10 細胞株、SN12C 細胞株、RXP393 細胞株、CAKI-1 細胞株を含む)を用いた *in vitro* 試験において、ヒト腎細胞癌由来細胞株の増殖を抑制した。また、*in vivo* 試験において、ヌードマウスに移植したヒト腎細胞癌由来細胞株(A498 細胞株)の増殖を抑制した。

2. 作用機序

本剤は mTOR の活性化を阻害し、その結果、細胞周期の G1 から S 期への移行を抑制すること、さらに、腫瘍微小環境における血管新生に重要な低酸素誘導性転写因子(HIF)及び血管内皮増殖因子(VEGF)の発現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。

【有効成分に関する理化学的知見】

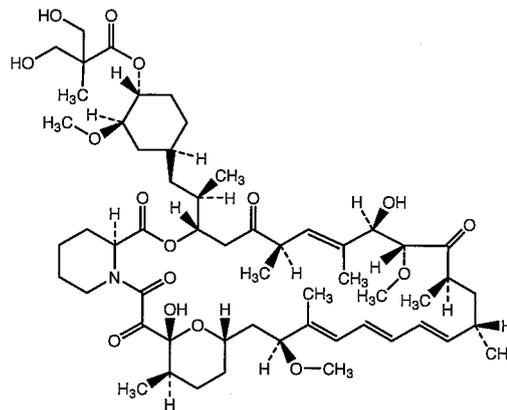
一般名:テムシロリムス(JAN)

Temsirolimus

化学名:

(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-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-3H-23,27-epoxypyrido[2,1-c][1,4]oxazacyclohentacontin-3-yl]propyl]-2-methoxycyclohexyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate

構造式:



分子式: C₅₆H₆₇NO₁₆

分子量: 1030.29

性状:本品は白色~灰白色の粉末である。本品はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

点滴静注液 25mg×1バイアル〔希釈用液×1バイアル付き〕

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Fujisaka, Y. et al.: Jpn J Clin Oncol (確認中) 2010
- 2) 社内資料 進行性腎細胞癌患者を対象とした国際共同(アジア)第Ⅱ相臨床試験(2217-AP)
- 3) 社内資料 抗腫瘍作用に関する試験(細胞増殖抑制作用(*in vitro*))
- 4) 社内資料 抗腫瘍作用に関する試験(ヒト腎癌由来細胞移植ヌードマウスに対する単独およびIFN-αとの併用作用(*in vivo*))

〈文献請求先〉

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売 ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

販売 武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【効能・効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

設定根拠

海外臨床試験

全身薬物療法歴のない予後不良の進行性腎細胞癌患者を対象とし、インターフェロン-α（以下、IFN）単独投与群に対する、テムシロリムス（以下、本剤）単独投与群あるいは本剤とIFNの併用投与群の有効性及び安全性を比較することを目的とした、無作為化多施設共同第3相試験（304-WW試験）を23カ国、148施設で2011年から実施した。6項目の予後リスク因子（5項目のMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerの予後不良因子に加えて複数の転位集の存在）のうち、3項目以上に該当する予後不良の患者を対象として、616例の患者に投与された。内訳は、IFN単独投与群（最大1800万単位、週3回、皮下投与）で200例、本剤単独投与群（25 mg、週1回、点滴静脈内投与）で208例、併用投与群（本剤：15 mg、週1回、点滴静脈内投与、IFN：最大600万国単位、週3回、皮下投与）で208例であった。

全生存期間（OS）の中央値は、IFN単独投与群で7.3ヵ月、本剤単独投与群で10.9ヵ月、併用投与群で8.4ヵ月となり、本剤単独投与群がIFN単独投与群に対し、統計学的に有意にOSを延長することが示された。一方、併用投与群ではIFN単独投与群に比べ、有意なOSの延長は認められなかった。グレード3又は4の有害事象の発現頻度は、本剤単独投与群及びIFN単独投与群でそれぞれ、無力症（本剤：11.1%、IFN：26.0%）、白血球減少症（本剤：0.5%、IFN：5.0%）、錯乱（本剤：0%、IFN：3.5%）及び発熱（本剤：0.5%、IFN：3.5%）であり、IFN単独投与群に比べ、本剤単独投与群での発現頻度が低かった。

一方、高血糖（本剤：10.6%、IFN：1.5%）、低リン酸血症（本剤：5.3%、IFN：0.5%）、及び低カリウム血症（本剤：3.4%、IFN：0%）では、IFN単独投与群に比べ、本剤単独投与群での発現頻度が高かった。併用投与群におけるグレード3又は4の有害事象の発現頻度

（10%以上）は、併用投与群、本剤単独投与群、IFN単独投与群の順に、無力症が28.4%、11.1%、26.0%、貧血が38.5%、19.7%、21.5%、好中球減少症が15.4%、2.9%、7.0%、呼吸困難が10.1%、8.7%、5.5%で認められ、全般的に併用投与群では本剤単独投与群及びIFN単独投与群に比べ、高頻度の発現が認められた。

304-WW試験に先行して、2011年から米国において進行性腎細胞癌患者を対象とした第2相単独投与試験（200-US試験）を実施し、異なる3用量での有効性及び安全性を検討した。

111例の患者が登録され、110例に投与された。主要評価項目である奏効率は、25 mg群で5.6%（2/36）、75 mg群で2.6%（1/38）、250 mg群で8.1%（3/37）であった。OSの中央値は、25 mg群で13.8ヶ月、75 mg群で11.0ヶ月、250 mg群で17.5ヶ月であった。いずれの用量群においても良好な臨床的有用性を示したが、用量増加による全生存期間の有意な延長は認められなかった。安全性については、頻度の高い有害事象として、発疹/斑状丘疹状皮疹（76%）、粘膜炎（71%）、無力症（56%）、悪心（47%）及び食欲不振（42%）が認められた。グレード3又は4の主な有害事象（5%以上）は、高血糖（21%）、低リン酸血症（18%）、貧血（11%）、呼吸困難（10%）、高脂血症（7%）、胸水（6%）、背部痛

(6%)であった。有害事象の発現率については、悪心のみに有意な用量依存性が認められ(25 mg 群で 36%, 75 mg 群で 42%, 250 mg 群で 64%)たが、これ以外の有害事象及び臨床検査値異常の発現率に関して、用量群間に有意な差は認められなかった。本剤の投与量が高用量ほど、有害事象による減量及び投与延期の回数が増加する傾向が認められた。2 回以上減量を必要とした患者は、25 mg 群、75 mg 群及び 250 mg 群で、それぞれ 22%, 32%及び 42%であった。2 回以上投与延期を必要とした患者は、25 mg 群、75 mg 群及び 250 mg 群で、それぞれ 42%, 55%及び 61%であった。血小板減少及び粘膜炎が、最もよく見られた減量又は投与量延期を必要とした有害事象であった。

16 例で薬物動態学的検討を行い、高用量群で高い曝露量を示したが、用量群間の曝露量は用量には比例していなかった。薬力学的には、血小板減少症、そう痒症、高脂血症、胸水、食欲不振においては、その程度と曝露量に有意な相関が認められた。

国内臨床試験

日本人、韓国人及び中国人の進行性腎細胞癌患者を対象とした本剤単独投与による国際共同(アジア)第 2 相試験(2217-AP 試験)を実施した。合計 82 例の進行性腎細胞癌患者(治療歴のない患者又は治療歴のある患者)が本試験に組み入れられた。6 例の日本人患者が 20 mg/m²の週 1 回投与を、76 例(日本人、韓国人又は中国人)の患者が 25 mg の週 1 回投与を受けた。主要評価項目である臨床的利益率(CR, PR 又は 24 週間以上の SD であった患者の割合)は本試験の全ての患者で 47.6%であった。うち、25 mg が投与された 76 例における臨床的利益率は 47.4%であり、20 mg/m²が投与された 6 例における臨床的利益率は 50.0%であった。本試験の全ての患者における無増悪生存期間(PFS)の中央値は 7.3 ヶ月であった。また、25 mg 投与群における PFS の中央値は 7.3 ヶ月であり、20 mg/m²投与群における PFS の中央値は 8.7 ヶ月であった。安全性については、本剤との因果関係を問わない有害事象は 82 例全例(100%)に発現した。最もよくみられた有害事象は、発疹(58.5%)、口内炎(57.3%)、高コレステロール血症(42.7%)、食欲不振(41.5%)、高トリグリセリド血症(39.0%)、発熱及び低リン酸血症(各 37.8%)、貧血、疲労、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖(各 34.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(31.7%)並びにそう痒症(30.5%)であった。グレード 3 又は 4 の有害事象は、54 例(65.9%)に発現し、全体で 5%以上の被験者に認められたグレード 3 又は 4 の有害事象は、低リン酸血症(13.4%)、貧血(9.8%)、肺炎(8.5%)及び高血糖(7.3%)であった。本試験期間中の死亡は、35 例(42.7%)であった。最もよくみられた死因は、原疾患の増悪(35 例中 25 例)であった。有害事象による死亡は 7 例であり、内訳は、肺炎が 2 例、並びに敗血症、急性腎不全、間質性肺疾患(ILD)、咯血及び心肺機能不全が各 1 例であった。重篤な有害事象は全体で 30 例(36.6%)に発現し、そのうち因果関係が否定できない重篤な有害事象は 16 例(19.5%)であった。全体で 5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、肺炎(8.5%)及びILD(7.3%)であった。治験薬の投与中止を必要とする有害事象は 23 例(28.0%)であり、最もよくみられた事象はILD(7 例)であった。

日本人の進行性固形癌患者を対象とした第 1 相試験(131-JA 試験)では、10 例に本剤が投与され、15 mg/m²(体表面積 1.73 m²とした場合、約 25 mg に相当)の忍容性が確認された。また、3 例の進行性腎細胞癌患者においては、長期のSDの持続(113 日、371 日、及び 244 日)が認められ、投与期間も長期であった。有害事象の種類、程度、あるいは臨床検査値異

常等の安全性に関する結果は、海外で実施された臨床試験において確認された本剤の安全性に関する結果と特に大きな違いは認められなかった。

結論

治療歴のない進行性腎細胞癌患者を対象とした第3相試験において25 mg 単独投与での臨床的有用性が認められたこと、用量探索第2相試験において25 mg の単独投与が治療歴のある進行性腎細胞癌患者に対し臨床効果を示したこと、及び国際共同（アジア）第2相試験において25 mg の単独投与は、日本人、韓国人及び中国人の進行性腎細胞癌患者に対して忍容可能な安全性プロファイルと良好な有効性が認められたことから、治療歴の有無にかかわらず、進行性腎細胞癌の全般に対し有効であると判断した。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・肝臓等への遠隔転移や、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、本剤の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した。

【用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。

設定根拠

19 年から固形癌患者を対象とした 2 つの第 1 相単独投与試験（100-US, 101-EU 試験）を実施し、テムシロリムス（以下、本剤）の投与方法を検討した。100-US 試験では 1 日 1 回 5 日間隔週投与で検討し、101-EU 試験では週 1 回投与で検討を行った。その結果、有効性については奏効例が、1 日 1 回 5 日間隔週投与では 88 例中 1 例に対し、週 1 回投与では 24 例中 2 例に認められたこと、増悪までの期間（以下、TTP）は同様であったが、週 1 回投与の奏効例では 2 例とも長期の TTP が認められたこと、更に、安全性については両者で同様であったことから、週 1 回投与を選択した。

用量選択については、20 年から米国において進行性腎細胞癌患者を対象とした第 2 相単独投与試験（200-US 試験）を実施し、25, 75, 250 mg の 3 用量を検討した。その結果、有効性及び安全性は、3 用量群でほぼ同等であったが、有害事象による治験薬投与量の減量及び投与延期の回数は、用量依存的に増加する傾向が認められた。また、薬物動態学的及び薬力学的検討の結果からも、本剤を 25 mg を超える用量で投与することに臨床的意義はないと考えられた。更に、第 3 相比較試験（304-WW 試験）では、本剤 25 mg の単独投与で OS の中央値が、インターフェロン- α 単独投与群の 7.3 ヶ月に比べ、10.9 ヶ月と統計学的に有意に延長することが示され、臨床的有用性が認められた。以上の結果から、海外での用法・用量は、本剤 25 mg の週 1 回投与と設定した。

国内での進行性固形癌患者を対象とした第 1 相試験（131-JA 試験）においても、海外と同様に週 1 回の本剤単独投与で検討を行った。その結果、 15 mg/m^2 （体表面積 1.73 m^2 とした場合、約 25 mg に相当）の忍容性が確認された。更に、当該試験で認められた有害事象の種類、程度、あるいは臨床検査値異常等の日本人癌患者における本剤の安全性に関する結果は、海外で実施された臨床試験において確認された本剤の安全性に関する結果と特に大きな違いは認められなかった。また、アジア人の進行性腎細胞癌患者を対象とした国際共同（アジア）第 II 相試験（2217-AP 試験）において、25 mg の週 1 回投与で忍容可能な安全性プロファイルと良好な有効性が認められた。これらのことから、日本人での用法・用量は、海外と同様に本剤 25mg の週 1 回投与と設定した。

