

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: 2007年11月1日]>)

3歳以上の結節性硬化症に伴う SEGA を有する患者 (目標症例数: 27例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 (普通錠 2.5mg 及び普通錠 5mg の組合せ) 3.0mg/m²/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 1 日用量を 25%ずつ増量することとされた。本薬は、重大な有害事象がなく、本薬投与による利益が認められると判断される限り継続投与することとされた。

本試験に登録された 28 例全例 (3~34 歳) に本薬が 1 回以上投与され、全例が 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。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始 6 カ月後の中央画像判定に基づく最大 SEGA 病変の体積縮小の中央値 (範囲) は、0.80 (0.06~6.25) cm³ であり、ベースラインと比較して有意な縮小が認められた (p<0.001, Wilcoxon signed rank 検定、片側有意水準 2.5%)。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: M2301 試験<2007年11月～実施中 [データカットオフ: 2008年11月1日]>)

結節性硬化症に伴う SEGA を有する患者 (年齢は問わない) (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、海外 24 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 (普通錠 1mg) 又はプラセボ 4.5mg/m²/日を開始用量として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 1 日用量を 33%ずつ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。治験薬は、SEGA 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 117 例 (本薬群 78 例、プラセボ群 39 例) 全例 (1~27 歳) に治験薬が 1 回以上投与され、全例が 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 SEGA に対する奏効率とされ、SEGA に対する奏効は下表のとおり定義された。

SEGA に対する最良総合効果の定義

| | |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 標的病変・非標的病変 | MRIによる測定で長径1.0cm以上の病変を標的病変、長径1cm未満の病変を非標的病変とする。 |
| 奏効 | 全標的SEGA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非標的SEGA病変が明らかに悪化していない。 ②長径1cm以上のSEGAの新病変が認められない。 ③水頭症の新たな発現又は悪化が認められない。 |
| 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SEGA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SEGA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非標的SEGA病変の明らかな悪化が認められる。 ③長径1.0cm以上のSEGAの新病変が認められる。 ④水頭症の新たな発現又は悪化が認められる。 |

有効性について、SEGA 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%)。

| SEGA の最良総合効果 (FAS、中央画像判定) | | |
|---------------------------|-----------------------|---------------|
| | 本薬群 78 例 | プラセボ群 39 例 |
| | 例数 (%) | |
| 奏効 | 27 (34.6) | 0 |
| 安定 | 49 (62.8) | 36 (92.3) |
| 増悪 | 0 | 3 (7.7) |
| 評価不能 | 2* ¹ (2.6) | 0 |
| SEGA に対する奏効率 | 34.6% | 0% |
| [95%CI] * ² | [24.2, 46.2] | [0.0, 9.0] |
| p 値* ³ | <0.0001 | |

*1：ベースライン時に標的SEGA病変が確認されなかったため、評価不能とされた、*2：Clopper-Pearson法で推定、*3：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 日以内の死亡は認められなかった。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。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、結節性硬化症に伴う腎 AML 及び SEGA に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 有効性の評価項目、対象患者及び対照群の設定について

申請者は、M2302 試験及び M2301 試験における有効性の評価項目、対象患者及び対照群の設定について、以下のように説明している。

結節性硬化症は過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が全身に形成され、個々の腫瘍の発生部位や大きさにより種々の症状を呈する疾患である。個々の患者により腫瘍病変や症状の発現部位及び重症度は異なるが、SEGA 及び腎 AML は死因につながる重大な合併症を引き起こす可能性がある主要な過誤腫である。SEGA は、腫瘍体積の大きさが水頭症の発症リスクの増大につながり (Neurosurgery 2007; 60: 83-89、Neurosurg Focus 2006; 20: E5)、また、腫瘍体積の増大により頭蓋内圧の亢進、神経学的症状等が発現する可能性があることから、SEGA の腫瘍体積の縮小は、死亡リスクの低下につながる可能性がある。一方、腎 AML は腫瘍体積の大きさと生命に関わる出血や腎不全との間に相関があると報告されており (Radiology 2002; 225: 78-82、J Urol 1994; 152: 35-8、J Urol 1993; 150: 1782-6、J Urol 1986; 135: 1121-4)、AML 腫瘍体積の縮小又は増大抑制は、重大な出血や腎不全のリスクを抑制すると考えられる。

また、M2302 試験では最長径 3cm 以上の腎 AML 病変を有すること、及び M2301 試験では最長径 1cm 以上の SEGA 病変を有し、かつ登録前に SEGA 病変の悪化が認められることを選択基準に設定しており、両試験では、登録時点では外科的手術を要しないものの、治療介入の必要な患者を登録対象とした。当該患者においては、腫瘍体積が縮小すること自体にも臨床的な意義があると考えられる。

さらに、M2302 試験及び M2301 試験では、腫瘍縮小効果の臨床的な意義を評価するために、「奏効」は病変の体積変化のみで判定せず、①標的病変の体積和の変化、②新病変の有無及び非標的病変の増悪が認められないこと、及び③臨床症状の安定状態を見るため、代表的な症状の有無 (M2302 試験では腎出血、M2301 試験では水頭症) を総合的に評価することと定義した。

