

審議結果報告書

平成 24 年 11 月 8 日  
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①アフィニトール錠2.5mg  
②アフィニトール錠5mg  
③アフィニトール分散錠2mg、同分散錠3mg
- [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] ①平成24年8月29日②③平成24年2月27日

[審 議 結 果]

平成 24 年 10 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、アフィニトール錠 2.5mg 及び同錠 5mg の一部変更承認申請を承認し、アフィニトール分散錠 2mg 及び同分散錠 3mg を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 10 年とし、アフィニトール分散錠 2mg 及び同分散錠 3mg は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

- ①・②・③結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
41	下 12	<u>アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg の開始時又は切換え時の用量誤認の可能性等、安全性上の観点</u> を踏まえると、	医療安全上の観点を踏まえると、

51	下 6	米国で平成 24 年 8 月 29 日に <u>承認された開始用量である</u> 4.5mg/m <sup>2</sup> /日	4.5mg/m <sup>2</sup> /日
----	-----	--	-------------------------

## 審査報告書

平成 24 年 10 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]	①アフィニトール錠 5mg、②同錠 2.5mg ③アフィニトール分散錠 2mg、同分散錠 3mg
[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]	①・③平成 24 年 2 月 27 日 ② 平成 24 年 8 月 29 日
[剤形・含量]	①・②1 錠中にエベロリムスを 5mg 又は 2.5mg 含有する錠剤 ③ 1 錠中にエベロリムスを 2mg 又は 3mg 含有する分散錠
[申請区分]	①・②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品 ③ 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (平成 23 年 12 月 14 日付薬食審査発第 1214 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成24年10月16日

[販 売 名] ①アフィニトール錠 5mg、②同錠 2.5mg  
③アフィニトール分散錠 2mg、同分散錠 3mg

[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] ①・③平成 24 年 2 月 27 日  
② 平成 24 年 8 月 29 日

### [審査結果]

提出された資料から、アフィニトール錠 5mg 及び同錠 2.5mg の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫に対する有効性は示され、安全性は許容可能と判断する。また、提出された資料から、アフィニトール分散錠 2mg 及び同分散錠 3mg の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫に対する有効性は期待され、安全性は許容可能と判断する。なお、小児患者における安全性情報等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品日については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能・効果] (下線部追加)

- ①・② 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌  
膵神経内分泌腫瘍  
結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫  
結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
- ③ 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

### [用法・用量] (下線部追加)

- ①・② 腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合  
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。
- 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合  
通常、エベロリムスとして 3.0mg/m<sup>2</sup> を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
- ③ 通常、エベロリムスとして 3.0mg/m<sup>2</sup> を1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

### [承認条件]

- ①・②・③結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

平成 24 年 8 月 31 日

### I. 申請品目

- [販売名] ①アフィニトール錠 5mg、②同錠 2.5mg  
③アフィニトール小児用分散錠2mg、同小児用分散錠3mg
- [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] ①・③平成24年2月27日  
② 平成24年8月29日
- [剤形・含量] ①・②1錠中にエベロリムスを 5mg 又は 2.5mg 含有する錠剤  
③ 1錠中にエベロリムスを 2mg 又は 3mg 含有する分散錠
- [申請時効能・効果] (下線部追加)  
①・②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌  
膵神経内分泌腫瘍  
結節性硬化症  
③ 結節性硬化症
- [申請時用法・用量] (下線部追加)  
①・②腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍の場合  
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。  
結節性硬化症の場合  
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。  
通常、18歳未満の小児には、エベロリムスとして4.5mg/m<sup>2</sup>を開始用量として1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。  
③ 通常、18歳未満の小児には、エベロリムスとして4.5mg/m<sup>2</sup>を開始用量として、水で用時分散し、1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び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、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、非臨床に関する資料のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。また、新たな剤形として申請されたアフィニトール小児用分散錠2mg及び同小児用分散錠3mgについては、品質及び生物学的同等性に関する資料が提出されている。

#### 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

結節性硬化症は、腎臓、脳、皮膚、肺、心臓、骨、消化管等、様々な臓器に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成され、これに付随する全身機能障害がみられると同時に、精神発達遅滞や行動異常の症状がみられる場合もある常染色体優性遺伝疾患であり、難治性疾患克服研究事業対象疾患に指定されている。結節性硬化症では、ヒト9番染色体長腕上の Tuberous sclerosis (TSC) 1 遺伝子又は16番染色体短腕上の TSC2 遺伝子の変異により TSC1

タンパクと TSC2 タンパクとの複合体が不活性化し、この下流の細胞内シグナル伝達分子である哺乳類ラパマイシン標的タンパク（以下、「mTOR」）のセリン/スレオニンキナーゼ活性が恒常的に上昇していると考えられている（Eur J Hum Genet 2006; 14: 1065-73 等）。

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、mTOR に結合し、mTOR を介した細胞増殖シグナル等を阻害することにより、細胞増殖を抑制すると考えられている。

申請品目の 1 つであるアフィニトール錠 5mg は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を適応として 2010 年 1 月に承認され、2011 年 12 月に「腭神経内分泌腫瘍」の適応が追加承認されている。また、アフィニトール錠 2.5mg は、同錠 5mg の結節性硬化症の適応追加に係る本申請がなされた後の 2012 年 8 月に、剤形追加に係る医薬品として承認されている。

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、同錠 0.5mg 及び同錠 0.75mg は、「心移植における拒絶反応の抑制」を適応として 2007 年 1 月に承認され、2011 年 12 月に「腎移植における拒絶反応の抑制」の適応が追加承認されている。

## (2) 開発の経緯等

アフィニトール錠及び同小児用分散錠の開発の経緯等はそれぞれ以下のとおりである。

なお、申請品目は「結節性硬化症」を予定される効能・効果として、2011 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（23 薬）第 258 号）。

### 1) アフィニトール錠について

海外における本薬の結節性硬化症に対する臨床開発は、2007 年 1 月より開始され、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫（Subependymal giant cell astrocytoma、以下、「SEGA」）を有する患者を対象とした医師主導の第 II 相試験（C2485 試験）が実施された。その後、Novartis Pharmaceuticals 社により、2008 年 1 月から、結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（Angiomyolipoma、以下、「AML」）を有する患者を対象とした本邦を含む国際共同第 III 相試験（M2302 試験）が、また同年 1 月からは、結節性硬化症に伴う SEGA を有する患者を対象とした第 III 相試験（M2301 試験）がそれぞれ実施された。

米国では、C2485 試験成績を基に、2010 年 4 月に承認申請が行われ、同年 10 月に、結節性硬化症に伴う SEGA に関する適応が迅速承認（Accelerated approval）された。また、M2302 試験成績を基に、2011 年 12 月に承認申請が行われ、翌年 4 月に、「AFINITOR is indicated for the treatment of adult patients with renal angiomyolipoma and tuberous sclerosis complex (TSC), not requiring immediate surgery. The effectiveness of AFINITOR in treatment of renal angiomyolipoma is based on an analysis of durable objective responses in patients treated for a median of 8.3 months. Further follow-up of patients is required to determine long-term outcomes.」を適応として迅速承認された。当該承認時に、上記の結節性硬化症に伴う SEGA に関する適応は、「AFINITOR is indicated for the treatment of adult and pediatric patients, 3 years of age or older, with SEGA associated with tuberous sclerosis complex (TSC) who require therapeutic intervention but are not candidates for curative surgical resection. The effectiveness of AFINITOR is based on an analysis of change in SEGA volume. Clinical benefit such as improvement in disease-related symptoms or increase in overall survival has not been demonstrated.」（下線部追記）に改訂された。さらに、M2301 試験成績及び C2485 試験の追跡調査データを基に、結節性硬化症に伴う SEGA に関する適応を変更すること等を目的とした承認申請が 2012 年 2 月になされている。