以下に 100-US, 101-EU 試験の結果を要約する。

進行性固形癌患者を対象とした第 1 相単独投与試験（100-US 試験）

100-US 試験では、対象をパート 1（進行癌患者）及びパート 2（P450 誘導物質として知られる抗癌薬を試験の 7～10 日以前より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で、適切な治療がない患者）に分けて評価を行った。

パート 1 に 63 例、パート 2 に 25 例の計 88 例が組み入れられた。検討した用量は、パート 1 が $0.75 \sim 24 \text{ mg/m}^2$ 、パート 2 が $15 \sim 37 \text{ mg/m}^2$ であった。抗腫瘍効果は、88 例中 1 例に PR

が認められた。TTPの中央値は、パート1及びパート2でそれぞれ、2.9ヵ月及び1.8ヵ月であった。用量と抗腫瘍効果及びTTPとの間に関連性は認められなかった。強い前治療（造血能を有する骨への25%以上の照射、アルキル化剤による治療が7サイクル以上、カルボプラチンを含むレジメンでの治療が5サイクル以上、カルムスチン若しくはマイトマイシンCによる治療が3サイクル以上のいずれかに該当）を受けていた患者では、19.1 mg/m²の用量群で6例中2例に用量制限毒性（以下、DLT）（トランスアミナーゼ増加、嘔吐、下痢、無力症、いずれもグレード3）が認められ、最大耐量（以下、MTD）は1用量下の14.7 mg/m²と決定した。最小限の前治療（「強い前治療」に該当しない前治療を「最小限の前治療」と定義）を受けていた患者のMTDは決定されなかった。24 mg/m²群では、グレード3の口内炎（DLT）及びグレード2又は3の血小板減少症のため、反復投与できなかったことから、最大許容量は1用量下の19 mg/m²と推定された。パート2においても検討した用量範囲で良好な忍容性が認められ、MTDは決定されなかった。

進行性固形癌患者を対象とした第1相単独投与試験（101-EU試験）

101-EU試験では忍容性評価のため、進行性固形癌患者を対象に24例が組み入れられた。開始用量は7.5 mg/m²とし、220 mg/m²まで増量を行った。220 mg/m²では6例中2例（33%）にDLTが発現したため、220 mg/m²をMTDとした。220 mg/m²で認められたDLTは、グレード3の口内炎及びグレード3の無力症であった。抗腫瘍効果は、PRが2例（8%）、SDが9例（38%）に認められた。TTPの中央値は2.2ヵ月間であり、PRを認めた2例のTTPはそれぞれ、6.5ヵ月及び5.4ヵ月であった。MTD未満及びMTDを投与した患者でTTPを層別評価すると、それぞれ2.3ヵ月及び2.1ヵ月であり、TTPに用量依存性は認められなかった。グレード3又は4の主な有害事象は、貧血（20.8%）及び高コレステロール血症（20.8%）であった。治験薬との関連が否定できない重篤な有害事象は、胃腸障害、毛包炎、間質性肺炎、蕁麻疹、躁うつ病及びひょう疽であった。以上の結果から、進行性固形癌患者に対し、本剤の7.5～220 mg/m²週1回投与は良好な忍容性を示した。

「使用上の注意」(案)

| 「使用上の注意」(案) | 設定根拠 |
|--|---|
| <p style="text-align: center;">【警 告】</p> <p>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。</p> <p>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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p> <p>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。</p> | <p>【使用上の注意】は、本剤のCCDSに基づき設定した。</p> <p>1. がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的な注意事項として、類薬の【使用上の注意】に基づき設定した。</p> <p>2. 本剤のCCDSに基づき設定した。</p> <p>3. 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の免疫抑制作用により、再活性化が起こるおそれがあることから、類薬の記載を踏まえ設定した。</p> |
| <p style="text-align: center;">【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>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</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> | <p>1, 2 本剤のCCDSに基づき設定した。</p> |
| <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>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。</p> <p>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。[「臨床成績」の項参照]</p> | <p>1. これまでに実施した臨床試験では、術後補助化学療法としての使用経験がないことから設定した。</p> <p>2. より適正使用を推進するため設定した。</p> |
| <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>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。[「その他の注意」、「臨床成績」の項参照]</p> | <p>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よる有効性及び安全性が検討された試験結果は明らかとなっていないことから設</p> |

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3) 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3) 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3) 呼吸困難、咳嗽等

3. 間質性肺疾患以外の重度（グレード3以上）の副作用が発現した場合は、回復まで本剤の投与を休止し、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。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
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。[「適用上の注意」の項参照]
6. 本剤を投与する際には、孔径 5µm 以下のインラインフィルターを使用すること。
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。[「薬物動態」の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
- (1) 肺に間質性陰影を認める患者 [間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。]

定した。

2. テムシロリムス単独投与での間質性肺疾患（2.7.4.2.1.8.1 項参照）及びILD アドバイザリーボードで推奨されたILDのモニタリング、診断及び治療法（5.3.5.2-9 項の attachment 2: Guidelines for Monitoring, Diagnosis, and Treatment of ILD を参照）に基づき設定した。

3. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析（2.7.3.4 項参照）及び本剤のCCDSに基づき設定した。

4. テムシロリムスの単独投与での過敏症反応（2.7.4.2.1.8.2 項参照）及び本剤のCCDSに基づき設定した。

5. 添付希釈液や使用時の容器 / 用具との適合性（2.3.P(1).2.6 項参照）及び本剤のCCDSに基づき設定した。

6. 国内を含む第II相臨床試験での経験及び本剤のCCDSに基づき設定した。

7. 肝機能障害をもつ固形癌患者を対象とした第1相臨床試験の結果（2.7.2.2.1.8 及び 2.7.2.3.7.1）に基づき設定した。

(1) テムシロリムス単独投与での呼吸器系の事象

| | |
|--|--|
| <p>(2) 肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。「薬物動態」の項参照]</p> <p>(3) 感染症を合併している患者 [免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(4) 肝炎ウイルス、結核等の既感染者 [再活性化するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]</p> | <p>(2.7.4.2.1.8.8 項参照) に基づき設定した。</p> <p>(2) 本剤の CCDS に基づき設定した。</p> <p>(3) 本剤は免疫抑制作用を有しているおり、感染症に罹患しやすくなるため、類薬の記載を踏まえ設定した。</p> <p>(4) 肝炎ウイルス、結核等の既感染者では、本剤は免疫抑制作用により、再活性化がおこるおそれがあるため、類薬の記載を踏まえ設定した。</p> |
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。 [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>1) 本剤投与前に、胸部 CT 検査を実施し、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状の有無を確認した上で、投与開始の可否を慎重に判断すること。</p> <p>2) 本剤投与開始後は、定期的な胸部 CT 検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状が認められた場合には、必要に応じて、肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO]、動脈血酸素飽和度測定等）を実施し、観察を十分に行うこと。</p> <p>3) 患者に対しては、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。</p> <p>(2) infusion reaction として、潮紅、胸痛、呼吸困難、低血圧、無呼吸、意識消失、アナフィラキシー等の症状があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与開始後はバイタルサインのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。また、重度な infusion reaction が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(3) 高血糖があらわれることがあるため、投与開始前及び投与開始後は、定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。 [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(4) 脂質代謝異常があらわれることがあるため、本剤投与前及び投与中は、血清コレステロール、トリグリセリドの測定を行うこと。</p> <p>(5) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があ</p> | <p>(1) テムシロリムス単独投与での呼吸器系の事象 (2.7.4.2.1.8.8 項参照) 及び本剤の CCDS に基づき設定した。</p> <p>(2) テムシロリムスの単独投与での過敏症反応 (2.7.4.2.1.8.2 項参照) 及び本剤の CCDS に基づき設定した。</p> <p>(3), (4) テムシロリムス単独投与での代謝系の事象 (2.7.4.2.1.8.7 項参照) 及び本剤の CCDS に基づき設定した。</p> <p>(5) 本剤は免疫抑制作用を有しており、細菌、真菌、ウ</p> |

る。また、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、本剤投与に先立って感染の有無を確認すること。感染症に罹患している場合には、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[「重大な副作用」の項参照]

- (6) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
- (7) 腎不全があらわれ、致命的な転帰をたどることがあるため、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
- (8) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるため、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (9) 低カリウム血症、低リン酸血症があらわれることがあるため、定期的に血中電解質検査を行うこと。

ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染のリスクが増大するおそれがあり、さらに肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があることから、類薬の記載を踏まえ設定した。

- (6) 本剤の CCDS を踏まえ設定した。
- (7) テムシロリムス単独投与での腎臓に関連する事象（2.7.4.2.1.8.10 項参照）及び本剤の CCDS に基づき設定した。
- (8) 本剤は無水エタノールを含有していることから、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があることから設定した。
- (9) 副作用として、低カリウム血症、低リン酸血症があらわれることがあり、注意喚起が必要と考え設定した。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等） | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。 | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。 |

(1)生ワクチンは、免疫抑制下で接種されると増殖し、病原性をあらわす可能性があるため、類薬の記載を踏まえ設定した。

(2) 併用注意（併用に注意すること。）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | (2) |
|--|--|--|--|
| <p>CYP3A 酵素誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、フェニトイン、バルピツール酸系製剤、リファブチン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ (St. John' s Wort, セントジョンズ・ワート) 含有食品 等</p> | <p>テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。</p> | <p>これらの薬剤は、CYP3A4/5 を誘導することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。</p> | <p>CYP3A 酵素誘導作用を有する薬剤：リファンピシンとの薬物相互作用試験の結果 (2.7.2.2.2.5 項 及び 2.7.2.3.6.2.2 項参照) 及び本剤の CCDS に基づき設定した。</p> |
| <p>CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤 CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤 プロテアーゼ阻害剤 (ネルフィナビル、リトナビル等)、抗真菌剤 (イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール等)、マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン等)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (パロキセチン、フルボキサミン等)、グレープフルーツジュース、ベラパミル、アプレピタント 等</p> | <p>テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</p> | <p>これらの薬剤は、CYP3A4 を阻害することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。</p> | <p>CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験の結果 (2.7.2.2.2.3 項 及び 2.7.2.3.6.3.1 項参照) 及び本剤の CCDS に基づき設定した。</p> <p>不活化ワクチン (不活化インフルエンザワクチン等)：本剤の免疫抑制作用により、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがあることから、本剤の CCDS 及び類薬の記載を踏まえ設定した。</p> <p>ACE 阻害剤：本剤の CCDS を踏まえ設定した。</p> |
| <p>不活化ワクチン (不活化インフルエンザワクチン等)</p> | <p>ワクチンの効果が得られないおそれがある。</p> | <p>免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</p> | |
| <p>ACE 阻害剤 エナラプリル、リシノプリル、キナプリル 等</p> | <p>本剤とこの薬剤の併用により、血管神経性浮腫反応 (投与開始2カ月後に発現した遅延性反応を含む) が報告されている。</p> | <p>機序不明</p> | |

4. 副作用

| | |
|--|---|
| <p>本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。</p> <p>国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験 国内を含む第Ⅱ相臨床試験において、本剤が投与された 82 例中 81 例（98.8%）に副作用が認められた。その主な副作用は、発疹 48 例（58.5%）、口内炎 47 例（57.3%）、高コレステロール血症 35 例（42.7%）、高トリグリセリド血症 32 例（39.0%）、食欲不振 30 例（36.6%）、ALT（GPT）上昇 27 例（32.9%）、高血糖 26 例（31.7%）であった。</p> <p>海外第Ⅲ相臨床試験 海外第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象 208 例中、195 例（93.8%）に副作用が認められた。その主な副作用は無力症 83 例（39.9%）、発疹 70 例（33.7%）、貧血 68 例（32.7%）、悪心 54 例（26.0%）、高脂血症 51 例（24.5%）、食欲不振 47 例（22.6%）、高コレステロール血症 43 例（20.7%）、口内炎 41 例（19.7%）、粘膜炎 38 例（18.3%）であった。</p> | <p>国内を含む第Ⅱ相臨床試験の集計結果を記載した。 「3066K1-2217-AP 試験」（2.7.6.19 項参照）に基づき設定した。</p> <p>304-WW 試験の集計結果を記載した。 「3066K1-304-WW 試験」（2.7.6.10 項参照）に基づき設定した。</p> |
| <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患（17.1%） 間質性肺疾患があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもある。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重度の infusion reaction（頻度不明） infusion reaction があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもあるので、観察を十分に行うこと。重度の infusion reaction が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）、血栓性静脈炎（いずれも頻度不明） 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）、血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 腎不全（頻度不明） 腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 消化管穿孔（頻度不明） 消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 心嚢液貯留（頻度不明） 心嚢液貯留があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 胸水（5%以上） 胸水があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 痙攣（頻度不明） 痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 脳出血（頻度不明） 脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が</p> | <p>本剤の CCDS に基づき設定した。また、頻度については、国内を含む第Ⅱ相臨床試験の集計結果に基づき設定した。</p> |

