

審査報告書

平成 23 年 11 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アフィニトール錠 5mg
[一 般 名]	エベロリムス
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 12 月 8 日
[剤形・含量]	1 錠中にエベロリムスを 5mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 16 日

I. 品目の概要

[販売名] アフィニトール錠 5mg
[一般名] エベロリムス
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 12 月 8 日
[剤型・含量] 1 錠中にエベロリムスを 5mg 含有する錠剤
[申請時の効能・効果]

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
神経内分泌腫瘍

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部変更)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

エベロリムス（以下、「本薬」）は、マクロライド系免疫抑制剤として開発されたシロリムス誘導体であり、イムノフィリンである FK506 結合タンパク質-12 と複合体を形成する。当該複合体は、セリン/スレオニンキナーゼである哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（以下、「mTOR」）に結合し、細胞増殖シグナルを阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。また、本薬は血管新生を阻害することによっても、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

申請品目は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として平成 22 年 1 月 20 日に承認されている。

なお、本薬を有効成分とする別品目であるサーティカン錠 0.25mg、同 0.5mg 及び同 0.75mg は、「心移植における拒絶反応の抑制」を効能・効果として平成 19 年 1 月に承認されている。

(2) 開発の経緯等

神経内分泌腫瘍に対する臨床開発は、20()年()月から、症候性神経内分泌腫瘍患者を対象にオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤（以下、「オクトレオチド」）併用下で本薬の有効性を検証する海外第Ⅲ相試験（CRAD001C2325試験、以下、「2325試験」）が実施され、また20()年()月から、膵臓原発の神経内分泌腫瘍患者を対象に本薬のプラセボに対する有効性を検証する国際共同第Ⅲ相試験（CRAD001C2324試験、以下、「2324試験」）が、本邦を含む18の国又は地域で実施された。

米国及びEUでは、2324試験、2325試験等の成績に基づき、ともに2010年11月に効能追加に関する一部変更承認申請が行われた。米国では、2011年5月に「AFINITOR[®] is indicated for the treatment of progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin (PNET) in patients with unresectable, locally advanced or metastatic disease. The safety and effectiveness of AFINITOR[®] in the treatment of patients with carcinoid tumors have not been established.」を効能・効果として、

また、EUでは、2011年8月に「Afinitor is indicated for the treatment of unresectable or metastatic, well- or moderately-differentiated neuroendocrine tumours of pancreatic origin in adults with progressive disease.」を効能・効果としてそれぞれ承認されている。

今般、2324試験及び2325試験成績を主な臨床試験成績として、神経内分泌腫瘍に関する効能・効果及び用法・用量を追加する承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

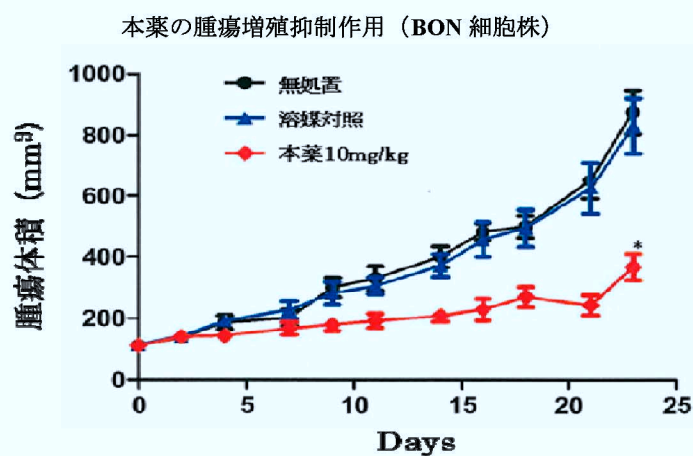
1) *in vitro* (報告書RD-2(50323、RD-2(50406))

ヒト膵臓原発の神経内分泌腫瘍由来BON細胞株及び肺原発の神経内分泌腫瘍由来NCI-H727細胞株に対する本薬 (BON細胞株：0.1~100 nmol/L、NCI-H727細胞株：2.5~8000 nmol/L) の増殖抑制作用が検討された。本薬はBON細胞株に対して濃度依存的な増殖抑制作用を示し、EC₅₀値は1nmol/L以下と算出された。一方、NCI-H727細胞株に対しては検討した濃度範囲では増殖抑制が認められなかった。

2) *in vivo*

①膵臓原発の神経内分泌腫瘍 (報告書RD-2(50442))

BON細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍の平均体積が約120mm³となった日 (Day 1) から、本薬10mg/kgを1日1回5日間経口投与、2日休薬するサイクルでDay24まで投与し、腫瘍体積が算出された。



平均値±標準誤差、試験開始時には n=10 であったが、溶媒対照群の 2 匹及び本薬投与群の 1 匹は、Day 24 までに同一ケージで飼育中のマウスによる攻撃により死亡、本薬投与群の 1 匹は薬剤投与中の傷害により死亡した。*: 溶媒対照群に対して p<0.01 (Dunn の多重比較検定)

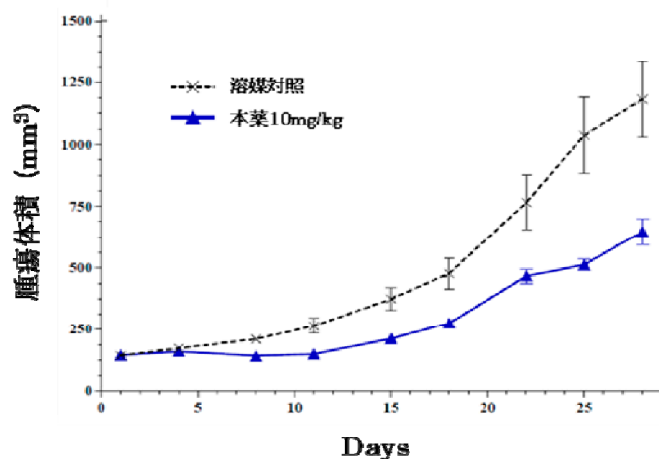
本薬投与群において、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められたことから、申請者は、本薬の膵臓原発の神経内分泌腫瘍に対する有効性が期待される、と説明している。

また、申請者は、神経内分泌腫瘍に対する作用機序について、公表論文 (J Clin Oncol 2010; 28: 245-55) において、BON細胞を本薬 (10nmol/L) で処理することにより、S6K1及び4E-BP1のリン酸化が抑制されること、及びG1期の細胞の割合が増加することが報告されていることを踏まえ、本薬は、mTORを介したシグナル伝達経路を阻害することで、細胞周期をG0/G1期に停止させ、神経内分泌腫瘍の増殖を抑制する、と説明している。

②肺原発の神経内分泌腫瘍（報告書#367）

NCI-H727 細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍の平均体積が約 140mm³となった日（Day 1）から、本薬 10mg/kg を 1 日 1 回 28 日間経口投与し、腫瘍体積が算出された。

本薬の腫瘍増殖抑制作用（NCI-H727 細胞株）



平均値±標準誤差、n=10

また、下式により算出された本薬投与群の T/C は 44%であり、溶媒対照群に比較して本薬投与群で有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.05$ 、Welch の t 検定）。

$$T/C (\%) = \frac{\text{Day1 から Day28 まで本薬投与時の腫瘍体積増加量}}{\text{Day1 から Day28 まで溶媒投与時の腫瘍体積増加量}} \times 100$$

申請者は、NCI-H727 細胞株に対して、本薬が *in vivo* でのみ増殖抑制作用を示したことについて、*in vivo* で認められた増殖抑制作用は本薬の血管新生抑制作用によるものと考えられると説明している。

申請者は、*in vivo* の検討結果から、膵臓原発の神経内分泌腫瘍及び肺原発の神経内分泌腫瘍等の神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性が期待される、と説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、申請効能・効果に設定された神経内分泌腫瘍のうち、本薬の有効性については、膵臓及び肺原発の神経内分泌腫瘍に対してのみ、期待できると考える。

(1) 本薬の神経内分泌腫瘍に対する有効性について

本申請において、申請効能・効果は「神経内分泌腫瘍」と設定されている。神経内分泌腫瘍は、様々な部位に原発する腫瘍の総称であることから、機構は、神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性について、薬理的な観点から説明を求め、申請者は以下のように回答した。

神経内分泌腫瘍の悪性化に寄与する因子は明らかになっていないことから、神経内分泌腫瘍の悪性化の機序と本薬の作用機序の関連から、有効性について考察することは困難である。

しかし、本薬の作用機序は、PI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路の活性化阻害及び腫瘍組織近傍の血管新生の抑制（Clin Cancer Res 2007; 13: 4261-70、Clin Cancer Res 2008; 14: 892-900）

であり、また消化管、膵臓又は肺原発の神経内分泌腫瘍、下垂体腫瘍、甲状腺髄様癌等では、多くの場合、PI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路の活性化 (Endocrine Related Cancer 2011; 18: 181-92、J Clin Oncol 2010; 28: 245-55、Science 2011; 331: 1199-203、Endocrine Related Cancer 2010; 17: 977-87、Endocrine Related Cancer 2005; 12: 423-33、Surgery 2006; 140: 1009-15)、及び血管新生の亢進 (Histopathol 1998; 32: 133-8、Hum pathol 2003; 34: 18-27、Cancer 2007; 109: 1478-86、Br J Cancer 2005; 92: 94-101、J Pathol 2003; 200: 336-47、Endocrine Rev 2003; 24: 600-32) が示唆されていることを踏まえると、神経内分泌腫瘍全般に対して本薬の有効性は期待できると推察する。

機構は、以下のように考える。

申請者が説明しているとおおり、神経内分泌腫瘍の発がん過程、腫瘍細胞の増殖・生存等、腫瘍の悪性化に寄与する重要な因子や細胞内シグナル伝達経路は明らかにされていない。また、神経内分泌腫瘍の増殖等における血管新生の寄与の大きさについても不明である。神経内分泌腫瘍全般に対する本薬の有効性に関する申請者の主張については、当該腫瘍において①PI3K/Akt/mTORシグナルが活性化している、又は②血管新生が亢進しているとする報告に基づく考察に留まっており、根拠の極めて脆弱な推論であると考え。そのため、神経内分泌腫瘍全般に対して、本薬の有効性が期待できるという申請者の説明は受入れられないと考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、神経内分泌腫瘍患者における試験成績が新たに提出された。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (2324 試験<2017年12月～実施中 (データカットオフ: 2018年12月1日)>)

膵臓原発の神経内分泌腫瘍患者410例 (PK解析対象は7例) を対象に、本薬の薬物動態 (以下、「PK」) 等が検討された。本薬10mgが1日1回経口投与され、28日間を1サイクルとして繰り返された。本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。また、サイクル1のDay15及びサイクル2以降のDay1投与前のトラフ濃度 (C_{min} 、平均値±標準偏差) は、各時点で $8.01 \pm 3.51 \sim 17.2 \pm 21.8 \text{ ng/mL}$ の範囲であり、個体間変動 (CV) は39.6～127%であった。

本薬の PK パラメータ (サイクル 2 Day1)

N	t_{max} (h) *1	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC,tau,ss (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
7	1.17	62.4 ± 18.5	9.80 ± 4.95	$554 \pm 311^{*2}$	20.2 ± 7.7
5 ^{*3}	1.17	56.3 ± 11.8	8.80 ± 3.78	430 ± 79	24.0 ± 4.9

平均値±標準偏差、*1: 中央値、*2: N=6、*3: 投与後 24 時間の濃度が異常高値であった 2 例を除外した場合 (高値を示した検体は次回の投与後に採取された可能性がある、と申請者は考察している。)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (2325 試験<2017年12月～実施中 (データカットオフ: 2018年12月1日)>)

症候性神経内分泌腫瘍患者429例 (PK解析対象は9例) を対象に、本薬及びオクトレオチドのPK等が検討された。本薬の用法・用量は2324試験と同一内容で、オクトレオチドの用法・用量は30mgを1日目に筋肉内投与とされ、28日間を1サイクルとして繰り返された。本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、2324試験と同一時点で検討された C_{min} (平均値±標準偏差) は、各時点で $11.2 \pm 4.0 \sim 22.5 \pm 24.8 \text{ ng/mL}$ の範囲であり、個体間変動 (CV) は32.9～130%であった。

オクトレオチド併用下での本薬の PK パラメータ (サイクル 2 Day1)

N	t _{max} (h) *1	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
9	0.50	74.8±33.6	9.47±2.59	578±243*2	19.5±6.8*2

平均値±標準偏差、*1：中央値、*2：N=5

また、本薬と同一時点で検討されたオクトレオチドのC_{min} (幾何平均値) は、単独投与時では3.53ng/mL、本薬併用時では5.19ng/mL、その比 (本薬併用/単独投与) は1.47 [90%信頼区間 (以下、「CI」): 1.32, 1.64] であり、本薬併用によりオクトレオチドのC_{min}は上昇した。

(3) 申請者による考察

1) 疾患及び民族が本薬の PK に及ぼす影響について

本薬 10mg 1 日 1 回投与時の PK パラメータは下表のとおりであり、神経内分泌腫瘍患者と進行性固形癌患者や既承認の腎細胞癌患者とで同様であった。

本薬の PK パラメータ

対象	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
膵臓原発の神経内分泌腫瘍 (2324 試験) *1	5	56.3±11.8	430±79	24.0±4.9
症候性神経内分泌腫瘍 (2325 試験) *1	9	74.8±33.6	578±243*3	19.5±6.8*3
進行性固形癌*1	7	59.7±16.9	560±283	24.5±19.2
転移性腎細胞癌*2	12	76.7±39.3	729±263	15.4±5.3

平均値±標準偏差、*1：サイクル 2 Day1、*2：サイクル 1 Day15、*3：N=5

また、2324試験において、本薬のC_{min}は外国人に比べて日本人でやや高値を示したものの (下表)、その分布は重なっており、臨床的に意義のある民族差ではないと考える。

日本人及び外国人における本薬の C_{min} (ng/mL)

サイクル	日本人			外国人		
	N	平均値±標準偏差	中央値	N	平均値±標準偏差	中央値
1	21	19.9±10.6	17.3	99	13.7±11.0	11.0
5	10	15.1±10.8	11.2	75	13.4±11.9	9.9
10	8	16.6±9.6	15.8	47	13.3±10.5	10.6

平均値±標準偏差

2) 薬物動態学的相互作用について

ヒト肝ミクロソームを用いて、オクトレオチド (0.078~20μmol/L) の CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する阻害作用を検討した結果、本薬の主代謝酵素である CYP3A4 を含む各分子種に対して、オクトレオチドの IC₅₀ 値は 20μmol/L 以上であった。また、2324 試験における本薬の C_{min} はソマトスタチン誘導体併用例と非併用例で同程度であった (サイクル 2 Day1 ではそれぞれ 14.0ng/mL と 12.3ng/mL)。さらに、2324 試験及び 2325 試験では、CYP3A4 や P-gp の基質、或いは CYP3A4 の誘導剤又は阻害剤の併用が本薬の C_{min} に影響を及ぼすことを示唆する結果は認められなかった。

一方、オクトレオチドが本薬の PK に及ぼす影響を検討した 2239 試験 (「アフィニトール錠 5mg 初回承認申請時資料」参照) 及び 2325 試験の結果、オクトレオチドの C_{min} は本薬の併用により上昇することが示唆された。その機序については、①オクトレオチドは主に胆汁排泄され (添付文書「サンドスタチン LAR 筋注用 10mg、同 20mg」参照)、かつその肝取込みには担体輸送系が関与する旨 (Drug Metab Dispos 1997; 25: 536-43) やオクトレオチドは P-糖タンパク (P-gp) 及び MRP2 の基質である旨 (Br J Pharmacol 2000; 129: 251-6) が報告されていること、②本薬は P-gp の阻害活性を有することから (「アフィニトール錠 5mg 初回承認申請時資料」参照)、トランスポーターの関与が考えられる。

3) 本薬の PK と有効性及び安全性との関係について

①有効性との関係

本薬の C_{min} と PFS の関係について、2324 試験では対数変換した C_{min} 、ソマトスタチン誘導体の前治療歴及び併用の有無を共変量とし、オクトレオチドと併用した 2325 試験では、対数変換した C_{min} 、ソマトスタチン誘導体の前治療歴の有無及びベースラインの腫瘍径を共変量とした Cox 回帰分析により検討した。その結果、本薬の C_{min} が高い場合に PFS が長い傾向が認められ、2324 試験及び 2325 試験でのリスク比 [95%CI] はそれぞれ 0.73 [0.50, 1.08] 及び 0.66 [0.40, 1.08] であった。また、対数変換した C_{min} を共変量とした周辺一般化線形混合モデルを用いて C_{min} と腫瘍縮小の有無を解析した結果、 C_{min} が高い場合に腫瘍が縮小する確率が高くなることが示唆され、 C_{min} 5ng/mL に対する 10ng/mL のオッズ比 [95%CI] は、2324 試験及び 2325 試験でそれぞれ 1.62 [1.29, 2.04] 及び 1.46 [1.23, 1.74] であった。

②安全性との関係

2324 試験及び 2325 試験について、臨床的に重要な有害事象（①感染症、②発疹及び類似症状、③代謝関連有害事象*¹、④口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍、⑤造血低下及び血球減少症、⑥腎臓関連有害事象、⑦肝臓関連有害事象、⑧非感染性肺関連有害事象*²）と本薬の C_{min} の関係について、Cox 回帰分析及び Kaplan-Meier 法により検討した。Cox 回帰分析ではリスク比が 1 より高く、その CI が 1 を含まないこと、また Kaplan-Meier 法では C_{min} 値別に 3 集団に分類し、medium 集団（10～30ng/mL）の発現割合が low 集団（10ng/mL 未満）の発現割合より高いことを指標として判断した結果、2325 試験において C_{min} に伴って非感染性肺関連有害事象及び代謝関連有害事象の発現リスクが上昇することが示唆されたが、2324 試験では同様の結果は認められなかった。

*1：高血糖、糖尿病、血中ブドウ糖増加、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加、膵炎、急性膵炎、1 型糖尿病、2 型糖尿病、コントロール不良の糖尿病

*2：申請品目の初回承認申請時に定義した「非感染性肺臓炎」（「平成 21 年 11 月 19 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」参照）と同義とされている。

<審査の概略>

(1) 疾患別の PK の比較

機構は、本薬の PK パラメータの個体間変動は大きく、各疾患を対象とした試験は少数例の成績であることも考慮すると、疾患別の PK の比較には限界があると考えられる。しかし、神経内分泌腫瘍患者では、既承認の腎細胞癌患者に比べて本薬の CL/F は高く、曝露量が低い一方で、進行性固形癌患者における PK パラメータとは同程度であり、提出された資料からは、本薬の PK には、疾患による明らかな差異は認められていないと考える。

(2) PK と安全性との関係

本薬の PK と非感染性肺関連有害事象及び代謝関連有害事象の関係について、2324 試験と 2325 試験とで同様の結果が認められていない。

申請者は、試験毎の解析では症例数及び有害事象発現数が限られていることを考慮し、EU での承認審査を踏まえて実施されたメタアナリシスに基づいて、本薬の PK と安全性の関係を以下のように説明している。

本薬を 1 日 1 回投与した 5 試験（2235、2239、2240、2324、2325 試験）の 945 例のデータを基に、臨床的に重要な有害事象と C_{min} の関係について Cox 回帰分析を実施した。その結果、Grade 3 以上の非感染性肺関連有害事象及び代謝関連有害事象について、 C_{min} が 2 倍高値となった場合のリスク比 [95%CI] はそれぞれ 2.318 [1.335, 4.024] 及び 1.284 [1.011, 1.631] であり、本薬の PK と当該事象の発現リスクには関連があると考えられる。

機構は、本薬の PK と Grade 3 以上の非感染性肺関連有害事象及び代謝関連有害事象の関

係が示唆されたものの、両事象ともに全 Grade を対象とした解析では同様の傾向が認められていないことを踏まえると、上記の Grade 3 以上の事象の解析結果のみに基づいて PK と当該事象の発現リスクとの関連について明確に結論することは困難であると考えられる。

また、申請者は、本邦での申請品目の初回承認審査において、日本人患者では特に非感染性肺関連有害事象に留意が必要であると判断されたことを踏まえて、肺関連有害事象に限定して本薬の PK との関係を別途検討中であり、最新の検討結果について以下のように説明している。