以上より、臨床症状の安定状態を含めて腎 AML 及び SEGA 病変の体積縮小を評価することは臨床的に意義があると考えることから、M2302 試験及び M2301 試験で定義した「奏効」は評価項目として妥当であると考え。なお、対象疾患に対しては外科的治療、対症療法等が実施されるが、確立された治療薬がないことから、プラセボを対照薬に設定した。

機構は、以下のように考える。

結節性硬化症の根治的治療法や対症療法以外の薬物療法はないこと、過誤腫に対しては腫瘍径や臨床症状を参考に治療の要否が検討されること、SEGA 及び腎 AML は結節性硬化症患者において腫瘍の増大により重要な臨床症状を発現する可能性があり、当該腫瘍に対する治療目的は腫瘍を縮小又は増大を抑制し随伴症状を抑制すること（結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン（日皮会誌 2008; 118: 1667-76）を踏まえると、M2301 試験及び M2302 試験で設定された有効性の評価項目、対象患者及び対照群により有効性評価を行うことは可能と判断した。

2) 有効性の評価結果について

M2302 試験の主要評価項目である中央画像判定による腎 AML 奏効率は、プラセボ群と比較して本薬群で有意に高かった（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 国際共同第Ⅲ相試験（M2302 試験）」の項参照）。また、M2301 試験の主要評価項目である中央画像判定による SEGA 奏効率は、プラセボ群と比較して本薬群で有意に高かった（「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 2) 海外第Ⅲ相試験（M2301 試験）」の項参照）。

副次評価項目である、M2302 試験の本薬群における腎 AML 奏効の持続期間（範囲）は、データカットオフ時点で 71～597 日、及び M2301 試験の本薬群における SEGA 奏効の持続期間（範囲）は、データカットオフ時点で 63～255 日であり、奏効が得られた後に腎 AML 及び SEGA の進行が認められた患者はいなかった。

また、M2302 試験の日本人における、中央画像判定による腎 AML 奏効率は下表のとおりであった。

| 日本人集団における腎 AML の最良総合効果（中央画像判定） | | |
|--------------------------------|-------------|-----------|
| | 本薬群 | プラセボ群 |
| | 7 例 (%) | 3 例 (%) |
| 奏効 | 2 (28.6) | 0 |
| 安定 (SD) | 5 (71.4) | 3 (100) |
| 疾患進行 (PD) | 0 | 0 |
| 評価不能 | 0 | 0 |
| 腎 AML の奏効率 | 28.6% | 0% |
| [95%CI] *1 | [3.7, 71.0] | [0, 70.8] |

*1 : Clopper-Pearson method で推定

機構は、以下のように考える。

結節性硬化症に伴う腎 AML 及び SEGA に対して本薬群のみで「奏効」が得られており、当該腫瘍に対する腫瘍縮小効果は期待できると考える。C2485 試験では、M2301 試験とは異なり、「奏効」は腫瘍体積の縮小のみが定義されていたが、増大傾向のある SEGA を有する患者を対象に実施され、本薬投与により腫瘍縮小を認め（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 海外第Ⅱ相試験（C2485 試験）」の項参照）、投与後 6 カ月に 75% (21/28 例) で 30%以上の腫瘍体積縮小、32.1% (9/28 例) で 50%以上の体積縮小が認められていることも踏まえると、M2301 試験の有効性と同様の傾向が認められていると考える。また、M2302 試験において、日本人集団で全体集団と同様に本薬群のみで「奏効」例が認められており、日本人においても本薬の有効性は期待できると考える。

(2) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象

等」の項参照)

機構は、以下の検討を行った結果、結節性硬化症患者と既承認の効能・効果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、新たに問題となる有害事象の発現は認められていないことから、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、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、結節性硬化症患者に対する本薬の安全性は許容可能であると判断した。ただし、既承認（腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍）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（機構注：間質性肺疾患関連事象）、感染症、口内炎、腎臓関連有害事象等）の発現には、結節性硬化症患者に対しても同様に注意すべきであると考えます。

1) 結節性硬化症における本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の結節性硬化症患者における安全性プロファイルについて、以下のよう

に説明している。
結節性硬化症患者に対する3試験（M2302試験、M2301試験及びC2485試験）並びに既承認（腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍）で認められた有害事象の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要

| | 例数 (%) | | | | |
|----------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| | M2302 試験 | | M2301 試験 | | C2485 試験 |
| | 本薬群 79 例 | プラセボ群 39 例 | 本薬群 78 例 | プラセボ群 39 例 | 本薬群 28 例 |
| 死亡 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 15 (19) | 7 (17.9) | 15 (19.2) | 3 (7.7) | 6 (21.4) |
| 投与中止に至った有害事象 | 3 (3.8) | 4 (10.3) | 0 | 0 | 0 |
| 減量又は休薬に至った有害事象 | 38 (48.1) | 8 (20.5) | 38 (48.7) | 4 (10.3) | 24 (85.7) |