認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1 0) 高血糖 (31.7%)

高血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

1 1) 感染症 (13.4%)

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

1 2) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1 3) 横紋筋融解症 (頻度不明)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| 種類 \ 頻度 | 5%以上 | 1~5%未満 | 頻度不明 |
|--------------------|--|-------------|--------|
| 皮膚 ^(注4) | 発疹 (そう痒発疹、斑点状丘疹、膿疱性発疹、湿疹を含む) (50%以上)、爪の障害、そう痒症、ざ瘡 | 皮膚乾燥 | 剥脱性皮膚炎 |
| 循環器 | 高血圧 | | |
| 呼吸器 | 鼻出血、咳嗽、呼吸困難 | | |
| 消化器 | 口内炎 (アフタ性口内炎、口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛を含む) (50%以上)、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐 | 腹部膨満、腹痛、歯肉炎 | |
| 血液 | 貧血、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症 | | |
| 肝臓 | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇 | | |

本剤の CCDS に基づき設定した。また、頻度については、国内を含む第 II 相臨床試験の集計結果に基づき設定した。

| | | | |
|--------|----------------------------------|---|--------------|
| 代謝・内分泌 | 高コレステロール血症（40%以上）、低リン酸血症、低カリウム血症 | 高脂血症 | |
| 腎臓 | クレアチニン上昇 | | |
| 感染症 | 上気道感染 | 尿路感染（排尿困難、血尿、膀胱炎、頻尿を含む）、細菌・ウイルス感染（蜂巣炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、気管支炎、膿瘍を含む）、毛包炎、咽頭炎 | 鼻炎 |
| 眼 | | 白内障 | 結膜炎（流涙障害を含む） |
| 精神神経系 | 味覚異常 | 不眠症 | 味覚消失、うつ病、不安 |
| 筋・骨格系 | 筋肉痛（下肢痙攣を含む）、関節痛 | 背部痛 | |
| その他 | 発熱、浮腫、無力症、悪寒 | 粘膜炎、胸痛 | 疼痛、創傷治療遅延 |

副作用の頻度は、国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験に基づく。
（注4）必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

5. 高齢者への投与

海外の臨床試験において、高齢者では浮腫、下痢、肺炎等の副作用^(注5)を発現する可能性が高いと報告されている。また、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（注5）本剤 25 mg 投与群で発現率 10%以上の有害事象のうち、65歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍以上かつインターフェロン-α 投与群の 65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍未満の副作用。

本剤の CCDS に基づき設定した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児死亡率の増加、胎児発育遅延が報告されている。また、動物実験（ウサギ）において、催奇形性作用（臍ヘルニア）が報告されている。〕

（1）生殖発生毒性試験（2.4.5.5 項参照）及び本剤の CCDS に基づき設定した。

| <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> | <p>(2) 本剤の CCDS に基づき設定した。</p> | | | | | | |
|--|-------------------------------|------|---------------------------------|-----------------|--------|-------|--|
| <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)</p> | <p>本剤の CCDS に基づき設定した。</p> | | | | | | |
| <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時：本剤の調製は、過剰な室光及び日光を避けること。調製前に、不溶性異物と変色がないことを目視により確認すること。また、本剤を投与する際には、DEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル〕を含まない輸液パック・ボトル、輸液セットを使用すること。</p> <p>(2) 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、下表に示すように過量充填されているので、必ず下記調製法(3)に従い注射液の調製を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="153 880 1034 1032"> <thead> <tr> <th>バイアル</th> <th>実充填量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トーリセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして)</td> <td>1.2mL (30mg)</td> </tr> <tr> <td>添付希釈用液</td> <td>2.2mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 本剤の調製は、無菌的に、二段階の希釈調製を行う。</p> <p>1) 1バイアルに添付希釈用液 1.8mLを加え、バイアルをよく振り混和する。気泡がおさまるまで待ち、微粒子がないことを目視により確認すること。20～25° Cでは、24時間安定である。なお、本剤を直接、日局生理食塩液で希釈しないこと。</p> <p>2) 1)で希釈した液から 2.5mLを抜き取り、日局生理食塩液 250mLに速やかに混和する。本剤を混和する際は激しく振とうしないこと。調製後6時間以内に投与を終了すること。</p> <p>(4) 調製後の本剤は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないこと。</p> | バイアル | 実充填量 | トーリセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして) | 1.2mL (30mg) | 添付希釈用液 | 2.2mL | <p>(1) 添付希釈液や使用時の容器／用具との適合性(2.3.P(1).2.6項参照)及び本剤の CCDS に基づき設定した。</p> <p>(2) 製剤(2.3.P(1).2.2項参照)及び本剤の CCDS に基づき設定した。</p> <p>(3) 製剤(2.3.P(1).2.2項参照)、添付希釈液や使用時の容器／用具との適合性(2.3.P(1).2.6項参照)及び本剤の CCDS に基づき設定した。</p> <p>(4) 本剤の CCDS に基づき設定した。</p> |
| バイアル | 実充填量 | | | | | | |
| トーリセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして) | 1.2mL (30mg) | | | | | | |
| 添付希釈用液 | 2.2mL | | | | | | |
| <p>9. その他の注意</p> <p>(1) 本剤 15mg/週静脈内投与にスニチニブ 25mg 経口投与(1日～28日)を併用した第 I 相臨床試験において、忍容性が認められなかった。</p> | <p>(1)本剤の CCDS に基づき設定した。</p> | | | | | | |

1. JAN

登録番号：19-1-B2

JAN：

(日本名) テムシロリムス

(英名) Temsirolimus

化学名：

(日本名)

3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピオン酸

(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-ジヒドロキシ-10,21-ジメトキシ-6,8,12,14,20,26-ヘキサメチル-1,5,11,28,29-ペンタオキソ-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34*a*-テトラコサヒドロ-3*H*-23,27-エポキシピリド[2,1-*c*][1,4]オキサザシクロヘントリアコンチン-3-イル]プロピル}-2-メトキシシクロヘキシルエステル

(英名)

(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-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34*a*-tetracosahydro-3*H*-23,27-epoxyprido[2,1-*c*][1,4]oxazacyclohentriacontin-3-yl]propyl}-2-methoxycyclohexyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate

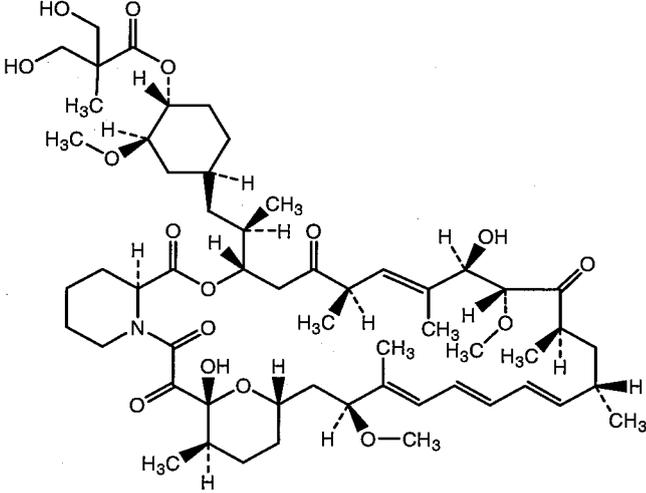
2. INN

以下の内容で WHO Drug Information Vol.19, No.3, 2005 に収載されている。

temsirolimus

(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-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34*a*-tetracosahydro-3*H*-23,27-epoxyprido[2,1-*c*][1,4]=oxazacyclohentriacontin-3-yl]propyl}-2-methoxycyclohexyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate

1.0 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| | |
|--------------|--|
| 化学名・別名 | (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(2 <i>R</i>)-2-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>E</i> ,17 <i>E</i> ,19 <i>E</i> ,21 <i>S</i> ,23 <i>S</i> ,26 <i>R</i> ,27 <i>R</i> ,34 <i>aS</i>)-9,27-Dihydroxy-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-1,5,11,28,29-pentaoxo-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34 <i>a</i> -tetracosahydro-3 <i>H</i> -23,27-epoxyprido[2,1- <i>c</i>][1,4]oxazacyclohentriacontin-3-yl]propyl]-2-methoxycyclohexyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate |
| 構造式 |  |
| 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。 |
| 劇薬等の指定 | |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：テムシロリムス (JAN) 製剤：トーリセル点滴静注液 25 mg |

| | | | | | | |
|----|---|---------------|-------|----------------------|----------------------|---------------------|
| 毒性 | 単回 | 概略の致死量(mg/kg) | 経口 | 静脈内 | | |
| | | マウス | > 100 | > 50 | | |
| | | ラット | > 100 | 50 | | |
| | | サル | > 7.5 | > 2.5 | | |
| | 反復 | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量(mg/kg) | 無毒性量 |
| | | マウス | 2週 | 経口 | 0, 10, 30, 100 | <10 mg/kg/日 |
| | | | 3ヵ月 | 経口 | 0, 10, 30, 100 | <10 mg/kg/日 |
| | 反復 | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量(mg/kg) | 無毒性量 |
| | | ラット | 4サイクル | 経口 | 0, 0.3, 1.5, 7.5 | <0.3 mg/kg/回 |
| | | | 1ヵ月 | 経口 | 0, 0.1, 0.7, 5 | 0.7 mg/kg/日 |
| | | 3ヵ月 | 経口 | 0, 0.05, 0.1, 0.5 | 0.1 mg/kg/日 | |
| | | 6ヵ月 | 経口 | 0, 0.03, 0.1, 0.3 | 0.3 mg/kg/日 | |
| | ラット | 2週 | 静脈内 | 0, 0.1, 0.25, 1, 2.5 | <0.1 mg/kg/日 | |
| | | 4サイクル | 静脈内 | 0, 0.1, 0.5, 2.5 | 0.5 mg/kg/回 | |
| | | 6ヵ月 | 静脈内 | 0, 0.1, 0.5, 2.5 | 0.1 mg/kg/週 | |
| | 反復 | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量(mg/kg) | 無毒性量 |
| | | サル | 4サイクル | 経口 | 0, 0.3, 1.5, 7.5 | 0.3 mg/kg/回 |
| | | | 1ヵ月 | 経口 | 0, 0.1, 0.7, 5 | 0.1 mg/kg/日 |
| | | | 3ヵ月 | 経口 | 0, 0.05, 0.1, 0.5 | ♂0.1, ♀0.05 mg/kg/日 |
| | | | 9ヵ月 | 経口 | 0, 0.003, 0.01, 0.06 | 0.06 mg/kg/日 |
| | | サル | 2週 | 静脈内 | 0, 0.1, 0.25, 1, 2.5 | 0.1 mg/kg/日 |
| | | | 4サイクル | 静脈内 | 0, 0.1, 0.5, 2.5 | 2.5 mg/kg/回 |
| | | | 9ヵ月 | 静脈内 | 0, 0.1, 0.5, 2.5 | <0.1 mg/kg/週 |
| | (主な所見) | | | | | |
| | <u>マウス, ラット及びサルでみられた所見</u> | | | | | |
| | リンパ組織のリンパ球減少, 精細管変性, フィブリノーゲン・好中球の増加, 総タンパク変動, 皮膚の潰瘍又は発疹, コレステロール増加 | | | | | |
| | <u>ラットのみにもみられた所見</u> | | | | | |
| | 高血糖, 膵島細胞の空胞化, 白内障, 骨折 | | | | | |

| | | | | | | |
|------------|---------------|-----------|----------|----------------|-----------|----------|
| 副作用 | 国内 | | | | | |
| | 副作用発現率 | 14/14 例 | =100.0 % | 臨床検査異常発現率 | 14/14 例 | =100.0 % |
| | 副作用の種類 | 件数 | | 臨床検査値異常の種類 | 件数 | |
| | 発疹 | 12 | | 血糖増加 | 13 | |
| | 口内炎 | 11 | | ヘモグロビン減少 | 13 | |
| | 爪の障害 | 9 | | アルブミン減少 | 13 | |
| | 鼻出血 | 9 | | トリグリセリド増加 | 13 | |
| | ヘモグロビン減少 | 7 | | 総コレステロール増加 | 12 | |
| | 血小板減少 | 6 等 | | 血小板減少 | 12 等 | |
| | 海外 | | | | | |
| | 副作用発現率 | 231/244 例 | =94.7 % | 臨床検査異常発現率 | 244/244 例 | =100.0 % |
| | 副作用の種類 | 件数 | | 臨床検査値異常の種類 | 件数 | |
| | 発疹 | 102 | | ヘモグロビン減少 | 230 | |
| | 貧血 | 78 | | 血糖値増加 | 218 | |
| | 悪心 | 67 | | 総コレステロール増加 | 203 | |
| | 高脂血症 | 54 | | トリグリセリド増加 | 201 | |
| | 下痢 | 47 | | アルカリフォスファターゼ増加 | 159 | |
| 高コレステロール血症 | 47 | | リンパ球数減少 | 144 | | |
| 味覚異常 | 47 | | | | | |
| 会 社 | ワイス株式会社 製剤：輸入 | | | | | |