EU では、C2485 試験成績を基に、2010 年 7 月に承認申請が行われ、翌年 9 月に、「Votubia is indicated for the treatment of patients aged 3 years and older with subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC) who require therapeutic intervention but are not amenable to surgery. The evidence is based on analysis of change in SEGA

volume. Further clinical benefit, such as improvement in disease-related symptoms, has not been demonstrated.」を適応として条件付き承認 (Conditional approval) された。また、M2302 試験成績に基づき結節性硬化症に伴う腎 AML に関する適応を追加することを目的とした承認申請、並びに M2301 試験成績及び C2485 試験の追跡調査データに基づく米国と同様の承認申請がそれぞれ 2012 年 1 月及び同年 月になされている。

なお、2012 年 7 月時点において、本薬は、結節性硬化症に伴う SEGA に関する適応にて 52 の国又は地域で、また、結節性硬化症に伴う腎 AML に関する適応にて 4 の国又は地域でそれぞれ承認されている。

本邦では、EU において C2485 試験成績に基づく承認申請がなされた後の 20 年 月から、上記の M2302 試験が実施された。

今般、M2302 試験、M2301 試験及び C2485 試験成績を基に、アフィニトール錠 5mg の結節性硬化症の適応追加に係る承認申請がなされた。また、アフィニトール錠 2.5mg が剤形追加に係る医薬品として 2012 年 8 月に承認されたことから、同年 8 月に、同錠 2.5mg について同様の適応追加申請がなされた。

## 2) アフィニトール小児用分散錠について

アフィニトール小児用分散錠は、水に分散して服用する錠剤である。

海外では、20 年 月から臨床試験錠 1mg 及びアフィニトール小児用分散錠 5mg (国内未申請) の生物学的同等性試験 (X2105 試験) が実施され、また同年 月からはアフィニトール錠 5mg 及び同小児用分散錠 5mg の生物学的同等性試験 (X2106 試験) が実施された。

米国及び EU では、M2301 試験成績及び C2485 試験の追跡調査データに加えて、X2105 試験及び X2106 試験成績に基づき、それぞれ 2012 年 2 月及び同年 月に小児用分散錠の承認申請がなされた。

今般、本邦においても、X2105 試験、X2106 試験成績等に基づき、小児用分散錠の承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料

アフィニトール小児用分散錠 2mg 及び同小児用分散錠 3mg について、製剤の品質に関する資料が提出された。既承認のアフィニトール錠 2.5mg 及び同錠 5mg については、本申請において、新たな資料は提出されていない。

本項では、小児用分散錠について、提出された資料の概略及び審査の概略を示す。

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

小児用分散錠の有効成分であるエベロリムスは、申請者であるノバルティス ファーマ株式会社承認を取得しているサーティカン錠及びアフィニトール錠の製造に使用されている原薬と同一である。

#### (2) 製剤

##### 1) 製剤及び処方

小児用分散錠は、1 錠中に原薬 2mg 又は 3mg を含有する分散錠である。製剤には、D-マンニトール、セルロース\*、乳糖\*、クロスポリドン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸\* 及びジブチルヒドロキシトルエンが添加物として含まれる。

##### 2) 製造方法

小児用分散錠の製造工程は、 篩過、混合、打錠及び包装からなり、 及び 工程が重要工程とされている。

### 3) 製剤の管理

小児用分散錠の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV）、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）、水分（カールフィッシャー法）、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、XXXXXXXXXX 溶出性（HPLC）、懸濁性、ジブチルヒドロキシトルエン（GC）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、微生物限度がXXXXXXXXXXとして設定されている。

### 4) 製剤の安定性

小児用分散錠の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、小児用分散錠は光に不安定であった。

小児用分散錠の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産（3ロット）	25℃	60% RH	両面アルミ PTP	12 カ月
加速試験	実生産（3ロット）	40℃	75% RH	両面アルミ PTP	6 カ月

以上より、小児用分散錠の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号）に基づき、両面アルミ PTP XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX アルミニウム箔）で包装/遮光し、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、以下の申請者に照会中の内容を除き、小児用分散錠の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### (1) 製剤の溶出試験について

小児用分散錠の規格及び試験方法として設定されている溶出試験では、試験液として、XXXXXXXXXX %ラウリル硫酸ナトリウム溶液を使用することとされている。機構は、当該溶出試験条件が一定の品質に満たない製剤を検出可能な識別性を有すると判断した理由について、申請者に照会中である。

#### (2) 製剤の安定性について

小児用分散錠の長期保存試験は 36 カ月まで継続予定とされている。機構は、最新の安定性試験成績及び当該試験成績を踏まえた有効期間について、申請者に照会中である。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本申請では、効力を裏付ける試験として、結節性硬化症の原因遺伝子として単離・同定された Tuberous sclerosis (TSC) 1 遺伝子 (Science 1997; 277: 805-8) 又は TSC2 遺伝子 (Cell 1993; 75: 1305-15) を欠損させたマウスを用いた試験成績が提出された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) ニューロン特異的に TSC1 遺伝子を欠損させたマウスに対する効果（報告書 RD-2(XXXXXXXXXX)50081)

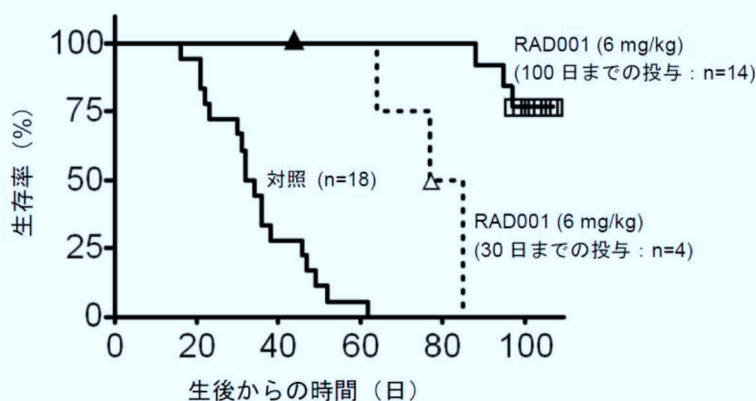
結節性硬化症の脳所見を再現するため、シナプス小胞関連タンパクである Synapsin I プロモータで発現誘導される Cre リコンビナーゼにより、ニューロンのみで TSC1 遺伝子を欠損させたコンディショナルノックアウトマウス（以下、「Tsc1<sup>null-neuron</sup> マウス」）\*<sup>1</sup> を用いて、エベロリムス (RAD001)（以下、「本薬」）の全生存期間（以下、「OS」）への影響が検討さ



れた（下図）。対照（無処置）群、並びに本薬 6mg/kg を生後 7～9 日から 30 日まで及び 100 日まで隔日に腹腔内投与した群の OS 中央値は、それぞれ生後 33 日、77 日及び 100 日以上\*<sup>2</sup> であり、対照群と比較して、いずれの本薬群でも有意な延長が認められた（ $p < 0.0001$ 、log-rank 検定）。

\*1：脳で肥大化した異形成神経細胞等が認められ、てんかん発作、過活動、振戦等を生じる。

\*2：観察期間（生後 100 日）で OS 中央値は得られていないため、「100 日以上」とした。



本薬の全生存期間への影響

□：試験期間終了に伴う観察打ち切り

▲：100 日までの投与群の 1 例で事前に計画されていた病理学的検査に伴う観察打ち切り

△：状態悪化による切迫屠殺（死亡イベントを含む）

また、本薬 6mg/kg を生後 30 日まで投与した *Tsc1*<sup>null-neuron</sup> マウスから摘出した脳を用いて、哺乳類ラパマイシン標的タンパク（以下、「mTOR」）の下流の細胞内シグナル伝達分子である 40S リボソーム S6 タンパク（以下、「S6」）のリン酸化が検討された。対照群と比較して、本薬群における S6 のリン酸化が抑制されたことから、申請者は、mTOR を介したシグナル伝達に対する本薬の抑制作用が示された、と説明している。