いずれかの群における発現率 20%以上の有害事象 (全 Grade)

| 器官区分・事象名 | 例数 (%) | | | | | | |
|------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|--------------------|-------------------------|
| | M2302 試験 | | M2301 試験 | | C2485 試験 | C2240 試験 (腎細胞癌) | C2324 試験 (膵 神経内分泌腫瘍) |
| | 本薬群 79 例 | プラセボ群 39 例 | 本薬群 78 例 | プラセボ群 39 例 | 本薬群 28 例 | 本薬群 274 例 | 本薬群 204 例 |
| 全有害事象 | 79 (100) | 38 (97.4) | 75 (96.2) | 35 (89.7) | 28 (100) | 265 (96.7) | 202 (99.0) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | | | | |
| 貧血 | 10 (12.7) | 1 (2.6) | 3 (3.8) | 0 | 2 (7.1) | 103 (37.6) | 45 (22.1) |
| 胃腸障害 | | | | | | | |
| 口内炎 | 38 (48.1) | 3 (7.7) | 24 (30.8) | 8 (20.5) | 24 (85.7) | 103 (37.6) | 110 (53.9) |
| 口腔内潰瘍形成 | 13 (16.5) | 2 (5.1) | 25 (32.1) | 2 (5.1) | 4 (14.3) | 4 (1.5) | 14 (6.9) |
| 悪心 | 13 (16.5) | 5 (12.8) | 6 (7.7) | 0 | 1 (3.6) | 72 (26.3) | 65 (31.9) |
| 嘔吐 | 12 (15.2) | 2 (5.1) | 13 (16.7) | 5 (12.8) | 7 (25.0) | 56 (20.4) | 58 (28.4) |
| 下痢 | 10 (12.7) | 2 (5.1) | 10 (12.8) | 2 (5.1) | 9 (32.1) | 81 (29.6) | 95 (46.6) |
| 腹痛 | 9 (11.4) | 3 (7.7) | 4 (5.1) | 1 (2.6) | 4 (14.3) | 26 (9.5) | 48 (23.5) |
| 食欲減退 | 5 (6.3) | 0 | 6 (7.7) | 2 (5.1) | 2 (7.1) | 75 (27.4) | 59 (28.9) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | | | | |
| 疲労 | 14 (17.7) | 7 (17.9) | 11 (14.1) | 1 (2.6) | 3 (10.7) | 84 (30.7) | 89 (43.6) |
| 発熱 | 6 (7.6) | 3 (7.7) | 17 (21.8) | 6 (15.4) | 9 (32.1) | 54 (19.7) | 60 (29.4) |
| 体重減少 | 3 (3.8) | 0 | 1 (1.3) | 0 | 0 | 24 (8.8) | 57 (27.9) |
| 無力症 | 2 (2.5) | 1 (2.6) | 0 | 2 (5.1) | 0 | 91 (33.2) | 36 (17.6) |
| 擦過傷 | 0 | 1 (2.6) | 2 (2.6) | 0 | 6 (21.4) | 2 (0.7) | 1 (0.5) |
| 感染症及び寄生虫症 | | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 19 (24.1) | 12 (30.8) | 14 (17.9) | 9 (23.1) | 3 (10.7) | 17 (6.2) | 31 (15.2) |
| 咽頭炎 | 2 (2.5) | 0 | 8 (10.3) | 1 (2.6) | 7 (25.0) | 0 | 4 (2.0) |