本薬を 1 日 1 回投与した 19 試験 (日本人 99 例を含む 1081 例) を対象とした検討の結果、現時点では以下の知見が得られている (1 年毎にデータを更新し、2015 年まで同様の解析を実施予定)。

- Kaplan-Meier 法により検討した結果、日本人、外国人ともに、本薬の C_{min} が 30ng/mL 超の患者では 10~30ng/mL 又は 10ng/mL 未満の患者と比較して、非感染性肺関連有害事象 (全 Grade) が発現する可能性が高いと考えられた。
- Cox 回帰分析の結果、本薬の曝露量の増加に伴い、非感染性肺関連有害事象 (全 Grade) の発現リスクは上昇した (曝露量が 2 倍上昇した際のリスク比 [95%CI] は、日本人 1.73 [0.90, 3.31]、外国人 1.32 [1.03, 1.70])。

なお、本薬との関連が疑われる非感染性肺関連有害事象の発現とバイオマーカーとの関係について、新たな知見は得られていない。

機構は、非感染性肺関連有害事象の発現する本薬濃度は不明であること、 C_{min} は有効性と関連する可能性も示唆されていること、本薬の PK の個体内変動等を踏まえると、当該事象を管理する上では、現時点では血中本薬濃度を指標とするよりも、初期徴候の速やかな把握や適切な処置を中心とした、従来の管理方法を徹底することが重要であると考えられる。また、今後、同様の解析結果が更新された際には、資材等を用いて適宜情報提供するとともに、本薬投与後の非感染性肺関連有害事象の発現に関連するバイオマーカーについては、公表論文等を含めた情報収集を継続する必要があると考えられる。

(3) 申請用法 (投与時期) について

申請者は、既承認用法・用量では投与時期が空腹時に限定されているが、本申請において空腹時投与に限定しない用法 (既承認内容の変更を含む) を設定した理由について、以下のように説明している。

「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する承認取得時点では、高脂肪食及び低脂肪食摂取後の投与により、空腹時投与に比べて C_{max} 及び AUC が低下する知見が得られていたことから (W302 試験、「サーティカン錠 0.25mg、0.5mg、0.75mg 初回承認申請時資料」参照)、食事の影響を避ける目的で本薬の投与時期を空腹時と設定した。現時点では、 C_{max} 及び AUC と有効性との関係は、腎細胞癌、神経内分泌腫瘍ともに検討できていないものの、下記の理由から、食事内容や投与時期を規定する必要はないと考えられる。ただし、同一患者では食事条件を一定にすることが望ましい旨を注意喚起する予定である。

- 欧米における本薬の承認用法では、「食後又は空腹時のいずれかの条件下で一貫して服用する」旨が設定されており、これまでに安全性に関する懸念は示されていないことから、食事の有無によらず安全に使用可能であると考えられる。
- 食事の影響を検討した 2120 試験の結果、食事による PK への影響 (C_{max} 及び AUC は低下し、 C_{min} には明らかな違いが認められなかった点) は、食事内容 (脂肪含量) によらず同様であったこと (I アフィニートール錠 5mg 初回承認申請時資料) 参照)、及び本薬の C_{min} と有効性との関連性が示唆されていること (「<提出された資料の概略> (3) ①有効性との関係」の項参照) から、本薬の有効性は食事条件に影響されないことが示唆される。

- 2324 試験及び 2325 試験における本薬の投与時期は、試験開始当初は「空腹時又は軽い無脂肪食後」と規定されていたが、その後、本薬の有効性に関連すると考えられる C_{min} には食事の影響は認められない旨の結果 (2120 試験) が得られ、20()年()月以降、申請者及び Novartis 社が実施中の他のすべての臨床試験で用いる用法が「食後」に統一された。2324 試験及び 2325 試験では 20()年()月に投与時期を「食後」に変更し、現在も食後投与で継続している。
- 2324 試験及び 2325 試験では投与条件に関する情報は収集しておらず、サブグループ解析はできないものの、投与条件が混在 (空腹時投与、軽い無脂肪食後投与、食後投与) した両試験で本薬の有効性が示され、安全性にも特段大きな懸念は認められていない。
- 腎細胞癌の承認申請時の主要な臨床試験である第Ⅲ相試験 (2240 試験) も「空腹時又は軽い無脂肪食後」と規定され、当該条件下での有効性及び安全性が確認されている。

機構は、腎細胞癌患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象とした主要な臨床試験では、いずれも空腹時以外を含む投与条件下で検討されていたことを確認した。また、腎細胞癌患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象とした現有の臨床試験成績からは、食事に伴う本薬の PK の違いが有効性に及ぼす影響について必ずしも明確ではない点が、両疾患で共通していると考えられる。

本薬の投与方法の設定については、有効性及び安全性に関する臨床試験成績に加えて、上記の点も踏まえて、「(ii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項に記載する。

(4) 薬物動態学的相互作用

申請者は、オクトレオチド併用に伴う安全性上の懸念はなく、「(ii) <審査の概略> (3) 6) 本薬とソマトスタチン誘導体を併用した際の安全性について」の項参照)、両薬剤の薬物動態学的相互作用に関する注意喚起は不要と考えるが、本薬併用時にオクトレオチドの C_{min} が上昇した試験成績については、資料を用いて情報提供する、と説明している。

機構は、本薬とオクトレオチドの薬物動態学的相互作用の機序について検討した試験成績は得られておらず、その詳細は不明であると考えられる。しかし、本薬の適正使用を推進する一環として、本薬がオクトレオチドの PK に及ぼす影響を検討した試験成績については、資料等を用いて情報提供する必要があると考える。

(5) 肝機能障害者における PK 及び用量調節

申請者は、以下に示す、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討した第 I 相試験 (X2102 試験<20()年()月~20()年()月>) 成績を、承認申請後に追加提出した。

当該試験では、肝機能の異なる成人 34 例を対象に本薬 10mg を単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響が検討された。被験者は、肝機能別に正常、軽度障害 (Child-Pugh 分類 A)、中等度障害 (同 B) 又は重度障害 (同 C) に分類された (それぞれ 13、7、8 又は 6 例)。投与日 (Day 1) と最終観察日 (Day 8) とで肝機能障害の程度が異なった被験者が 3 例 (2 例は Child-Pugh 分類 A が B に、1 例は同分類 B が A に推移した) 認められ、Day 8 時点の分類に基づく PK パラメータは下表のとおりであった。

軽度と中等度の肝機能障害者間では、肝機能障害の程度に依存した本薬曝露量の上昇が認められたが、中等度と重度の肝機能障害者の曝露量は同程度であった。軽度、中等度及び重度の肝機能障害者で推奨される投与量 (範囲) を、肝機能正常者に対する肝機能障害者の AUC_{∞} の幾何平均比 (90%CI) から算出したところ、それぞれ 1 回 6.25 (4.7~8.3) mg、3.07 (2.4~4.0) mg、2.75 (2.1~3.7) mg であった。

肝機能障害度別の本薬の PK パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) *1	AUC _∞ (ng・h/mL)	CL/F (L/hr)	C _{max} 幾何平均比*2	AUC _∞ 幾何平均比*2
正常 (13 例)	33.8±12.8	1.00	317±55.4	32.6±6.7	—	—
軽度 (6 例)	37.0±13.2	1.50	539±212	21.6±9.8	1.12 [0.82, 1.53]	1.60 [1.20, 2.14]
中等度 (9 例)	43.2±13.0	1.50	1056±298	10.2±2.9	1.31 [1.00, 1.73]	3.26 [2.53, 4.21]
重度 (6 例)	34.6±16.7	2.25	1297±747	10.0±5.2	1.00 [0.73, 1.37]	3.64 [2.72, 4.86]

平均値±標準偏差、*1：中央値、*2：肝機能正常者に対する比 [90% CI]

有害事象は、肝機能正常者では呼吸困難 (Grade 1) 1例、軽度肝機能障害者では頭痛 (Grade 1) 1例、中等度肝機能障害患者では不眠症 (Grade 1)、めまい (Grade 1) 及び生検 (予め計画された肝生検) が各1例、重度肝機能障害患者では不眠症 (Grade 1) 及び過敏症 (Grade 2) が各1例に認められ、過敏症以外は本薬との因果関係が否定された。治験期間中に死亡例は認められなかった。

また申請者は、当該試験成績を踏まえ、軽度肝機能障害患者では開始用量を7.5mg、中等度肝機能障害患者では開始用量を2.5mgとすることが推奨され、重度肝機能障害患者では、治療上の有益性が認められない限り投与は推奨されないが、他の治療選択肢が存在しない場合には1日1回2.5mgを限度に投与できる、と説明している。なお、現時点では、本邦での承認製剤は5mg製剤のみであり、上記の用量調節は行えないが、2020年1月に2.5mg製剤の承認申請を予定している。

機構は、AUC を指標とした肝機能障害患者に対する用量調節の考え方に理解できる点はあるものの、申請者の提示したように、仮に 2.5mg 製剤を用いて調節した各用量で投与した場合でも、肝機能正常者に 10mg 投与した際に比べ、軽度肝機能障害患者では高曝露になり、中等度肝機能障害患者では低曝露になると予想され、PK の観点からも、製剤規格に依存して必ずしも十分に調節可能であるとは言い切れず、肝機能障害患者に対して用量調節の際の大よその目安として捉えるべきと考える。

なお、肝機能障害患者に対する用量調節を含めた、用法・用量の設定に関する審査の概要は、「(ii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項に記載する。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験1試験 (2324試験) 及び海外第Ⅲ相試験1試験 (2325試験) の計2試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験1試験 (CRAD001C2239試験、以下、「2239試験」) が提出された。

臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	本薬の用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	2324	Ⅲ	膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍	410	本薬 10mg 又はプラセボ、1日1回投与	PFS 安全性
	海外	2325	Ⅲ	切除不能又は転移性症候性神経内分泌腫瘍	429	本薬10mg又はプラセボ、1日1回投与 各群ともにオクトレオチド30mgを筋肉内投与	PFS 安全性
参考	海外	2239	Ⅱ	膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍	160*	Stratum 1：本薬10mg、1日1回投与 Stratum 2：本薬10mg、1日1回投与とオクトレオチド30mgを併用投与	奏効割合 安全性 PK

PFS：無増悪生存期間、PK：薬物動態

*：Stratum 1として115例、Stratum 2として45例

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK 等に関する試験成績は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 2324試験<20()年()月～実施中 (データカットオフ : 20()年()月()日、安全性アップデートのデータカットオフ : 20()年()月()日) >)

膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍患者 (目標症例数 : 各群196例、計392例) を対象に、本薬とプラセボとの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、日本を含む18の国又は地域、82施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。病勢進行、許容できない毒性発現、死亡、又はその他の理由による試験中止時まで投与を繰り返すこととされた (盲検期)。なお、盲検期に病勢進行が確認された場合、治験責任医師は被験者の盲検を解除でき、被験者がプラセボ群の場合には、非盲検下で本薬を投与することは可能とされた (非盲検期)。中間解析でプラセボ群に対する本薬群の有効性又は無益性が認められた場合には、試験を中止する計画とされた。試験中止後は、本薬の投与が被験者の治療に最適であると治験責任医師が判断した場合は、病勢進行若しくはその他の理由で被験者が投与を中止するまで又は final survival assessment が完了するまで、非盲検下で本薬の継続投与が可能とされた。

本試験に登録された410例 (本薬群207例、プラセボ群203例) 全例が最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」) とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与されなかった3例 (いずれも本薬群) を除外した407例が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時には独立評価委員会 (Independent Review Committee、以下、「IRC」) *判定に基づく無増悪生存期間 (Progression free survival、以下、「PFS」) とされていた。しかし、下記の2325試験の2回目の中間解析結果に基づき、主要評価項目は治験責任医師判定に基づくPFSに変更された。また、中間解析は、最終解析に必要なイベント数 (282件) の66%が観察された時点で実施することとされていたが、主要解析を治験責任医師判定に基づくPFSへ変更した場合、PFSのイベント発生状況及び画像判定に要する時間等を考慮すると、計画した中間解析と最終解析の間隔が短くなることが予想されたため、中間解析は実施しないこととされた。

* : 詳細は、「<審査の概略> (2) 3) 主要解析のソースデータ変更について」の項参照

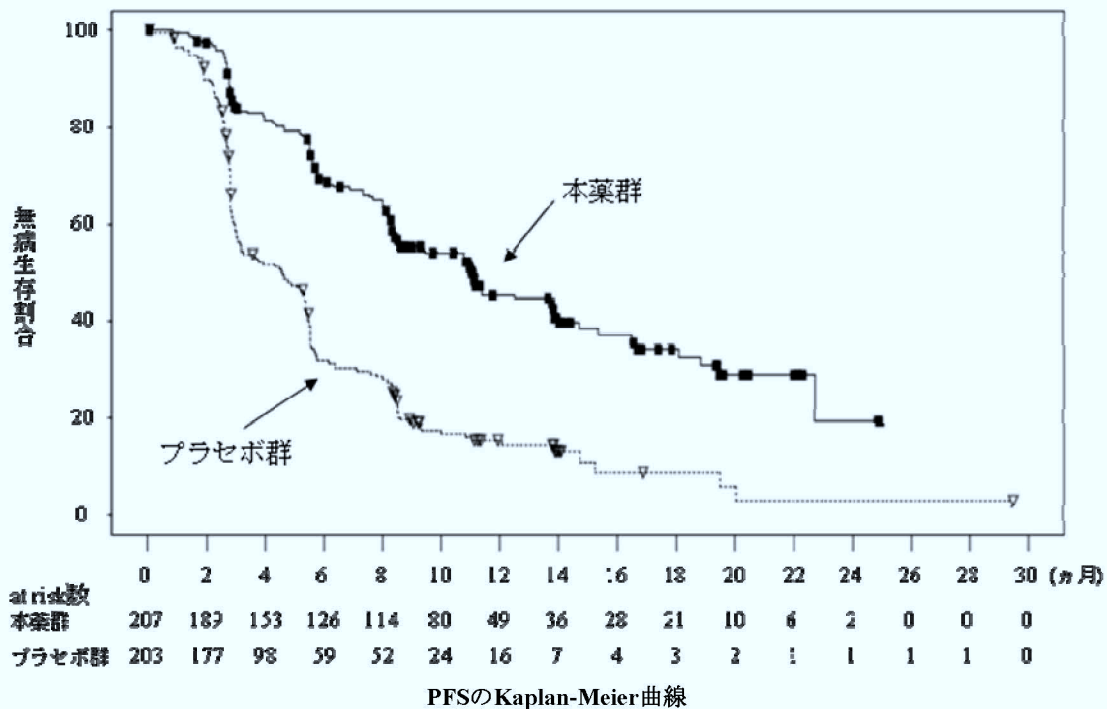
有効性について、PFSの最終解析結果は以下のとおりであり、本薬群のPFSが統計学的に有意に延長していた。

PFSの主要解析結果 (治験責任医師判定に基づく)

	本薬群	プラセボ群
症例数	207	203
死亡又は増悪数 (%)	109 (52.7)	165 (81.3)
中央値 (月) [95%CI]	11.04 [8.41, 13.86]	4.60 [3.06, 5.39]
ハザード比 [95%CI] *1	0.35 [0.27, 0.45]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1 : 化学療法による前治療の有無及び WHO PS を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルで推定

*2 : 化学療法による前治療の有無及び WHO PS を層別因子とした層別 log-rank 検定



安全性について、承認申請時のカットオフデータに加えて、20()年()月()日をデータカットオフ日とする90日安全性アップデート解析が承認申請後に提出された。投与期間中及び最終投与後28日以内の死亡は本薬群12/204例 (5.9%)、プラセボ群4/203例 (2.0%) に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡例 (本薬群5例、プラセボ群3例) を除く症例の死因は、本薬群では、感染、肺炎、心停止、肝不全、急性腎不全、急性呼吸窮迫症候群、及び不明が各1例、プラセボ群では肺塞栓症が1例であった。このうち、急性呼吸窮迫症候群の1例が本薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : 2325試験<20()年()月~実施中 (データカットオフ : 20()年()月()日、安全性アップデートのデータカットオフ : 20()年()月()日)>)

切除不能又は転移性の症候性神経内分泌腫瘍患者 (目標症例数 : 各群195例、計390例) を対象に、オクトレオチド併用下における本薬とプラセボとの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外93施設で実施された。

用法・用量は、オクトレオチド 30mg を 28 日間隔で筋肉内投与、本薬 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、病勢進行、許容できない毒性発現、死亡、又はその他の理由で試験を中止するまで投与を繰り返すこととされた (盲検期)。なお、病勢進行と判定された被験者がプラセボ群の場合には、非盲検下で本薬を投与する機会が提供された (非盲検期)。本試験では 2 回の中間解析が計画され、中間解析でプラセボ群に対する本薬群の有効性又は無益性が認められた場合には、試験中止が可能とされた。試験中止後は、本薬の投与が被験者の治療に最適であると治験責任医師が判断した場合は、病勢進行若しくはその他の理由で被験者が投与を中止するまで又は final survival assessment が完了するまで、非盲検下で本薬の継続投与が可能とされた。

本試験に登録された429例 (本薬群216例、プラセボ群213例) 全例がFASとされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与されなかった3例 (本薬群1例、プラセボ群2例) を除外した426例が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は試験開始時にはIRC判定*に基づくPFSとされていた。

本試験ではPFSの目標イベント数 (287件) の20%及び60%が観察された時点で中間解析を実施し、本薬の有効性又は無益性が確認された場合には、試験中止が可能とされた。有効

性の検討には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数、無益性の検討には γ 消費関数 ($\gamma=-0.5$) が用いられた。

1回目の中間解析（データカットオフ日：20[]年[]月[]日）は、治験責任医師判定に基づくPFSのイベント数が76件観察された時点で実施された。IRC判定は同時並行で実施されておらず、当該時点では評価が得られていなかったことから、独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee、以下、「IDMC」）の承認を得て治験責任医師判定に基づくPFSにより解析が行われ、IDMCによる検討の結果、本薬の無益性が確認できなかったため、試験の継続が勧告された。

2回目の中間解析（データカットオフ日：20[]年[]月[]日）では、IRC判定に基づくPFSのイベント数が174件観察された時点で実施された。治験責任医師判定に基づくPFSのイベント数は220件であった。PFS（IRC判定）結果の群間比較による中止基準が規定されており、本薬投与の有効性により試験を中止するための有意水準は $p=0.003989$ 、無益性により試験を中止するための有意水準は $p=0.175103$ であった。中間解析結果は、主要解析であるIRC判定に基づくPFS（ハザード比0.90、 $p=0.233$ ）では無益性による中止基準に合致したのに対し、補助的解析である治験責任医師判定に基づくPFS（ハザード比0.69、 $p=0.003$ ）では有効性による中止基準に合致し、両者の判定結果に違いがみられた。20[]年[]月に、IDMCは、試験運営委員会（Study Steering Committee、以下、「SSC」）とNovartis社との協議後に、新たに独立判定委員会（Independent Adjudication Committee、以下、「IAC」）の設立による画像の再判定（以下、「IAC判定*」）を実施することを推奨した。20[]年[]月、IAC判定に基づくPFSのイベント数は173件であった。本薬投与の有効性により試験を中止するための有意水準は $p=0.003885$ 、無益性により試験を中止するための有意水準は $p=0.178358$ と規定され、解析の結果、IAC判定に基づくPFS（ハザード比0.74、 $p=0.026$ ）は、治験責任医師判定に基づくPFSと同様であり、試験は継続された。20[]年[]月[]日、informative censoringによるPFSの評価に対する影響等を考慮し、主要評価項目がIRC判定に基づくPFSからIAC判定に基づくPFSに変更された。