## 2) TSC2 遺伝子ヘテロ欠損マウスに対する効果（報告書 RD-20150082）

結節性硬化症の腎所見を再現するため、*TSC2* 遺伝子ヘテロ欠損マウス（以下、「*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウス」）\*<sup>3</sup> を用いて、新生児期（9 日齢）に *N*-エチル-*N*-ニトロソウレア（ENU）を腹腔内投与したときの、腎腫瘍形成に対する本薬の影響が検討された。本薬 10mg/kg を週 5 日、4 週間経口投与した群では、腫瘍径、個数等を指標とした肉眼的及び顕微鏡的腎腫瘍スコアが、対照（溶媒投与）群と比較して低下した。

\*3：無処置では 12 カ月齢から腎腫瘍が認められる。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、結節性硬化症に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### 結節性硬化症に対する本薬の有効性について

機構は、結節性硬化症に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。  
結節性硬化症は全身に過剰腫が形成され、各種臓器に機能障害等を生じる疾患であり、発症には、結節性硬化症の原因遺伝子として単離・同定された腫瘍抑制遺伝子である *TSC1* 遺伝子又は *TSC2* 遺伝子に生じた変異が関与していると考えられている（Eur J Hum Genet 2006; 14: 1065-73 等）。これらの遺伝子に変異が生じた結果、TSC1（ハマルチン）タンパク

と TSC2 (チュベリン) タンパクとの複合体は不活性化し、その下流の細胞内シグナル伝達分子である ras homolog enriched in brain (Rheb) の活性化を介して、セリン/スレオニンキナーゼである mTOR を恒常的に活性化させ、次いで、その下流の S6 キナーゼ 1 (S6K1) 及び真核細胞翻訳開始因子 4E (eIF-4E) 結合タンパク (4E-BP) の活性化を介して細胞増殖等に関わるタンパクの翻訳を促進することが報告されている (Nature Rev Cancer 2004; 4: 335-48、Hum Pathol 2007; 38: 1361-71、Expert Rev Anticancer Ther 2011; 11: 1181-2)。また、TSC1 遺伝子又は TSC2 遺伝子を欠損したマウスでは、血管筋脂肪腫 (AML) やリンパ脈管筋腫症 (LAM) のみならず、てんかん発作等の結節性硬化症に関連する病態も生じることが報告されている (Genes Chromosomes Cancer 2005; 42: 213-27、J Transl Med 2010; 8: 14、Ann Neurol 2008; 63: 444-53)。

以上の知見に加えて、Tsc1<sup>null-neuron</sup> マウス及び Tsc2<sup>+/-</sup> マウスを用いた検討結果 (「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験」の項参照)、並びに本薬が mTOR 阻害作用を有すること (「平成 18 年 11 月 21 日付審査報告書 サーティカン錠 0.25mg、同錠 0.5mg、同錠 0.75mg」参照) を踏まえると、TSC1 遺伝子及び TSC2 遺伝子変異により mTOR が恒常的に活性化している結節性硬化症に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、回答を了承した。

#### (ii) 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本薬の毒性試験成績は、サーティカン錠の初回承認申請時に提出され、評価済みであること (「平成 18 年 11 月 21 日付審査報告書 サーティカン錠 0.25mg、同錠 0.5mg、同錠 0.75mg」、「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) から、新たな毒性試験は実施されていない。

##### <審査の概略>

結節性硬化症に対する本申請では、適応対象に小児患者が含まれている。機構は、幼若動物を用いた本薬の毒性試験成績が既承認時に提出され、幼若動物における毒性プロファイルが確認されていること (「平成 18 年 11 月 21 日付審査報告書 サーティカン錠 0.25mg、同錠 0.5mg、同錠 0.75mg」参照)、及び下記の検討結果から、小児結節性硬化症患者に対する本薬の臨床使用は可能と判断した。

#### 小児における本薬の代謝物の安全性について

機構は、小児における本薬の代謝物の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

*In vitro* 試験成績から未変化体の主代謝酵素と考えられている CYP3A4 について、酵素活性が年齢により変動するとの報告 (Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 4th ed. (Lippincott Williams and Wilkins, 2006)) はなされているものの、小児における本薬の代謝物は検討されておらず、小児で生成する代謝物の種類及びその曝露量は、成人との差異も含めて明確にはされていない。しかしながら、小児を含む結節性硬化症患者を対象とした臨床試験 (M2301 試験及び C2485 試験) において、本薬の安全性に年齢による明らかな差異は認められておらず (「4. (iii) <審査の概略> (2) 2) 年齢別の安全性について」の項参照)、現時点、小児において、代謝物に起因すると考えられる安全性上の懸念は認められていないと考える。

なお、1 歳未満では CYP3A4 の発現量が少なく、CYP3A7 が優位であることが報告されている (小児科臨床 2007; 60: 2245-51) が、CYP3A7 による本薬の代謝に関するデータはないことに加えて、M2301 試験及び C2485 試験においても 1 歳未満の患者に対する投与経験はないことから、添付文書において、当該患者に対する投与経験はなく、安全性は不明であ

る旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

小児における本薬の代謝物は明らかにされておらず、当該代謝物の安全性について結論付けることは困難であると考え。しかしながら、M2301 試験及び C2485 試験成績から各年齢層において本薬は忍容可能と考えること（「4. (iii) <審査の概略> (2) 2) 年齢別の安全性について」の項参照）を踏まえると、小児結節性硬化症患者に対する本薬投与は可能と考える。ただし、小児における本薬の代謝物については、今後、公表論文等を含めて情報収集していくことが望ましいと考える。なお、1歳未満の小児結節性硬化症患者では本薬の安全性が不明である旨は添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

結節性硬化症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（M2301 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（M2302 試験）並びに海外第Ⅱ相試験（C2485 試験）では、製剤として、それぞれ臨床試験錠 1mg（以下、「普通錠 1mg」）、アフィニトール錠 5mg（以下、「普通錠 5mg」）、並びに普通錠 5mg 及びアフィニトール錠 2.5mg（以下、「普通錠 2.5mg」）が使用された。本申請では、普通錠 1mg 及び普通錠 5mg とアフィニトール小児用分散錠 5mg（国内未申請、以下、「分散錠 5mg」）との生物学的同等性（以下、「BE」）をそれぞれ検討した試験成績が提出された。

なお、普通錠 2.5mg は、普通錠 5mg との BE が確認され、既承認品目である普通錠 5mg の剤形追加に係る医薬品として 2012 年 8 月に承認されている。また、申請製剤であるアフィニトール小児用分散錠 2mg 及び同小児用分散錠 3mg（以下、それぞれ「分散錠 2mg」及び「分散錠 3mg」）の処方成分の組成比は、分散錠 5mg と [ ] であり、処方変更水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発第 0229 第 10 号により一部改正）（以下、「含量が異なる経口固形製剤の BE ガイドライン」）に従うと [ ] 水準に相当することから、分散錠 2mg 及び 3mg の [ ] の溶出試験条件下での溶出挙動を比較することにより、これらの製剤の BE が検討されている。

##### (1) 生物学的同等性試験

###### 1) 海外第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1 : X2105試験<20[ ]年[ ]月～[ ]月>）

健康成人54例を対象に、普通錠1mg×5錠及び分散錠5mg×1錠が絶食下に単回経口投与され、エベロリムス（以下、「本薬」）5mg投与時における両製剤のBEがクロスオーバー法により検討された。その結果、分散錠5mgの普通錠1mgに対する比の90%信頼区間（以下、「CI」）は、AUC<sub>0-inf</sub>については0.8～1.25の範囲内であったが、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-14h</sub>については0.8～1.25の範囲から外れており、両製剤のBEは示されなかった（下表）。

普通錠1mg（5錠）及び分散錠5mg（1錠）投与時のPKパラメータの比

PK パラメータ	例数*1	普通錠 1mg に対する分散錠 5mg 錠の比
C <sub>max</sub>	54	0.64 [0.60, 0.68]
AUC <sub>0-14h</sub> *2	54	0.85 [0.79, 0.92]
AUC <sub>0-inf</sub>	54	0.86 [0.80, 0.92]