| 器官区分・事象名 | 例数 (%) | | | | | | |
|--------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|--------------------|-------------------------|
| | M2302 試験 | | M2301 試験 | | C2485 試験 | C2240 試験 (腎細胞癌) | C2324 試験 (膵 神経内分泌腫瘍) |
| | 本薬群 79 例 | プラセボ群 39 例 | 本薬群 78 例 | プラセボ群 39 例 | 本薬群 28 例 | 本薬群 274 例 | 本薬群 204 例 |
| 上気道感染 | 8 (10.1) | 2 (5.1) | 12 (15.4) | 7 (17.9) | 24 (85.7) | 4 (1.5) | 12 (5.9) |
| 中耳炎 | 4 (5.1) | 0 | 8 (10.3) | 2 (5.1) | 10 (35.7) | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 4 (5.1) | 1 (2.6) | 3 (3.8) | 2 (5.1) | 13 (46.4) | 7 (2.6) | 13 (6.4) |
| 蜂巣炎 | 1 (1.3) | 3 (7.7) | 2 (2.6) | 0 | 8 (28.6) | 2 (0.7) | 3 (1.5) |
| 胃腸炎 | 2 (2.5) | 0 | 4 (5.1) | 0 | 8 (28.6) | 1 (0.4) | 7 (3.4) |
| 外耳炎 | 0 | 1 (2.6) | 2 (2.6) | 1 (2.6) | 6 (21.4) | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (21.4) | 1 (0.4) | 1 (0.5) |
| 代謝及び栄養障害 | | | | | | | |
| 高コレステロール血症 | 16 (20.3) | 1 (2.6) | 5 (6.4) | 1 (2.6) | 1 (3.6) | 55 (20.1) | 20 (9.8) |
| 神経系障害 | | | | | | | |
| 頭痛 | 17 (21.5) | 7 (17.9) | 6 (7.7) | 3 (7.7) | 5 (17.9) | 51 (18.6) | 61 (29.9) |
| 痙攣 | 3 (3.8) | 4 (10.3) | 18 (23.1) | 10 (25.6) | 8 (28.6) | 0 | 0 |
| 精神障害 | | | | | | | |
| 異常行動 | 0 | 0 | 2 (2.6) | 0 | 6 (21.4) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸部及び縦隔障害 | | | | | | | |
| 咳嗽 | 16 (20.3) | 5 (12.8) | 10 (12.8) | 4 (10.3) | 6 (21.4) | 82 (29.9) | 44 (21.6) |
| 呼吸困難 | 2 (2.5) | 0 | 2 (2.6) | 0 | 0 | 65 (23.7) | 34 (16.7) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 | 8 (28.6) | 0 | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | | | | |
| ざ瘡 | 17 (21.5) | 2 (5.1) | 7 (9.0) | 2 (5.1) | 4 (14.3) | 1 (0.4) | 12 (5.9) |
| 発疹 | 3 (3.8) | 0 | 9 (11.5) | 2 (5.1) | 5 (17.9) | 80 (29.2) | 107 (52.5) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 6 (7.6) | 0 | 0 | 0 | 7 (25.0) | 9 (3.3) | 9 (4.4) |
| 血管障害 | | | | | | | |
| 鼻出血 | 7 (8.9) | 1 (2.6) | 4 (5.1) | 1 (2.6) | 0 | 49 (17.9) | 43 (21.1) |
| 末梢性浮腫 | 7 (8.9) | 3 (7.7) | 0 | 0 | 1 (3.6) | 68 (24.8) | 73 (35.8) |

M2302 試験の本薬群では、重篤な有害事象のうち 3 例以上に認められた事象はなく、2 例 (2.5%) で認められた事象は虫垂炎、関節滲出液、痙攣、急性腎不全であり、投与中止に至った有害事象は、血管浮腫、血中リン減少、気管支痙攣、痙攣及び過敏症各 1 例 (重複例あり) であった。M2302 試験において、本薬群での発現率がプラセボ群に比べて 10% 以上高い有害事象は、口内炎、高コレステロール血症、ざ瘡、口腔内潰瘍形成、低リン酸血症、嘔吐、及び貧血であった。Grade 3 以上の有害事象のうち、本薬群で 3 例以上にみられた事象はなく、2 例 (2.5%) で認められた事象は、無月経、アフタ性口内炎、血中リン減少、口腔内潰瘍形成及び痙攣であった。

M2301 試験の本薬群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、痙攣、発熱 (それぞれ 3 例 3.8%) 及び気管支炎、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、肺炎、てんかん重積状態、上気道感染 (それぞれ 2 例 2.6%) であり、痙攣及び気管支炎はプラセボ群でもそれぞれ 5.1%及び 2.6% に認められた。M2301 試験において、本薬群での発現率がプラセボ群に比べて 10%以上高い有害事象は、口腔内潰瘍形成、疲労及び口内炎であった。本薬群で発現率の高かった Grade 3 以上の有害事象は、口内炎 (7.7%)、発熱 (6.4%)、及び痙攣 (5.1%) で、Grade 3 以上の他の事象の発現率は 5%未満であり、Grade 3 以上の痙攣及び口内炎はプラセボ群でもそれぞれ 5.1%及び 2.6%に認められた。

機構は、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験成績を踏まえて、本薬の新たなリスクの有無について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

腎細胞癌患者 (C2240 試験) 及び膵神経内分泌腫瘍患者 (C2324 試験) を対象とした各臨床試験、並びに結節性硬化症患者を対象としたすべての臨床試験 (M2302 試験、M2301 試験及び C2485 試験の併合データ) の本薬群における有害事象について、全 Grade での有害

事象の発現率はいずれの疾患でも同様であり、Grade 3以上の有害事象の発現率は、腎細胞癌患者 178/274 例 (65%) 及び膵神経内分泌腫瘍患者 122/204 例 (59.8%) と比較して結節性硬化症患者 62/185 例 (33.5%) で低かった。結節性硬化症患者での発現率が腎細胞癌患者及び膵神経内分泌腫瘍患者のいずれと比較しても、10%以上高かった有害事象は、上気道感染、口腔内潰瘍形成、痙攣及び中耳炎であった。これらのうち上気道感染、痙攣及び中耳炎は、M2302 試験及び M2301 試験での発現率は、本薬群とプラセボ群で大きな差はなかった。