*：詳細は、「<審査の概略> (2) 3) 主要解析のソースデータ変更について」の項参照

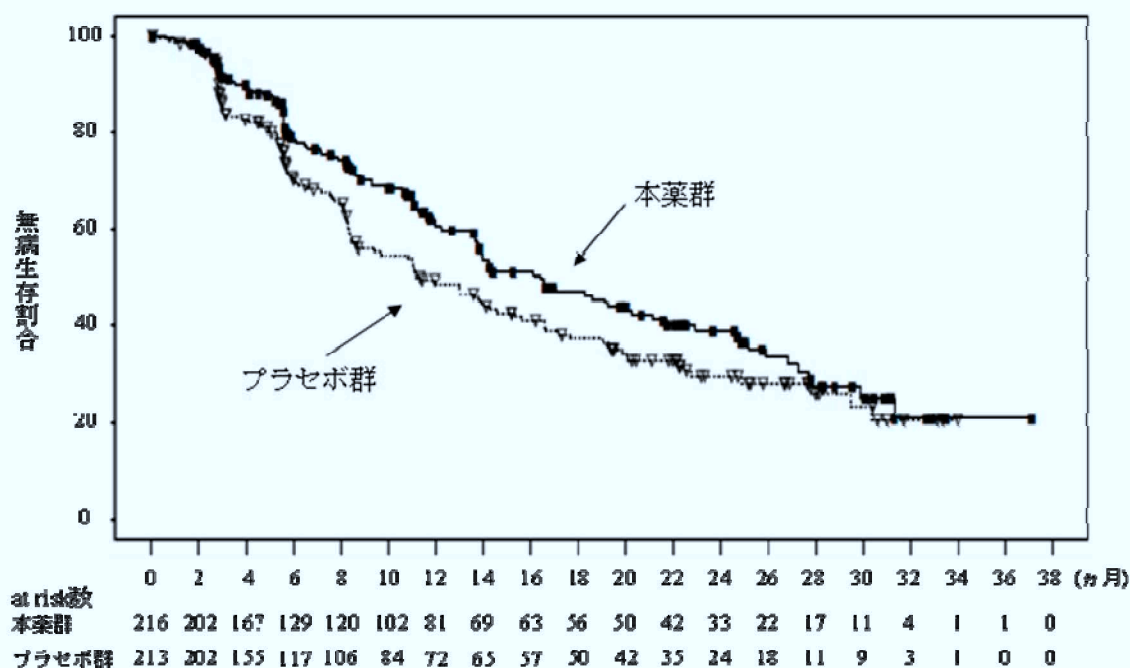
有効性について、PFSの最終解析結果は以下のとおりであり、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

PFSの主要解析結果（IAC判定に基づく）

	本薬群	プラセボ群
症例数	216	213
死亡又は増悪数 (%)	103 (47.7)	120 (56.3)
中央値 (月) [95%CI]	16.43 [13.67, 21.19]	11.33 [8.44, 14.59]
ハザード比 [95%CI] *1	0.77 [0.59, 1.00]	
p値 (片側) *2	0.026	

*1：Cox比例ハザードモデルで推定

*2：log-rank検定



PFSのKaplan-Meier曲線

安全性について、承認申請時のカットオフデータに加えて、20()年()月()日をデータカットオフ日とする90日安全性アップデート解析が承認申請後に提出された。投与期間中及び最終投与後28日以内の死亡は本薬群18/215例 (8.4%)、プラセボ群11/211例 (5.2%) に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡例 (本薬群6例、プラセボ群6例) を除く症例の死因は、本薬群では、肺塞栓症2例、肺炎、肺敗血症、心停止、うっ血性心不全、心肺不全、死亡 (医師記載名: Unknown)、突然死、肝不全、肝機能異常、及び急性呼吸不全が各1例、プラセボ群では、肝不全3例、不整脈、心肺停止が各1例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<参考資料>

(1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : 2239試験<20()年()月~20()年()月>)

本試験に登録された膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍患者 160 例のうち、115 例に本薬 10mg が 1 日 1 回経口投与され (Stratum 1)、45 例に本薬 10mg が 1 日 1 回経口投与され、オクトレオチドが 28 日間隔で筋肉内投与された (Stratum 2)。Stratum 1 において、本薬投与期間中及び最終投与後 28 日以内の死亡は 10 例 (8.7%) (病勢進行 6 例、急性呼吸窮迫症候群、誤嚥、肺炎、水気胸各 1 例) 認められ、病勢進行以外の 4 例は本薬との因果関係が否定されなかった。Stratum 2 において、本薬投与期間中に 2 例 (4.4%) の死亡が認められ、いずれも病勢進行によるものであった。

<審査の概略>

(1) 審査の方針について

機構は、提出された評価資料のうち、神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (2324 試験)、及び切除不能又は転移性の症候性神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (2325 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人での本薬の有効性及び安全性については、2324 試験において本薬が投与された日本人 40 例を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の有効性は認められると判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、2324 試験及び 2325 試験における対照群の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2324試験の対象である膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍に対しては、ストレプトゾシン（以下、「STZ」）（本邦未承認）が米国、カナダ、フランス及びイスラエルにおいて治療薬として承認されているが、腎毒性等の安全性も慎重に考慮した上での使用に限られており、また当該疾患に対するPFS又はOSの延長効果は確立されたものではない。したがって、2324試験の対照群としてプラセボを設定したことは適切であったと考える。

2325試験の対象である症候性神経内分泌腫瘍の治療目的は、ホルモン症状の改善及び腫瘍増殖抑制であり、ホルモン症状に対しては、ソマトスタチン誘導体が標準治療として世界的に用いられているが、腫瘍増殖抑制に関しては、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤のほとんどが無効であり、日本及び欧米主要国において承認されている薬剤はない。2325試験では、下痢若しくは潮紅、又はその両方に定義されるカルチノイド症候群の既往歴を有する患者を対象としたこと、及び当該腫瘍に対して標準的な治療法が存在しないことから、オクトレオチド併用下で、対照群としてプラセボを設定したことは適切であったと考える。

機構は、2324 試験及び 2325 試験計画当時、膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍及び切除不能又は転移性の症候性神経内分泌腫瘍に対して、延命効果が検証された治療法は存在していなかったことから、対照群としてプラセボを設定したことは適切であったと考える。なお、症候性神経内分泌腫瘍に対し、ホルモン症状の改善目的でソマトスタチン誘導体を併用したことは許容できると考える。

2) 有効性の評価項目について

機構は、2324試験及び2325試験の主要評価項目としてPFSを設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

一般に、治療選択肢のない癌患者若しくは転移性又は治療抵抗性の癌患者を対象とした臨床試験では、PFSは臨床的意義のあるエンドポイントとされている（Stat Methods Med Res 2008; 17: 515-8）。また、EMAのガイドライン（GUIDELINE ON THE EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS IN MAN、CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2-Section III.1.3）では、病勢進行が確認された時点から死亡に至るまでの期間が長いと予測される疾患の場合には、必ずしも全生存期間（overall survival、以下、「OS」）をエンドポイントと設定する必要がないとされている。

高分化神経内分泌腫瘍患者*は病勢進行から死亡までの期間が長く、PFSの評価はOSに比べて後治療の影響を受けず、短期間での評価も可能である。そのため、米国国立がん研究所（National Cancer Institute、以下、「NCI」）は、本疾患を対象とした臨床試験での主要評価項目はOSではなくPFSを推奨している（J Clin Oncol 2011; 29: 934-43）。

以上より、神経内分泌腫瘍患者を対象とした2324試験及び2325試験の主要評価項目としてPFSを設定したことは適切であったと考える。

*: 2324試験及び2325試験の実施計画書の選択基準には、低悪性度又は中悪性度神経内分泌腫瘍と記載されているが、本報告書では当該腫瘍を高分化神経内分泌腫瘍と同義として扱う。

機構は、2324試験及び2325試験の有効性の評価項目について、以下のように考える。

切除不能又は転移性高分化神経内分泌腫瘍患者に対する治療目的は延命であり、試験計画当時、他に延命効果が検証された治療法がなかったことも踏まえると、本薬の有効性を

より厳密に評価する上では、OSを主要評価項目とすることが適切であったと考える。しかしながら、試験計画時において当該疾患領域では、延命効果が検証された治療法のみならず、PFSの延長等の臨床的意義が明確に示された治療選択肢自体が極めて限られていたこと、及び予後が比較的長い疾患であること等から主要評価項目としてPFSを設定したことは理解可能であり、当該患者におけるPFSの延長には一定の臨床的意義はあると考えられることから、PFSに基づいて一定の有効性評価を行うことは可能と判断した。以上より、2324試験及び2325試験の有効性は、主要評価項目として設定されたPFSを中心に評価し、OSについても確認する方針とした。

3) 主要解析のソースデータ変更について

2325 試験の中間解析結果に基づいて、2325 試験及び 2324 試験の主要解析のソースデータが変更されている。(＜提出された資料の概略＞の項参照)

① 2325 試験における主要解析のソースデータ変更について

2325 試験では、主要解析のソースデータが IRC 判定結果から IAC 判定結果へ変更された。

i) IRC 判定と IAC 判定の差異について

申請者は、IRC 判定と IAC 判定での画像評価方法の差異について、下表を提示した。

IRC判定とIAC判定での画像評価方法の差異		
項目	IRC判定	IAC判定
委員の構成	3名の腫瘍画像判定の経験を有する放射線科の認定医	2名の神経内分泌腫瘍治療の経験を有する医師（放射線科医及び腫瘍医、各1名）
判定方法	実施医療機関から送付された被験者の画像データを時点ごとに2名の放射線科医（評価者1、評価者2）が独立して評価した。両者の判定結果が異なる場合は3人目の放射線科医（評価者3）が、どちらの評価（評価者1、評価者2）を採用するか決定した。	治験責任医師判定とIRC判定でPFSに不一致〔評価（イベント、打ち切り）の違い、イベント発生日又は打ち切り日のずれが126日以上〕が生じた場合に、1名の放射線科医（評価者4）及び1名の腫瘍医（評価者5）が、どちら（治験責任医師判定又はIRC判定）の判定が真の結果を反映しているかを再判定した。
判定に用いた画像	評価時点ごと	試験期間中に得られた画像すべて
判定状況	盲検下	盲検下〔投与群及びRECIST評価のソース（治験責任医師判定又はIRC判定）も知らせず〕
臨床情報	提供なし	IACの依頼に応じて提供

ii) IAC判定に変更した理由について

申請者は、主要解析をIAC判定に基づくPFSに変更した理由について、以下のように説明している。

PFSの評価について、治験責任医師によるPD判定を独立中央画像判定機関が確認できなかった場合、当該被験者は治験責任医師の判定に基づき試験脱落となり、それ以降の画像評価が欠落あるいは後治療が開始されるため、独立中央画像判定機関による判定が打ち切りとなる。このような治験責任医師判定と独立中央画像判定の不一致により、独立中央画像判定にinformative censoringが生じ、その発生頻度に投与群間で違いが認められた場合は、独立中央画像判定に基づく薬効評価にバイアスが生じる可能性がある。そのため、公表論文において、PFSの評価では盲検化されたランダム化試験がバイアスを最小化させるための適切な方法であり、二重盲検試験の場合は治験責任医師判定に基づく評価が推奨されている（J Clin Oncol 2008; 26: 3791-6、J Clin Oncol 2009; 27: 2874-80）。

2325試験の2回目の中間解析で、IRC判定と治験責任医師判定との間で、PFSイベント数、PFSの中央値及び打ち切り理由に違いがみられ、informative censoringの発生が示唆され、IRC

判定に基づくPFSの評価へバイアスが生じることが懸念されたため、IDMCにより、SSCと治験依頼者との協議後に、IACの設立による画像の再判定を実施することが推奨された。主要解析については、informative censoringに関する議論を踏まえ、最も適切な判定方法は治験責任医師判定と考えたが、以下の点を踏まえ、治験責任医師判定を主要解析のソースデータとせず、IAC判定に基づくPFSを主要解析とした。

- 2325試験の2回目の中間解析時のIRC判定及び治験責任医師判定に基づくPFSの結果は、治験依頼者の一部の関係者に開示されていたこと。
- 2325試験の2回目の中間解析の結果、治験責任医師判定に基づくPFSとIRC判定に基づくPFSの結果が大きく乖離していたため、informative censoringに関する議論を踏まえ、どちらが真の結果を反映しているのかを判断するために、追加の情報（IAC判定）が必要と考えたこと。

② 2324 試験における主要解析のソースデータ変更について

申請者は、2325 試験の 2 回目の中間解析結果、及び上記の informative censoring に関する公表論文等を踏まえ、2324 試験でも、試験途中で主要解析のソースデータを IRC 判定結果から治験責任医師判定結果へ変更したと説明している。なお、2324 試験では中間解析は実施されておらず、主要解析のソースデータ変更は盲検下で行われた。

機構は、各試験におけるソースデータ変更の経緯等を確認した。各試験に基づく有効性評価では、上記のソースデータ変更の詳細も踏まえて検討する必要があると判断した。

4) 有効性評価について

①膵臓原発の神経内分泌腫瘍について

i) 有効性の評価結果について

2324 試験の主要評価項目である治験責任医師判定に基づく PFS は、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意に延長していた。補助的解析として提出された、IAC 判定及び IRC 判定に基づく PFS 結果と共に以下に示す。

治験責任医師判定、IAC 判定、IRC 判定に基づく PFS 結果 (2324 試験)

	治験責任医師判定		IAC 判定		IRC 判定	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
症例数	207	203	207	203	207	203
死亡又は増悪数 (%)	109 (52.7)	165 (81.3)	95 (45.9)	142 (70.0)	87 (42.0)	112 (55.2)
中央値 (月)	11.04	4.60	11.40	5.39	13.67	5.68
[95%CI]	[8.41, 13.68]	[3.06, 5.39]	[10.84, 14.75]	[4.34, 5.55]	[11.17, 18.79]	[5.39, 8.31]
ハザード比 [95%CI] *1	0.35 [0.27, 0.45]		0.34 [0.26, 0.44]		0.38 [0.28, 0.51]	
P 値 (片側) *2	<0.001		<0.001		<0.001	

*1：化学療法による前治療の有無及び WHO PS を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルで推定

*2：化学療法による前治療の有無及び WHO PS を層別因子とした層別 log-rank 検定

一方、副次評価項目の一つである OS の結果は、以下のとおりであった。

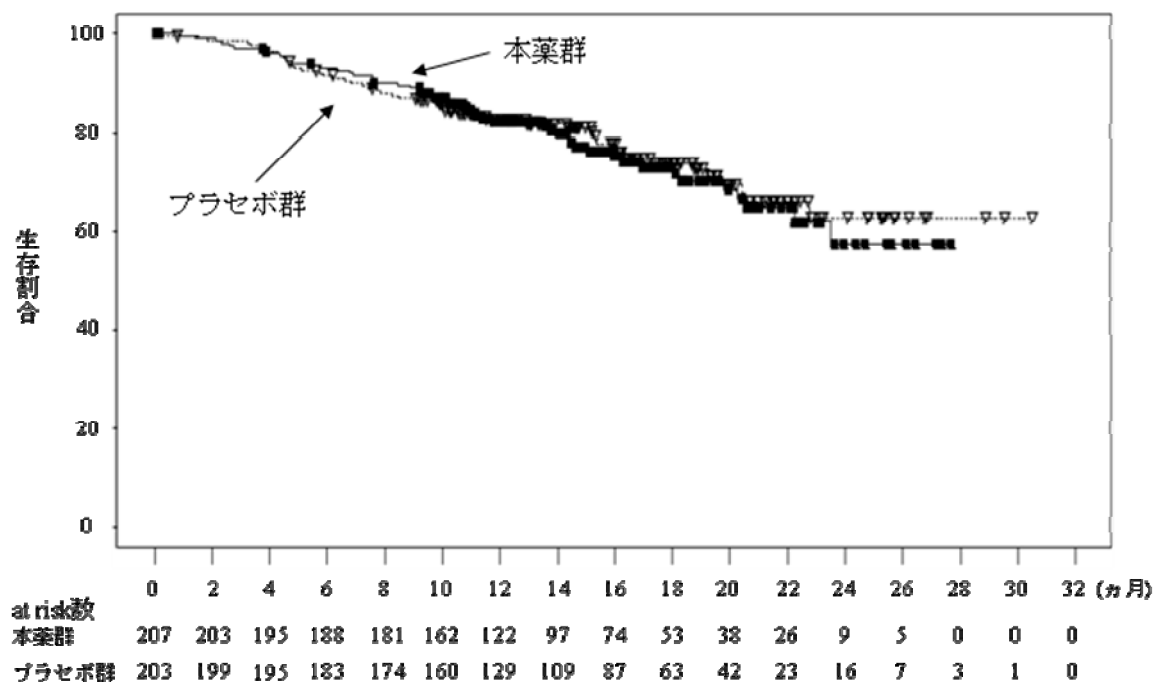
OS の解析結果

	本薬群	プラセボ群
症例数	207	203
死亡数 (%)	51 (24.6)	50 (24.6)
中央値 (月) [95%CI]	NA [23.52, NA]	NA [NA, NA]
ハザード比 [95%CI] *1	1.05 [0.71, 1.55]	
p 値 (片側) *2	0.594	

*1：化学療法による前治療の有無及び WHO PS を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルで推定

*2：化学療法による前治療の有無及び WHO PS を層別因子とした層別 log-rank 検定

NA：推定できず



OSのKaplan-Meier曲線

機構は、2324 試験における有効性の評価結果について以下のように考える。

一般に、試験途中での主要解析内容の変更については、結論の信頼性に関わるため、試験の計画段階において慎重に検討すべきであったと考える。2324 試験での主要解析のソースデータの変更は、二重盲検下で実施されており、また主要解析に変更された治験責任医師判定結果において本薬の PFS 延長効果は検証され、かつ第三者委員会判定結果（IAC 判定及び IRC 判定）においても一貫した成績が示されていることから、PFS を指標とした本薬の有効性が検証されたと判断でき、膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍患者に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

一方、OS については、プラセボ群の 148/203 例（72.9%）に後治療として本薬が投与されていたこと、及び OS に及ぼす影響を検出可能な試験デザインではなかったことから、2324 試験成績に基づいて本薬の OS 延長効果を確定的に評価することは困難であると考えられる。

ii) ソマトスタチン誘導体の併用の有無による有効性の差異について

機構は、2324 試験ではホルモン症状の改善目的で持続性ソマトスタチン誘導体の併用投与が許容されていたため、当該薬剤の併用が本薬の有効性に与える影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2324 試験では、本薬群で 39.1%（81/207 例）、プラセボ群で 40.4%（82/203 例）が持続性ソマトスタチン誘導体を併用した。治験責任医師判定に基づく PFS のハザード比は下表のとおりであり、持続性ソマトスタチン誘導体併用集団及び非併用集団ともに、2324 試験全体の結果（0.35 [95%CI: 0.27, 0.45]）とほぼ同様であった。

持続性ソマトスタチン誘導体の併用の有無別の PFS (2324 試験)

	本薬群		プラセボ群		ハザード比 [95%CI] *
	例数	PFS 中央値 (月)	例数	PFS 中央値 (月)	
併用有り	81	13.67	82	5.09	0.43 [0.29, 0.64]
併用無し	126	10.81	121	4.47	0.34 [0.24, 0.46]

* : Cox 比例ハザードモデルで推定

機構は、提出された試験成績から、ソマトスタチン誘導体の併用は本薬の有効性に明らかな影響を及ぼしていないと考える。

iii) 日本人における有効性について

2324 試験における日本人集団での PFS の結果は、以下のとおりであった。

	本薬群	プラセボ群
症例数	23	17
死亡又は増悪数 (%)	9 (39.1)	14 (82.4)
中央値 (月) [95%CI]	19.45 [8.31, NA]	2.83 [2.46, 8.34]
ハザード比 [95%CI] *1	0.19 [0.08, 0.48]	
p 値 (片側) *2	<0.001	

*1: Cox 比例ハザードモデルで推定

*2: log-rank 検定

NA: 推定できず

機構は、日本人患者における PFS の成績について、症例数及び追跡期間ともに限定されているものの、2324 試験全体の結果と同様の傾向にあり、日本人の膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

②症候性神経内分泌腫瘍について

2325 試験の主要評価項目である IAC 判定に基づく PFS は、投与群間に有意差は認められなかった。補助的解析として提出された、治験責任医師判定及び IRC 判定に基づく PFS 結果と共に以下に示す。

	治験責任医師判定		IAC 判定		IRC 判定	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
症例数	216	213	216	213	216	213
死亡又は増悪数 (%)	128 (59.3)	156 (73.2)	103 (47.7)	120 (56.3)	105 (48.6)	103 (48.4)
中央値 (月) [95%CI]	11.99 [10.61, 16.13]	8.61 [8.08, 11.14]	16.43 [13.67, 21.19]	11.33 [8.44, 14.59]	14.88 [12.22, 19.38]	13.90 [9.66, 19.09]
ハザード比 [95%CI] *1	0.78 [0.62, 0.98]		0.77 [0.59, 1.00]		0.93 [0.71, 1.22]	
P 値 (片側) *2	0.018		0.026		0.298	