幾何平均比 [90%CI]、\*1：両製剤投与時のPKパラメータが得られた例数、\*2：定量下限未満の本薬濃度を0として算出

###### 2) 海外第Ⅰ相試験（5.3.1.2-2 : X2106試験<20[ ]年[ ]月～[ ]月>）

健康成人54例を対象に、普通錠5mg×1錠及び分散錠5mg×1錠が絶食下に単回経口投与され、本薬5mg投与時における両製剤のBEがクロスオーバー法により検討された。その結果、分

分散錠5mgの普通錠5mgに対する比の90%CIは、 $AUC_{0-inf}$ 及び $AUC_{0-144h}$ については0.8～1.25の範囲内であったが、 $C_{max}$ については0.8～1.25の範囲から外れており、両製剤のBEは示されなかった（下表）。

**普通錠5mg（1錠）及び分散錠5mg（1錠）投与時のPKパラメータの比**

PKパラメータ	例数*1	普通錠5mgに対する分散錠5mgの比
$C_{max}$	53	0.80 [0.75, 0.86]
$AUC_{0-144h}$ *2	53	0.90 [0.85, 0.95]
$AUC_{0-inf}$	52	0.91 [0.86, 0.96]

幾何平均比 [90%CI]、\*1：両製剤投与時のPKパラメータが得られた例数、\*2：定畳下限未満の本薬濃度を0として算出

## <審査の概略>

### (1) BEについて

#### 1) 分散錠2mg及び分散錠3mgと分散錠5mgとのBEについて

分散錠5mgと申請製剤である分散錠2mg及び分散錠3mgとのBEは、分散錠2mg及び3mgの[ ]の溶出試験条件下での溶出挙動の比較に基づき検討されている。これらの製剤のBEについては、「2. <審査の概略> (1) 製剤の溶出試験について」の項の照会に対する申請者回答も踏まえて、判断する。

#### 2) 分散錠5mgと普通錠1mg及び普通錠5mgとのBEについて

結節性硬化症に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験では分散錠は使用されておらず、また、X2105試験及びX2106試験において普通錠1mg及び普通錠5mgと分散錠5mgとのBEは示されていない。

機構は、分散錠の開発の経緯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。

欧州では、M2301試験開始前の20[ ]年[ ]月に欧州医薬品庁のPaediatric Committeeより、結節性硬化症患者には普通錠の嚥下が困難な低年齢の小児患者もいることから、当該患者が服用可能な製剤を開発するように要請された。また、米国においても、C2485試験成績に基づく2010年4月の承認申請時に同様の要請がなされた。以上の要請も踏まえ、Novartis Pharmaceuticals社はアフィニートール錠の小児用製剤の開発を行った。なお、小児の結節性硬化症患者を対象に含むM2301試験開始時点では、小児用製剤は製剤化の検討段階にあったこと、M2301試験では単一製剤で用量を柔軟に調整できる普通錠1mgを治験用製剤として使用することで欧州医薬品庁との間で合意がなされていたこと等から、M2301試験では分散錠を使用しなかった。

小児用製剤の製剤開発に際して、剤形として、分散錠、[ ]、[ ]等を検討したが、本薬は[ ]に対して不安定なため、通常小児用として用いられる[ ]を選択することができず、本薬の安定性が期待できる剤形の中から、小児に投与しやすい製剤として分散錠を選択した。分散錠の処方は、普通錠とのBEが成立するように、[ ]に大きく影響する[ ]は普通錠と[ ]とした上で、長期間安定な錠剤として必要な物理的及び化学的特性を有し、かつ乳幼児に投与しやすいよう少量(5mL)の水で速やかに懸濁可能となる処方を選択した。しかしながら、X2105試験及びX2106試験の結果、分散錠5mgの $C_{max}$ は普通錠1mg及び普通錠5mgより低く、普通錠とのBEを示すことはできなかった。この結果は、普通錠1mgを水に懸濁させて服用した場合と懸濁せずに錠剤として服用した場合との相対バイオアベイラビリティを検討した海外第I相試験(C2121試験)で認められた傾向と同様であり、分散錠における $C_{max}$ の低下は投与方法の違い(錠剤の分散化)に起因する可能性がある。上述した様々な製剤特性の要件を満たした上で、錠剤の分散化に起因する可能性のあるPKの違いを改善した製剤を開発することは、これまでに実施した製剤化の検討結果も踏まえると、極めて困難と考える。

機構は、以下のように考える。

分散錠の結節性硬化症患者に対する有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施せず、BE試験成績のみに基づいて分散錠の有効性及び安全性を示す開発戦略を選択したのであれば、本来は普通錠1mg及び普通錠5mgと生物学的に同等な小児用製剤を開発し、承認申請すべきであったと考える。

X2105試験及びX2106試験において、分散錠5mgと普通錠1mg及び普通錠5mgとのBEはいずれも示されなかったことから、当該試験のPKデータのみを以て、分散錠5mgが臨床試験で使用された普通錠1mg及び普通錠5mgと同等の有効性及び安全性を有するとは判断できない。申請製剤である分散錠2mg及び3mgの承認の可否等については、「<審査の概略> (1) 1) 分散錠2mg及び分散錠3mgと分散錠5mgとのBEについて」及び「(iii) <審査の概略> (4) 3) アフィニトール小児用分散錠2mg、同小児用分散錠3mg」の項での検討結果を踏まえ、総合的に判断する。なお、今後、普通錠1mg及び普通錠5mgと生物学的に同等な製剤の開発を継続していくことが望ましいと考える。

### 3) 普通錠5mgと普通錠1mgとのBEについて

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (Subependymal giant cell astrocytoma、以下、「SEGA」) を有する患者を対象としたM2301試験では普通錠1mgが使用されたが、本申請において、普通錠1mgと申請製剤である普通錠5mgとのBEを検討した試験成績は提出されていない。

機構は、普通錠1mg錠と普通錠5mgのBE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。

普通錠1mgと普通錠5mgの処方変更水準は含量が異なる経口固形製剤のBEガイドラインに従うと「**水準**」に相当する。**水準**は実施していないものの、これまでに得られている溶出試験結果からは、両製剤の溶出挙動は同等ではないことが示唆されている。また、X2105試験及びX2106試験で各々得られた普通錠1mg及び普通錠5mgのPKパラメータを試験間で比較すると、算術平均の比(普通錠5mg/普通錠1mg)は $C_{max}$ で0.81、 $AUC_{0-inf}$ で0.98であり、普通錠5mgで $C_{max}$ が低値を示した。ヒトを対象としたBE試験は実施していないものの、以上の結果を踏まえると、両製剤が生物学的に同等である可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

現在までに得られている溶出試験結果及び異なる臨床試験間(X2105試験及びX2106試験)のPKの比較からでは、普通錠1mgと普通錠5mgとのPKの関係は明確にされておらず、普通錠1mgを使用したM2301試験で認められた結節性硬化症に伴うSEGAを有する患者に対する本薬の有効性及び安全性が、普通錠5mgにおいても再現されるか否かは不明であると考えられる。したがって、普通錠5mg及びこれと生物学的に同等な普通錠2.5mgの結節性硬化症に対する有効性及び安全性は、当該製剤を使用したM2302試験及びC2485試験成績に基づいて検討する必要があると考える。当該試験成績を踏まえた普通錠5mg及び普通錠2.5mgの効能・効果及び用法・用量の設定については、「(iii) <審査の概略> (4) 2) アフィニトール錠2.5mg、同錠5mg」の項に記載する。

なお、M2301試験では申請製剤と処方の異なる普通錠1mgが使用されていたことから、承認申請時までには、普通錠1mgと申請製剤である普通錠5mgとのPKの関係を明確にしておくべきであったと考える。これらの製剤間でのPKの関係を検討することには一定の意義があると考えられることから、「(iii) <審査の概略> (4) 2) アフィニトール錠2.5mg、同錠5mg」の項参照)、今後、普通錠1mgと普通錠5mgとのPKを直接的に比較する臨床試験を実施することが望ましいと考える。