1.0 添付資料一覧表

第3部 品質に関する文書

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|--------------------------|-------------|--|-------------|
| 3.2.S 原薬 | | | |
| 3.2.S.2 製造 | | | |
| 3.2.S.2.3 | 3.2.S.2.3-1 | Justification of 類縁物質 A* for CCI-779 Revalidation Period | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3 | 3.2.S.2.3-2 | Structural Elucidation and Bioactivity of [REDACTED] | 評価資料 |
| 3.2.S.2.6 | 3.2.S.2.6-1 | Critical Quality Attributes and Process Design in the Synthesis of Temsirolimus | 評価資料 |
| 3.2.S.2.6 | 3.2.S.2.6-2 | Crystallization Development and Process Analytical Technology for [REDACTED] and [REDACTED] Temsirolimus Drug Substance | 評価資料 |
| 3.2.S.3 特性 | | | |
| 3.2.S.3.2 | 3.2.S.3.2-1 | [REDACTED] (類縁物質 J*) Structural Elucidation | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2 | 3.2.S.3.2-2 | [REDACTED] (類縁物質 K*) Structural Elucidation | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2 | 3.2.S.3.2-3 | Structural Elucidation and Identification of 類縁物質 L* in Temsirolimus | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2 | 3.2.S.3.2-4 | [REDACTED] Reference Standard Qualification and Proof of Structure | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2 | 3.2.S.3.2-5 | [REDACTED] Reference Standard Qualification and Proof of Structure | 評価資料 |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質 | | | |
| 3.2.S.5 | 3.2.S.5-1 | Temsirolimus Reference Standard Qualification and Proof of Structure | 評価資料 |
| 3.2.S.5 | 3.2.S.5-2 | 類縁物質 I* Reference Standard Qualification and Proof of Structure | 評価資料 |
| 3.2.S.5 | 3.2.S.5-3 | 類縁物質 A* Reference Standard Qualification and Proof of Structure | 評価資料 |
| 3.2.S.5 | 3.2.S.5-4 | 類縁物質 H* External Reference Standard Qualification and Proof of Structure | 評価資料 |
| 3.2.S.5 | 3.2.S.5-5 | 溶媒 A* Reference Standard, [REDACTED], Qualification and Proof of Structure | 評価資料 |
| 3.2.S.7 安定性 | | | |
| 3.2.S.7.3 | 3.2.S.7.3-1 | Report of Up to Twenty-Four Months Stability Data for Temsirolimus ([REDACTED]) Drug Substance in Polyethylene Bags Inside [REDACTED] | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3 | 3.2.S.7.3-2 | Temsirolimus Drug Substance (SPN 05-51) [REDACTED] of [REDACTED], and [REDACTED] Stability Data From Samples Stored at 5°C for up to 24 Months | 評価資料 |

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|-----------|-------------|---|-------------|
| 3.2.S.7.3 | 3.2.S.7.3-3 | Report of Up to Twenty-Four Months Stability Data for Temsirolimus () Drug Substance in Polyethylene Bags Inside | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3 | 3.2.S.7.3-4 | Temsirolimus Drug Substance (SPN 06-08) of , and Stability Data From Samples Stored at 5°C for up to 24 Months | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3 | 3.2.S.7.3-5 | Report of Up to Stability Data for Temsirolimus Drug Substance in Polyethylene Bags Inside | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3 | 3.2.S.7.3-6 | Report of Up to Thirty-Six Months Supportive Stability Data for Temsirolimus Drug Substance in Polyethylene Bags Inside | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3 | 3.2.S.7.3-7 | Temsirolimus Drug Substance (SPN 06-08) of , and Stability Data From Samples Stored at 5°C for up to 12 Months | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3 | 3.2.S.7.3-8 | Temsirolimus Drug Substance Comparison of Stability Data From and Using , and Stability Data From Batch Samples Stored at 5°C | 評価資料 |

3.2.P 製剤

3.2.P.2 製剤開発の経緯

| | | | |
|---------|-----------|---|------|
| 3.2.P.2 | 3.2.P.2-1 | Development Pharmaceuticals Report for Temsirolimus Concentrate for Injection | 評価資料 |
|---------|-----------|---|------|

3.2.P.3 製造

| | | | |
|-----------|-------------|--|------|
| 3.2.P.3.5 | 3.2.P.3.5-1 | Documentation, Temsirolimus Concentrate, μm (Catalog Number) | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5 | 3.2.P.3.5-2 | Documentation, Temsirolimus Concentrate for Injection, μm , Catalog Number | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5 | 3.2.P.3.5-3 | Product Ratio Determination Report, Temsirolimus Concentrate, μm Membrane, Reference Protocol No.01372M1 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5 | 3.2.P.3.5-4 | Screening Report, Temsirolimus Concentrate, μm Membrane, Reference Protocol No.013733M1 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5 | 3.2.P.3.5-5 | Temsirolimus Concentrate, μm Membrane, Validation Study Report | 評価資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|------------------------|-------------|--|-------------|
| 3.2.P.5 製剤の管理 | | | |
| 3.2.P.5.5 | 3.2.P.5.5-1 | Proofs of Structure of Impurities (類縁物質 E*, 類縁物質 G* and 類縁物質 F*) Present in Temsirolimus Intravenous Concentrate | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5 | 3.2.P.5.5-2 | ██████████ (類縁物質 C*) Structural Elucidation | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5 | 3.2.P.5.5-3 | ██████████ (類縁物質 B*) Structural Elucidation | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5 | 3.2.P.5.5-4 | 類縁物質 D* (類縁物質 D*) Identification and Structural Elucidation | 評価資料 |
| 3.2.P.8 安定性 | | | |
| 3.2.P.8.3 | 3.2.P.8.3-1 | Report of Up to Thirty-Six Months Stability Data for Temsirolimus Concentrate for Injection 25 mg/mL | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3 | 3.2.P.8.3-2 | Temsirolimus 25mg/vial (SPN 04-48) ██████████ of ██████████ and ██████████ Diluent Stability Data From Actives Stored at 5°C ██████████ and Diluent Stored at 5°C and 25°C/60%RH for up to 36 Months date March 27, 2007 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3 | 3.2.P.8.3-3 | Temsirolimus 25mg/vial Concentrate for Injection (SPN 04-48) ██████████ of ██████████ and ██████████ From Samples Stored at 5°C ██████████ for up to 36 Months date March 23, 2007 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3 | 3.2.P.8.3-4 | Report of Up to Twenty-Four Months Stability Data for Temsirolimus Concentrate for Injection, 25 mg/mL | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3 | 3.2.P.8.3-5 | Temsirolimus 25mg/vial Concentrate for Injection (SPN 06-31) ██████████ of ██████████, ██████████ and ██████████ Stability Data from Samples Stored at 5°C ██████████ for up to 24 Months | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3 | 3.2.P.8.3-6 | Temsirolimus 25mg/vial (SPN 06-31) ██████████ of ██████████ and ██████████ Diluent Stability Data From Active Stored at 5°C ██████████ and Reconstituted Using Diluent Stored at 5°C and 25°C/60%RH for up to 24 Months | 評価資料 |
| 3.2.P 製剤(添付希釈液) | | | |
| 3.2.P.3 製造 | | | |
| 3.2.P.3.5 | 3.2.P.3.5-1 | ██████████ Documentation, Diluent for Temsirolimus, Number ██████████ μm ██████████, Catalog | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5 | 3.2.P.3.5-2 | ██████████ Screening Report, Diluent for Temsirolimus, ██████████ μm ██████████ Membrane, Reference Protocol No. 013728M1 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5 | 3.2.P.3.5-3 | Product ██████████ Ratio Determination Report, Diluent for Temsirolimus, ██████████ μm ██████████ Membrane, Reference Protocol No. 013727M1 | 評価資料 |

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|--------------------|-------------|---|-------------|
| 3.2.P.3.5 | 3.2.P.3.5-4 | Diluent for Temsirolimus, [REDACTED] μm [REDACTED] Membrane, [REDACTED] Validation Study Report | 評価資料 |
| 3.2.P.8 安定性 | | | |
| 3.2.P.8.3 | 3.2.P.8.3-1 | Report of Up to Thirty-Six Months Stability Data for Diluent for Temsirolimus Concentrate for Injection | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3 | 3.2.P.8.3-2 | Report of Up to 24 Months Stability Data for Diluent for Temsirolimus Concentrate for Injection | 評価資料 |