本薬で特に注意を要する個別の有害事象（非感染性肺臓炎、感染症、口内炎、無月経関連有害事象）について、比較検討した結果、非感染性肺臓炎（機構注：間質性肺疾患関連事象）は、結節性硬化症患者では、Grade 2 の肺臓炎が 2/185 例 (1.1%) に認められたが、腎細胞癌患者 36/274 例 (13.1%) 及び膵神経内分泌腫瘍患者 38/204 例 (18.6%) と比較して発現率が低かった。感染症の発現率は、腎細胞癌患者 101/274 例 (36.9%) 及び膵神経内分泌腫瘍患者 114/204 例 (55.9%) と比較して、結節性硬化症患者 134/185 例 (72.4%) で高かったものの、M2302 試験及び M2301 試験のプラセボ群での発現率 (54/78 例 (69.2%)) と同様であった。また、Grade 3 以上の感染症発現率は、いずれの疾患も同様であった（結節性硬化症患者 14/185 例 (7.6%)、腎細胞癌患者 26/274 例 (9.5%)、及び膵神経内分泌腫瘍 15/204 例 (7.4%)）。口内炎関連有害事象の発現率は、結節性硬化症患者 132/185 例 (71.4%) と膵神経内分泌腫瘍患者 138/204 例 (67.6%) では同様であり、腎細胞癌患者 120/274 例 (43.8%) で低かったが、Grade 3 以上の口内炎関連有害事象発現率は、いずれの疾患も同様であった（結節性硬化症患者 14/185 例 (7.6%)、腎細胞癌患者 12/274 例 (4.4%)、及び膵神経内分泌腫瘍 14/204 例 (6.9%)）。

さらに、M2302 試験、M2301 試験、及び C2485 試験の安全性データを検討した結果、M2302 試験及び M2301 試験での無月経関連事象の発現率は本薬群の女性で、それぞれ 8/52 例 (15.4%)、及び 3/29 例 (10.3%) と比較的高率であったが、C2485 試験では無月経関連有害事象の発現はなかった。無月経関連事象は、腎細胞癌患者及び乳癌患者を対象とした臨床試験では認められなかったが、神経内分泌腫瘍患者においても臨床試験で 2 例、製造販売後の自発報告で 1 例に発現していたこと（Periodic Safety Update Report 6、データロックポイント：2012 年 3 月 31 日）、から、結節性硬化症患者特有のリスクではなく、妊娠可能な年齢の女性患者すべてに対する本薬の潜在的リスクであると考えられる。

以上より、本薬の安全性について、腎細胞癌患者及び膵神経内分泌腫瘍患者と比較して、結節性硬化症患者に特異的なリスクはないと考える。

機構は、以下のように考える。

結節性硬化症患者と既承認効能・効果（腎細胞癌及び膵神経内分泌腫瘍）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。無月経関連事象については、結節性硬化症患者を対象とした試験で発現率が高いものの、神経内分泌腫瘍患者においても認められていることから、結節性硬化症患者における特異的事象ではないと考える。ただし、無月経関連事象は思春期から閉経までの女性において認められる事象であり、本薬の使用対象となる結節性硬化症患者は、既承認の対象患者（腎細胞癌及び膵神経内分泌腫瘍）より比較的年齢層が若いことから、注意すべきであると考えられる。その他、結節性硬化症患者で既承認効能・効果（腎細胞癌及び膵神経内分泌腫瘍）に比べて発現率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、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) 年齢別の安全性について

申請者は、本薬の結節性硬化症患者における年齢別の安全性について、以下のように説明している。

M2301 試験の年齢別（3 歳未満、3 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、及び 18 歳以上）の主な有害事象の発現率は下表のとおりであった。