*1: Cox 比例ハザードモデルで推定

*2: log-rank 検定

機構は、2325試験における有効性の結果について以下のように考える。

試験途中で主要解析のソースデータ変更については上記のように慎重に検討すべきであったと考える（「(2) 4) ①膵臓原発の神経内分泌腫瘍について」の項参照）。2325試験では、主要評価項目に変更されたIAC判定によるPFSでの本薬の有効性は検証されており、さらに治験責任医師判定及びIRC判定の結果を含めたPFSが、ソースデータ間で相違が認められており、PFSを指標とした本薬の有効性に頑健性は認められないと判断した。また、OSについては、2324試験と同様に、2325試験成績に基づいて本薬のOS延長効果を評価することは困難であると考え。

したがって、2325試験の対象とされた症候性神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性が明確に示された試験成績は得られていないと考える。

(3) 安全性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、既承認の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者と神経内分泌腫瘍患者における本薬の安全性プロファイルに大きな差異はなく、腎細胞癌患者に比べて、神経内分泌腫瘍患者で新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。したがって、申請品目の初回承認申請時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象（非感染性肺臓炎（間質性肺疾患、肺臓炎、肺浸潤、肺障害等）、感染症、口内炎、高血糖、腎臓関連有害事象、肝臓関連有害事象、貧血、「平成 21 年 11 月 19 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」参照）の発現には、神経内分泌腫瘍患者に対する使用においても同様に注意すべきであり、製造販売後の安全対策については、現行の内容を継続して実施することで差し支えないと判断した。また、本薬を神経内分泌腫瘍患者に使用する場合においても、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を行う等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) 腎細胞癌と神経内分泌腫瘍における本薬の安全性プロファイルの差異

機構は、腎細胞癌と神経内分泌腫瘍における本薬の安全性プロファイルの差異について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（2240試験）と、神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相試験（2324試験及び2325試験）における安全性の結果を基に比較した。

腎細胞癌と神経内分泌腫瘍において比較的良好にみられる有害事象
 （盲検期のいずれかの投与群の発現割合が 20%以上）（2240 試験、2324 試験及び 2325 試験）

	2240 試験		2324 試験		2325 試験	
	本薬群 N=274 例 (%)	プラセボ群 N=137 例 (%)	本薬群 N=204 例 (%)	プラセボ群 N=203 例 (%)	本薬群 N=215 例 (%)	プラセボ群 N=211 例 (%)
口内炎	103 (37.6)	9 (6.6)	110 (53.9)	25 (12.3)	109 (50.7)	24 (11.4)
発疹	80 (29.2)	9 (6.6)	107 (52.5)	32 (15.8)	88 (40.9)	37 (17.5)
下痢	81 (29.6)	9 (6.6)	95 (46.6)	48 (23.6)	114 (53.0)	77 (36.5)
疲労	84 (30.7)	37 (27.0)	89 (43.6)	54 (26.6)	104 (48.4)	91 (43.1)
末梢性浮腫	68 (24.8)	11 (8.0)	73 (35.8)	24 (11.8)	91 (42.3)	46 (21.8)
悪心	72 (26.3)	26 (19.0)	65 (31.9)	66 (32.5)	90 (41.9)	64 (30.3)
頭痛	51 (18.6)	12 (8.8)	61 (29.9)	30 (14.8)	65 (30.2)	48 (22.7)
発熱	54 (19.7)	12 (8.8)	60 (29.4)	25 (12.3)	43 (20.0)	23 (10.9)
食欲減退	69 (25.2)	19 (13.9)	59 (28.9)	36 (17.7)	64 (29.8)	37 (17.5)
嘔吐	56 (20.4)	16 (11.7)	58 (28.4)	42 (20.7)	70 (32.6)	43 (20.4)
体重減少	24 (8.8)	6 (4.4)	57 (27.9)	23 (11.3)	59 (27.4)	29 (13.7)
腹痛	26 (9.5)	6 (4.4)	48 (23.5)	49 (24.1)	69 (32.1)	71 (33.6)
貧血	103 (37.6)	20 (14.6)	45 (22.1)	18 (8.9)	60 (27.9)	22 (10.4)
咳嗽	82 (29.9)	22 (16.1)	44 (21.6)	22 (10.8)	60 (27.9)	31 (14.7)
鼻出血	49 (17.9)	0	43 (21.1)	3 (1.5)	33 (15.3)	4 (1.9)
無力症	91 (33.2)	31 (22.6)	36 (17.6)	40 (19.7)	51 (23.7)	31 (14.7)
呼吸困難	65 (23.7)	20 (14.6)	34 (16.7)	15 (7.4)	62 (28.8)	19 (9.0)
高コレステロール血症	55 (20.1)	3 (2.2)	20 (9.8)	1 (0.5)	15 (7.0)	6 (2.8)
低カリウム血症	4 (1.5)	2 (1.5)	16 (7.8)	5 (2.5)	51 (23.7)	7 (3.3)

2324試験と2325試験の本薬群において、比較的良好に見られる有害事象の発現割合に著明な差異は認められなかった。腎細胞癌を対象とした試験（2240試験）の本薬群と比べ、神経内分泌腫瘍を対象とした試験（2324試験又は2325試験）の本薬群では、口内炎、発疹、下痢、疲労、末梢性浮腫等の発現頻度が高く認められたが、いずれもプラセボ群での発現

割合も高く、原疾患の違いによる差異であると考えられた。

本薬群の曝露期間の中央値は、2240試験、2324試験及び2325試験でそれぞれ20.1週（範囲：2.7～64.4週）、37.8週（範囲：1.1～118.1週）及び37.0週（0.6～162.6週）であり、神経内分泌腫瘍患者と腎細胞癌患者とで大きく異なっていたが、神経内分泌腫瘍患者で発現した有害事象は腎細胞癌患者で既知の事象であった。また、本薬に特徴的な有害事象である、肺関連有害事象、感染症及び口内炎関連有害事象（口内炎、口腔粘膜炎、口腔内潰瘍）を対象に、Kaplan-Meier法を用いて初回発現までの時間を検討した結果、神経内分泌腫瘍と腎細胞癌で大きな違いはみられなかった。

以上より、神経内分泌腫瘍患者において新たに注意すべき安全性上の問題は認められなかったと考える。

機構は、腎細胞癌と神経内分泌腫瘍における本薬の安全性プロファイルの差異について以下のように考える。

腎細胞癌患者と比べ、神経内分泌腫瘍患者で発現割合の高い有害事象が複数認められるものの、2324試験の約40%及び2325試験の全例でホルモン症状の改善目的でソマトスタチン誘導体が併用されており、また当該事象の多くはプラセボ群でも神経内分泌腫瘍患者で高く発現していることから、原疾患により当該事象が発現し易い集団であったと推測される。また、神経内分泌腫瘍患者においてよくみられた有害事象は、2240試験で既知の有害事象であり、新たな事象はみられていないことから、腎細胞癌患者と神経内分泌腫瘍患者における本薬の安全性プロファイルに著しい差異は認められないと考える。ただし、腎細胞癌患者に比べて神経内分泌腫瘍患者で発現割合の高かった有害事象等については、臨床試験成績に基づいて、資材を用いて適切に情報提供及び注意喚起を行う必要があると判断した。

2) 日本人神経内分泌腫瘍患者での安全性について

申請者は、2324 試験成績に基づいて、日本人神経内分泌腫瘍患者での安全性について以下のように説明している。

2324 試験における死亡、その他の重篤な有害事象及び比較的良好に見られた有害事象等に関する試験全体と日本人症例との比較を下表に示す。

2324 試験における試験全体又は日本人での安全性の概要（2324 試験盲検期）

	2324 試験全体		日本人	
	本薬群 N=204 例 (%)	プラセボ群 N=203 例 (%)	本薬群 N=23 例 (%)	プラセボ群 N=17 例 (%)
死亡	12 (5.9)	4 (2.0)	2 (8.7)	0
原疾患の病勢進行による死亡	5 (2.5)	3 (1.5)	0	0
原疾患の病勢進行以外の死亡	7 (3.4)	1 (0.5)	2 (8.7)	0
重篤な有害事象	82 (40.2)	50 (24.6)	14 (60.9)	4 (23.5)
投与中止に至った有害事象	39 (19.1)	12 (5.9)	4 (17.4)	0
減量又は休薬に至った有害事象	125 (61.3)	55 (27.1)	22 (95.7)	4 (23.5)

2324 試験全体又は日本人で発現割合が 20%以上の有害事象 (2324 試験盲検期)

PT	2324 試験全体 例 (%) (N=204)			日本人 例 (%) (N=23)		
	全 grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
口内炎	110 (53.9)	10 (4.9)	0	17 (73.9)	0	0
発疹	107 (52.5)	1 (0.5)	0	20 (87.0)	0	0
下痢	95 (46.6)	10 (4.9)	1 (0.5)	9 (39.1)	0	0
疲労	89 (43.6)	5 (2.5)	1 (0.5)	10 (43.5)	0	1 (4.3)
末梢性浮腫	73 (35.8)	2 (1.0)	0	5 (21.7)	0	0
悪心	65 (31.9)	5 (2.5)	0	7 (30.4)	0	0
頭痛	61 (29.9)	1 (0.5)	0	8 (34.8)	0	0
発熱	60 (29.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	9 (39.1)	0	0
食欲減退	59 (28.9)	3 (1.5)	0	7 (30.4)	1 (4.3)	0
嘔吐	58 (28.4)	2 (1.0)	0	8 (34.8)	0	0
体重減少	57 (27.9)	1 (0.5)	0	3 (13.0)	0	0
腹痛	48 (23.5)	6 (2.9)	0	4 (17.4)	1 (4.3)	0
貧血	45 (22.1)	14 (6.9)	3 (1.5)	8 (34.8)	3 (13.0)	1 (4.3)
咳嗽	44 (21.6)	1 (0.5)	0	1 (4.3)	0	0
鼻出血	43 (21.1)	0	0	10 (43.5)	0	0
高血糖	39 (19.1)	15 (7.4)	1 (0.5)	7 (30.4)	2 (8.7)	0
味覚異常	38 (18.6)	0	0	9 (39.1)	0	0
鼻咽頭炎	31 (15.2)	0	0	12 (52.2)	0	0
便秘	27 (13.2)	0	0	6 (26.1)	0	0
肺臓炎	27 (13.2)	3 (1.5)	1 (0.5)	7 (30.4)	1 (4.3)	0
爪の障害	27 (13.2)	1 (0.5)	0	12 (52.2)	0	0
高血圧	21 (10.3)	2 (1.0)	0	6 (26.1)	0	0
高脂血症	13 (6.4)	0	0	8 (34.8)	0	0
舌炎	7 (3.4)	0	0	7 (30.4)	0	0
好中球減少症	14 (6.9)	6 (2.9)	0	7 (30.4)	4 (17.4)	0
白血球減少症	12 (5.9)	2 (1.0)	0	6 (26.1)	2 (8.7)	0
口唇炎	8 (3.9)	0	0	5 (21.7)	0	0
歯肉炎	7 (3.4)	0	0	5 (21.7)	0	0
糖尿病	20 (9.8)	5 (2.5)	0	5 (21.7)	1 (4.3)	0
爪囲炎	6 (2.9)	0	0	5 (21.7)	0	0
肝機能異常	5 (2.5)	3 (1.5)	0	5 (21.7)	3 (13.0)	0

2324 試験の本薬群で認められた主な有害事象の内容は、舌炎及び肝機能異常が日本人のみ認められた点を除き、2324 試験全体と同様であった。なお、肝機能検査について、本薬投与後に検査値異常が新たに発現又はベースライン値に比べて悪化した被験者の割合は、2324 試験全体（全 Grade 発現割合：AST 高値 46.1%、ALT 高値 37.3%、総ビリルビン高値 8.3%）と日本人（全 Grade 発現割合：AST 高値 39.1%、ALT 高値 47.8%、総ビリルビン高値 13.0%）と同様であった。本薬群の日本人のみで認められた Grade 4 の有害事象は、同一被験者に発現したブドウ球菌性敗血症、急性呼吸窮迫症候群、及び多臓器不全であった。その他本薬群で多く認められた Grade 3 以上の有害事象の内容は、肝機能異常を除き日本人と 2324 試験全体で同様であった。

減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、2324 試験全体の本薬群と比べ、日本人で多い傾向にあった。日本人で減量又は休薬に至った有害事象は、肺臓炎を除き、いずれも 3 例以下の少数での発現であったため、単純に比較することは困難であるが、肺臓炎で減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、2324 試験全体で 6.9%、日本人で 30.4%と差異が認められた。また、日本人で発現した肺臓炎 7 例（Grade 2：6 例、Grade 3：1 例）が全て本薬を減量又は休薬したのに対し、外国人で発現した肺臓炎 20 例（Grade 1：5 例、Grade 2：12 例、Grade 3：2 例、Grade 4：1 例）のうち、本薬を減量又は休薬した Grade 2 以上の症例は 6/15 例（40%）と、肺臓炎に対する処置に国内外差が認められた。

重篤な有害事象(2%以上)は、2324 試験全体の本薬群(204 例)では、発熱 8 例(3.9%)、肺臓炎 7 例(3.4%)、貧血 7 例(3.4%)、腹痛 6 例(2.9%)、呼吸困難 6 例(2.9%)、下痢 5 例(2.5%)、肺塞栓症 5 例(2.5%)、無力症 5 例(2.5%)、脱水 4 例(2%)であり、日本人の本薬群(23 例)では、肺臓炎 3 例(13.0%)、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、膀胱炎、肝膿瘍、肺結核、ブドウ球菌性敗血症、腹痛、イレウス、上部消化管出血、貧血、好中球減少症、多臓器不全、発熱、胆管炎、低カリウム血症、尿路結石各 1 例(4.3%)であった。

機構は、以下のように考える。

現時点では日本人神経内分泌腫瘍患者での使用経験は限定されているものの、2324 試験成績から、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師の管理下では、日本人神経内分泌腫瘍患者においても本薬は忍容可能であると判断した。ただし、2324 試験では鼻出血、鼻咽頭炎、高脂血症、好中球減少症、白血球減少症、発疹等の外国人に比べて日本人で発現割合が高い可能性が示唆されている有害事象が認められていることから、当該試験成績に基づいて、資材等を用いて十分に注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。

また、減量又は休薬に至った有害事象が日本人で多く発現していた点については、外国人に比べて日本人で発現割合が高かった肺臓炎に対して、日本人ではより安全性を重視した処置として減量・休薬が行われたことが要因の一つとなっていると考える。肺臓炎については、Grade 3 以上の事象や重篤・死亡例の検討においても、重篤な有害事象としての発現が日本人で高い可能性が示唆された。一方、その他の事象で明らかな国内外差は示唆されていないこと、また 2324 試験で日本人にのみ認められた舌炎及び肝機能異常については、舌潰瘍を含めた口内炎関連有害事象及び肝臓関連有害事象は腎細胞癌患者において既知の事象であることを確認した。

なお、非感染性肺関連有害事象に関する詳細は、「3) 非感染性肺関連有害事象について」の項に記載した。

3) 非感染性肺関連有害事象について

機構は、申請品目の初回申請時に厳重な管理が必要な有害事象として非感染性肺臓炎を挙げており、2324 試験でも死亡例が認められていることから、当該事象について以下のよう

に検討した。

なお、申請者は、申請品目の初回申請資料では、本薬で認められる特徴的な「非感染性肺関連有害事象」を、狭義の「間質性肺疾患」と区別する目的で「非感染性肺臓炎」と表記したが、申請品目の初回申請資料における「非感染性肺臓炎」*と今回の申請資料で用いている「非感染性肺関連有害事象」とは同義である、と説明している。

*：肺生検による病理組織像は確認されていないが、感染症及び癌の進行が否定され、本薬投与によると考えられる肺障害を総称する用語である「肺臓炎」や、「間質性肺疾患」を含む非感染性肺関連有害事象の総称と定義されている。

① 発現割合、重症度、処置、転帰及び発現時期

機構は、腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍患者における非感染性肺関連有害事象の発現割合、重症度、処置、転帰及び発現時期について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2324 試験、2325 試験及び腎細胞癌を対象とした 2240 試験における非感染性肺関連有害事象の発現状況は、下表のとおりであった。

本薬投与例での非感染性肺関連有害事象の発現状況

PT	2240 試験		2324 試験		2325 試験		日本人 (2324 試験)	
	例 (%) (N=274)		例 (%) (N=204)		例 (%) (N=215)		例 (%) (N=23)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
非感染性肺関連有害事象の合計	37 (13.5)	10 (3.6)	38 (18.6)	7 (3.4)	25 (11.6)	6 (2.8)	10 (43.5)	2 (8.7)
肺臓炎	25 (9.1)	7 (2.6)	27 (13.2)	4 (2.0)	18 (8.4)	4 (1.9)	7 (30.4)	1 (4.3)
間質性肺疾患	6 (2.2)	2 (0.7)	6 (2.9)	3 (1.5)	6 (2.8)	2 (0.9)	2 (8.7)	1 (4.3)
肺浸潤	4 (1.5)	2 (0.7)	5 (2.5)	0	2 (0.9)	0	0	0
肺線維症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
拘束性肺疾患	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (4.3)	0
肺障害	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
肺毒性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺胞出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胞隔炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

2240試験盲検期の本薬群におけるGrade 2以上の事象に対する処置の内容は、本薬投与中止10例 (Grade 2が3/18例、Grade 3が7/10例、以下同順)、本薬の減量又は休薬14例 (12/18例、2/10例)、副腎皮質ステロイドの投与16例 (10/18例、6/10例)であった。Grade 2以上の発現例のうち、Grade 2の11/18例、Grade 3の6/10例は回復し、持続中であったGrade 2~3の1/11例がGrade 1に軽快した。Grade 3の発現例のうち、2例が未回復のまま死亡しており、いずれも直接の死因とは判断されていないものの、非感染性肺関連有害事象が死亡に影響を及ぼした可能性は完全には否定できなかった。

2324試験盲検期の本薬群におけるGrade 2以上の事象に対する処置は、本薬投与中止8例 (Grade 2が7/20例、Grade 3が1/6例、Grade 4が0/1例、以下同順)、本薬の減量又は休薬15例 (12/20例、3/6例、0/1例)、副腎皮質ステロイドの投与12例 (6/20例、5/6例、1/1例)であった。データカットオフ時点又は本薬投与中止後28日以内にGrade 2の13/20例、Grade 3の2/6例が回復し、持続中であったGrade 2~3の6/11例はGrade 1に軽快し、Grade 4の1例を含む他の症例は持続中であった。非感染性肺関連有害事象による死亡はみられなかったが、死亡例のうち1例 (医師記載名: unknown)は死亡3週間前に間質性肺疾患を発現して入院加療し、当該事象は死亡時まで持続していたため、治験責任医師は本薬との因果関係を否定していたものの、申請者は死亡との関連を否定できないと考えた。

2325試験盲検期の本薬群におけるGrade 2以上の事象に対する処置は、本薬投与中止6例 (Grade 2が4/8例、Grade 3が2/6例、以下同順)、本薬の減量又は休薬10例 (6/8例、4/6例)、副腎皮質ステロイドの投与9例 (3/8例、6/6例)であった。データカットオフ時点又は本薬投与中止後28日以内にGrade 2の3/8例、Grade 3の5/6例が回復し、持続中であったGrade 2~3の4/6例はGrade 1に軽快した。非感染性肺関連有害事象による死亡はみられなかった。

2324試験及び2325試験の非感染性肺関連有害事象の発現時期は、それぞれ本薬投与開始後9~697日及び37~956日であり、いずれの試験でも広い期間に分散しており、一定の傾向はみられなかった。

② 臨床上及び画像上の特徴

機構は、本薬投与後の非感染性肺関連有害事象の臨床上及び画像上の特徴について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

i) 臨床上の特徴

2324試験盲検期及び2325試験盲検期の本薬群で非感染性肺関連有害事象が発現したそれぞれ38例及び25例でみられた呼吸器、胸郭及び縦隔障害の有害事象は、咳嗽 (それぞれ16例及び12例)、呼吸困難 (それぞれ11例及び15例)が多く、発熱はそれぞれ15例及び5例に認められた。咳嗽及び呼吸困難は、腎細胞癌を対象とした2240試験でも同様に、非感染性肺関連有害事象の発現例で最も多く発現した呼吸器、胸郭及び縦隔障害の有害事象であり