第4部 非臨床試験報告書

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|--------------------------|-----------|---|-------------|
| 4.2.1 薬理試験 | | | |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | |
| 4.2.1.1 | 4.2.1.1-1 | Effect of WAY-130779 on the Growth of Human Tumor Cells In Vitro | 評価資料 |
| 4.2.1.1 | 4.2.1.1-2 | CCI-779 Potentiates the Inhibitory Effect of the Anti-angiogenesis Drug Interferon-alpha on the Growth of a Human Renal Cell Carcinoma in Nude Mice | 評価資料 |
| 4.2.1.1 | 4.2.1.1-3 | The Effect of CCI-779 on the Growth of Human Glioblastoma Cells in nu/nu Female Mice | 評価資料 |
| 4.2.1.1 | 4.2.1.1-4 | The Effect of CCI-779 on the Growth of Human Pancreatic Tumor Cells in nu/nu Female Mice | 評価資料 |
| 4.2.1.1 | 4.2.1.1-5 | The Effect of CCI-779 on the Growth of Histologically Diverse Human Tumors in nu/nu Female Mice | 評価資料 |
| 4.2.1.1 | 4.2.1.1-6 | Optimization of the Dosing Regimen for CCI-779 in Human Tumor Nude Mouse Xenografts | 評価資料 |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | | | |
| 4.2.1.2 | 4.2.1.2-1 | Effect of WAY-130779 on in vivo T cell function as measured by contact sensitivity to dinitrofluorobenzene (DNFB) | 評価資料 |
| 4.2.1.2 | 4.2.1.2-2 | The effect of oral dosing with CCI-779 on the growth of histologically diverse human tumors in nude mouse xenografts | 評価資料 |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | |
| 4.2.1.3 | 4.2.1.3-1 | CCI-779: A Single Dose Intravenous Central Nervous System Safety Pharmacology Study in Male Rats | 評価資料 |
| 4.2.1.3 | 4.2.1.3-2 | CCI-779: A Single Dose Intravenous Respiratory Safety Pharmacology Study in Male Rats | 評価資料 |
| 4.2.1.3 | 4.2.1.3-3 | WAY-103779: An Exploratory Single-Dose Intravenous Cardiovascular Study in Male Rats | 評価資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|--------------------------------|------------|---|-------------|
| 4.2.1.3 | 4.2.1.3-4 | WAY-130779: A Cardiovascular Safety Assessment Study of Single Oral Doses in Conscious Sprague-Dawley Rats | 評価資料 |
| 4.2.1.3 | 4.2.1.3-5 | CCI-779: An Escalating Dose Intravenous Cardiovascular Study in Conscious Male and Female Cynomolgus Monkeys | 評価資料 |
| 4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験 | | | |
| 4.2.1.4 | 4.2.1.4-1 | The effect of combining CCI-779 with standard chemotherapy on tumor cell growth in vitro and in vivo | 評価資料 |
| 4.2.2 薬物動態試験 | | | |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-1 | CCI-779: An LC/MS/MS Method for the Quantitation of CCI-779 in Rat Whole Blood (Protocol 97711) | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-2 | CCI-779: An LC/MS/MS Method for the Quantitation of CCI-779 in Rat Plasma (Protocol 97869) GTR-34589 | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-3 | CCI-779/WAY-130779: An LC/MS/MS Method for the Quantitation of CCI-779 in Monkey Whole Blood (Protocol 97717) | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-4 | CCI-779: An LC/MS/MS Method for the Quantitation of CCI-779 in Monkey Plasma (Protocol 97870) GTR-34898 | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-5 | Validation Report: The Quantitation of CCI-779 in Rat Whole Blood Between 0.500 to 100 ng/mL | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-6 | CCI-779: An LC/MS/MS Method for the Quantitation of CCI-779 in Monkey Whole Blood (Range 0.25 To 100 ng/mL) (Protocol 97907) GTR-34999 | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-7 | Validation Report: The Quantitation of CCI-779 in Monkey Whole Blood Between 0.250 to 100 ng/mL | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-8 | CCI-779 and Sirolimus: An LC/MS/MS Method for the Quantification of CCI-779 and Sirolimus in Mouse Whole Blood Using the PE SCIEX API 3000 (Protocol Numbers: 01_0019 and 01_0462) | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-9 | CCI-779 and Rapamune: An LC/MS/MS Method for the Quantification of CCI-779 and Sirolimus in Rat Whole Blood Using the PE Sciex API 3000 (Protocol 00_0118) | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-10 | CCI-779 and Sirolimus: An LC/MS/MS Method for the Quantification of CCI-779 and Sirolimus in Rabbit Whole Blood using the PE SCIEX API 3000 (Protocol Numbers: 02_0215 and 02_0216) | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-11 | CCI-779 and Rapamune: An LC/MS/MS Method for the Quantification of CCI-779 and Sirolimus in Monkey Whole Blood Using the PE SCIEX API 3000 (Protocol 00_0013) | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-12 | Temsirolimus and Rapamune: Cross-Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of CCI-779 and Sirolimus in Rat Whole Blood (Protocol 06-0271) | 参考資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------|------------|---|-------------|
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-13 | CCI-779 (WAY-130779): In Vitro Stability in Whole Blood and Plasma of Mouse, Rat, Cynomolgus Monkey and Man | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-14 | Long-Term Stability of CCI-779 and its metabolite Sirolimus in Rat Whole Blood | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-15 | CCI-779 and Sirolimus: Long-Term Stability of CCI-779 and Sirolimus in Rabbit Whole Blood (Protocol 02_0216) and Solution Stability (Protocol 02_0003) | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-16 | CCI-779 and Sirolimus: Long-Term Stability of CCI-779 and Sirolimus in Monkey Whole Blood (Protocol 00_0013 and 00_0089) | 参考資料 |
| 4.2.2.1 | 4.2.2.1-17 | Rapamune: An LC/MS/MS Method for the Quantitation of Rapamune in Rat Whole Blood [Range 0.5 to 100 ng/mL] (Protocol 96991) | 参考資料 |
| 4.2.2.2 吸収 | | | |
| 4.2.2.2 | 4.2.2.2-1 | CCI 779 (WAY-130779): Pharmacokinetics in nu/nu female mice after a single intravenous dose (1 and 20 mg/kg). | 評価資料 |
| 4.2.2.2 | 4.2.2.2-2 | CCI 779: Single oral (gavage) dose pharmacokinetic study in male and female DBA/1J mice (Protocols 01_0267 and 01_0321). | 評価資料 |
| 4.2.2.2 | 4.2.2.2-3 | CCI 779: Pharmacokinetics of radioactivity following a single oral dose of 14C-WAY-130779 in rats (Protocol 96438). | 評価資料 |
| 4.2.2.2 | 4.2.2.2-4 | CCI 779: Bioavailability of CCI 779 in cynomolgus monkeys: Evaluation of two intravenous formulations (Protocol 946008): CCI 779 and sirolimus bioanalytical and pharmacokinetic data. | 評価資料 |
| 4.2.2.2 | 4.2.2.2-5 | CCI 779: Pharmacokinetics and excretion of total radioactivity following a single intragastric (7.5 mg/kg) dose of 14C-WAY-130779 in male cynomolgus monkeys. | 評価資料 |
| 4.2.2.3 分布 | | | |
| 4.2.2.3 | 4.2.2.3-1 | CCI 779: Tissue Distribution of [14C]-CCI 779-derived radioactivity following a single 2.5 mg/kg intravenous dose of [14C]-CCI 779 in male Sprague-Dawley and Long-Evans rats (Protocol 96631). | 評価資料 |
| 4.2.2.3 | 4.2.2.3-2 | CCI 779: Tissue Distribution of [14C]-CCI 779-derived radioactivity following a single 7.5 mg/kg intragastric dose of WAY-130779 in male Sprague-Dawley and Long-Evans rats (Protocol 96630). | 評価資料 |
| 4.2.2.3 | 4.2.2.3-3 | Temsirolimus: In vitro protein binding of [14C]temsirolimus by erythrocyte partitioning (Protocol 05_3240) | 評価資料 |
| 4.2.2.3 | 4.2.2.3-4 | CCI 779: Blood to plasma distribution and redistribution in mice, rats, cynomolgus monkeys and humans (Protocol 97969). | 評価資料 |
| 4.2.2.3 | 4.2.2.3-5 | Temsirolimus: Placental transfer of [14C]temsirolimus-derived radioactivity following a single oral (1.5 mg/kg) administration of [14C]temsirolimus to gravid rats (Protocol 05_1664). | 評価資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------|------------|---|-------------|
| 4.2.2.3 | 4.2.2.3-6 | Temsirolimus: Transport and inhibition of P-glycoprotein activity in modified Caco-2 cell monolayers (Protocol 02_0636). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 代謝 | | | |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-1 | CCI 779 (WAY-130779): Biotransformation in male rats after a single intravenous dose of the 14C-radiolabeled drug (2.5 mg/kg). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-2 | CCI 779 (WAY-130779): Biotransformation in rats after a single intragastric dose of the 14C-radiolabeled drug (7.5 mg/kg). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-3 | CCI 779 (WAY-130779): Biliary excretion and metabolite profiling of [14C]WAY-130779 in male bile duct cannulated Sprague Dawley rats following a single intravenous (2.5 mg/kg) or oral (7.5 mg/kg) administration (Protocol 00_0082). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-4 | CCI 779 (WAY-130779): Biotransformation in cynomolgus monkeys after a single intravenous dose of the 14C-radiolabeled drug (2.5 mg/kg). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-5 | CCI 779 (WAY-130779): Biotransformation in cynomolgus monkeys after a single oral dose of the 14C-radiolabeled drug (7.5 mg/kg). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-6 | CCI 779 (WAY-130779): Metabolite profiles in human blood samples collected from a phase I study of weekly intravenous administration of CCI 779 in patients with advanced solid tumors (Protocol 3066K1-101-EU). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-7 | and fecal samples from clinical protocol 3066K1-133-US: An open-label, single-dose, nonrandomized study of the mass balance and metabolic disposition of orally and intravenously administered [14C]-labeled temsirolimus (CCI-779) in the healthy male subjects. | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-8 | CCI 779 (WAY-130779): In vitro metabolism in liver microsomes of male CD-1 mice (Protocol 04_0003). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-9 | CCI 779 (WAY-130779): Biotransformation in rat and human liver microsomes, and preliminary characterization of cytochrome P450 isozyme(s) involved in its metabolism. | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-10 | CCI 779 (WAY-130779): Identification of cytochrome P450 enzymes involved in its metabolism in human liver microsomes using chemical inhibitors (Protocol 99704). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-11 | CCI 779 (WAY-130779): Effects on drug metabolizing enzymes in rat livers from the 28-day oral toxicity study (Protocols 01_0473 and 99193). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-12 | Temsirolimus: Evaluating the potential for induction of CYP3A4 by temsirolimus using the CYP3A4 reporter gene assay (Protocol 05_1303). | 評価資料 |
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-13 | CCI 779: The preliminary evaluation as an inhibitor of human P450 enzymes. Study conducted by XenoTech L.L.C., Kansas City, KS. | 評価資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------------|------------|---|-------------|
| 4.2.2.4 | 4.2.2.4-14 | CCI 779 (WAY-130779): Evaluation as an inhibitor of cytochrome P450 enzymes CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8 and CYP2C9 in human liver microsomes (Protocol 98901). | 評価資料 |
| 4.2.2.5 排泄 | | | |
| 4.2.2.5 | 4.2.2.5-1 | CCI 779: Single intravenous dose mass balance study of 14C-CCI 779 in male Sprague-Dawley rats. | 評価資料 |
| 4.2.2.5 | 4.2.2.5-2 | CCI 779: Single 14C oral dose (1.5 mg/kg) mass balance study in male rats. | 評価資料 |
| 4.2.2.5 | 4.2.2.5-3 | CCI 779: Single 14C intravenous dose (2.5 mg/kg) mass balance study in male monkeys. | 評価資料 |
| 4.2.2.5 | 4.2.2.5-4 | CCI 779: Pharmacokinetics and excretion of total radioactivity following a single intragastric (7.5 mg/kg) dose of 14C-WAY-130779 in male cynomolgus monkeys. (4.2.2.2-5 に添付) | 評価資料 |
| 4.2.2.5 | 4.2.2.5-5 | Temsirolimus: Mass balance of orally (100 mCi) and intravenously (50 mCi) administered [14C]-CCI-779 in healthy male subjects (Protocol 3066K1-133-US). | 評価資料 |
| 4.2.2.6 | 4.2.2.6-1 | CCI 779 (WAY-130779): Metabolic interactions with taxol and doxorubicin, and inhibition of cytochrome P450 CYP3A4/5 catalytic activity in human liver microsomes. | 評価資料 |
| 4.2.2.6 | 4.2.2.6-2 | Temsirolimus (CCI-779): Evaluation of potential drug interaction with letrozole using human liver microsomes (Protocol 03_1747). | 評価資料 |
| 4.2.3 毒性試験 | | | |
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | |
| 4.2.3.1 | 4.2.3.1-1 | CCI-779: Acute Intravenous Toxicity Study in Mice | 評価資料 |
| 4.2.3.1 | 4.2.3.1-2 | CCI-779: Acute Oral Toxicity Study in Mice | 評価資料 |
| 4.2.3.1 | 4.2.3.1-3 | CCI-779: Acute Intravenous Toxicity Study in Rats | 評価資料 |
| 4.2.3.1 | 4.2.3.1-4 | CCI-779: Acute Intravenous Toxicity Study in Rats (Addendum I) | 評価資料 |
| 4.2.3.1 | 4.2.3.1-5 | CCI-779: Acute Oral Toxicity Study in Rats | 評価資料 |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-1 | CCI-779: Multiple (14 Days) Dose Oral (Gavage) Ranging Study in Mice (Protocol 01_0278) | 参考資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-2 | CCI-779: Multiple (14 Days) Dose Oral (Gavage) Toxicokinetic Study in Mice (Protocol 01_0280): Bioanalytical and Pharmacokinetic Report | 参考資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-3 | CCI-779: Thirteen Week Oral (Gavage) Range Finding Study in Mice (Protocol 03_1814) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-4 | WAY-130779: A Five-Day Intravenous Pilot Toxicology Study in Rats | 参考資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-5 | CCI-779: Fourteen-Day Intravenous Dose-Ranging Study in Rats | 参考資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|---------|------------|---|-------------|
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-6 | CCI-779: Four Cycle Intravenous Toxicity Study in Rats | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-7 | CCI-779: Four Cycle Intravenous Toxicity Study in Rats - CCI-779 Rat Whole Blood Results (Protocol 96164) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-8 | CCI-779: Four Cycle Intravenous Toxicity Study in Rats: CCI-779 Rat Plasma Results (Protocol 96164) GTR-34605 | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-9 | CCI-779: 26-Week (One Dose per Week) Intravenous Toxicity Study in Rats with a 13-Week Recovery (Protocol 99002) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-10 | CCI-779: 26-Week (One Dose per Week) Intravenous Toxicity Study in Rats with a 13-Week Recovery (Protocol 99002): Bioanalytical and Pharmacokinetic Report | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-11 | WAY-129327 and WAY-130779: Ten Day Oral (Gavage) Pilot Toxicology Study in Rats (95094) | 参考資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-12 | CCI-779: Four Cycle Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-13 | CCI-779: Four Cycle Oral (Gavage) Toxicology Study in Rats (Protocol 98046): Pharmacokinetic Results | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-14 | Determination of CCI-779 in Rat Whole Blood Samples from Protocol 98046 Entitled: CCI-779: Four Cycle Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-15 | CCI-779: 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-16 | CCI-779: Twenty-Eight Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats: Bioanalytical and Pharmacokinetic Results (Protocol 99193) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-17 | CCI-779: 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 13-Week Recovery Period (Protocol 01_0270) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-18 | CCI-779: 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 13-Week Recovery Period (Protocol 01-0270): Biotanalytical and Pharmacokinetic Report | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-19 | CCI-779: 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats (Wyeth Research Study No. 01_0403) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-20 | CCI-779: Fourteen-Day Intravenous Dose-Ranging Study in Monkeys | 参考資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-21 | CCI-779: Four Cycle Intravenous Toxicity Study in Monkeys | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-22 | CCI-779: Four Cycle Intravenous Toxicity Study in Monkeys -CCI-779 Monkey Whole Blood Results (Protocol 96163) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-23 | CCI-779: Four Cycle Intravenous Toxicity Study in Monkeys:CCI-779 Monkey Plasma Results (Protocol 96163) GTR-34951 | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-24 | CCI-779: 39-Week (One Dose per Week) Intravenous Toxicity Study in Monkeys with a 13-Week Recovery (Protocol 99001) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-25 | CCI-779: 39-Week (One Dose per Week) Intravenous Toxicity Study in Monkeys with a 13-Week Recovery (Protocol 99001): Bioanalytical and Pharmacokinetic Report | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-26 | CCI-779: Four Cycle Oral (Gavage) Toxicity Study in Monkeys | 評価資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|--|-------------|---|-------------|
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-27 | CCI-779: Four Cycle Oral (Gavage) Toxicology Study in Monkeys (Protocol 98045) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-28 | Determination of CCI-779 in Monkey Whole Blood Samples from Protocol 98045 Entitled "CCI-779: Four Cycle Oral (Gavage) Toxicity Study in Monkeys" | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-29 | CCI-779: 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-30 | CCI-779: Twenty-Eight Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys: Bioanalytical and Pharmacokinetic Results (Protocol 99194) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-31 | CCI-779: 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery Period (Protocol 01_0271) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-32 | CCI-779: 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys With a 13-Week Recovery Period (Protocol 01_0271): Bioanalytical and Pharmacokinetic Report | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-33 | CCI-779: 39-Week Oral Gavage Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys (Wyeth Research Study No. 01_0404) | 評価資料 |
| 4.2.3.2 | 4.2.3.2-34 | CCI-779: 39-Week Oral Gavage Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys (Protocol 01_0404): Bioanalytical and Pharmacokinetic Report | 評価資料 |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | |
| 4.2.3.3.1 In Vitro 試験 | | | |
| 4.2.3.3.1 | 4.2.3.3.1-1 | Mutagenicity Assay with WAY-130779-4 in the Salmonella/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Screening Assay (Ames Test) | 参考資料 |
| 4.2.3.3.1 | 4.2.3.3.1-2 | Mutagenicity Test with CCI-779 in the Salmonella Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay With a Confirmatory Assay | 評価資料 |
| 4.2.3.3.1 | 4.2.3.3.1-3 | Mutagenicity Test on CCI-779 in the L5178T TK +/- Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay | 評価資料 |
| 4.2.3.3.1 | 4.2.3.3.1-4 | Mutagenicity Test on CCI-779 Measuring Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells with a Confirmatory Assay with Multiple Harvests | 評価資料 |
| 4.2.3.3.2 In Vivo 試験 | | | |
| 4.2.3.3.2 | 4.2.3.3.2-1 | Mutagenicity Test on CCI-779 in the In Vivo Mouse Micronucleus Assay | 評価資料 |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | |
| 4.2.3.5.1 | 4.2.3.5.1-1 | CCI-779: Oral Gavage Fertility Dose Ranging Study in Male Rats | 参考資料 |
| 4.2.3.5.1 | 4.2.3.5.1-2 | CCI-779: Oral Gavage Fertility Dose Ranging Study in Female Rats (Protocol 01_0148) | 参考資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------------------|-------------|---|-------------|
| 4.2.3.5.1 | 4.2.3.5.1-3 | CCI-779: Oral (Gavage) Fertility Study in Male Rats (Protocol 02_0083) | 評価資料 |
| 4.2.3.5.1 | 4.2.3.5.1-4 | CCI-779: Oral (Gavage) Fertility Study in Female Rats (Protocol 02_0082) | 評価資料 |
| 4.2.3.5.2 | 4.2.3.5.2-1 | CCI-779: Intravenous Developmental Toxicity Dose Ranging Study in Rats (Protocol 99169) | 参考資料 |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 | | | |
| 4.2.3.5.2 | 4.2.3.5.2-2 | CCI-779: Intravenous Developmental Toxicity Dose Ranging Study in Rats: Bioanalytical and Pharmacokinetic Results (Protocol 99169) | 参考資料 |
| 4.2.3.5.2 | 4.2.3.5.2-3 | CCI-779: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Dose Ranging Study in Mated Female Rats | 参考資料 |
| 4.2.3.5.2 | 4.2.3.5.2-4 | CCI-779: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in Mated Female Rats (Protocol 01_0401) | 評価資料 |
| 4.2.3.5.2 | 4.2.3.5.2-5 | CCI-779: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study In Mated Female Rats (Protocol 01_0401): Bioanalytical and Pharmacokinetic Report | 評価資料 |
| 4.2.3.5.2 | 4.2.3.5.2-6 | CCI-779: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Dose Ranging Study in Mated Female Rabbits | 参考資料 |
| 4.2.3.5.2 | 4.2.3.5.2-7 | CCI-779: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in Mated Female Rabbits (Protocol 01_0402) | 評価資料 |
| 4.2.3.5.2 | 4.2.3.5.2-8 | CCI-779: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in Mated Female Rabbits (Protocol 01_0402): Biolanalytical and Pharmacokinetic Report | 評価資料 |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | | | |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 | | | |
| 4.2.3.7.6 | 4.2.3.7.6-1 | CCI-779: Fourteen Day Intravenous Impurity Qualification Study in Rats (Protocol 98014) | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6 | 4.2.3.7.6-2 | CCI-779: Bacterial Reverse Mutation Test with Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6 | 4.2.3.7.6-3 | CCI-779: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6 | 4.2.3.7.6-4 | CCI-779: Fourteen Day Intravenous Impurity Qualification Study in Rats (Protocol 02_0292) | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6 | 4.2.3.7.6-5 | CCI-779: Bacterial Reverse Mutation Test with Salmonella typhimurium and Escherichia Coli (Protocol 02_0697) | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6 | 4.2.3.7.6-6 | CCI-779: In Vitro Chromosomal Aberration Study with Human Lymphocytes for Qualification of Intravenous Impurities (Protocol 02_0698) | 評価資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|-----------|-------------|--|-------------|
| 4.2.3.7.6 | 4.2.3.7.6-7 | CCI-779: Twenty-Eight Day Oral (Gavage) Reformulated Impurity Qualification (類縁物質 D*) Study in Rats (Protocol 02_1039) | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6 | 4.2.3.7.6-8 | CCI-779: Bacterial Reserve Mutation Reformulated Impurity Qualification (類縁物質 D*) Study in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli (Protocol03_1436) | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6 | 4.2.3.7.6-9 | CCI-779: In Vitro Chromosome Aberration Reformulated Impurity Qualification Study in Human Peripheral Blood Lymphocytes (Protocol 03_1437) | 評価資料 |