M2301 試験の年齢別有害事象（いずれかの群で 20%以上発現）

| 事象名 | 例数 (%) | | | | | | | |
|---------|-------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|-------------|--------------|
| | 3 歳未満 | | 3 歳以上 12 歳未満 | | 12 歳以上 18 歳未満 | | 18 歳以上 | |
| | 本薬群 13 例 | プラセボ群 7 例 | 本薬群 38 例 | プラセボ群 16 例 | 本薬群 17 例 | プラセボ群 10 例 | 本薬群 10 例 | プラセボ群 6 例 |
| 全有害事象 | 13 (100) | 7 (100) | 36 (94.7) | 16 (100) | 17 (100) | 8 (80.0) | 9 (90.0) | 4 (66.7) |
| 口内炎 | 8 (61.5) | 3 (42.9) | 8 (21.1) | 3 (18.8) | 4 (23.5) | 1 (10.0) | 4 (40.0) | 1 (16.7) |
| 咽頭炎 | 6 (46.2) | 0 | 1 (2.6) | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (10.0) | 0 |
| 発熱 | 4 (30.8) | 3 (42.9) | 9 (23.7) | 2 (12.5) | 4 (23.5) | 1 (10.0) | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 4 (30.8) | 1 (14.3) | 1 (2.6) | 1 (6.3) | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 3 (23.1) | 3 (42.9) | 8 (21.1) | 3 (18.8) | 1 (5.9) | 3 (30.0) | 2 (20.0) | 0 |
| 上気道感染 | 3 (23.1) | 2 (28.6) | 6 (15.8) | 2 (12.5) | 3 (17.6) | 2 (20.0) | 0 | 1 (16.7) |
| 咳嗽 | 3 (23.1) | 0 | 6 (15.8) | 3 (18.8) | 0 | 0 | 1 (10.0) | 1 (16.7) |
| 中耳炎 | 3 (23.1) | 1 (14.3) | 4 (10.5) | 1 (6.3) | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 3 (23.1) | 2 (28.6) | 3 (7.9) | 2 (12.5) | 2 (11.8) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 3 (23.1) | 0 | 3 (7.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣 | 2 (15.4) | 1 (14.3) | 12 (31.6) | 6 (37.5) | 4 (23.5) | 2 (20.0) | 0 | 1 (16.7) |
| 嘔吐 | 2 (15.4) | 0 | 9 (23.7) | 3 (18.8) | 1 (5.9) | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 1 (16.7) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 20 (52.6) | 1 (6.3) | 4 (23.5) | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 0 |
| 疲労 | 0 | 0 | 5 (13.2) | 0 | 3 (17.6) | 0 | 3 (30.0) | 1 (16.7) |
| 頭痛 | 0 | 0 | 5 (13.2) | 0 | 1 (5.9) | 2 (20.0) | 0 | 1 (16.7) |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3) | 5 (29.4) | 0 | 2 (20.0) | 1 (16.7) |
| 無月経 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 2 (20.0) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 2 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (20.0) | 1 (16.7) |

また、C2485 試験の年齢別（3 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、及び 18 歳以上）の主な有害事象の発現率は下表のとおりであった。

C2485 試験の年齢別有害事象（いずれかの群で 3 例以上発現）

| | 例数 (%) | | |
|----------|----------------------|----------------------|---------------|
| | 3 歳以上 12 歳未満 16 例 | 12 歳以上 18 歳未満 6 例 | 18 歳以上 6 例 |
| 有害事象の合計 | 16 (100) | 6 (100) | 6 (100) |
| 上気道感染 | 14 (87.5) | 6 (100) | 4 (66.7) |
| 口内炎 | 13 (81.3) | 6 (100) | 5 (83.3) |
| 副鼻腔炎 | 7 (43.8) | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
| 中耳炎 | 7 (43.8) | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| 下痢 | 6 (37.5) | 3 (50.0) | 0 |
| 擦過傷 | 6 (37.5) | 0 | 0 |
| 発熱 | 5 (31.3) | 2 (33.3) | 2 (33.3) |
| 蜂巣炎 | 5 (31.3) | 1 (16.7) | 2 (33.3) |
| 胃腸炎 | 5 (31.3) | 1 (16.7) | 2 (33.3) |
| 咽頭炎 | 5 (31.3) | 2 (33.3) | 0 |
| 嘔吐 | 5 (31.3) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 痙攣 | 4 (25.0) | 1 (16.7) | 3 (50.0) |
| 異常行動 | 4 (25.0) | 2 (33.3) | 0 |
| 皮膚感染 | 4 (25.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 発疹 | 4 (25.0) | 1 (16.7) | 0 |
| 好中球数減少 | 4 (25.0) | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 3 (18.8) | 3 (50.0) | 2 (33.3) |
| 咳嗽 | 3 (18.8) | 3 (50.0) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 3 (18.8) | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| 人格変化 | 3 (18.8) | 0 | 2 (33.3) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (6.3) | 3 (50.0) | 3 (50.0) |
| 頭痛 | 1 (6.3) | 3 (50.0) | 1 (16.7) |
| 腹痛 | 1 (6.3) | 3 (50.0) | 0 |

| | 例数 (%) | | |
|-----|----------------------|----------------------|---------------|
| | 3 歳以上 12 歳未満 16 例 | 12 歳以上 18 歳未満 6 例 | 18 歳以上 6 例 |
| 外耳炎 | 1 (6.3) | 2 (33.3) | 3 (50.0) |

M2301 試験及び C2485 試験の結果から、個々の有害事象の発現率に違いはあるものの、発現した主な有害事象は口内炎、上気道感染、痙攣等で類似しており、プラセボにおける発現率等も踏まえると、年齢による本薬のリスクに明確な違いはないと考える。また、これらの安全性プロファイルは 18 歳以上を対象とし、1 日 1 回 10mg 固定用量で実施された M2302 試験とも大きく異ならないと考える。

機構は、以下のように考える。

年齢層により発現率が一部異なる有害事象は認めるものの、各年齢層での検討症例数は少数であり、比較試験におけるプラセボ群の発現率も踏まえると、年齢別の有害事象の発現に一定の傾向は認めておらず、各年齢層において忍容可能と考える。