(それぞれ16/37例及び13/37例)、発熱も多くの症例(11/37例)で認められていた。

ii) 画像上の特徴

2240試験、2324試験期及び2325試験の本薬群で非感染性肺関連有害事象が発現した、それぞれ25/37例、27/38例及び24/25例に、本薬投与後の胸部画像検査(胸部X線検査又は胸部CTスキャン)で新たな異常又は悪化が認められた。当該検査所見について、特発性疾患に準じた薬剤性肺障害の胸部画像所見の分類として報告されている4パターン(Lung Cancer 2006; 52; 135-40)に分類して評価したが、いずれの試験においても4つの画像パターンに偏りはなく、同一症例で複数回みられた異常所見でも画像パターンは一貫しておらず、本薬投与後の非感染性肺関連有害事象の特徴的な画像所見は結論できなかった。

申請者は、上記①、②を踏まえ、非感染性肺関連有害事象について、以下のように説明している。

2324試験及び2325試験では、本薬投与後にみられた非感染性肺関連有害事象の75%以上がGrade 2以下であり、多くは本薬の減量・休薬、副腎皮質ステロイドの投与により回復又は軽快するなど、2240試験と同様に、適切な処置を行うことで管理可能であった。また、発現時期及び胸部画像検査所見のパターンについて、新たな知見は得られていない。以上より、本薬投与後の非感染性肺関連有害事象の発現状況等に、神経内分泌腫瘍患者と腎細胞癌患者とで大きな違いはなく、新たな注意喚起の必要性はないと考える。

なお、非感染性肺関連有害事象の発現予測因子については、現時点では検討できていない。

③ 国内製造販売後の報告について

機構は、製造販売後に発生した非感染性肺関連有害事象の検討について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2009年11月1日に申請者が主催する第1回間質性肺疾患安全性検討委員会(以下、「検討委員会」)が開催され、2010年3月8日から2010年8月31日までに非感染性肺関連有害事象の発現例として集積された49例(使用例数555例)のうち、CT画像が得られた症例及び死亡例の計20例について検討された。薬剤性と判定された症例は15例(うち死亡2例)であった。また、重症度については、承認取得時の主要な臨床試験である2240試験(Grade 3以上が9/32例)に比べて重症例(同17/49例)が多い傾向にあったが、2240試験とは対象患者のPSや患者背景等が異なることから、当該時点では特別な対応は不要と結論された。

また、2010年11月1日に第2回検討委員会が開催され、2010年3月8日から2010年11月30日までに非感染性肺関連有害事象の発現例として集積された104例(使用例数803例)のうち、CT画像が得られた症例及び死亡例の計27例について検討された。薬剤性と判定された症例は22例(うち死亡1例、放射線性肺炎の併発1例、心不全の併発1例)であった。多くはGrade 2以下の軽症であるが死亡例も認められるとの、当初からの見解に変更はなかった。また、Grade 1の事象に対する処置について、発現時Grade 1であった35例中、投与継続が21例、減量が1例、中止/休薬が13例であり、本剤継続後に悪化した4例のうち未回復は2例(未回復の1例は、本委員会で軽快と判断された)であったことから、添付文書に記載されている処置の目安(Grade 1は投与継続)に問題はなく、ステロイド投与も必須ではないと判断された。

機構は、非感染性肺関連有害事象について以下のように考える。

非感染性肺関連有害事象の発現割合及び重症例発現割合は、腎細胞癌(2240試験)と比較し、神経内分泌腫瘍(2324試験及び2325試験)で大きな差異は認められていないと考えるが、当該事象の発現時期及び画像所見には一定の傾向が認められておらず、現時点では発現予測因子も依然として不明である。また、2324試験及び2325試験では、Grade 3以上の症例も複数例存在し、未回復のまま死亡に至った発現例も認められており、当該事象の発現割合は、腎細胞癌患者と同様に、神経内分泌腫瘍患者でも外国人(2324試験: 38/204例

(18.6%)、2325試験：25/215例(11.6%)) に比べて日本人(10/23例(43.5%)) で高い傾向にあった。さらに、発現例に占めるGrade 3以上の割合は、国内の製造販売後の報告では34.7%(17/49例)と承認取得時の主要な臨床試験成績(28.1%(9/32例))と同様に高いことが示唆されている。

したがって、非感染性肺関連有害事象は、日本人神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の使用においても、投与期間によらず慎重な観察や管理が必要な有害事象の一つであり、国内外の臨床試験成績、国内の製造販売後調査結果等に基づいて、適切に注意喚起及び情報提供を継続して行う必要があると考える。

4) 感染症について

機構は、申請品目の初回申請時に注意すべき有害事象の一つとして感染症を挙げており、2324試験において感染症による死亡例(B型肝炎ウイルスの再活性化による死亡例)も認められていることから、以下のように検討を行った。

2324試験及び2325試験における本薬による感染症の発現状況、Grade 3以上の真菌感染、結核及びB型肝炎ウイルス再活性化は、以下のとおりであった。

2324試験盲検期では、感染症は本薬群114/204例(55.9%)、プラセボ群69/203例(34.0%)に認められ、このうちGrade 3以上は、本薬群で15/204例(7.4%)、プラセボ群5/203例(2.5%)であった。発現割合は低いが、本薬に関連する感染症として、気管支肺アスペルギルス症(Grade 3が1例)、肺結核(Grade 3が1例)、B型肝炎ウイルスの再活性化(1例、急性肝不全により死亡)がみられた。なお、当該試験の日本人患者では感染症は本薬群20/23例(87.0%)、プラセボ群5/17例(29.4%)に認められ、このうちGrade 3以上は、本薬群で2/23例(8.6%)、プラセボ群0例であった。

2325試験盲検期では、感染症は本薬群139/215例(64.7%)、プラセボ群95/211例(45.0%)に認められ、このうちGrade 3以上は、本薬群で30/215例(14.0%)、プラセボ群11/211例(5.2%)であった。また、気管支肺アスペルギルス症(Grade 3が1例)及び口腔カンジダ症(Grade 3が1例)がみられた。

機構は、本薬投与による感染症として、Grade 3以上の真菌感染症及び結核の発現及びB型肝炎ウイルス再活性化による死亡症例もみられており、免疫抑制作用を有する本薬の使用にあたっては、神経内分泌腫瘍患者に対しても免疫抑制状態を原因とする感染症の発現に十分注意する必要があると考える。

5) 血糖関連有害事象について

本薬による特徴的な有害事象の一つとして、血糖関連有害事象(高血糖、血中ブドウ糖増加、糖尿病、2型糖尿病及びコントロール不良の糖尿病)が報告されている。また、膵臓原発の神経内分泌腫瘍において、腫瘍の状態によっては原発臓器である膵臓の外分泌機能が低下し、本薬投与後に当該事象が強く発現する可能性も推測されるため、機構は、膵臓原発例のみを対象としている2324試験と、膵臓以外の原発患者が多く含まれる2325試験における血糖関連有害事象について以下のように比較検討を行った。

2324試験及び2325試験では、空腹時血糖が施設基準値の1.5倍を超えるコントロール不良な糖尿病を有する患者は除外基準とされていた。2324試験及び2325試験において、血糖関連有害事象はプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった。また、2324試験において、糖尿病の発現割合が高い傾向がみられた。

血糖関連有害事象（2324 試験、2325 試験）

PT	2324 試験				2325 試験			
	本薬群		プラセボ群		本薬群		プラセボ群	
	例 (%)	(N=204)	例 (%)	(N=203)	例 (%)	(N=215)	例 (%)	(N=211)
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血糖	39 (19.1)	16 (7.8)	20 (9.9)	7 (3.4)	40 (18.6)	15 (7.0)	9 (4.3)	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	4 (2.0)	3 (1.5)	3 (1.5)	0	2 (0.9)	0	3 (1.4)	1 (0.5)
糖尿病	20 (9.8)	5 (2.5)	0	0	5 (2.3)	0	5 (2.4)	0
2型糖尿病	1 (0.5)	0	2 (1.0)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0

機構は、血糖関連有害事象について、以下のように考える。

2324 試験では 2325 試験と比べて発現割合が高い事象もあるが、Grade 3 以上の発現割合は試験間で大きな差異はみられなかった。また、2324 試験及び 2325 試験の本薬群に発現した血糖関連有害事象のうち、投与中止に至った事象はそれぞれ 1/204 例及び 1/215 例、減量又は休薬に至った事象はそれぞれ 9/204 例 (4.4%) 及び 9/215 例 (4.2%) と同程度であった。また Grade 3 以上の血糖関連有害事象は、腎細胞癌を対象とした 2240 試験の本薬群における発現割合 (9.1%、25/274 例、「アフィニトール錠 5mg 審査報告書 (平成 21 年 10 月 16 日付)」参照) と同程度であることを確認した。

以上より、膵臓原発の神経内分泌腫瘍患者において血糖関連有害事象の発現割合は高い可能性もあると考えるものの、腎細胞癌患者と同様に血糖に関する経過観察を慎重に行い、休薬・減量、有害事象に対する薬物治療等の適切な対応を行った場合には、忍容可能であると考える。各試験における血糖関連有害事象の発現状況について情報提供を行った上で、製造販売後においても情報収集する必要があると考える。

6) 本薬とソマトスタチン誘導体を併用した際の安全性について

機構は、ソマトスタチン誘導体併用の有無による安全性の差異について比較・考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2324 試験におけるソマトスタチン誘導体併用の有無別の安全性及び比較的良好に見られた有害事象、重症度別の有害事象について比較した。

ソマトスタチン誘導体併用の有無別安全性比較

	2324 試験 例 (%)					
	本薬群			プラセボ群		
	SMS 併用 N=80	SMS 未併用 N=124	全患者 N=204	SMS 併用 N=82	SMS 未併用 N=121	全患者 N=203
死亡 ^{*1}	2 (2.5)	10 (8.1)	12 (5.9)	1 (1.2)	3 (2.5)	4 (2.0)
有害事象	78 (97.5)	124 (100.0)	202 (99.0)	81 (98.8)	117 (96.7)	198 (97.5)
Grade 3 及び 4 の有害事象	48 (60.0)	74 (59.7)	122 (59.8)	31 (37.8)	48 (39.7)	79 (38.9)
重篤な有害事象	27 (33.8)	55 (44.4)	82 (40.2)	21 (25.6)	29 (24.0)	50 (24.6)
投与中止に至った有害事象	12 (15.0)	27 (21.8)	39 (19.1)	4 (4.9)	8 (6.6)	12 (5.9)
減量又は休薬に至った有害事象	46 (57.5)	79 (63.7)	125 (61.3)	24 (29.3)	31 (25.6)	55 (27.1)
追加治療 ^{*2} を必要とした有害事象	75 (93.8)	122 (98.4)	197 (96.6)	70 (85.4)	105 (86.8)	175 (86.2)

SMS：ソマトスタチン誘導体

*1：治験薬投与終了後 29 日以降又は非盲検期に発現した死亡は含まない。

*2：追加治療は薬物療法以外の全ての治療及び併用療法である。

ソマトスタチン誘導体併用の有無別有害事象比較
(いずれかの患者群で全 Grade の発現割合が 20%以上の有害事象、2324 試験)

PT	SMS 併用集団 例 (%) (N=162)				SMS 非併用集団 例 (%) (N=245)			
	本薬群 (N=80)		プラセボ群 (N=82)		本薬群 (N=124)		プラセボ群 (N=121)	
	全 grade	Grade 3 以上	全 grade	Grade 3 以上	全 grade	Grade 3 以上	全 grade	Grade 3 以上
疲労	40 (50.0)	3 (3.8)	26 (31.7)	2 (2.4)	49 (39.5)	3 (2.4)	28 (23.1)	3 (2.5)
口内炎	40 (50.0)	3 (3.8)	16 (19.5)	0	70 (56.5)	7 (5.6)	9 (7.4)	0
発疹	38 (47.5)	0	11 (13.4)	0	69 (55.6)	1 (0.8)	21 (17.4)	0
下痢	33 (41.3)	5 (6.3)	24 (29.3)	5 (6.1)	62 (50.0)	6 (4.8)	24 (19.8)	0
末梢性浮腫	32 (40.0)	1 (1.3)	10 (12.2)	0	41 (33.1)	1 (0.8)	14 (11.6)	2 (1.7)
頭痛	26 (32.5)	1 (1.3)	14 (17.1)	2 (2.4)	35 (28.2)	0	16 (13.2)	0
発熱	25 (31.3)	1 (1.3)	10 (12.2)	0	35 (28.2)	1 (0.8)	15 (12.4)	1 (0.8)
腹痛	24 (30.0)	4 (5.0)	18 (22.0)	7 (8.5)	24 (19.4)	2 (1.6)	31 (25.6)	5 (4.1)
悪心	24 (30.0)	4 (5.0)	32 (39.0)	3 (3.7)	41 (33.1)	1 (0.8)	34 (28.1)	1 (0.8)
嘔吐	21 (26.3)	1 (1.3)	18 (22.0)	3 (3.7)	37 (29.8)	1 (0.8)	24 (19.8)	2 (1.7)
咳嗽	20 (25.0)	1 (1.3)	8 (9.8)	0	24 (19.4)	0	14 (11.6)	0
体重減少	20 (25.0)	0	8 (9.8)	0	37 (29.8)	1 (0.8)	15 (12.4)	0
貧血	18 (22.5)	5 (6.3)	6 (7.3)	2 (2.4)	27 (21.8)	12 (9.7)	12 (9.9)	2 (1.7)
鼻出血	17 (21.3)	0	1 (1.2)	0	26 (21.0)	0	2 (1.7)	0
食欲減退	16 (20.0)	1 (1.3)	13 (15.9)	0	43 (34.7)	2 (1.6)	23 (19.0)	3 (2.5)
高血糖	16 (20.0)	7 (8.8)	10 (12.2)	3 (3.7)	23 (18.5)	9 (7.3)	10 (8.3)	4 (3.3)
無力症	13 (16.3)	3 (3.8)	12 (14.6)	2 (2.4)	23 (18.5)	3 (2.4)	28 (23.1)	5 (4.1)
そう痒症	12 (15.0)	0	8 (9.8)	0	27 (21.8)	0	18 (14.9)	0
味覚異常	10 (12.5)	0	4 (4.9)	0	28 (22.6)	0	6 (5.0)	0

SMS : ソマトスタチン誘導体

本薬群について、ソマトスタチン誘導体併用集団が非併用集団と比較して 10%以上高く発現した有害事象に疲労及び腹痛があった。

機構は、本薬とソマトスタチン誘導体の併用について以下のように考える。

2324 試験におけるソマトスタチン誘導体併用患者は、症候性神経内分泌腫瘍患者であると推測され、機能的腫瘍による症状が発現している可能性があるため、詳細な安全性の比較は困難である。しかしながら、2324 試験におけるソマトスタチン誘導体併用の有無別で、各有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現に著明な違いは認められず、現時点で本薬とソマトスタチン誘導体を併用した場合にも忍容可能であると考えられる。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果、並びに以下の検討内容を踏まえ、本薬は 2324 試験の対象とされた、膵臓原発の切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍患者に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。

機構は、神経内分泌腫瘍の治療体系について、以下の内容を確認した。

低分化神経内分泌腫瘍は予後不良であり (Cancer 2008; 113: 256-65)、小細胞肺癌に準じた白金製剤をベースとした化学療法が推奨されていること等、高分化神経内分泌腫瘍とは生物学的特徴及び治療体系が異なっている (National Comprehensive Cancer Network (以下、「NCCN」) guideline、European Neuroendocrine Tumor Society (以下、「ENETS」) guideline、North American Neuroendocrine Tumor Society (以下、「NANETS」) guideline)。

高分化神経内分泌腫瘍では、原発臓器の内分泌機能を反映した症候の有無や、手術方法に差異があることから、各種ガイドライン及び教科書等においては、主に腫瘍の原発部位によって治療方針が分けられている。また、公表論文では、膵臓以外を原発とする神経内分泌腫瘍と膵臓原発の神経内分泌腫瘍とは、生物学的特徴や薬剤への反応性が異なる可能性があることから、神経内分泌腫瘍における臨床試験では、両患者集団を分けて試験を行うべきであるとの意見もある (J Clin Oncol 2011; 29: 934-43)。

高分化神経内分泌腫瘍に対しては、最大限の局所治療を行うことが推奨され、局所進行又は遠隔転移例であっても、完全切除可能な場合は、転移部位を含めた切除が考慮され、肝臓に限局する病変を有する患者では、肝動脈塞栓療法やラジオ波凝固療法等も治療選択肢の一つとなり得る（NCCN guideline、ENETS guidelines、NANETS guidelines）。

さらに、機構は、各種診療ガイドライン及び教科書に記載されている、手術や局所治療が適応とならない高分化神経内分泌腫瘍に対する治療内容は以下のとおりであり、原発部位に関わらず生存期間の延長が示された標準治療は確立しておらず、既存の抗悪性腫瘍剤又は臨床試験への参加が推奨されていることを確認した。

- National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Neuroendocrine Tumors (v1.2011) では、局所進行又は遠隔転移例に対し、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤は、臨床的に病状進行が明らかな場合に限って考慮すべきとされており、カペシタビン、ダカルバジン、ドキソルビシン、フルオロウラシル（以下、「5-FU」）、STZ 及びテモゾロミドが記載されている。また、本薬及びスニチニブが局所進行又は遠隔転移例における選択肢の一つとして記載されている。
- 腫瘍学の国際的な教科書（Cancer : Principles and Practices of Oncology 9th edition）では、神経内分泌腫瘍に対する細胞傷害性抗悪性腫瘍剤は、切除不能例に対し、腫瘍による症状を緩和する目的で使用が考慮される治療とされており、STZ、ドキソルビシン及びダカルバジンの単独投与、STZ を含む併用化学療法（STZ+5-FU+ドキソルビシン、STZ+5-FU、STZ+ドキソルビシン）が記載されている。また、分子標的治療として、スニチニブの第Ⅲ相試験及び本薬の 2324 試験結果が記載されており、本薬が推奨されている。
- NCI の Physician Data Query (NCI-PDQ、2011 年 7 月 22 日版) においては、胃・腸管原発の高分化神経内分泌腫瘍についての記載がみられ、転移例に対する細胞傷害性抗悪性腫瘍剤の具体的なレジメンについて記載されていないものの、単独投与又は併用療法のいずれも奏効率が 15%を超えるものではなく、得られる利益は少ない旨が記載されている。また、ソマトスタチン誘導体及びインターフェロン α は、腫瘍に起因する症状のコントロール目的での使用が推奨されている。本薬、ベバシズマブ（遺伝子組換え）、スニチニブ及びソラフェニブ等については、治療オプション概要の分子標的治療の項に列挙されているが、治療推奨度については明記されていない。
- 神経内分泌腫瘍に関する学会である、欧州の ENETS^{*1} と米国の NANETS^{*2} がそれぞれ発出した高分化神経内分泌腫瘍に対する治療ガイドラインではいずれも、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤の適応は、遠隔転移を有し、臨床的に病状が進行している場合とされている。治療レジメンとして、STZ、5-FU 又はドキソルビシンの単独投与、STZ を含む併用化学療法（STZ+ドキソルビシン、STZ+5-FU 又は STZ+5-FU+ドキソルビシン等）が挙げられており、前腸由来の中でも膵臓原発の高分化神経内分泌腫瘍は抗悪性腫瘍剤の感受性は比較的良好で、中腸及び後腸由来の腫瘍は感受性が乏しい又は不明と記載されている。

*1 : http://www.enets.org/guidelines_tnm_classifications.html&OPEN=menu.14 (2011 年 9 月参照)

*2 : <http://nanets.net/research/articles/nanets-guidelines> (2011 年 9 月参照)

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

遠隔転移を有し、手術や局所治療が適応とならず、臨床的に病状が進行した高分化神経内分泌腫瘍に対して、ガイドライン等では細胞傷害性抗悪性腫瘍剤が推奨されているものの、明らかな生存期間の延長は検証されておらず（ENETS guideline、Neuroendocrinology 2006; 84: 196-211）、標準的に用いられている抗悪性腫瘍剤はないと考える。

高分化神経内分泌腫瘍患者を対象とした本薬の臨床試験成績については、局所治療の適応とならない膵臓原発例を対象とした 2324 試験において、一定の臨床的意義が示されてい