4.3 参考文献

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 |
|--------|--------|---|
| 4.3 | 4.3-1 | Fidler IJ. The regulation of neoplastic angiogenesis. J Nat Cancer Inst Monogr. 2001;10:4. |
| 4.3 | 4.3-2 | Lu Y, Lin YZ, LaPushin R, et al. The PTEN/MMAC1/TEP tumor suppressor gene decreases cell growth and induces apoptosis and anoikis in breast cancer cells. Oncogene. Nov 25 1999;18(50):7034-7045. |
| 4.3 | 4.3-3 | Yu K, Toral-Barza L, Discafani C, et al. mTOR, a novel target in breast cancer; the effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast ca; Endocr Relat Cancer Sep 2001; 8(3); 249-258 |
| 4.3 | 4.3-4 | Sehgal SN, Molnar-Kimber K, Ocain TD, et al. Rapamycin: a novel immunosuppressive macrolide. Med Res Rev. Jan 1994;14(1):1-22. |
| 4.3 | 4.3-5 | Huang S, Houghton PJ. Inhibitors of mammalian target of rapamycin as novel antitumor agents: from bench to clinic. Curr Opin Investig Drugs. Feb 2002;3(2):295-304. |
| 4.3 | 4.3-6 | Sabatini DM, Erdjument-Bromage H, Lui M, et al. RAFT1: a mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs. Cell. Jul 15 1994;78(1):35-43. |
| 4.3 | 4.3-7 | Brown EJ, Albers MW, Shin TB, et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. Nature. Jun 30 1994;369(6483):756-758. |
| 4.3 | 4.3-8 | Elit L. CCI-779 Wyeth. Curr Opin Investig Drugs. Aug 2002;3(8):1249-1253. |
| 4.3 | 4.3-9 | Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. Clin Exp Dermatol. Oct 2002;27(7):555-561. |
| 4.3 | 4.3-10 | Sherr CJ. The principles of tumor suppression. Cell. Jan 23 2004;116: 235 |
| 4.3 | 4.3-11 | Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, et al. Role of molecular markers in the diagnosis and therapy of renal cell carcinoma. Urology Nov 2005; 66(5 suppl): 1-9 |
| 4.3 | 4.3-12 | Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway Proc Natl Acad Sci USA Apr 13 1999; 96(8) 4240-4245 |
| 4.3 | 4.3-13 | Schutte M, Hruban RH, Geradts J, et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. Cancer Res Aug 1 1997; 57(15); 3126-3130 |

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 |
|--------|--------|---|
| 4.3 | 4.3-14 | Podsypanina K., Lee RT, Politis C, et al. An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in Pten +/- mice. Proc Natl Acad Sci USA Aug 28 2001; 98(18): 10320-10325 |
| 4.3 | 4.3-15 | Neshat MS., Mellinshoff IK, Tran C, et al. Enhanced sensitivity of PTEN deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR. Proc Natl Acad Sci USA Aug 28 2001; 98(18) 10314-10319 |
| 4.3 | 4.3-16 | Kondo K, Yao M, Yoshida M, et al. Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: relationship to clinicopathological parameters. Genes Chromosomes Cancer. May 2002; 34(1): 58-68 |
| 4.3 | 4.3-17 | Abraham RT mTOR as a positive regulator of tumor cell responses to hypoxia. Curr Top Microbiol 2004; 279: 299-319 |
| 4.3 | 4.3-18 | Satoh T, Hosokawa M, The mammalian carboxylesterases: From molecules to functions. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1998;38:257-288. |
| 4.3 | 4.3-19 | Vincent SH, Karanam BV. The distribution of FK-506 in human, baboon, rhesus monkey and rat blood is related to the presence and amount of FKBP-12 in erythrocytes. ISSX Proceedings, 7th North American ISSX Meeting, San Diego, CA, 1996;10:312. |
| 4.3 | 4.3-20 | Novotna M, Libra A, Kopecky M, et al. P-glycoprotein expression and distribution in the rat placenta during pregnancy. Reproductive Toxicology. 2004;18:785-792. |
| 4.3 | 4.3-21 | Young AM, Allen CE, Audus KL. Efflux transporters of the human placenta. Advanced Drug Delivery Reviews. 2003;55:125-132. |
| 4.3 | 4.3-22 | Unadkat JD, Dahlin A, Vijay S. Placental Drug Transporters. Current Drug Metabolism. 2004;5:125-131. |
| 4.3 | 4.3-23 | Maunsbach AB, Madden SC, Latta H. Light and electron microscopic changes in proximal tubules of rats after administration of glucose, mannitol, sucrose, or dextran. Lab Invest 1962;421-432. |
| 4.3 | 4.3-24 | Greaves P, Faccini JM. Cardiovascular System. Rat histopathology: A glossary for use in toxicity and carcinogenicity studies. New York, NY: Elsevier; 1992:91-104. |
| 4.3 | 4.3-25 | Lullman H, Lullman-Rauch R, Wasserman O. Drug-induced phospholipidosis. Critical Reviews in Toxicology. 1975:185-189. |
| 4.3 | 4.3-26 | Resor MJ, Walker ER. Recovery from chlorphentermine-induced phospholipidosis in rat alveolar macrophages: Morphological feature. Exp Mol Path. 1981;35:370-379. |
| 4.3 | 4.3-27 | McCloud CM, Beard TL, Kacew S, Reasor MJ. In vivo and in vitro reversibility of chlorphentermine-induced phospholipidosis in rat alveolar macrophages. Exp Mol Path. 1995;62:12-21. |

第5部 臨床試験報告書

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|--------|-----|----|-------------|
|--------|-----|----|-------------|