## (2) 製造販売後における本薬の定量方法について

18歳未満の結節性硬化症患者に対する申請時用法・用量では、本薬の投与量はトラフ濃度により調節することとされている。機構は、製造販売後における薬物血中濃度モニタリング（以下、「TDM」）で使用予定の定量法について説明するよう求め、申請者は以下のよう回答した。

現在、本薬を有効成分とするサーティカン錠においてTDMが実施されている。結節性硬化症患者に対するTDMにおいては、サーティカン錠でのTDMに準じた方法、又は株式会社 免疫測定法を測定原理とする測定キットを使用予定である。なお、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験では、本薬の定量法として、LC-MS/MS法を使用した。当該測定キットについては、LC-MS/MS法との定量結果の相関性が検討されており、当該測定キットによる定量結果に基づき本薬の用量調節を行うことは可能と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

## (3) 食事の影響について

分散錠のPKに及ぼす食事の影響について、申請者は以下のように説明している。

分散錠のPKに及ぼす食事の影響は検討されていないが、普通錠5mgでは食事の影響が認められていること（「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）から、分散錠も食事の影響を受ける可能性があると考えられる。添付文書においては、分散錠の投与時期（食事との関係）は、結節性硬化症を対象とした各臨床試験における設定内容に準じて、患者毎に一定の条件下で投与する旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

分散錠のPKに及ぼす食事の影響は検討されていないこと、分散錠5mgと普通錠5mgとのBEは示されていないこと等から、分散錠のPKに及ぼす食事の影響は明確ではないと考える。したがって、分散錠投与時には、結節性硬化症を対象とした臨床試験における投与時期に準じて患者毎に一定の条件下で投与した上で、TDMにより血中濃度管理を行う必要があると考える。また、分散錠のPKに及ぼす食事の影響については、今後、申請者自身による検討を含めて、情報収集を行う必要があると考える。

### (ii) 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、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験、及び*in vitro*薬物相互作用試験成績が提出された。

#### (1) 結節性硬化症患者

##### 1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1：C2485試験<2007年1月～実施中 [データカットオフ：20 年 月 日]>）

3歳以上の結節性硬化症に伴うSEGAを有する患者28例を対象に本薬が投与され、本薬のトラフ濃度が検討された。本薬（普通錠2.5mgと普通錠5mgの組合せ）の用法・用量は、3.0mg/m<sup>2</sup>/日を開始用量として一定の時刻に1日1回連日又は隔日経口投与し、トラフ濃度5～15ng/mL（試験開始当初は10～15ng/mL）を目標に忍容性を確認しながら一日用量を増量することとされた。その結果、全試料（投与後24±2時間に採血されたことが確認されている試料及び採血時間不明の試料。いずれも必ずしも定常状態時の採血とは限らない。）におけるトラフ濃度の範囲は0.5～20.8ng/mLであった。

体表面積あたりの投与量とトラフ濃度との比例性についてモデル解析を行った結果、用量比例係数 [90% CI] は0.979 [0.844, 1.114] であり、用量比例性が認められた。また、最大SEGA病変体積の減少量とトラフ濃度との関係について、トラフ濃度が高い場合に、最大SEGA病変体積の縮小量がより大きくなる傾向が認められた、と申請者は説明している。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : M2301試験<20███年███月～実施中 [データカットオフ : 20███年███月])

結節性硬化症に伴うSEGAを有する患者 (年齢は問わない) 117例を対象に本薬 (78例) 及びプラセボ (39例) が投与され、本薬のトラフ濃度及び投与後2時間の濃度 (以下、「C<sub>2h</sub>」) が検討された。本薬 (普通錠1mg) の用法・用量は、4.5mg/m<sup>2</sup>/日を開始用量として1日1回食後に連日経口投与し、トラフ濃度5～15ng/mL (試験開始当初は10～15ng/mL) を目標に忍容性を確認しながら一日用量を増量することとされた。なお、錠剤の嚥下が困難な患者に対しては、普通錠を水に懸濁して投与することとされた。その結果、定常状態におけるトラフ濃度の算術平均は4.24～7.75ng/mL (範囲は0.0 (定量下限未満) ～24.1ng/mL)、C<sub>2h</sub>の算術平均は22.0～62.4ng/mL (範囲は3.4～87.0ng/mL) であった (下表)。

定常状態における本薬のトラフ濃度及びC<sub>2h</sub>

評価時点	評価例数	トラフ濃度 (ng/mL)	評価例数	C <sub>2h</sub> (ng/mL)
投与 2 週目	67	4.24 ± 2.71	66	22.0 ± 11.1
投与 4 週目	62	4.59 ± 3.21	11	23.0 ± 15.8
投与 6 週目	64	5.80 ± 3.68	37	27.5 ± 15.2
投与 8 週目	64	6.46 ± 4.45	21	28.5 ± 9.66
投与 12 週目	58	6.48 ± 4.02	24	34.2 ± 15.4
投与 18 週目	67	6.27 ± 4.04	13	35.4 ± 22.6
投与 24 週目	64	6.59 ± 3.43	11	38.7 ± 15.8
投与 36 週目	48	6.79 ± 3.41	2	62.4 ± 34.8
投与 48 週目	23	7.28 ± 3.11	1	23.2
投与 60 週目	13	7.75 ± 5.38	2	38.8 ± 7.71
投与 72 週目	4	6.08 ± 2.19	0	—

算術平均±標準偏差

体表面積あたりの投与量とトラフ濃度との比例性についてモデル解析を行った結果、用量比例係数 [90%CI] は1.107 [1.03, 1.19] であり、ほぼ用量比例性が認められた、と申請者は説明している。

3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : M2302試験<20███年███月～実施中 [データカットオフ : 20███年███月] >)

18歳以上の結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis、以下、LAM) に伴う腎血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma、以下、「AML」) を有する患者118例を対象に本薬 (79例) 及びプラセボ (39例) が投与され、本薬のトラフ濃度及びC<sub>2h</sub>が検討された。本薬の用法・用量は、10mg (普通錠5mg×2錠) を1日1回食後に連日経口投与することとされ、治験担当医師により忍容性に問題があると判断された場合は本薬5mgを1日1回連日又は隔日投与に減量することとされた。その結果、10mg投与時の定常状態におけるトラフ濃度の算術平均は7.63～13.1ng/mL (範囲は0.0 (定量下限未満) ～52.8ng/mL)、C<sub>2h</sub>の算術平均は31.4～44.2ng/mL (範囲は4.3～98.6ng/mL) であった (下表)。

定常状態における本薬のトラフ濃度及びC<sub>2h</sub>

評価時点	5mg 投与時		10mg 投与時	
	トラフ濃度 (ng/mL)	C <sub>2h</sub> (ng/mL)	トラフ濃度 (ng/mL)	C <sub>2h</sub> (ng/mL)
投与 2 週目	—	—	7.63 ± 4.32 (43)	33.4 ± 15.7 (55)
投与 4 週目	6.04 ± 0.22 (3)	22.5 ± 3.29 (3)	7.85 ± 4.49 (41)	31.4 ± 15.3 (46)
投与 12 週目	4.89 ± 2.82 (5)	19.4 ± 6.26 (9)	9.40 ± 7.03 (42)	37.4 ± 14.8 (45)
投与 24 週目	4.57 ± 1.92 (5)	19.9 ± 6.69 (9)	10.1 ± 9.34 (39)	44.2 ± 22.6 (39)
投与 48 週目	5.30 ± 0.93 (3)	24.9 ± 4.34 (4)	13.1 ± 13.7 (11)	36.5 ± 21.0 (10)

算術平均±標準偏差 (評価例数)

#### 4) 疾患及び民族が本薬のPKに及ぼす影響に関する申請者の考察

本薬10mgを1日1回連日投与時の定常状態におけるトラフ濃度は、結節性硬化症患者(M2302試験)、進行性固形癌患者、転移性腎細胞癌患者及び腭神経内分泌腫瘍患者でそれぞれ7.63~13.1、15.6、19.8及び8.80ng/mLであり、結節性硬化症患者と進行性固形癌患者並びに既承認の腎細胞癌患者及び腭神経内分泌腫瘍患者で顕著な差違は認められなかった。なお、M2302試験では食後投与、他の試験では空腹時又は無脂肪の軽食程度の食事後に投与することとされており、食事に関する規定は異なるものの、普通錠5mgではトラフ濃度に食事による明らかな影響は認められていないこと(「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)から、当該試験間で比較を行うことは可能と考える。