3) 日本人での安全性について

申請者は、日本人結節性硬化症患者の安全性について、以下のように説明している。

M2302 試験における死亡、重篤な有害事象及びいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象等は下表のとおりであった。

M2302 試験における外国人又は日本人での安全性の概要（盲検期）

| | 例数 (%) | | | |
|----------------|-------------|---------------|------------|--------------|
| | 外国人 | | 日本人 | |
| | 本薬群 72 例 | プラセボ群 36 例 | 本薬群 7 例 | プラセボ群 3 例 |
| 死亡 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 13 (18.1) | 7 (19.4) | 2 (28.6) | 0 |
| 投与中止に至った有害事象 | 3 (4.2) | 4 (11.1) | 0 | 0 |
| 減量又は休薬に至った有害事象 | 34 (47.2) | 8 (22.2) | 4 (57.1) | 0 |

M2302 試験における外国人又は日本人における発現率がいずれかの群で 10%以上の有害事象

| | 例数 (%) | | | | | | | |
|------------|-------------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|--------------|-----------|
| | 外国人 | | | | 日本人 | | | |
| | 本薬群 72 例 | | プラセボ群 36 例 | | 本薬群 7 例 | | プラセボ群 3 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 |
| 全有害事象 | 72 (100) | 21 (29.2) | 35 (97.2) | 3 (8.3) | 7 (100) | 2 (28.6) | 3 (100) | 0 |
| 口内炎 | 33 (45.8) | 1 (1.4) | 3 (8.3) | 0 | 5 (71.4) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 3 (4.2) | 0 | 1 (2.8) | 0 | 4 (57.1) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 丘疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (57.1) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 16 (22.2) | 0 | 10 (27.8) | 0 | 3 (42.9) | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| 嘔吐 | 9 (12.5) | 0 | 2 (5.6) | 0 | 3 (42.9) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 12 (16.7) | 0 | 7 (19.4) | 0 | 2 (28.6) | 1 (14.3) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 4 (5.6) | 0 | 3 (8.3) | 0 | 2 (28.6) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 4 (5.6) | 0 | 3 (8.3) | 0 | 2 (28.6) | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 3 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (28.6) | 1 (14.3) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (28.6) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 16 (22.2) | 0 | 6 (16.7) | 1 (2.8) | 1 (14.3) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 高コレステロール血症 | 15 (20.8) | 0 | 1 (2.8) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 14 (19.4) | 2 (2.8) | 4 (11.1) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 11 (15.3) | 0 | 6 (16.7) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |

| | 例数 (%) | | | | | | | |
|-----------------|-------------|-----------|---------------|-----------|------------|-----------|--------------|-----------|
| | 外国人 | | | | 日本人 | | | |
| | 本薬群 72 例 | | プラセボ群 36 例 | | 本薬群 7 例 | | プラセボ群 3 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 | 全 Grade | Grade 3/4 |
| 関節痛 | 9 (12.5) | 0 | 2 (5.6) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 9 (12.5) | 0 | 1 (2.8) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 血中乳酸脱水素 酵素増加 | 8 (11.1) | 0 | 2 (5.6) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 7 (9.7) | 0 | 2 (5.6) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 上気道感染 | 7 (9.7) | 0 | 2 (5.6) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 6 (8.3) | 0 | 4 (11.1) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 5 (6.9) | 0 | 1 (2.8) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 5 (6.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 4 (5.6) | 1 (1.4) | 4 (11.1) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 3 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 不規則月経 | 3 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 2 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 2 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 1 (1.4) | 0 | 1 (2.8) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 体温低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 盲腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (14.3) | 0 | 0 |
| 冷汗 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 大発作痙攣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| 手掌紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 17 (23.6) | 0 | 2 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 16 (22.2) | 0 | 5 (13.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 13 (18.1) | 2 (2.8) | 2 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 13 (18.1) | 0 | 5 (13.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 10 (13.9) | 0 | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 9 (12.5) | 0 | 3 (8.3) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低リン血症 | 9 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 8 (11.1) | 0 | 2 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 8 (11.1) | 0 | 4 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 6 (8.3) | 0 | 5 (13.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 5 (6.9) | 0 | 4 (11.1) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 気管支炎 | 4 (5.6) | 0 | 5 (13.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣 | 3 (4.2) | 2 (2.8) | 4 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 3 (4.2) | 0 | 5 (13.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ 様疾患 | 1 (1.4) | 0 | 4 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

本薬群の日本人で2例以上に認められた有害事象は、口内炎5例、皮膚乾燥及び丘疹各4例、鼻咽頭炎及び嘔吐各3例、疲労、浮動性めまい、発熱、食欲減退及び体重減少各2例であったが、いずれも外国人と比較して発現率が10%以上高かった。このうち、口内炎は国内外別でともに最も多く認められた有害事象であり、発現率は日本人で高かったものの、アフタ性口内炎及び口腔内潰瘍形成も含めた口内炎関連事象の発現率は国内外で同様であった。丘疹は日本人のみに認められたものの、ざ瘡様皮膚炎、ざ瘡、及び湿疹を加えた皮疹としての発現率は国内外で大きな差はないと考える。他の有害事象に関しても、プラセ