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| | | | |
|---------|------------|--|------|
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-1 | Validation of LC/MS/MS Method for Analysis of Rapamycin in Human Whole Blood | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-2 | Validation Report: The Quantitation of CCI-779 in Human Whole Blood between 0.250 and 100 ng/mL | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-3 | Determination of CCI-779 in Human Whole Blood Samples from Protocol 2066K1-100-US Entitled: "A Phase I Study of the Safety Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous CCI-779 Given Once Daily for 5 days Every 2 Weeks to Patients with Advanced Solid Tumors" | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-4 | Validation Report: The Quantitation of CCI-779 in Human Plasma Between 0.250 and 100 ng/mL | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-5 | Determination of CCI-779 in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-101-EU Entitled: "A Phase I Study of the Safety / Tolerability and Pharmacokinetics of Weekly Intravenous Administration of CCI-779 in Patients with Advanced Solid Tumors" | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-6 | Determination of CCI-779 in Human Plasma Samples from Protocol 3066K1-101-EU Entitled: "A Phase I Study of Safety / Tolerability and Pharmacokinetics of Weekly Intravenous Administration of CCI-779 in Patients with Advanced Solid Tumors" | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-7 | Determination of CCI-779 in Human Plasma Samples from Protocol 3066K1-100-US Entitled: "A Phase I Study of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous CCI-779 Given Once Daily for 5 days Every 2 Weeks to Patients with Advanced Solid Tumors" | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-8 | Validation Report: The Quantitation of 5-Fluorouracil in Human Plasma Between 1.00 and 500 ng/mL. | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-9 | Determination of Sirolimus in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-101-EU Entitled: "A Phase I Study of Safety / Tolerability and Pharmacokinetics of Weekly Intravenous Administration of CCI-779 in Patients with Advanced Solid Tumors" | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-10 | Determination of Sirolimus in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-100-US Entitled: "A Phase I Study of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous CCI-779 Given Once Daily for 5 days Every 2 Weeks to Patients with Advanced Solid Tumors" | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-11 | Determination of CCI-779 in Human Whole Blood from Protocol 3066K1-103-EU Entitled: "A Phase I Study of Escalating Doses of CCI-779 in Combination with 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients with Advanced Solid Tumors" (PROTOCOL 3066-103-EU) | 参考資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|---------|------------|---|-------------|
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-12 | Determination of Rapamycin in Human Whole Blood from Protocol 3066K1-103-EU Entitled: "A Phase I Study of Escalating Doses of CCI-779 in Combination with 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients with Advanced Solid Tuomors" (PROTOCOL 3066-103-EU) | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-13 | 5-Fluorouracil: A Phase I Study of Escalating Doses of CCI-779 in Combination with 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients with Advanced Solid Tuomors (PROTOCOL 3066-103-EU) | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-14 | CCI-779, Rapamycin: Low Range Quantitation of CCI-779 and Rapamycin in Human Whole Blood (0.250 to 25.0ng/mL) | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-15 | CCI-779, Rapamycin: High Range Quantitation of CCI-779 (2.50 to 2500 ng/mL)and Rapamycin (2.50 to 2500 ng/mL)in Human Whole Blood | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-16 | Determination of CCI-779 and Rapamycin in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-200-US Entitled: "A Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Intravenous CCI-779 Administered Weekly to Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma" | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-17 | CCI-779: Determination of CCI-779 in Human Plasma Samples from Protocol 3066K1-200-US Entitled: "A Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Intravenous CCI-779 Administered Weekly to Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma" | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-18 | CCI-779 and Rapamycin: Validation Report: Cross Validation of Two-Analyte Methods to Single-Analyte Methods for CCI-779 and Rapamycin in Human Whole Blood | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-19 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779 / Rapamycin in Human Plasma Samples from Protocol 3066K1-203-US Entitled: "Randomized, 2-Dose level, Open-label, Phase 2 Study of Intravenous CCI-779 Administered Once Weekly to Patients with Locally Advanced or Metastatic Brest Cancer" (Protocol 3066K1-203-US) | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-20 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779 / Rapamycin in Human Plasma Samples from Protocol 3066K1-203-US Entitled: "Randomized, 2-Dose level, Open-label, Phase 2 Study of Intravenous CCI-779 Administered Once Weekly to Patients with Locally Advanced | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-21 | CCI-779 (WAY-130779): Validation of an LC/MS/MS Assay for Quantitation of CCI-779 / Sirolimus in Human Plasma from 0.250 to 250 ng/mL (Protocol 02_0155) | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-22 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-124-US Entitled: "A Phase I Study of the Safety, Tolerability,and Anti-Tumor Activity of Escalating Doses of Intravenous CCI-779 Given in Combination with Interferon-Alpha to Patients with Advanced Renal Cancer" [Protocol 3066K1-124-US] | 参考資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|---------|------------|--|-------------|
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-23 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of Interferon-Alpha 2b in Human Serum Samples from Protocol 3066K1-124-US Entitled: "A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Escalation Doses of Intravenous CCI-779 Given in Combination with Interferon-Alpha to Patients with Advanced Renal Cancer" [Protocol 3066K1-124-US] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-24 | Validation of an ELISA for Interferon Alpha/2b in Human Serum [PROTOCOL 02_0336] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-25 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779 and Rapamycin in Human Blood Samples from Protocol 3066K1-131-JA Entitled: "A Phase I Study of the Safety / Tolerability and Pharmacokinetics of Weekly Intravenous Administration of CCI-779 in Patients with Advanced Solid Tumors" [Protocol 3066K1-131-JA] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-26 | Quantitation of Desipramine and Total 2-Hydroxydesipramine in Human Urine via HPLC with MS/MS Detection | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-27 | Bioanalytical Method for the LS/MS/MS Analysis of Desipramine and 2-Hydroxydesipramine in Sodium Heparin Human Plasma [Protocol 03_1225] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-28 | Validation of an ELISA Method for the Quantitative Determination of Recombinant Interferon Alpha/2a in Human Serum [PROTOCOL 03_1326] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-29 | CCI-779 (WAY-130779): Long Term Stability of CCI-779 and Rapamycin in Human Plasma [Protocol 04_0872] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-30 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Plasma Samples from Protocol 3066K1-145-US Entitled: "An Open-Label, Nonrandomized, Ascending Single-Dose PK/PD Study of mTOR Inhibition after a 30-Minute Intravenous Infusion of Temsirolimus (CCI-779) in Healthy Subjects" [Protocol 3066K1-145-US] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-31 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-145-US Entitled: "An Open-Label, Nonrandomized, Ascending Single-Dose PK/PD Study of mTOR Inhibition after a 30-Minute Intravenous Infusion of Temsirolimus (CCI-779) in Healthy Subjects" [Protocol 3066K1-145-US] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-32 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of Interferon Alpha 2a in Human Serum Samples from Protocol 3066K1-124-US Entitled: "A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Anti-tumor Activity of Escalation Doses of Intravenous CCI-779 Given in Combination with Interferon Alpha to Patients with Advanced Renal Cancer" [Protocol 3066K1-124-US] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-33 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-149-US | 参考資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|---------|------------|---|-------------|
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-34 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of Desipramine and 2-Hydroxy-Desipramine in Human Plasma Samples from Protocol 3066K1-149-US | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-35 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of Desipramine and 2-Hydroxy-Desipramine in Human Urine Samples from Protocol 3066K1-149-US | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-36 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-148-US Entitled: "An Open-Label, Nonrandomized, 2-Period, Sequential, Drug Interaction Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction Between Multiple Doses of Ketoconazole and a Single Dose of Temsirolimus Administered Intravenously as a 30-Minute Infusion to Healthy Subjects" [Protocol 3066K1-148-US] | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-37 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-133-US | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-38 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Plasma Samples from Protocol 3066K1-133-US | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-39 | CCI-779 (WAY-130779): Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-151-US | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-40 | CCI-779: Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Whole Blood Samples (Protocol 3066K1-152-US) | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-41 | CCI-779: Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Whole Blood Samples from Protocol 3066K1-155-US | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-42 | CCI-779: Determination of Moxifloxacin in Human Plasma Samples from Protocol 3066K1-155-US | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-43 | Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (Protocol 06_3228) | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-44 | Validation Report: Validation of an LC/MS/MS Assay for the Quantitation of CCI-779/Sirolimus in Human Whole Blood Between 2.50 and 2500 ng/mL for CCI-779 and Between 2.50 and 250ng/mL for Sirolimus (Protocol 07_2696) | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-45 | Temsirolimus: Determination of CCI-779/Rapamycin in Human Whole Blood Samples (Protocol 3066K1-2217-AP) | 参考資料 |
| 5.3.1.4 | 5.3.1.4-46 | Temsirolimus: Determination of Temsirolims/Sirolimus in Human Whole Blood Samples (Protocol 3066K1-2217-AP) | 参考資料 |

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

| | | | |
|---------|-----------|---|------|
| 5.3.3.1 | 5.3.3.1-1 | Final Report: An Open-label, Single-Dose, Nonrandomized Study of The Mass Balance and Metabolic Disposition of Orally and Intravenously Administered [¹⁴ C]-Labeled Temsirolimus (CCI-779) in Healthy Male Subjects | 参考資料 |
|---------|-----------|---|------|

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|--|-----------|--|-------------|
| 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書 | | | |
| 5.3.3.3 | 5.3.3.3-1 | Final Report: A Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Temsirolimus (CCI-779) in Patients With Advanced Malignancies and Normal and Impaired Liver Function: An NCI Organ Dysfunction Working Group Study | 参考資料 |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書 | | | |
| 5.3.3.4 | 5.3.3.4-1 | Final Report: An Open-label, Nonrandomized, 2-period, Sequential, Drug Interaction Study To Evaluate The Potential Pharmacokinetic Interaction Between Multiple Doses of Ketoconazole and a Single Dose of Temsirolimus Administrated Intravenously as a 30-Minute Infusion to Healthy Subjects. | 参考資料 |
| 5.3.3.4 | 5.3.3.4-2 | Final Report: An Open-Label, Nonrandomized, 2-Period, Sequential, Drug Interaction Study To Evaluate The Potential Pharmacokinetic Interaction Between Temsirolimus Administrated Intravenously As a 30-Minute Infusion and Desipramine To Healthy Subjects | 参考資料 |
| 5.3.3.4 | 5.3.3.4-3 | Final Report: A Study To Examine The Potential Effect of Rifampin on The Pharmacokinetics of Intravenously and Orally Administered Temsirolimus When Administered Concomitantly To Healthy Subjects. | 参考資料 |
| 5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書 | | | |
| 5.3.3.5 | 5.3.3.5-1 | Final Report: Population Pharmacokinetic Analysis of Intravenous Temsirolimus(CCI-779) For Protocols 3066K1-124-US, 3066K1-145-US, 3066K1-200-US, and 3066K1-203-EU | 参考資料 |
| 5.3.3.5 | 5.3.3.5-2 | Final Report: Pooled Pharmacokinetic Analysis of Intravenous Temsirolimus(CCI-779) For Protocols 3066K1-101-EU Part1, 3066K1-124-US, 3066K1-133-US, 3066K1-145-US, 3066K1-148-US, 3066K1-149-US, 6033K1-151-US, 3066K1-200-US, and 3066K1-203-EU. | 参考資料 |
| 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書 | | | |
| 5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書 | | | |
| 5.3.4.1 | 5.3.4.1-1 | Final Report: An Open-Label, Nonrandomized, Ascending Single-Dose PK/PD Study of mTOR Inhibition After a 30-Minute Intravenous Infusion of Temsirolimus(CCI-779) in Healthy Subjects | 参考資料 |
| 5.3.4.1 | 5.3.4.1-2 | Final Report: A Single-Dose, Single-Blind, Placebo- and Moxifloxacin-Controlled 2-Period, Randomized, Crossover, 3rd Period Sequential Study of The Effects of Temsirolimus on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects | 参考資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------------------------|-----------|---|-------------|
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | |
| 5.3.5.1 | 5.3.5.1-1 | Interim Report: A Phase 3, Three-Arm, Randomized, Open-Label Study of Interferon Alfa Alone, CCI-779 Alone, and The Combination of Interferon Alfa and CCI-779 in First-Line Poor-Prognosis Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma | 評価資料 |
| 5.3.5.1 | 5.3.5.1-2 | Analysis of Retrospective Radiological Review of Chest Computed Tomography Scans From a Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Interferon Alfa Alone, Temsirolimus Alone, and the Combination of Interferon Alfa and Temsirolimus in First-Line Poor-Prognosis Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (Study 3066K1-304-WW) | 参考資料 |
| 5.3.5.1 | 5.3.5.1-3 | Final Report: A Phase 3, Three-Arm, Randomized, Open-Label Study of Interferon Alfa Alone, CCI-779 Alone, and The Combination of Interferon Alfa and CCI-779 in First-Line Poor-Prognosis Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma | 参考資料 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | |
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-1 | Final Report: A Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Intravenous CCI-779(Temsirolimus) Administered Weekly To Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma | 評価資料 |
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-2 | 進行性固形癌患者を対象とした CCI-779 の第 I 相臨床試験 (安全性/忍容性及び薬物動態の検討) | 評価資料 |
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-3 | Gervasoni D, Panconi E, Hennenot V, Boissard R, Barbagli B, A Phase 1 Study of The Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous CCI-779 Given Once Daily For 5 Days Every 2 Weeks To Subjects With Advanced Solid Tumors: Final Report | 参考資料 |
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-4 | A Phase 1 Study of Safety/ Tolerability and Pharmacokinetics of Weekly Intravenous Administration of CCI-779 in Patients With Advanced Solid Tumors: Final Study Report For Part 1 | 評価資料 |
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-5 | A Phase 1 Study of Safety/ Tolerability and Pharmacokinetics of Weekly Intravenous Administration of CCI-779 in Patients With Advanced Solid Tumors: Final Study Report For Part 2 | 評価資料 |
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-6 | A Phase 1 Study of Escalating Doses of CCI-779(Temsirolimus) in Combination With Weekly Gemcitabine in Subjects With Advanced Solid Tumors: Final Report | 参考資料 |
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-7 | Final Report: A Phase 1 Study of Escalating Doses of CCI-779(Temsirolimus) in Combination With 5-Fluoracil and Leucovorin in Patients With Advanced Solid Tumors | 参考資料 |
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-8 | Final Report: A Phase 1 Study of Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Escalating Doses of Intravenous Temsirolimus Given in Combination With Escalating Doses of Interferon-Alpha To Patients With Advanced Renal Cancer | 参考資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|----------------------------|------------|---|-------------|
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-9 | Final Report: A Phase 2, Nonrandomized, Open-Label Study of Temsirolimus (CCI-779) in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma Analysis of Independent Radiological Review of Radiographic Images and Interstitial Lung Disease (ILD) Advisory Board Review From a Phase 2, Nonrandomized, Open-label Study of Temsirolimus (CCI-779) in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (Study 3066K1-2217-AP) | 評価資料 |
| 5.3.5.2 | 5.3.5.2-10 | Final Report: A Phase 1/2 Study of Temsirolimus and Sunitinib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma | 参考資料 |
| 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書 | | | |
| 5.3.5.4 | 5.3.5.4-1 | Final Report: Randomized, 2-Dose-Label, Open-Label, Phase 2 Study of Intravenous Temsirolimus(CCI-779) Administered Once Weekly To Patients With Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer | 参考資料 |
| 5.3.5.4 | 5.3.5.4-2 | Final Report: Randomized, Double-Blend, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Intravenous CCI-779(Temsirolimus) Administered Weekly To Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer | 参考資料 |