また、M2302試験において、投与24週までの日本人及び外国人におけるトラフ濃度の算術平均はそれぞれ4.72~10.4及び7.81~9.27ng/mL、C<sub>2h</sub>の算術平均はそれぞれ17.1~29.9及び31.8~40.3ng/mLであり、日本人及び外国人結節性硬化症患者における本薬のPKに顕著な差違は認められなかった。

#### (2) 薬物動態学的薬物相互作用

##### 1) 本薬によるOATP1B1及び1B3阻害

有機アニオントランスポーターペプチド(以下、「OATP」)1B1及び1B3をそれぞれ発現させたヒト胎児腎由来細胞株HEK293を用いて、OATP1B1及び1B3に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬はOATP1B1及び1B3を阻害し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.1μmol/L、及び0.63μmol/L又は0.57μmol/Lであった。

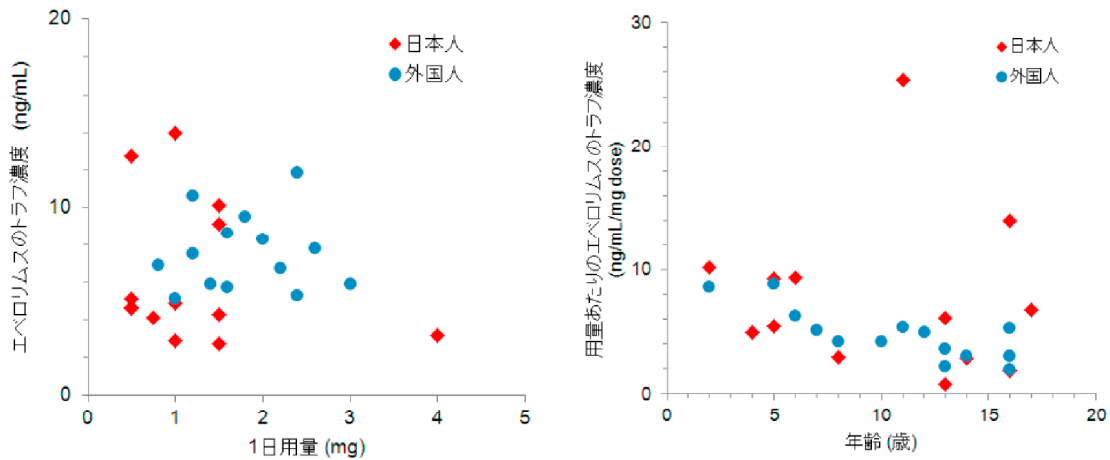
#### <審査の概略>

##### (1) 国内外の小児における本薬のPKについて

機構は、小児における本薬のPKの民族差について説明するよう求め、申請者は以下のよう回答した。

日本人小児については、アフィニトール錠及び同分散錠投与時のPKデータは得られていないが、心移植患者を対象とした国内製造販売後調査において、サーティカン錠を1日2回、トラフ濃度により用量調節しながら投与したときの本薬のトラフ濃度が得られている。また、外国人小児については、腎移植患者を対象とした試験において、サーティカンdispersible tablet(「平成18年11月21日付審査報告書 サーティカン錠0.25mg、同錠0.5mg、同錠0.75mg」参照)を1回0.8mg/m<sup>2</sup>、1日2回投与したときのトラフ濃度が得られているため、これらのトラフ濃度(日本人では投与6~15日目、外国人では投与7日目)を基に検討を行った(下図)。1日用量とトラフ濃度との関係を検討した結果、日本人及び外国人ともに個体間変動が大きかったが、当該関係に日本人と外国人との間で顕著な差は認められなかった。また、年齢と1日用量で標準化したトラフ濃度との関係を検討した結果、日本人では外国人で得られた範囲から若干の外れ値はあるものの、当該関係は日本人と外国人との間で概ね類似していた。以上より、国内外の小児における本薬のPKに顕著な差異はないと考える。





国内外の小児における本薬のPKの比較

機構は、以下のように考える。

申請者の説明はサーティカン錠及び同dispersible tabletのデータに基づく比較検討である点に留意する必要があるものの、日本人小児と外国人小児におけるPKが個体間変動を超えて明らかに異なる傾向は示されていないと考える。ただし、現時点では日本人小児における本薬のPKデータは極めて限られており、また、アフィニートール錠及び同分散錠でのPKデータも得られていないことから、今後、他疾患での臨床開発や公表論文等を含め、小児におけるPKの民族差について比較可能な情報を収集していく必要があると考える。

## (2) 本薬のPKと有効性及び安全性との関係について

18歳未満の結節性硬化症患者に対する申請時用法・用量では、本薬の投与量はトラフ濃度によって調節することとされている。機構は、本薬のPKパラメータと有効性及び安全性との関係を説明した上で、トラフ濃度を指標として用量調節することの適切性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

結節性硬化症患者を対象としたM2301試験及びM2302試験では、トラフ濃度及び $C_{2h}$ が測定されたことから、当該パラメータと有効性及び安全性との関係を検討した。

### 1) トラフ濃度と有効性及び安全性との関係について

M2301試験及びM2302試験において、トラフ濃度と有効性及び安全性との関係について、以下の結果が得られている。

- SEGAに対する有効性を検討したM2301試験において、標的SEGA病変体積の減少量とトラフ濃度との関係についてモデル解析を行った結果、トラフ濃度の2.7倍の上昇はSEGA病変体積の $0.30\text{cm}^3$  [95%CI: 0.19, 0.42] の減少に相当することが示唆された。一方、有害事象\*の発現率を、有害事象発現までのトラフ濃度別(5ng/mL未満、5~10ng/mL、10ng/mL以上)に検討した結果では、トラフ濃度と有害事象発現率との間に一定の傾向は認められなかった。
- 腎AMLに対する有効性を検討したM2302試験において、標的AML病変体積の減少量とトラフ濃度との関係についてモデル解析を行った結果、トラフ濃度の2.7倍の上昇は標的AML病変体積の $8.1\text{cm}^3$  [95%CI: -2.6, 19] の減少に相当することが示唆された。一方、有害事象\*の発現率を、有害事象発現までのトラフ濃度別(10ng/mL未満、10~25ng/mL、25ng/mL以上)に検討した結果では、トラフ濃度と有害事象発現率との間に一定の傾向は認められなかった。

\*: 血球減少症、出血、過敏症(アナフィラキシー反応)、感染症及び寄生虫症、非感染性肺臓炎、皮疹及び類縁疾患、腎関連事象、口内炎/腔粘膜炎症/潰瘍、無月経

また、トラフ濃度を考慮した用量調節は18歳未満の患者に対してのみ設定予定であるため、トラフ濃度と有効性及び安全性との関係について、18歳未満及び18歳以上の集団別に検討したところ、有効性との関係は以下のとおりであった。なお、検討したいずれの集団においても、トラフ濃度と安全性との関係は上記の全集団（年齢問わず）での結果と同様であり、一定の傾向は認められなかった。

<18歳未満の集団>

- M2301試験の18歳未満の患者において、トラフ濃度が2倍になった場合のSEGA病変体積の縮小率は13.9%に相当することが示唆された。
- M2301試験には腎AMLを有する18歳未満の患者も組み入れられていたことから、当該患者でのデータに基づき検討した結果、トラフ濃度が2倍になった場合のAML病変体積の縮小率は16.8%に相当することが示唆された。

<18歳以上の集団>

- M2301試験の18歳以上の患者において、トラフ濃度とSEGA病変体積の縮小率との間に関連性は認められなかった。しかしながら、M2301試験における18歳以上の患者数は10例と少なかったことから、当該結果の信頼性は乏しいと考える。
- M2302試験にはSEGAを有する18歳以上の患者も組み入れられていたことから、当該患者でのデータに基づき検討した結果、トラフ濃度が2倍になった場合のSEGA病変体積の縮小率は8.5%に相当することが示唆された。