る（「(2) 有効性について」の項参照）が、局所治療の適応となる患者を対象とした検討結果は提出されていない。また、高分化神経内分泌腫瘍とは治療体系等が異なっている、低分化神経内分泌腫瘍を対象とした本薬の臨床試験成績も得られていない。

以上より、本薬は 2324 試験の対象とされた、手術等の局所治療が適応とならない膵臓原発の高分化神経内分泌腫瘍患者に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。

(5) 効能・効果について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「神経内分泌腫瘍」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位及び病理組織型について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 膵臓原発以外の神経内分泌腫瘍に対する有効性及び安全性は確立していないこと。

本薬の申請効能・効果は、「神経内分泌腫瘍」と設定されており、その設定理由について申請者は以下のように説明している。

膵臓原発の神経内分泌腫瘍を対象とした 2324 試験において、本薬の有効性が示されている。また、膵臓以外が原発の患者を含む症候性神経内分泌腫瘍を対象とした 2325 試験では、事前に規定した有意水準を僅かに上回り、統計学的有意差は認められなかったが、PFS の中央値はプラセボ群 11.33 カ月に対して本薬群 16.43 カ月と 5.1 カ月延長したこと、また当該試験の探索的解析結果では、原発部位によらず本薬の PFS 延長効果は示唆されていること（下表）から、膵臓以外が原発の神経内分泌腫瘍に対しても本薬の有効性が認められると考える。なお、2325 試験において統計学的有意差が認められなかった理由として、背景の多様性により予後因子が不均衡であったこと、PFS の informative censoring の発生による影響を受けたこと（「(2) 3) 主要解析のデータソース変更について」の項参照）、持続性ソマトスタチン誘導体による前治療中に病勢進行とされた患者に限定していたこと等が考えられる。

2325 試験の原発部位別の PFS の解析結果 (IAC 判定)

	本薬群		プラセボ群		ハザード比* [95%CI]
	例数	PFS中央値 (月)	例数	PFS中央値 (月)	
小腸	111	18.6	113	14.0	0.77 [0.53, 1.13]
肺	33	13.6	11	5.6	0.72 [0.31, 1.68]
大腸	14	29.9	14	13.0	0.39 [0.12, 1.29]
その他	58	14.2	74	11.0	0.77 [0.49, 1.23]

* : Cox 比例ハザードモデル

また、進行した神経内分泌腫瘍に対する治療体系に原発部位間で大きな差異はなく、国内において腫瘍増殖抑制が示された標準的に使用される薬剤はない。さらに、神経内分泌腫瘍は、WHO 分類においても原発部位を問わない疾患概念として捉えられていると考える。

以上より、申請効能・効果において原発部位を限定する必要はなく、「神経内分泌腫瘍」と設定することが適切であると考えた。ただし、2324 試験で除外された病理組織型（低分化型の神経内分泌腫瘍、高悪性度の神経内分泌腫瘍、腺カルチノイド、杯細胞カルチノイド及び小細胞癌）の膵臓原発の神経内分泌腫瘍に対する本薬の臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する投与は推奨できないと考える。

機構は、神経内分泌腫瘍の分類等について、以下の内容を確認した。

神経内分泌腫瘍は、体内の広範な部位に存在するびまん性神経内分泌細胞系から発生す

る腫瘍であり、ペプチドやアミンを産生する神経内分泌細胞への分化を示す腫瘍の一群であり（Cancer principles and practice of oncology 9th edition）、発生臓器は消化器（消化管、膵臓等）が多いが、他の内分泌組織（下垂体、副甲状腺等）や呼吸器等、多くの臓器から発生する。

神経内分泌腫瘍の分類について、消化器系腫瘍の代表的分類である WHO 分類（WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010）では、腫瘍増殖能を反映すると考えられている核分裂像及び Ki67 index を基準として neuroendocrine tumor G1 (carcinoid)、neuroendocrine tumor G2、neuroendocrine carcinoma (large cell or small cell type) の3型に分類されている。その他、発生学的分類（前腸、中腸、後腸）、原発部位による分類（胃、十二指腸、小腸、大腸、虫垂、膵臓、肝臓、肺、気管支等）や症候の有無による分類（症候性、無症候性）等の様々な分類法があるが、神経内分泌腫瘍全般に適用可能な統一的分類法は未だ確立していない。

神経内分泌腫瘍は、腫瘍の分化度により生物学的特徴及び治療反応性が異なる。また、手術や局所治療が適応とならない高分化神経内分泌腫瘍における治療について、現時点で標準治療は確立していない（「(4) 臨床的位置付けについて」の項参照）。

機構は、本薬の投与が推奨される対象患者及び効能・効果について以下のように考える。

申請者は膵臓原発以外の高分化神経内分泌腫瘍に対しても本薬の投与が推奨されると主張しているものの、本薬の投与が推奨される患者は、2324 試験の対象とされた手術適応とならない膵臓原発の高分化神経内分泌腫瘍患者であると考え（「(4) 臨床的位置付けについて」の項参照）。また、低分化神経内分泌腫瘍を対象とした臨床試験成績は提出されておらず、当該患者に対する投与は推奨されないと考える。

機構は、上記の確認内容を踏まえ、以下の理由から、効能・効果を「神経内分泌腫瘍」と設定し、本薬の投与対象が適切に選択されるよう、腫瘍の病理組織型（分化度等）や原発臓器等に留意する旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項にて注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 神経内分泌腫瘍という疾患概念は確立しているものの、神経内分泌腫瘍全般に適用可能な統一的分類法は、未だ確立していないこと。
- ・ 生物学的特徴や薬剤への反応性の差異から、膵臓原発の神経内分泌腫瘍と、膵臓以外の臓器を原発とする神経内分泌腫瘍とを分けて評価することが議論されつつあるものの、コンセンサスが得られたとは言えず、現時点では、手術の適応とならない進行した神経内分泌腫瘍に対する治療体系は、原発臓器別に確立している状況ではなく、特定の原発臓器のみを敢えて効能・効果の一部として表記する必要性は高くないと考えること。
- ・ 一方、現時点で本薬の投与が推奨される集団は、2324 試験の対象患者であることから、適応患者を適切に選択するための注意喚起として、膵臓原発例以外を対象に有効性が検証された試験成績は得られていない旨を明記する必要があると考えること。
- ・ 手術や局所治療が適応とならない神経内分泌腫瘍では、分化度（高分化又は低分化）により治療体系が異なることから、2324 試験の対象とされた腫瘍の分化度についても注意喚起が必要であると考えたこと。
- ・ 高分化神経内分泌腫瘍に対しては、症候の有無や腫瘍の存在部位、患者の全身状態を踏まえて手術及び化学療法の適応が総合的に判断される状況と考えられ、比較的稀な腫瘍であることも踏まえると、切除不能の旨を敢えて効能・効果の表記として記載する意義は必ずしも高くないと考えること。
- ・ 本薬は神経内分泌腫瘍患者に対しても、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師により使用される薬剤であるため、2324 試験成績に基づいて適切に注意喚起及び情報提供を行うことで、適正使用は可能と考えること。

(6) 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、神経内分泌腫瘍に対する用法・用量は、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- ・ 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告があるため、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。
- ・ 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

1) 神経内分泌腫瘍に対する開始用法・用量について

申請者は、2324 試験及び 2325 試験における開始用法・用量（1日1回10mg 経口投与）の設定根拠について、以下のように説明している。

進行性固形癌患者を対象とした第 I 相試験（2101/02 試験、2107 試験、1101 試験）の用量制限毒性評価の結果、いずれの試験でも本薬の1日1回投与法は10mg/日まで忍容可能であることが確認された。また、週1回投与法も50mg/週まで耐容と判断されたが、1日1回投与の方が、本薬の標的分子である mTOR の活性阻害がより長く持続し、さらに確実に阻害できることがバイオマーカー探索により示唆されたため、癌患者を対象とした臨床試験で検討する用法・用量は1日1回10mg 投与が妥当であると判断した。さらに、高分化神経内分泌腫瘍患者 60 例を対象に、ソマトスタチン誘導体併用下で本薬 5mg/日及び 10mg/日を投与した臨床研究の結果、PFS は本薬 10mg/日の方が 5mg/日に比べて長い傾向にあり、忍容性はいずれの投与量も良好であったことから（J Clin Oncol 2008; 26: 4311-8）、本薬の開始用法・用量は1日1回10mg が妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。

提出された資料において、1日1回10mg を超える用量での検討はなされておらず、より高用量での有効性及び安全性は不明であるものの、薬力学的効果の検討結果、転移性腎細胞癌に対する 2240 試験結果及び神経内分泌腫瘍に対する臨床研究の結果から、1日1回10mg 投与が選択され、2324 試験において有効性及び安全性が示された。したがって、現時点で得られている臨床試験成績から、1日1回10mg を開始用法・用量とすることが適切であると判断した。

2) 休薬・減量基準について

機構は、2324 試験における本薬の休薬・減量基準は、腎細胞癌を対象とした 2240 試験の規定と同一であることを確認した。

なお、非感染性肺関連有害事象に対する用量調節については、申請品目の初回承認審査時には、2240 試験において、Grade 2 の事象発現に対して休薬した症例が 10/19 例（52.6%）と多く見られたことを踏まえて、当該試験での用量調節基準以上に安全性を重視し、Grade 2 の事象に対して休薬を基本とした対応を行うことが妥当と判断したこと等から（「平成 21 年 11 月 19 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」参照）、現行の添付文書に記載された当該事象に対する用量調節の目安と、2324 試験で規定された内容（2240 試験と同一）とは異なっている（下表）。

非感染性肺関連有害事象に対する用量調節規定 (2324 試験、添付文書)

	2324 試験	添付文書
Grade 1	投与継続。	投与継続。
Grade 2	Grade 1 以下に改善が認められるまで投与量を 1 段階減量。臨床症状により休薬可。3 週以内に Grade 1 以下に改善が認められない場合は投与中止。	症状が改善するまで休薬。投与を再開する場合は、1 日 1 回 5mg の投与とする。
Grade 3	Grade 1 以下に改善するまで休薬。治療上有益性があると判断される場合、1 段階減量しての再開可。3 週を超えて再開できない場合は投与中止。	投与中止とし、原則として再開しない。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、1 日 1 回 5mg で投与再開可能とする。
Grade 4	投与中止。	投与中止。

本薬の用量調節レベル (2324 試験)

レベル	用法・用量
0 (開始用量)	1 日 1 回投与、10mg/回
1 (1 段階減量)	1 日 1 回投与、5mg/回
2 (2 段階減量)	隔日投与、5mg/回

機構は、休薬・減量基準について以下のように考える。

2324 試験において、Grade 2 の非感染性肺関連有害事象が発現した場合の対処は、休薬又は減量は 12/20 例で、そのうち休薬が 10/12 例 (83.3%)、休薬せずに減量していたのは 2/12 例 (16.7%) のみであり、投与中止は 7/20 例 (35.0%) と比較的多かった。また、日本人患者では、外国人患者と比較し非感染性肺関連有害事象が高頻度に発現し、重症例の発現割合も高い可能性が否定できない (「(3) 3 非感染性肺関連有害事象について」の項参照)。したがって、今般の承認取得後も、当該試験での用量調節基準以上に安全性を重視した、現行の添付文書に記載されている用量調節方法を目安として管理や処置を継続していくことは受け入れ可能と考える。

その他の有害事象についても、腎細胞癌患者と神経内分泌腫瘍患者とで安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったことから、申請品目の初回承認時と同一の休薬・減量及び投与再開基準について、資材を用いた情報提供を引き続き行っていくことが妥当と考える。

3) 投与時期について

申請品目の初回承認時の審査では、①高脂肪食及び低脂肪食摂取後の投与により、空腹時投与に比べて C_{max} 及び AUC が低下する知見が得られていた一方で、本薬の PK と有効性及び安全性との関係性が不明であったこと、②主要な臨床試験 (2240 試験) で設定された「空腹時又は軽い無脂肪食後」という投与条件以外で本薬の有効性を示す試験成績が得られておらず、更に当該試験の「軽い無脂肪食」の定義が不明確であったこと等から、既承認用法・用量では投与時期として「空腹時」が設定されている (「平成 21 年 11 月 19 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」参照)。

しかし、申請者は、本申請において、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討した 2120 試験結果や、2324 試験及び 2325 試験における投与方法等に基づき、腎細胞癌を含めて本薬の用法・用量として、食事に関する投与時期を設定する必要はないと説明している (「(i) <審査の概略> (3) 申請用法 (投与時期) について」の項参照)。また、患者内での C_{max} 及び AUC の日間変動を最小限にすることが、安全管理上好ましいと考え、同一患者では投与時期の食事条件を一定にすることが望ましい旨を注意喚起する予定であると説明している。

機構は、以下のように考える。

2324 試験及び 2325 試験の投与時期は、試験開始当初は「空腹時又は軽い無脂肪食後」と規定されていたが、その後に得られた知見 (2120 試験) を理由に「食後」に変更された結果、当該試験では様々な食事条件下で本薬の有効性及び安全性が検討されている。また、2324 試験で本薬の有効性が示され、2325 試験を含め安全性上の大きな懸念は認められていないことから (「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」の項参照)、神経内分泌腫瘍に対する用法として、特定の投与時期を規定する必要性はないと判断した。

一方、腎細胞癌に対しては、前記の経緯等から承認用法として「空腹時」が設定されているが、①腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の主要な臨床試験では、食事に伴う本薬の PK の違いが有効性に及ぼす影響が明確でない点に加え、食事に伴う曝露量の低下が有効性に及ぼす影響が明確ではない点は共通しており (「(i) <審査の概略> (3) 申請用法 (投与時期) について」の項参照)、②食事条件によらず本薬が投与された 2324 試験及び 2325 試験において、安全性上の大きな懸念は認められておらず、③腎細胞癌患者と神経内分泌腫瘍患者における本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は示唆されていない (「(3) 1) 腎細胞癌と神経内分泌腫瘍における本薬の安全性プロファイルの差異」の項参照)、と考える。したがって、腎細胞癌と神経内分泌腫瘍とで敢えて異なる用法を設定する合理性は乏しく、また疾患毎に異なる設定内容とした際の医療現場での混乱は避けられないことも考慮し、腎細胞癌を対象とした主要な臨床試験における投与時期の規定について、資材等を用いた確かな注意喚起及び情報提供を徹底することを前提に、腎細胞癌に対する用法・用量を「空腹時」に限定しないよう変更することは可能であると判断した。

また、本薬の PK の個体内変動がより小さくなるよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、同一患者では一定の食事条件下で投与するよう注意喚起することが適切であると考える。

4) 肝機能障害患者の用法・用量について

機構は、肝機能障害患者に対する用量調節について、「(i) <審査の概略> (5) 肝機能障害患者における PK 及び用量調節」の項の内容を踏まえ、以下のように考える。

肝機能障害患者に対する用量調節の必要性は PK の観点から一定の理解はできるものの、現時点では、申請者の提示した、軽度又は中等度肝機能障害患者に対して調節した開始用法・用量での試験成績、並びに重度肝機能障害患者に対して 1 日 1 回 2.5mg を超えない範囲での試験成績はいずれも得られていないことから、肝機能障害患者に対して、提示された用量調節方法を推奨する根拠は十分には得られていないと判断した。したがって、肝機能障害患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨の注意喚起が必要と考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、神経内分泌腫瘍で本薬投与により発現した有害事象は、本薬で既知の事象であり、新たに注意すべき安全性上の問題は認められなかったが、神経内分泌腫瘍患者は既承認の腎細胞癌に比べて PFS が長く、本薬を長期間使用すると予想されることから、神経内分泌腫瘍での本薬の使用全例を対象に、使用実態下での長期使用時における本薬の安全性及び有効性を確認することを目的とした、中央登録方式の特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) を計画しており、調査計画について以下のように説明している。

調査期間は 3 年 6 カ月 (観察期間: 最長 2 年間、登録期間 1 年 6 カ月)、調査予定症例数は 130 例とし、重点調査項目については、腎細胞癌の使用全例を対象に実施中の製造販売後調査 (全例調査) での重点調査項目 (非感染性肺関連有害事象、感染症 (B 型肝炎、結核、帯状疱疹、その他の感染症)、口内炎、空腹時血糖値、血清クレアチニン、AST^{*1}、ALT^{*1}、

AI-P^{*1}、LDH^{*1}、総ビリルビン^{*1}、BUN^{*2}、尿酸^{*2})と同様の項目を設定する。また、本薬の免疫抑制作用により、B型肝炎ウイルスの再活性化、結核及び带状疱疹の再燃が懸念されるため、感染歴(B型肝炎キャリア、結核及び带状疱疹の既往歴)についても調査する。

*1: 投与開始時に肝機能障害を有する患者の場合

*2: 投与開始時に腎機能障害を有する患者の場合

調査予定症例数については、発現割合及び重症度が比較的高く、治療に影響を及ぼす可能性のある重点調査項目と判断した、非感染性肺関連有害事象、感染症及び口内炎関連有害事象のうち、2324試験の日本人症例における発現割合が最も低かった非感染性肺関連有害事象の発現割合(43.5%(10/23例))に基づき、その標準誤差割合を10%と仮定した場合に、日本人における当該事象の発現割合を推定するために必要な症例数として130例と設定した。

観察期間については、現時点で本薬の長期投与において注目すべき有害事象はないと考えているものの、神経内分泌腫瘍では腎細胞癌に比べ本薬を長期間使用することが予想されることから、腎細胞癌を対象に実施中の全例調査での観察期間(最長1年間)より長く設定する必要があると考え、2324試験及び2325試験の本薬投与群の曝露期間(2324試験: 中央値37.8週(範囲1.1~118.1週)、2325試験: 中央値37.0週(範囲0.6~162.6週))を基に、各症例の観察期間は最長2年間と設定した。

機構は、提出された製造販売後調査計画について、以下のように考える。

日本人患者での本薬の安全性情報については、①腎細胞癌を対象とした全例調査において集積されつつあるものの、最終結果は得られていないこと、②現時点では日本人神経内分泌腫瘍患者での使用経験は限定されていることを踏まえると、神経内分泌腫瘍患者に対しても、本薬が使用された全症例を対象とした調査にて、安全性情報を迅速に収集する必要があると考える。

また、現有の臨床試験成績から、本薬投与時の安全性プロファイルに神経内分泌腫瘍と腎細胞癌で大きな違いは認められていないと考える(「(3)1腎細胞癌と神経内分泌腫瘍における本薬の安全性プロファイルの差異」の項参照)ものの、神経内分泌腫瘍は、組織学的分類及び臨床症状(腫瘍産生ホルモンにより出現する症状)に多様性が認められる疾患であることから、神経内分泌腫瘍患者を対象として、本薬が使用される患者背景、及び本薬の使用実態下における安全性プロファイルを確認することを目的とした調査を実施する意義はあると考える。

重点調査項目及び解析予定症例数は申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考えるが、組織学的分類及び臨床症状を始めとする患者背景等も情報収集できるよう調査票を工夫すべきと考える。また、観察期間については、上記の2324試験及び2325試験における本薬の曝露期間に加え、以下に示す両試験での有害事象の発現状況を考慮し、2年間より短期間の設定としても、調査目的である神経内分泌腫瘍患者に対する使用実態下での本薬の安全性プロファイルの確認は、可能であると考え。

- ・ 投与開始1年後以降に初めて発現する未知の事象は認められていないこと
- ・ 6カ月毎の発現割合を検討した結果、投与開始6カ月未満と比べて6カ月以降に発現割合が高かった有害事象は認められたものの、いずれの事象もその上昇は一時期に限られており、投与期間に依存して発現割合が上昇し続ける傾向は認められなかったこと

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

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

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (2324 試験)

有害事象は、本薬群で 202/204 例 (99.0%)、プラセボ群で 198/203 例 (97.5%) に認められ、治験薬との関連を否定できなかった有害事象は、本薬群で 195/204 例 (95.6%)、プラセボ群で 151/203 例 (74.4%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

2324 試験における有害事象 (10%以上)