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

| 5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表 | | | |
|--|-----------|--|------|
| 5.3.7.1 | 5.3.7.1-1 | 3066K1-304-WW | 参考資料 |
| 5.3.7.1 | 5.3.7.1-2 | 3066K1-200-US | 参考資料 |
| 5.3.7.1 | 5.3.7.1-3 | 3066K1-131-JA | 参考資料 |
| 5.3.7.1 | 5.3.7.1-4 | 3066K1-101-EU Part 1 | 参考資料 |
| 5.3.7.1 | 5.3.7.1-5 | 3066K1-101-EU Part 2 | 参考資料 |
| 5.3.7.1 | 5.3.7.1-6 | 3066K1-2217-AP | 参考資料 |
| 5.3.7.1 | 5.3.7.1-7 | COSTART 用語の日本語対訳表 | 参考資料 |
| 5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 | | | |
| 5.3.7.2 | 5.3.7.2-1 | Listing of Drug Related Adverse Events (304-WW 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.2 | 5.3.7.2-2 | Pre-study Drug Clinical Complaints/ Adverse Events Listing に添付 | 参考資料 |
| 5.3.7.2 | 5.3.7.2-3 | 被験者毎の有害事象一覧表 (関連性否定できない) (131-JA 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.2 | 5.3.7.2-4 | Adverse Events Listing に添付 | 参考資料 |
| 5.3.7.2 | 5.3.7.2-5 | Adverse Events Listing に添付 | 参考資料 |
| 5.3.7.2 | 5.3.7.2-6 | LISTING OF ADVERSE EVENTS (2217-AP 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 | | | |
| 5.3.7.3 | 5.3.7.3-1 | Listing of Drug Serious Adverse Events (304-WW 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.3 | 5.3.7.3-2 | Per-study Drug Clinical Complaints/ Adverse Events Listing に添付 | 参考資料 |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 | 評価/ 参考の別 |
|--|-----------|---|-------------|
| 5.3.7.3 | 5.3.7.3-3 | その他の重篤な有害事象 (131-JA 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.3 | 5.3.7.3-4 | Adverse Events Listing に添付 | 参考資料 |
| 5.3.7.3 | 5.3.7.3-5 | Adverse Events Listing に添付 | 参考資料 |
| 5.3.7.3 | 5.3.7.3-6 | LISTING OF SERIOUS ADVERSE EVENTS(2217-AP 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 | | | |
| 5.3.7.4 | 5.3.7.4-1 | 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 | 参考資料 |
| 5.3.7.4 | 5.3.7.4-2 | Laboratory Data With Toxicity Grade ≥ 1 (200-US 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.4 | 5.3.7.4-3 | 臨床的に重要となる可能性のある臨床検査値異常(131-JA 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.4 | 5.3.7.4-4 | Laboratory Data With Toxicity Grade ≥ 1 (101-EU パート 1) | 参考資料 |
| 5.3.7.4 | 5.3.7.4-5 | Laboratory Data With Toxicity Grade ≥ 1 (101-EU パート 2) | 参考資料 |
| 5.3.7.4 | 5.3.7.4-6 | LISTING OF CLINICAL LABORATORY DATA (2217-AP 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図覧表 | | | |
| 5.3.7.5 | 5.3.7.5-1 | Graph of Laboratory Data By Patient (304-WW 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.5 | 5.3.7.5-2 | Graph of Laboratory Data By Patient (200-US 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.5 | 5.3.7.5-3 | 臨床検査値の推移図 (131-JA 試験) | 参考資料 |
| 5.3.7.5 | 5.3.7.5-4 | Graph of Laboratory Data By Patient (101-EU パート 1) | 参考資料 |
| 5.3.7.5 | 5.3.7.5-5 | Graph of Laboratory Data By Patient (101-EU パート 2) | 参考資料 |
| 5.3.7.5 | 5.3.7.5-6 | PLOT OF LABORATORY DATA BY PATIENT(2217-AP 試験) | 参考資料 |

5.4 参考文献

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 |
|--------|-------|---|
| 5.4 | 5.4-1 | Jemal A, Thomas A, Murray T, et al: Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2002;52:23 47. |
| 5.4 | 5.4-2 | Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. J Urol. 1999;161:381 387. |
| 5.4 | 5.4-3 | Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. N Engl J Med. 1996;335:865 875. |
| 5.4 | 5.4-4 | 厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」 |
| 5.4 | 5.4-5 | 厚生労働省がん研究助成金「地域癌登録の精度向上と活用に関する研究」平成 15 年報告書 |
| 5.4 | 5.4-6 | Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), National Cancer Institute |
| 5.4 | 5.4-7 | Parker AS, et al. : Loss of expression of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein associated with improved survival in patients with early-stage clear cell renal cell carcinoma. Urology 65(6): 1090-5, 2005. |
| 5.4 | 5.4-8 | Yao M, et al.: VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. J Natl Cancer Inst. 94(20): 1569-75, 2002. |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 |
|--------|--------|---|
| 5.4 | 5.4-9 | Linehan WM, Zbar B, Bates SE, et al: Cancer of the kidney and ureter, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles & Practice of Oncology. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams, & Wilkins, 2001, pp 1362-1396. |
| 5.4 | 5.4-10 | Maldazys JD and deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. J Urol. 1986;136:376-379. |
| 5.4 | 5.4-11 | Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. Cancer Res. 1988;48:7310-7313. |
| 5.4 | 5.4-12 | Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol. 1978;120:148-152. |
| 5.4 | 5.4-13 | Couillard DR, deVere White RW. Surgery of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 1993;20:263-275. |
| 5.4 | 5.4-14 | Palmer PA, Vinke J, Philip T, et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. Ann Oncol. 1992;3:475-480. |
| 5.4 | 5.4-15 | Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrera J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17:2530-2540. |
| 5.4 | 5.4-16 | Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 1993;20:303-321. |
| 5.4 | 5.4-17 | Larkin JMG, Kipps ELS, Powell CJ, and Swinton C. Systemic Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. Therapeutic Adv Med Oncol. 2009;1:15-27. |
| 5.4 | 5.4-18 | Umeda T, et al.: Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma. Summary of three collaborative trials. Cancer 58(6): 1231-5, 1986. |
| 5.4 | 5.4-19 | (no author listed): Phase II study of recombinant human interferon gamma (S-6810) on renal cell carcinoma. Summary of two collaborative studies. Recombinant Human Interferon Gamma (S-6810) Research Group on Renal Cell Carcinoma. Cancer 60(5): 929-33, 1987. |
| 5.4 | 5.4-20 | Aso Y, et al.: Alpha interferon therapy for renal cell carcinoma: summary of four collaborative trials. Cancer Research Committee. Prog Clin Biol Res 303: 653-9, 1989. |
| 5.4 | 5.4-21 | Mickisch GH et al.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 358(9286):966-70, 2001. |
| 5.4 | 5.4-22 | Flanigan RC, et al.: The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 19(2): 98-102, 2001. |
| 5.4 | 5.4-23 | Roferon [®] -A Package Leaflet: Information for the User. Welwyn Garden City, United Kingdom: Roche Products Limited; December 19, 2008. http://emc.medicines.org.uk/medicine/4319/PIL/Roferon-A+Pre-filled+Syringe . Accessed October 27, 2009. |
| 5.4 | 5.4-24 | Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Lancet. 1999;353:14-17. |
| 5.4 | 5.4-25 | Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. J Clin Oncol. 1999;17:2859-2867. |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 |
|--------|--------|--|
| 5.4 | 5.4-26 | Hernberg M, Pyrohonene S, Muhonen T. Regimens with or without interferon alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma: an overview of randomized trials. <i>J Immunother.</i> 1999;22:145-154. |
| 5.4 | 5.4-27 | Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. <i>J Clin Oncol.</i> 1995;13:688-696. |
| 5.4 | 5.4-28 | Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Fyfe G. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. <i>Cancer J Sci Am.</i> 1997;(suppl 1):S70-S72. |
| 5.4 | 5.4-29 | Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. <i>Ann Surg.</i> 1998;228:307-319. |
| 5.4 | 5.4-30 | Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2007;356(2):125-134. |
| 5.4 | 5.4-31 | Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2006;24:16-24. |
| 5.4 | 5.4-32 | Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>JAMA.</i> 2006;295:2516-2524. |
| 5.4 | 5.4-33 | Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2007;354(2):115-124. |
| 5.4 | 5.4-34 | Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(22):3584-3590. |
| 5.4 | 5.4-35 | Afinitor® (everolimus) Package Insert. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; March 2009. |
| 5.4 | 5.4-36 | Gibbons, JJ. Effect of WAY-130779 on the growth of human tumor cells in vitro. Wyeth-Ayerst GTR-32380,1998. |
| 5.4 | 5.4-37 | Yu K, Toral-Barza L, Discafani C, et al. mTOR, a novel target in breast cancer: the effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast cancer. <i>Endocr Relat Canc.</i> 2001;8:249-258. |
| 5.4 | 5.4-38 | Neshat MS, Mellinghoff IK, Tran C, et al. Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR. <i>Proc Natl Acad Sci.</i> 2001;98:10314-10319. |
| 5.4 | 5.4-39 | Peralba JM, deGraffenried L, Friedrichs W, et al. Pharmacodynamic evaluation of CCI-779, an inhibitor of mTOR, in cancer patients. <i>Clin Cancer Res.</i> 2003;9:2887-2892. |
| 5.4 | 5.4-40 | WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organization, 1979. |
| 5.4 | 5.4-41 | Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2000;92(3):205-216. |
| 5.4 | 5.4-42 | Egger SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. <i>J Clin Oncol.</i> 2006;24:3101-3106. |

| CTD 番号 | 識別子 | 表題 |
|--------|--------|--|
| 5.4 | 5.4-43 | Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2005;23:832-841. |
| 5.4 | 5.4-44 | Bukowski R. Interferon-alpha therapy for renal cell carcinoma [white paper]. OCC Inc. 19 Dec 2002. |
| 5.4 | 5.4-45 | Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002;20:289-296. |
| 5.4 | 5.4-46 | (社) 日本腎臓学会機能 (GFR) ・尿蛋白測定委員会. 日本腎臓学会機能 (GFR) ・尿蛋白測定委員会報告書. 日腎会誌 2001;43(1):1-19 |
| 5.4 | 5.4-47 | Nexavar [®] (sorafenib) Package Insert. West Haven, CT: Bayer Pharmaceuticals Corporation; August 2006. |
| 5.4 | 5.4-48 | O'Donnell A, Faivre S, Judson I, et al. A phase 1 study of the oral mTOR inhibitor RAD001 as monotherapy to identify the optimal biologically effective dose using toxicity, pharmacokinetic and pharmacodynamic endpoints in patients with solid tumours. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22:abstract 803. |
| 5.4 | 5.4-49 | Taberero J, Rojo F, Burris H, et al. A phase 1 study with tumor molecular pharmacodynamic evaluation of dose and schedule of the oral mTOR-inhibitor Everolimus (RAD001) in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2005;23(suppl):3007. |
| 5.4 | 5.4-50 | Mita M, Rowinsky EK, Goldston ML, et al. Phase 1, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of AP23573, an mTOR inhibitor, administered IV daily x 5 every other week in patients with refractory or advanced malignancies. J Clin Oncol. 2004;22(suppl):3076. |
| 5.4 | 5.4-51 | Desai AA, Janisch L, Berk LR, et al. A phase 1 trial of a novel mTOR inhibitor AP23573 administered weekly in patients with refractory of advanced malignancies: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. J Clin Oncol. 2004;22(suppl):3150. |
| 5.4 | 5.4-52 | Chawla SP, Sankhala KK, Chua V, et al. A phase II study of AP23573 (an mTOR inhibitor) in patients with advanced sarcomas. J Clin Oncol. 2005;23(suppl):9068. |
| 5.4 | 5.4-53 | Feldman E, Giles F, Roboz G, et al. A phase 2 clinical trial of AP23573, an mTOR inhibitor, in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. J Clin Oncol. 2005;23(suppl):6631. |
| 5.4 | 5.4-54 | Rizzieri DA, Feldman E, Moore JO, et al. A phase 2 clinical trial of AP23573, an mTOR inhibitor, in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. Blood. 2005;106:abstract 2980. |

2.0 提出すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.2.P 製剤(添付希釈液)

- 3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)
- 3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション
- 3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性
- 3.2.P.4.6 新規添加剤

3.2.A その他

- 3.2.A.1 製造施設及び設備
- 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3 試験報告書及び関連情報

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
- 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro – In Vivo の関連を検討した試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書