以上のとおり、全集団、並びに18歳未満及び18歳以上の集団のいずれにおいても、本薬のトラフ濃度とSEGA及び腎AMLに対する有効性との間には概ね関連性があるものと考えられた。一方、トラフ濃度と安全性との間の関連性については一定の傾向は認められなかった。なお、本薬を1日1回投与した5試験の945例のデータを基に、臨床的に重要な有害事象とトラフ濃度の関係についてCox回帰分析を実施した結果から、トラフ濃度とGrade 3以上の非感染性肺関連有害事象（機構注：間質性肺疾患関連事象）及び代謝関連有害事象の発現リスクに関連があることが示唆されている（「平成23年11月16日付審査報告書 アフィニール錠5mg」参照）。

## 2) $C_{2h}$ と有効性及び安全性との関係について

本薬の $t_{max}$ が概ね1～2時間であることから、M2301試験及びM2302試験では $C_{max}$ に近似するPKパラメータとして $C_{2h}$ を測定した。この $C_{2h}$ とSEGA及びAML病変体積の縮小率との関係を検討した結果、トラフ濃度での検討結果と同様に、SEGA及びAML病変体積の縮小率との関連性が認められた。これは今回解析に用いたトラフ濃度と $C_{2h}$ が相関していたためと考える。また、安全性について、有害事象の発現率を、有害事象発現までの $C_{2h}$ 別（M2301試験：20ng/mL未満、20～50ng/mL、50ng/mL以上、M2302試験：40ng/mL未満、40～80ng/mL、80ng/mL以上）に検討したが、トラフ濃度と同様、 $C_{2h}$ と有害事象発現率との間に一定の傾向は認められなかった。

上記1)及び2)の検討結果を踏まえ、トラフ濃度により用量調節することの適切性について、以下のように考える。

有効性については、トラフ濃度及び $C_{2h}$ のいずれもSEGA及び腎AMLに対する有効性との関係が示唆された。一方、安全性については、今回の検討結果からはトラフ濃度及び $C_{2h}$ のいずれとも関連性は認められなかったものの、①トラフ濃度と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発現リスクとの関係を検討した併合解析結果、②一般に安全性は $C_{max}$ 、AUC等の曝露量と関連することが知られていること、③有効性との関係での検討で認められたように、トラフ濃度と $C_{2h}$ が相関することにより両パラメータで同様の関連性を示すことが予想されることを踏まえると、トラフ濃度及び $C_{2h}$ のいずれも安全性と関連することが推察される。したがって、本薬の用量調節を行う際の指標としてトラフ濃

度及び $C_{max}$ のいずれを用いることも可能であると考えているが、 $C_{max}$ は採血時間による変動がトラフ濃度に比べて大きいこと、本薬の有効性を期待する上では哺乳類ラパマイシン標的タンパク（以下、「mTOR」）阻害に必要な濃度を維持することが重要と考えられることから、用量調節を行う際のPKパラメータの指標としてはトラフ濃度の方がより適していると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬のPKパラメータと有効性との関係については、本薬のトラフ濃度及び $C_{2h}$ とSEGA及び腎AMLに対する腫瘍縮小効果との関連性が示唆されていると考える。一方、本薬のPKパラメータと安全性との関係については、申請者はトラフ濃度及び $C_{2h}$ と安全性との関連が推察されると説明しているものの、現時点において、当該パラメータと安全性との関係は明確ではないと考える。なお、トラフ濃度及び $C_{2h}$ 以外のPKパラメータ（AUC等）と有効性及び安全性との関係は明らかにされていないと考える。

本薬の用法・用量の設定については、「(iii) <審査の概略> (4) 効能・効果及び用法・用量について」の項に記載する。

### (3) 18歳以上の結節性硬化症患者に対する本薬の用法・用量について

M2301試験では、18歳以上の患者を含めて、本薬の投与量はトラフ濃度によって調節することとされていたが、本申請における18歳以上の結節性硬化症患者に対する申請時用法・用量は、本薬10mgを1日1回連日経口投与することと設定されている。機構は、18歳以上の患者ではトラフ濃度によって用量調節する必要がないと考えた理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

M2301試験のPKデータを用いて母集団薬物動態解析を行った結果、体表面積及びCYP3A4誘導剤使用の有無が本薬のクリアランスに対する有意な共変量であり、体表面積が $1.542m^2$ 以下の場合には体表面積の増加に伴い本薬のクリアランスは上昇するが、体表面積が $1.542m^2$ 以上では体表面積によらず一定となった。男女別での年齢と身長及び体重との関係を考慮すると、この体表面積（ $1.542m^2$ ）は概ね15～18歳の値に相当すると考えられ、18歳未満の患者ではクリアランスが体表面積に依存して変動することが予想されることから、これらの患者では体表面積に応じた投与量（ $4.5mg/m^2$ ）で投与を開始した後、適宜トラフ濃度を測定して成長過程に応じたクリアランスの変動を推定することにより、投与量を調節することが適切と判断した。一方、18歳以上の患者では、成長の個体差を考慮しても18歳以上ではクリアランスが体表面積によらず一定となり、年齢によるクリアランスの変動は想定されないこと、M2301試験において18歳以上の患者における1日用量の中央値は8.65mgであったこと、及び腎細胞癌及び膵神経内分泌腫瘍患者においてはトラフ濃度によらない投与方法での安全性が確認されていることから、18歳以上の患者においては体表面積に応じた開始用量の設定及びトラフ濃度に応じた用量調節は不要であり、18歳以上の患者に対する用法・用量として、本薬10mg1日1回連日投与を設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

M2301試験ではトラフ濃度により用量調節した上で本薬の有効性及び安全性が検討されていること、及びM2301試験ではトラフ濃度に応じて10mg/日を超える用量が投与された症例があることを踏まえると、18歳以上の結節性硬化症に伴うSEGAを有する患者に対しても、トラフ濃度に応じた用量調節を実施することが適切であると考えられる。

本薬の用法・用量の設定については、「(iii) <審査の概略> (4) 効能・効果及び用法・用量について」の項に記載する。

### (4) 薬物動態学的相互作用について

## 1) CYP3A4を介した相互作用について

18歳未満の結節性硬化症患者に対する申請時用法・用量では、開始用量として本薬4.5mg/m<sup>2</sup>を投与した後に、トラフ濃度によって用量調節することとされている。

機構は、本薬は主にCYP3A4によって代謝されることから、CYP3A4誘導剤又は阻害剤の併用の有無により本薬の開始用量を調節する必要性、及び本薬開始後にCYP3A4誘導剤又は阻害剤を併用開始・中止又は用量調節した場合にトラフ濃度の再測定を考慮する必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

トラフ濃度に応じた本薬投与を行ったM2301試験において、CYP3A4誘導剤を併用したときの18歳未満の患者における本薬のトラフ濃度は、非併用時に比べてやや低かったものの、18歳未満の患者ではクリアランスの個体差が大きいことが想定されるため、CYP3A4誘導剤を併用している場合に開始用量を調節するよりも、測定された血中濃度に応じて用量調節の方が適切であると考え。また、M2301試験におけるCYP3A4阻害剤の使用は少数例に限られていたことからCYP3A4阻害剤の影響については明確でなかったが、CYP3A4阻害剤を併用している場合も開始用量を調節するよりは、血中濃度に応じて用量調節の方が適切と考える。

また、本薬のPKに影響を及ぼす可能性のある併用薬剤に変更があった場合には、変更後の本薬のトラフ濃度の再測定結果を考慮し、用量調節する必要があると考えるため、当該内容を添付文書にて注意喚起する予定である。