SOC PT	本薬群 例 (%) (N=204)		プラセボ群 例 (%) (N=203)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
合計	202 (99.0)	122 (59.8)	198 (97.5)	79 (38.9)
血液およびリンパ系障害	78 (38.2)	33 (16.2)	32 (15.8)	10 (4.9)
貧血	45 (22.1)	17 (8.3)	18 (8.9)	4 (2.0)
血小板減少症	29 (14.2)	8 (3.9)	2 (1.0)	0
胃腸障害	192 (94.1)	45 (22.1)	161 (79.3)	26 (12.8)
腹痛	48 (23.5)	6 (2.9)	49 (24.1)	12 (5.9)
上腹部痛	32 (15.7)	2 (1.0)	15 (7.4)	2 (1.0)
アフタ性口内炎	25 (12.3)	1 (0.5)	8 (3.9)	0
便秘	27 (13.2)	0	26 (12.8)	0
下痢	95 (46.6)	11 (5.4)	48 (23.6)	5 (2.5)
口内乾燥	22 (10.8)	0	9 (4.4)	0
悪心	65 (31.9)	5 (2.5)	66 (32.5)	4 (2.0)
口内炎	110 (53.9)	10 (4.9)	25 (12.3)	0
嘔吐	58 (28.4)	2 (1.0)	42 (20.7)	5 (2.5)
全身障害および投与局所様態	159 (77.9)	21 (10.3)	118 (58.1)	14 (6.9)
無力症	36 (17.6)	6 (2.9)	40 (19.7)	7 (3.4)
疲労	89 (43.6)	6 (2.9)	54 (26.6)	5 (2.5)
末梢性浮腫	73 (35.8)	2 (1.0)	24 (11.8)	2 (1.0)
発熱	60 (29.4)	2 (1.0)	25 (12.3)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	114 (55.9)	15 (7.4)	69 (34.0)	5 (2.5)
鼻咽頭炎	31 (15.2)	0	14 (6.9)	0
尿路感染	22 (10.8)	0	11 (5.4)	1 (0.5)
臨床検査	96 (47.1)	24 (11.8)	63 (31.0)	14 (6.9)
体重減少	57 (27.9)	1 (0.5)	23 (11.3)	0
代謝および栄養障害	141 (69.1)	44 (21.6)	86 (42.4)	26 (12.8)
食欲減退	59 (28.9)	3 (1.5)	36 (17.7)	3 (1.5)
高血糖	39 (19.1)	16 (7.8)	20 (9.9)	7 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	94 (46.1)	6 (2.9)	78 (38.4)	7 (3.4)
関節痛	25 (12.3)	3 (1.5)	14 (6.9)	1 (0.5)
背部痛	29 (14.2)	2 (1.0)	21 (10.3)	2 (1.0)
四肢痛	29 (14.2)	1 (0.5)	12 (5.9)	2 (1.0)
神経系障害	113 (55.4)	7 (3.4)	68 (33.5)	5 (2.5)
浮動性めまい	23 (11.3)	1 (0.5)	14 (6.9)	0
味覚異常	38 (18.6)	0	10 (4.9)	0
頭痛	61 (29.9)	1 (0.5)	30 (14.8)	2 (1.0)
精神障害	48 (23.5)	5 (2.5)	40 (19.7)	5 (2.5)
不眠症	26 (12.7)	0	17 (8.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	128 (62.7)	20 (9.8)	53 (26.1)	3 (1.5)
咳嗽	44 (21.6)	1 (0.5)	22 (10.8)	0
呼吸困難	34 (16.7)	5 (2.5)	15 (7.4)	1 (0.5)
鼻出血	43 (21.1)	0	3 (1.5)	0
口腔咽頭痛	22 (10.8)	0	13 (6.4)	0
肺臓炎	27 (13.2)	4 (2.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	165 (80.9)	5 (2.5)	76 (37.4)	0
皮膚乾燥	26 (12.7)	0	12 (5.9)	0

SOC PT	本薬群 例 (%) (N=204)		プラセボ群 例 (%) (N=203)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
合計	202 (99.0)	122 (59.8)	198 (97.5)	79 (38.9)
爪の障害	27 (13.2)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
そう痒症	39 (19.1)	0	26 (12.8)	0
発疹	107 (52.5)	1 (0.5)	32 (15.8)	0
血管障害	45 (22.1)	4 (2.0)	25 (12.3)	4 (2.0)
高血圧	21 (10.3)	2 (1.0)	9 (4.4)	1 (0.5)

重篤な有害事象は、本薬群で 82/204 例 (40.2%)、プラセボ群で 50/203 例 (24.6%) に認められた。主な重篤な有害事象の内訳は、本薬群で発熱 8 例 (3.9%)、肺臓炎及び貧血各 7 例 (3.4%) であり、プラセボ群で腹痛 5 例 (2.5%)、悪心及び嘔吐各 4 例 (2.0%) であった。このうち、本薬群で発現した肺臓炎 6 例 (2.9%)、貧血 5 例 (2.5%)、発熱 2 例 (1.0%)、プラセボ群で発現した腹痛、悪心、及び嘔吐各 1 例 (0.5%) は、治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 39/204 例 (19.1%)、プラセボ群で 12/203 例 (5.9%) に認められた。1%以上に認められた投与中止に至った有害事象の内訳は、本薬群で肺臓炎 6 例 (2.9%)、発熱 3 例 (1.5%)、間質性肺疾患、疲労、肺炎、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 例 (1.0%) であり、プラセボ群で錯乱状態 3 例 (1.5%)、意識レベルの低下 2 例 (1.0%) であった。このうち、本薬群で発現した肺臓炎 6 例 (2.9%)、間質性肺疾患及び疲労各 2 例 (1.0%)、発熱、肺炎、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例 (0.5%)、プラセボ群で発現した錯乱状態及び意識レベルの低下各 1 例 (0.5%) は、治験薬との関連が否定されなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験 (2325 試験)

有害事象は、本薬群で 215/215 例 (100%)、プラセボ群で 203/211 例 (96.2%) に認められ、治験薬との関連を否定できなかった有害事象は、本薬群で 207/215 例 (96.3%)、プラセボ群で 133/211 例 (63.0%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

2325 試験における有害事象 (10%以上)

SOC PT	本薬群 例 (%) (N=215)		プラセボ群 例 (%) (N=211)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
合計	215 (100)	159 (74.0)	203 (96.2)	106 (50.2)
血液およびリンパ系障害	102 (47.4)	27 (12.6)	31 (14.7)	12 (5.7)
貧血	60 (27.9)	11 (5.1)	22 (10.4)	3 (1.4)
血小板減少症	33 (15.3)	10 (4.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	203 (94.4)	73 (34.0)	160 (75.8)	47 (22.3)
腹痛	69 (32.1)	20 (9.3)	71 (33.6)	21 (10.0)
上腹部痛	23 (10.7)	2 (0.9)	28 (13.3)	4 (1.9)
アフタ性口内炎	27 (12.6)	2 (0.9)	3 (1.4)	0
便秘	31 (14.4)	0	22 (10.4)	1 (0.5)
下痢	114 (53.0)	29 (13.5)	77 (36.5)	16 (7.6)
鼓腸	27 (12.6)	0	28 (13.3)	0
悪心	90 (41.9)	9 (4.2)	64 (30.3)	5 (2.4)
口内炎	109 (50.7)	8 (3.7)	24 (11.4)	0
嘔吐	70 (32.6)	9 (4.2)	43 (20.4)	5 (2.4)
全身障害および投与局所様態	174 (80.9)	45 (20.9)	141 (66.8)	27 (12.8)
無力症	51 (23.7)	11 (5.1)	31 (14.7)	8 (3.8)
疲労	104 (48.4)	24 (11.2)	91 (43.1)	7 (3.3)

SOC PT	本薬群 例 (%) (N=215)		プラセボ群 例 (%) (N=211)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
合計	215 (100)	159 (74.0)	203 (96.2)	106 (50.2)
末梢性浮腫	91 (42.3)	5 (2.3)	46 (21.8)	4 (1.9)
発熱	43 (20.0)	3 (1.4)	23 (10.9)	3 (1.4)
感染症および寄生虫症	139 (64.7)	30 (14.0)	95 (45.0)	11 (5.2)
鼻咽頭炎	19 (8.8)	0	26 (12.3)	0
上気道感染	27 (12.6)	1 (0.5)	10 (4.7)	0
尿路感染	26 (12.1)	4 (1.9)	17 (8.1)	2 (0.9)
臨床検査	108 (50.2)	25 (11.6)	62 (29.4)	8 (3.8)
体重減少	59 (27.4)	4 (1.9)	29 (13.7)	2 (0.9)
代謝および栄養障害	145 (67.4)	58 (27.0)	74 (35.1)	14 (6.6)
食欲減退	64 (29.8)	4 (1.9)	37 (17.5)	1 (0.5)
脱水	22 (10.2)	9 (4.2)	13 (6.2)	1 (0.5)
高血糖	40 (18.6)	15 (7.0)	9 (4.3)	1 (0.5)
低カリウム血症	51 (23.7)	25 (11.6)	7 (3.3)	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	122 (56.7)	16 (7.4)	108 (51.2)	10 (4.7)
関節痛	38 (17.7)	2 (0.9)	28 (13.3)	0
背部痛	33 (15.3)	2 (0.9)	40 (19.0)	5 (2.4)
四肢痛	32 (14.9)	2 (0.9)	25 (11.8)	0
神経系障害	126 (58.6)	16 (7.4)	98 (46.4)	9 (4.3)
浮動性めまい	29 (13.5)	1 (0.5)	23 (10.9)	0
味覚異常	42 (19.5)	1 (0.5)	12 (5.7)	0
頭痛	65 (30.2)	0	48 (22.7)	3 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	136 (63.3)	27 (12.6)	84 (39.8)	5 (2.4)
咳嗽	60 (27.9)	3 (1.4)	31 (14.7)	0
呼吸困難	62 (28.8)	12 (5.6)	19 (9.0)	0
鼻出血	33 (15.3)	0	4 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	152 (70.7)	7 (3.3)	75 (35.5)	0
皮膚乾燥	23 (10.7)	0	5 (2.4)	0
そう痒症	41 (19.1)	0	12 (5.7)	0
発疹	88 (40.9)	3 (1.4)	37 (17.5)	0
血管障害	68 (31.6)	12 (5.6)	63 (29.9)	14 (6.6)
高血圧	25 (11.6)	3 (1.4)	20 (9.5)	4 (1.9)

重篤な有害事象は、本薬群で 122/215 例 (56.7%)、プラセボ群で 73/211 例 (34.6%) に認められた。主な重篤な有害事象の内訳は、本薬群で腹痛 13 例 (6.0%)、肺炎 9 例 (4.2%)、呼吸困難及び下痢各 8 例 (3.7%)、小腸閉塞、発熱及び脱水各 7 例 (3.3%) であり、プラセボ群で腹痛 11 例 (5.2%)、嘔吐 6 例 (2.8%)、下痢及び腹水各 5 例 (2.4%) であった。このうち、本薬群で発現した下痢 4 例 (1.9%)、肺炎及び脱水 2 例 (0.9%)、呼吸困難及び発熱 1 例 (0.5%)、プラセボ群で発現した下痢 1 例 (0.5%) は、本薬との関連を否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 61/215 例 (28.4%)、プラセボ群で 15/211 例 (7.1%) に認められた。1%以上に認められた投与中止に至った有害事象の内訳は、本薬群で疲労 5 例 (2.3%)、間質性肺疾患、肺炎、全身健康状態低下、及び下痢各 4 例 (1.9%)、呼吸困難及び肺臓炎各 3 例 (1.4%) であり、このうち、間質性肺疾患及び下痢各 4 例 (1.9%)、疲労及び肺臓炎各 3 例 (1.4%)、呼吸困難 2 例 (0.9%) は、本薬との関連を否定されなかった。プラセボ群ではいずれの投与中止に至った有害事象も 1 例での発現であった。

3) 海外第Ⅱ相試験 (2239 試験)

有害事象は、全被験者 (Stratum 1 : 115/115 例 (100%)、Stratum 2 : 45/45 例 (100%)) に認められ、治験薬との関連を否定できなかった有害事象は、Stratum 1 では 113/115 例 (98.3%)、

Stratum 2 では 42/45 例 (93.3%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

2239 試験における有害事象 (10%以上) (Stratum 1)		
SOC PT	Stratum 1 例 (%) (N=115)	
	全 Grade	Grade 3 以上
合計	115 (100)	86 (74.8)
血液およびリンパ系障害	41 (35.7)	20 (17.4)
貧血	22 (19.1)	11 (9.6)
胃腸障害	114 (99.1)	35 (30.4)
腹痛	40 (34.8)	12 (10.4)
上腹部痛	26 (22.6)	4 (3.5)
アフタ性口内炎	22 (19.1)	0
便秘	28 (24.3)	1 (0.9)
下痢	63 (54.8)	7 (6.1)
悪心	54 (47.0)	7 (6.1)
口内炎	55 (47.8)	5 (4.3)
嘔吐	41 (35.7)	4 (3.5)
全身障害および投与局所様態	102 (88.7)	37 (32.2)
無力症	38 (33.0)	15 (13.0)
疲労	53 (46.1)	14 (12.2)
末梢性浮腫	33 (28.7)	2 (1.7)
発熱	40 (34.8)	4 (3.5)
感染症および寄生虫症	73 (63.5)	20 (17.4)
鼻咽頭炎	17 (14.8)	0
副鼻腔炎	12 (10.4)	1 (0.9)
臨床検査	51 (44.3)	11 (9.6)
体重減少	31 (27.0)	2 (1.7)
代謝および栄養障害	74 (64.3)	37 (32.2)
食欲不振	26 (22.6)	3 (2.6)
高コレステロール血症	12 (10.4)	2 (1.7)
高血糖	19 (16.5)	11 (9.6)
低カリウム血症	12 (10.4)	5 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	60 (52.2)	7 (6.1)
関節痛	14 (12.2)	2 (1.7)
背部痛	25 (21.7)	3 (2.6)
神経系障害	63 (54.8)	8 (7.0)
味覚異常	13 (11.3)	0
頭痛	38 (33.0)	1 (0.9)
精神障害	38 (33.0)	4 (3.5)
不眠症	14 (12.2)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (49.6)	9 (7.8)
咳嗽	26 (22.6)	0
呼吸困難	19 (16.5)	3 (2.6)
鼻出血	17 (14.8)	0
皮膚および皮下組織障害	84 (73.0)	1 (0.9)
皮膚乾燥	14 (12.2)	0
そう痒症	17 (14.8)	0
発疹	52 (45.2)	1 (0.9)
血管障害	22 (19.1)	3 (2.6)
高血圧	12 (10.4)	1 (0.9)

2239 試験における有害事象 (10%以上) (Stratum 2)

SOC PT	Stratum 2 例 (%) (N=45)	
	全 Grade	Grade 3 以上
合計	45 (100)	37 (82.2)
血液およびリンパ系障害	18 (40.0)	7 (15.6)
貧血	10 (22.2)	3 (6.7)
好中球減少症	6 (13.3)	0
血小板減少症	7 (15.6)	4 (8.9)
胃腸障害	42 (93.3)	11 (24.4)
腹痛	10 (22.2)	3 (6.7)
上腹部痛	7 (15.6)	2 (4.4)
アフタ性口内炎	6 (13.3)	0
便秘	8 (17.8)	0
下痢	24 (53.3)	1 (2.2)
悪心	22 (48.9)	1 (2.2)
口内炎	22 (48.9)	2 (4.4)
嘔吐	13 (28.9)	1 (2.2)
全身障害および投与局所様態	33 (73.3)	9 (20.0)
無力症	9 (20.0)	2 (4.4)
疲労	20 (44.4)	3 (6.7)
末梢性浮腫	14 (31.1)	1 (2.2)
発熱	13 (28.9)	2 (4.4)
感染症および寄生虫症	31 (68.9)	7 (15.6)
鼻咽頭炎	5 (11.1)	0
尿路感染	5 (11.1)	0
臨床検査	21 (46.7)	7 (15.6)
血中クレアチニン増加	6 (13.3)	2 (4.4)
体重減少	12 (26.7)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	27 (60.0)	14 (31.1)
食欲不振	8 (17.8)	3 (6.7)
脱水	6 (13.3)	5 (11.1)
高血糖	8 (17.8)	2 (4.4)
低カリウム血症	5 (11.1)	4 (8.9)
筋骨格系および結合組織障害	23 (51.1)	2 (4.4)
関節痛	11 (24.4)	1 (2.2)
背部痛	8 (17.8)	2 (4.4)
四肢痛	5 (11.1)	1 (2.2)
神経系障害	23 (51.1)	3 (6.7)
浮動性めまい	5 (11.1)	0
味覚異常	7 (15.6)	0
頭痛	9 (20.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (53.3)	5 (11.1)
咳嗽	6 (13.3)	0
呼吸困難	10 (22.2)	2 (4.4)
鼻出血	5 (11.1)	0
口腔咽頭痛	7 (15.6)	0
胸水	5 (11.1)	2 (4.4)
皮膚および皮下組織障害	34 (75.6)	1 (2.2)
皮膚乾燥	7 (15.6)	0
紅斑	5 (11.1)	0
そう痒症	6 (13.3)	0
発疹	21 (46.7)	0

重篤な有害事象は、Stratum 1では59/115例（51.3%）に認められた。5%以上に認められた重篤な有害事象の内訳は、腹痛9例（7.8%）、無力症及び発熱各6例（5.2%）であり、このうち、発熱3例（2.6%）及び無力症1例（0.9%）は、本薬との関連を否定されなかった。一方、Stratum 2では25/45例（55.6%）に認められた。5%以上に認められた重篤な有害事象の内訳は、血小板減少症、心不全、腹痛、及び呼吸困難各3例（6.7%）であり、このうち、血小板減少症3例（6.7%）、心不全、腹痛及び呼吸困難各1例（2.2%）は、本薬との関連を否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、Stratum 1では20/115例（17.4%）に認められた。2例以上に認められた投与中止に至った有害事象の内訳は、無力症3例（2.6%）、疲労2例（1.7%）であり、このうち、無力症2例（1.7%）が本薬との関連を否定されなかった。一方、Stratum 2では13/45例（28.9%）に認められ、いずれの事象も1例での発現であった。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしていない被験者の組み入れ及び胸部画像検査の未実施）、被験者の意思に影響を与える情報を被験者に提供して治験継続の意思を確認し、追加検査を実施したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。また、治験依頼者において、治験実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしていない被験者の組み入れ及び中止基準に係る規定の不遵守）をモニタリングで把握していたにもかかわらず了承していた事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の「神経内分泌腫瘍」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は忍容可能と考える。本薬は神経内分泌腫瘍に対する新たな治療選択肢の一つとして臨床的意義はあると考える。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 23 年 11 月 16 日

I. 申請品目

[販売名] アフィニトール錠 5mg
[一般名] エベロリムス
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 12 月 8 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、切除不能又は転移性の高分化神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の有効性評価においては、審査報告 (1) 「3. (ii) <審査の概略> (2) 2) 有効性の評価項目について」の項に記載した理由から、膵臓原発の神経内分泌腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2324 試験）、及び症候性神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（2325 試験）で設定された主要評価項目である無増悪生存期間（以下、「PFS」）を中心とし、全生存期間（以下、「OS」）についても確認する方針とした。なお、2324 試験及び 2325 試験途中で主要解析のデータソースが変更されている点については、一般に、試験途中で主要解析内容の変更は結論の信頼性に関わるため、試験の計画段階において慎重に検討すべきであったと考えた。

また、上記の方針に基づいて評価した結果、各試験について以下のように判断した。

1) 2324 試験について

試験途中で主要解析のソースデータが変更されたが、本試験は二重盲検下で実施されており、主要解析に変更された治験責任医師判定結果において本薬の PFS 延長効果は検証され、かつ第三者委員会判定結果（独立判定委員会（以下、「IAC」）判定及び独立評価委員会（以下、「IRC」）判定）においても一貫した成績が示されていることから、膵臓原発の切除不能又は転移性の高分化神経内分泌腫瘍患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。一方、OS については、プラセボ群の 148/203 例（72.9%）に後治療として本薬が投与されていたこと、及び OS に及ぼす影響を検出可能な試験デザインではなかったことから、本薬の OS 延長効果を確定的に評価することは困難であると判断した。

2) 2325 試験について

主要評価項目に変更された IAC 判定による PFS での本薬の有効性は検証されておらず、さらに治験責任医師判定及び IRC 判定の結果を含めた PFS に、ソースデータ間で相違が認められていることから、PFS を指標とした本薬の有効性に頑健性は認められないこと、及び 2324 試験と同様に、本薬の OS 延長効果を評価することは困難であることから、2325 試験の対象とされた症候性神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性が明確に示された試験成績は、得られていないと判断した。