機構は、CYP3A4誘導剤又は阻害剤の併用による本薬のPKへの影響が認められることから、当該薬剤を併用する場合に開始用量の減量等が考慮される可能性はあると考えるものの、トラフ濃度に応じた用量調整が行われることを踏まえると、現時点では当該薬剤の併用の有無により本薬の開始用量を一律に調節する意義は乏しいと考える。CYP3A4誘導剤又は阻害剤を併用する場合及び本薬投与中に当該薬剤の変更を行う場合には、注意深く観察を行うとともに、適正なトラフ濃度が維持されるよう血中濃度を測定し、適宜本薬の用量調節を行う必要があると考える。

## 2) OATP1B1及び1B3について

機構は、本薬のOATP1B1及び1B3を介した薬物動態学的相互作用の可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

*In vitro*試験において、本薬はOATP1B1及び1B3を阻害したこと（「提出された資料の概略」(2) 1) 本薬によるOATP1B1及び1B3阻害」の項参照）から、臨床使用において本薬がOATP1B1及び1B3の基質となる薬剤の肝取り込みを阻害し、当該薬剤の血中濃度を上昇させる可能性は否定できない。しかしながら、現時点では、以下に示す理由から、OATP1B1及び1B3を介した薬物動態学的相互作用を添付文書において注意喚起する必要はないと判断している。

- OATP1B3阻害に対するIC<sub>50</sub>値は、本薬10mgを1日1回連日経口投与後の定常状態でのC<sub>max</sub> (32.8~80.0nmol/L) の10倍程度であること。また、OATP1B1については、上記C<sub>max</sub>がIC<sub>50</sub>値の33~80%であり、十分に低いとは言えないもののIC<sub>50</sub>値を下回る濃度であること。
- OATP1B1及び1B3の基質であることが知られているアトルバスタチン及びプラバスタチンと本薬との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験において、本薬のC<sub>max</sub>は約17ng/mL (17.7nmol/L) と低いものの、本薬の併用により、アトルバスタチン及びプラバスタチンのPKに明らかな影響は認められていないこと（「平成18年11月21日付審査報告書 サーチカン錠0.25mg、同錠0.5mg、同錠0.75mg」参照）。
- 臨床試験及び製造販売後において、OATP1B1及び1B3に対する本薬の阻害作用に起因すると思われる安全性上の懸念は報告されていないこと。

機構は、以下のように考える。

現時点では、OATP1B1及びIB3を介した薬物間相互作用を添付文書において注意喚起する必要はないと考える。ただし、OTAP1B1等を中心に、今後も本薬が関連する薬物動態学的相互作用については公表論文等を含めて引き続き情報収集し、有益な情報が得られた場合には適切に情報提供する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第 I 相試験 2 試験、並びに海外第 II 相試験、海外第 III 相試験及び国際共同第 III 相試験各 1 試験の計 5 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	本薬群の使用製剤	主な評価項目
評価	国際共同	M2302	III	結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫を有する患者 (18歳以上)	①79	①本薬又は②プラセボ 10mg を 1 日 1 回連日投与	普通錠 5mg	有効性 安全性
					②39			
	海外	C2485	II	結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫を有する患者 (3歳以上)	28	本薬 3.0mg/m <sup>2</sup> /日を開始用量として 1 日 1 回又は隔日投与し、トラフ濃度 5~15ng/mL を目標に用量調整	普通錠 2.5mg 普通錠 5mg	有効性 安全性
					① 78			
					②39			
海外	M2301	III	結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫を有する患者 (年齢不問)	① 78	①本薬又は②プラセボ 4.5mg/m <sup>2</sup> /日を開始用量として 1 日 1 回連日投与し、トラフ濃度 5~15ng/mL を目標に用量調整	普通錠 1mg	有効性 安全性	
				②39				
海外	X2105	I	健康成人	54	本薬 5mg 単回投与 (2期2投与順クロスオーバー)	普通錠 1mg 分散錠 5mg	PK (BE) 安全性	
						分散錠 5mg		
海外	X2106	I	健康成人	54	本薬 5mg 単回投与 (2期2投与順クロスオーバー)	普通錠 5mg 分散錠 5mg	PK (BE) 安全性	
						分散錠 5mg		

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

#### <評価資料>

##### (1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-1 : X2105試験<20██年██月~██月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-2 : X2106試験<20██年██月~██月>)

##### (2) 国際共同臨床試験

- 1) 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1-1 : M2302 試験<20██年██月~実施中 [データカットオフ : 20██年██月██日] >)

18歳以上の結節性硬化症又は孤発性 LAM に伴う腎 AML を有する患者（目標症例数：本薬群 66 例、プラセボ群 33 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、日本を含む 11 の国又は地域、24 施設で実施された。

用法・用量は、本薬（普通錠 5mg×2 錠）10mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に連日経口投与することとされた。治験薬は、腎 AML の進行が認められるまで、又はその他の理由に

よる中止まで継続投与することとされた。

本試験に登録された 118 例（本薬群 79 例、プラセボ群 39 例）全例（18～61 歳）に治験薬が 1 回以上投与され、全例が最大の解析対象集団（以下、「FAS」）（有効性解析対象集団）及び安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目は中央画像判定に基づく腎 AML に対する奏効率とされ、腎 AML に対する奏効は下表のとおり定義された。

腎AMLに対する最良総合効果の定義

標的病変・非標的病変	CT/MRIによる測定で長径1.0cm以上の病変のうち、片側の腎臓で大きいものから5つまでを標的病変、これ以外を非標的病変とする。
奏効	全標的AML病変の体積の和がベースラインから50%以上減少し、8週以上後の検査で確定されており、かつ、以下の①から③のすべての基準を満たす場合。 ①長径1.0cm以上の腎AMLの新病変が認められない。 ②いずれの腎においても腎体積が最小値（ベースラインを含む試験期間中の左右の腎体積の最小値）から20%以上かつベースラインを超える増加を認めない。 ③腎AML関連のGrade 2以上の出血（NCI-CTCAE version 3.0）が認められない。
安定	奏効・増悪に該当しない。
増悪	以下の①から④のいずれかを満たす場合。 ①全標的AML病変の体積の和が、最小値（ベースラインを含む試験期間中に得られた全標的AML病変の体積の和の最小値）より25%以上増加、かつベースラインを超えている。 ②長径1.0cm以上の腎AMLの新病変が認められる。 ③いずれかの腎において腎体積が、最小値から20%以上増加、かつベースラインを超えている。 ④腎AML関連のGrade 2以上の出血が認められる。

有効性について、腎 AML に対する奏効率は下表のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（ $p < 0.0001$ 、exact Cochran-Mantel-Haenszel 検定、片側有意水準 2.5%）。

腎 AML の最良総合効果（FAS、中央画像判定）

	本薬群 79 例	プラセボ群 39 例
	例数 (%)	
奏効	33 (41.8)	0
安定	32 (40.5)	31 (79.5)
増悪	1 (1.3)	2 (5.1)
評価不能 <sup>*1</sup>	13 (16.5)	6 (15.4)
腎 AML に対する奏効率	41.8%	0%
[95%CI] <sup>*2</sup>	[30.8, 53.4]	[0.0, 9.0]
p 値 <sup>*3</sup>	<0.0001	

\*1：本薬群ではベースライン時に腎臓全体が撮像されていなかった10例、ベースライン以降の腎MRI/CT評価が1度も実施されなかった2例、及びベースライン時に腎AML病変が確認されなかった1例が評価不能とされ、プラセボ群ではベースライン時に腎臓全体が撮影されていなかった4例、ベースライン以降の画像の品質が低かった1例、及びベースライン時に奏効評価に適切な標的病変がないと判定された1例が評価不能とされた、\*2：Clopper-Pearson法で推定、\*3：統計解析計画書に規定された層別因子（酵素誘導作用性の抗てんかん薬使用の有無）を用いたexact Cochran-Mantel-Haenszel検定

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、本薬群 1 例に認められ、死因はてんかん重積発作であり、本薬との因果関係は否定された。また、承認申請後に 90 日安全性アップデートレポート（データカットオフ：20██年██月██日）が提出され、いずれの群においても新たな死亡は認められなかった。

### (3) 海外臨床試験