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

- 放射線診断医は、治験責任医師や臨床腫瘍医よりも正確な画像評価判定が可能と考

えられることから、今般の主要解析のソースデータの変更が妥当であったとは考え難い。しかしながら、2324 試験に関しては、治験責任医師判定、IAC 判定及び IRC 判定に基づく PFS の結果は一貫しており、PFS を指標とした本薬の有効性は検証できたと判断して差し支えないと考える。

- ・ 主要解析のソースデータが変更されている点については、両試験の計画・実施時期が、臨床試験における打ち切りの扱いに関する一般的な考え方が変わりつつある時期であったことも考慮すると、やむを得ない部分もあると考えるが、機構の指摘は適切である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、2324 試験の対象とされた膵臓原発の切除不能又は転移性の高分化神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

(2) 安全性について

機構は、既承認の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者と神経内分泌腫瘍患者における本薬の安全性プロファイルに大きな差異はなく、腎細胞癌患者に比べて、神経内分泌腫瘍患者で新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。したがって、初回承認申請時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象（非感染性肺臓炎（間質性肺疾患、肺臓炎、肺浸潤、肺障害等）、感染症、口内炎、高血糖、腎臓関連有害事象、肝臓関連有害事象、貧血、「平成 21 年 11 月 19 日付審査報告書 アフィニートール錠 5mg」参照）の発現には、神経内分泌腫瘍患者に対する使用においても同様に注意すべきであると判断した。また、本薬を神経内分泌腫瘍患者に使用する場合においても、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を行う等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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

- ・ 日本人において高い割合で発現している非感染性肺関連有害事象は特に注意深い観察が必要であるが、他の抗悪性腫瘍剤では比較的稀な事象と思われる鼻咽頭炎及び高脂血症についても注意喚起及び情報提供が必要である。

機構は、専門協議での指摘を踏まえ、以下のように検討を行った。

腎細胞癌患者（2240 試験）及び神経内分泌腫瘍患者（2324 及び 2325 試験）における脂質関連有害事象（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、血中トリグリセリド増加、高脂血症及び血中コレステロール増加）及び鼻咽頭炎の発現割合は、下表のとおりであった。

腎細胞癌と神経内分泌腫瘍における脂質関連有害事象及び鼻咽頭炎の発現割合
(2240 試験、2324 試験及び 2325 試験)

	2240 試験		2324 試験		2325 試験	
	本薬群 N=274 例 (%)	プラセボ群 N=137 例 (%)	本薬群 N=204 例 (%)	プラセボ群 N=203 例 (%)	本薬群 N=215 例 (%)	プラセボ群 N=211 例 (%)
高コレステロール血症	55 (20.1)	3 (2.2)	20 (9.8)	1 (0.5)	15 (7.0)	6 (2.8)
高トリグリセリド血症	40 (14.6)	3 (2.2)	8 (3.9)	0	9 (4.2)	3 (1.4)
血中トリグリセリド増加	6 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.0)	0	4 (1.9)	2 (0.9)
高脂血症	6 (2.2)	0	13 (6.4)	2 (1.0)	14 (6.5)	2 (0.9)
血中コレステロール増加	2 (0.7)	0	5 (2.5)	1 (0.5)	5 (2.3)	0
鼻咽頭炎	17 (6.2)	3 (2.2)	31 (15.2)	14 (6.9)	19 (8.8)	26 (12.3)

脂質関連有害事象、鼻咽頭炎ともに、神経内分泌腫瘍患者で新たに発現した事象ではな

いことを確認した。また、2324 試験及び 2325 試験における脂質関連有害事象の発現割合は、腎細胞癌を対象とした第Ⅲ相試験（以下、「2240 試験」）と比べて特段高い傾向は認められておらず、鼻咽頭炎の発現割合は、2240 試験と比べ本薬群、プラセボ群ともに 2324 試験及び 2325 試験で高い傾向にあるが、Grade 3 以上の発現は認められなかったことを確認した。以上より、機構は、脂質関連有害事象及び鼻咽頭炎について、新たな特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、両事象はいずれも、2324 試験において外国人に比べて日本人で発現割合が高い可能性が示唆された事象であったことから（審査報告（1）「3.（ii）＜審査の概略＞（3）2）日本人神経内分泌腫瘍患者での安全性について」の項参照）、両事象を含め、外国人に比べて日本人で発現割合が高い可能性が示唆されている有害事象については、当該試験成績に基づいて、資材等を用いて十分に情報提供を行うことを指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（3）臨床的位置付けについて

機構は、審査報告（1）「3.（ii）＜審査の概略＞（4）臨床的位置付けについて」の項に記載したとおり、各種診療ガイドライン、教科書等から、高分化神経内分泌腫瘍のうち手術や局所治療が適応とならない患者に使用されている抗悪性腫瘍剤には標準的に用いられているものはないことを確認した。また、本薬の臨床試験成績については、手術や局所治療の適応とならない膵臓原発の高分化神経内分泌腫瘍患者を対象とした 2324 試験において、一定の臨床的意義が示されていると判断した。一方、局所治療の適応となる高分化神経内分泌腫瘍患者、又は高分化神経内分泌腫瘍とは治療体系等が異なる低分化神経内分泌腫瘍患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていない。以上から、本薬は、2324 試験の対象とされた、膵臓原発の切除不能又は転移性の高分化神経内分泌腫瘍患者に対する治療選択肢として位置付けられるものと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

（4）効能・効果について

機構は、本薬の投与が推奨される対象は、膵臓原発の切除不能又は転移性の高分化神経内分泌腫瘍患者と考えるが、神経内分泌腫瘍の分類等について確認した内容及び審査報告（1）「3.（ii）＜審査の概略＞（5）効能・効果について」の項に記載した理由から、承認事項である効能・効果には、腫瘍の病理組織型（分化度等）、原発臓器、切除の可否等に関する表記を含めず、「神経内分泌腫瘍」と設定することは可能であると判断した。ただし、本薬の投与対象が適切に選択されるよう、臨床試験で検討対象とされた腫瘍の病理組織型（分化度等）や原発臓器等に留意する旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項にて、以下のように明確に注意喚起する必要があると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位及び病理組織型について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 膵臓原発以外の神経内分泌腫瘍に対する有効性及び安全性は確立していないこと。

専門協議において、機構の判断を支持する意見に加え、以下の意見が出された。

- 現在、神経内分泌腫瘍に対する確立した分類法はなく、また神経内分泌腫瘍において、薬剤反応性に原発臓器間で差異があることを推測させる報告（Pancreas 2010; 39: 753-66）がなされているものの、現時点では統一した見解はなく議論がなされているところである。さらに、原発臓器毎の生物学的特徴についても不明確な点が多い。したがって、神経内分泌腫瘍が希少な疾患であることを鑑みたととしても、分類法、薬剤反応性の異同等に関して一定のコンセンサスが得られていない現状では、臨床試験で有効性が検証された対象が明確となるよう、効能・効果を設定することが望ましい。ただ

し、神経内分泌腫瘍の治療体系において、切除の可否や病理組織型（分化度）により治療内容が異なることは、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師であれば自明であり、原発臓器に比べると、切除の可否や分化度を効能・効果において敢えて明示する必要性は高くないと考える。

- ・ 膵臓原発の神経内分泌腫瘍は、他臓器原発と比較し、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤に対する反応性が比較的良好であるとする報告（Pancreas 2010; 39: 735-52）もあり、今般の申請においては膵臓原発に限定した臨床試験においてのみ有効性が検証されたことを考慮すると、効能・効果において、本薬の推奨投与対象が膵臓原発の神経内分泌腫瘍であることがより明確となるよう設定することが妥当である。
- ・ 効能・効果で投与対象が膵臓原発であることを明示しなかった場合には、下記の2点が懸念される。
 - 本薬は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であるが、他の治療選択肢が極めて限られている疾患領域であることを踏まえると、エビデンスの乏しい膵臓原発以外の神経内分泌腫瘍に対しても本薬が使用される可能性が高く、効能・効果に関連する使用上の注意の項での注意喚起や、情報提供用資材等で推奨投与対象を周知徹底するという方策のみでは、適正使用の推進には十分ではないと考えること。
 - 膵臓原発以外の神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性を判断するには、更なる検証試験成績が必要と考えるが、膵臓原発以外を含む表記である「神経内分泌腫瘍」を効能・効果として承認した場合には、膵臓原発以外の神経内分泌腫瘍を対象とした今後の臨床試験（プラセボ対照試験）の実施が困難となる可能性があること。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

審査報告(1)「3. (ii) <審査の概略> (5) 効能・効果について」の項において、機構が効能・効果の判断理由の一部として挙げた、分類法や治療体系が必ずしも確立していない状況であること等については、専門委員と共通の認識であった。しかし、専門委員から、①原発臓器毎の生物学的特徴や、病態及び薬剤反応性の異同等については不明確な点が多いため、現時点で得られているエビデンスに即して投与対象を明確にすべきと考えるとの意見、②膵臓原発例のみを対象とした2324試験では有効性が検証されたのに対し、原発臓器を規定せずに実施された2325試験では有効性が検証されなかった点は、原発臓器間で細胞傷害性抗悪性腫瘍剤に対する薬剤反応性の差異が示唆されている点と類似する結果であるとの意見等が示されたことを踏まえ、現時点では、効能・効果において膵臓原発例が推奨投与対象である旨を明記することが適切であると判断した。

一方、切除の可否や分化度に基づいて神経内分泌腫瘍の治療方法を選択するという治療方針は確立しており、また本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることから、切除の可否や分化度については、効能・効果で敢えて規定する必要性は高くなく、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項や資材等を用いて明確に注意喚起することで差し支えないと判断した。

機構は、以上より、効能・効果を「膵神経内分泌腫瘍」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、「臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと」の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

(5) 用法・用量について

1) 神経内分泌腫瘍患者に対する用法・用量

機構は、2324試験の結果から、膵臓原発の切除不能又は転移性の高分化神経内分泌腫瘍患者に対して、当該試験の設定に準じて用法・用量を設定することは可能と判断し、用法

として、特定の投与時期（食事時期との関係）を規定する必要性はないと判断した。

なお、非感染性肺関連有害事象に対する用量調節については、既承認の腎細胞癌に対する承認審査における検討内容や 2324 試験成績を踏まえ、当該試験で使用された用量調節基準以上に安全性を重視した、現行の添付文書に記載されている用量調節方法を目安として管理や処置を継続していくことは受け入れ可能と判断した。

2) 腎細胞癌患者に対する用法（投与時期）

腎細胞癌に対する既承認用法は、投与時期が「空腹時」に限定されているものの、審査報告 (1) 「3. (ii) <審査の概略> (6) 3) 投与時期について」の項に記載した状況から、腎細胞癌と神経内分泌腫瘍とで敢えて異なる用法を設定する合理性は乏しく、また疾患毎に異なる設定内容とした際の医療現場での混乱は避けられないことも考慮し、腎細胞癌を対象とした主要な臨床試験における投与時期の規定について、資材等を用いた的確な注意喚起及び情報提供を徹底することを前提に、腎細胞癌に対する用法・用量を「空腹時」に限定しないよう変更することは可能であると判断した。

また、本薬の PK の個体内変動がより小さくなるよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、同一患者内での投与時期は食事との関係を統一して、一定の条件下で投与するよう注意喚起することが適切であると考えた。

3) 肝機能障害患者に対する用量調節

申請者は、肝機能障害患者を対象とした第 I 相試験成績を踏まえ、肝機能障害患者に対する具体的な用量調節方法等を設定可能である旨を説明している（審査報告 (1) 「3. (ii) <審査の概略> (6) 4) 肝機能障害患者の用法・用量について」の項参照）。

機構は、肝機能障害患者に対する用量調節の必要性は PK の観点から一定の理解はできるものの、現時点では、申請者の提示した用量調節での試験成績や投与の可否を判断し得る試験成績はいずれも得られていないことから、肝機能障害患者に対して、提示された用量調節方法を推奨する根拠は十分には得られていないと判断した。したがって、肝機能障害患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨の注意喚起が必要と考えた。

以上の 1) ～3) より、機構は、神経内分泌腫瘍及び腎細胞癌に対する用法・用量は下記のとおり設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の内容を新たに設定することが適切であると判断した。

【用法・用量】（取消線部削除）

通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- ・ 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告があるため、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。
- ・ 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

専門協議において、上記 1) 及び 3) に関する機構の判断は専門委員に支持された。また、上記 2) については、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ・ 本薬の PK には著しい個体間変動があり、食事が変動要因の一つであることは明らかであるため、個体間変動を小さくする観点から、食事の影響を受けない空腹時投与と規定する意義はあると考える。また、これまで医療現場では空腹時の服用が指導

されてきたことも勘案すると、初回承認審査時の判断を継続することが妥当と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、投与時期について以下のように考える。

膵臓原発の神経内分泌腫瘍患者を対象とした 2324 試験では、空腹時（無脂肪の軽食後を含む）、食後を問わず、各症例で一定の食事条件下の投与で検討された結果、本薬の PFS 延長効果が検証されており、安全性上も大きな問題点は認められていないことから、神経内分泌腫瘍に対する用法・用量として、食事等に関して特定の投与時期を規定する必要性はないと判断した。ただし、食事に起因する本薬の PK の個体内変動を踏まえ、同一患者内では一定の食事条件下で投与することが適切であると考ええる。

一方、腎細胞癌に対しては、引き続き、当該患者を対象とした主要な臨床試験における投与時期の規定（空腹時又は無脂肪の軽食後）に準じて投与されるべきであると考ええる。しかしながら、神経内分泌腫瘍に対する投与時期の判断内容を踏まえると、用法・用量の設定にあたっては、審査報告 (1) 「3. (ii) <審査の概略> (6) 3 投与時期について」の項に記載した点に加え、①腎細胞癌と神経内分泌腫瘍に対して、本薬の有効性が期待できる用法・用量として同一の 1 回用量及び投与間隔が設定されており、ともに mTOR の阻害作用を介すると考えられている本薬の薬理作用の発現を期待する上で、癌腫毎に投与時期を使い分けるべき理論的根拠は弱いと考えること、②上記①のような状況下で、用法・用量において癌腫別に異なる投与時期を設定した場合には、医療現場での混乱は少なくないと予測されること等も考慮すべきと考える。上記に基づいて検討した結果、腎細胞癌に対して、臨床試験で規定された投与時期に準じて使用されるよう的確な注意喚起及び情報提供が徹底される必要はあると考えるが、各癌腫の臨床試験の設定内容のみに起因する投与時期の差異を、用法・用量では敢えて明示しないことの方が適切と判断した。

以上より、機構は、神経内分泌腫瘍及び既承認の腎細胞癌に対する用法・用量を上記のとおり設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項にて、以下の内容を新たに注意喚起する必要があると判断した。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- ・ 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。本薬の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。
- ・ 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

また、腎細胞癌を対象とした臨床試験における投与時期及び肝機能障害患者を対象とした第 I 相試験成績については、添付文書ではそれぞれ「臨床成績」の項及び「薬物動態」の項に追記し、他の資料等も用いて情報提供することが適切であると判断した。

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) 「3. (ii) <審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項に記載したとおり、神経内分泌腫瘍患者に対しても、本薬が使用された全症例を対象とした調査にて、安全性情報を迅速に収集し、本薬が使用される患者背景、及び本薬の使用実態下における安全性プロファイルを確認する意義はあると判断した。また、使用成績調査計画については、以下のように判断した。

- ・ 重点調査項目及び解析予定症例数は申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考えるが、組織学的分類及び臨床症状を始めとする患者背景等も情報収集できるよう調査票を工夫すべきと考える。

- ・ 観察期間については、2324 試験及び 2325 試験における本薬の曝露期間に加え、両試験での有害事象の発現状況を考慮し、2 年間より短期間の設定としても、調査目的である神経内分泌腫瘍患者に対する使用実態下での本薬の安全性プロファイルの確認は、可能であると考ええる。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ・ 神経内分泌腫瘍患者は腎細胞癌患者に比べて PFS が長く、本薬をより長期間使用することが予想されるものの、長期使用時における本薬の安全性等を確認することを目的とした製造販売後調査を実施する必要性は低いと考える。本薬投与時の安全性プロファイルは神経内分泌腫瘍患者と腎細胞癌患者とで大きな違いは認められていないことを踏まえると、仮に製造販売後調査を実施するとしても、観察期間は最長 1 年間で十分と考える。
- ・ 腎細胞癌患者に比べて予後が良好である神経内分泌腫瘍患者では、より長期の安全性を確認する必要があると考えることから、観察期間を最長 2 年間と設定することが妥当と考える。
- ・ ①非感染性肺関連有害事象は本薬投与開始 2 年前後にも発現しているが、当該時点での検討症例数が少なく問題が顕在化していない可能性があること、②感染等については、腎細胞癌に比べて長期投与例が増えることで発現割合が増える可能性や B 型肝炎ウイルスキャリアや結核の既往歴を有する患者が投与対象集団に占める割合が国内外で異なる可能性があることを踏まえると、一定例数の長期投与例を集積可能な範囲で調査を実施することが望ましいと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査計画について以下のように考える。

現有の臨床試験成績からは、特定の有害事象について、本薬の投与期間に応じた発現リスクの上昇は示唆されていないと考える。また、B 型肝炎の再活性化を含む感染症は、本薬による免疫抑制状態が持続した場合に発現する可能性はあるものの、感染症を含む本薬に特徴的な有害事象については、投与期間にかかわらず、十分な安全対策上の管理を行い、現行の添付文書等の注意喚起の内容に応じて適切な対応がなされることが重要であると考ええる。しかしながら、専門委員より指摘されたとおり、2324 試験において、投与期間が 48 週を超えた症例割合は 48.0% (98/204 例) であることを踏まえると、本薬は 1 年以上投与される可能性がある一方で、投与期間が 96 週を超えた症例割合は 8.8% (18/204 例) と本薬を 2 年程度投与された症例数は国内外で極めて限られていることから、申請者が計画したとおり、腓神経内分泌腫瘍患者への本薬の投与が概ね終了すると考えられる 2 年間で最長の観察期間として、使用実態下での安全性情報を収集する目的の全例調査を実施することは了承可能と考える。

なお、本薬投与時の安全性情報については、速やかに収集し、調査計画の変更の要否について検討するとともに、医療現場に情報提供が必要であると考えことから、中間解析の実施を検討する必要があると考える。

以上より、機構は、実施する製造販売後調査において、組織学的分類及び臨床症状を始めとする患者背景等も情報収集できるよう調査票を工夫すること、及び本調査において中間解析の実施を計画するよう申請者へ指示し、申請者は以下のように回答した。

提示された情報についても収集可能な調査票を作成する。また、中間解析については、130 例の投与開始 6 カ月目の調査票の情報を基に行い、当該解析結果を踏まえて、医療現場への情報提供内容、及び調査計画の変更要否について検討する。

機構は、申請者の回答を了承した。

なお、機構は、膵臓原発以外の神経内分泌腫瘍に対する申請者の臨床開発計画について、

以下の内容を確認した。

である。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
26	下 1	外国人 (2324 試験 : 38/204 例 (18.6%)、	外国人 (2324 試験 : <u>28/181 例 (15.5%)</u> 、
36	下 8	投与開始 1 年後以降に初めて発現する未知の事象は認められていないこと	投与開始 1 年後以降に初めて発現する未知の事象は認められていないこと

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は平成 30 年 1 月 19 日 (残余期間) と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果] (下線部追加)

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
腓神経内分泌腫瘍

[用法及び用量] (取消線部削除)

通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件] (下線部追加)

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

腓神経内分泌腫瘍

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

2. 腓神経内分泌腫瘍の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警告] (変更なし)

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用 (1) 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、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）

[効能又は効果に関連する使用上の注意] (取消線部削除、下線部追加)

(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

- 1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

(2) 腓神経内分泌腫瘍

臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法及び用量に関連する使用上の注意] (取消線部削除、下線部追加)

- (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。高脂肪食及び低脂肪食の食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、空腹時に投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）
- (3) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード ^{注1)} (症状)	投与の可否等
グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続
グレード2 (症候性:日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、1日1回5mgの投与とする。
グレード3 (症候性:日常生活に支障あり、酸素療法を有する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、1日1回5mgで投与再開可能とする。
グレード4 (生命を脅かす:人工呼吸を要する)	投与中止

注1) NCI-CTCAE v3.0

- (4) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) のある患者では、減量を考慮すること。 (「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照)