ボ群での発現状況や日本人特有の有害事象の発現はないことから、臨床的意義のある差ではないと考える。また、重篤な有害事象の総発現率は日本人で高かったものの、2例を超えて発現した事象はなかった。減量又は休薬に至った有害事象の発現率についても日本人で高かったものの、最も多く認められた減量又は休薬に至った事象は口内炎(外国人 7/72 例、日本人 2/7 例)であり、国内外で同様であった。

以上より、結節性硬化症患者における本薬の安全性について、国内外で大きな差はないと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人結節性硬化症患者での本薬の投与経験は限定されており、日本人と外国人との安全性比較には限界があると考えられるものの、限られた症例数での検討結果からは、M2302 試験において日本人で発現した有害事象は既知の事象の範囲内に留まっており、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した医師の管理下では、日本人結節性硬化症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、口内炎、皮疹等日本人で発現が高い可能性がある有害事象が認められており、既承認の効能・効果(腎細胞癌及び腓神経内分泌腫瘍)においても同様の傾向が認められていること(「平成 21 年 11 月 19 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」、「平成 23 年 11 月 16 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」参照)から、引き続き注意が必要であり、適切に情報提供を行う必要があると考える。

4) 非感染性肺関連有害事象について

非感染性肺関連有害事象については、本薬の既に特定されたリスクであり、日本人で発現率が高い傾向が示唆されていること(「平成 21 年 11 月 19 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」、「平成 23 年 11 月 16 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」参照)から、機構は、結節性硬化症患者における当該事象の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

M2302 試験では、本薬群の 1/79 例(外国人)に Grade 2 の肺臓炎が認められ、当該患者は左右胸膜の切除術歴があり、孤発性 LAM と診断されていた。肺臓炎は本薬投与後 29 日目に発現し、本薬を 5mg/日に減量後、発現から 15 日で消失した。M2301 試験では、本薬群の 1/78 例(6 歳)に Grade 2 の肺臓炎が認められた。肺臓炎は本薬投与後 197 日目に発現したが、本薬を 8mg/日から 6mg/日に減量して投与継続され、肺臓炎は発現から 8 週後(本薬投与後 252 日目)に消失した。C2485 試験では、非感染性肺関連有害事象は認められなかった。

非感染性肺関連有害事象について、既に特定されたリスクであり、結節性硬化症患者においても注意が必要であると考えられるが、結節性硬化症患者を対象とした 3 試験(M2302 試験、M2301 試験、及び C2485 試験)における発現患者数は 2/185 例(1.1%)のみであり、本薬の減量で投与継続可能であった。結節性硬化症患者は、小児を含む若年層が多い疾患であり、特に小児では放射線に対する感受性や被曝量が高くなることから、胸部 CT 検査の定期的な実施による被曝リスクも考慮する必要がある。結節性硬化症患者を対象とした 3 試験(M2302 試験、M2301 試験、及び C2485 試験)では、临床上の必要に応じて検査を実施することとし、治験実施計画書では定期的な胸部 CT 検査の実施は規定していなかった。実際、治験薬投与期間中に胸部 CT 検査が実施された患者数は、M2302 試験で 5 例(本薬群 4 例、プラセボ群 1 例)、M2301 試験で 5 例(本薬群 3 例、プラセボ群 2 例)であり、M2302 試験の日本人で胸部 CT 検査を実施した患者はいなかった。C2485 試験では、治験中の胸部 CT 検査に関する情報は収集されず、実施状況は不明であった。胸部 CT 検査が 2 回以上実施された患者は、M2302 試験及び M2301 試験の本薬群の各 1 例であり、いずれも肺臓炎を発現した患者であった。なお、いずれの試験においても、胸部 CT 検査の代替検査については、情報収集していない。

したがって、胸部 CT 検査の定期的な実施が難しい患者においては、非感染性肺関連有害

事象を示唆する徴候及び症状に十分に注意し、徴候又は症状が認められる場合には、肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO]、酸素飽和度等）及び胸部 X 線検査等を実施した上で、胸部 CT 検査の必要性について検討することが推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

検査頻度の差異のため臨床試験間での発現率の直接比較は慎重にすべきであるものの、結節性硬化症患者における非感染性肺関連事象の発現率は、腎細胞癌及び腓神経内分泌腫瘍患者での臨床症状が認められる Grade 2 以上の非感染性肺関連事象の発現率を超えるものでなく、臨床試験で発現した非感染性肺関連事象の 2 例では減量により回復していることから、現時点では結節性硬化症患者において、腎細胞癌及び腓神経内分泌腫瘍患者と異なる特段の懸念はないと考える。申請者は、結節性硬化症患者に対する胸部 CT 検査は臨床症状等の発現状況及び患者の年齢、胸部 CT 検査を実施することによるリスク・ベネフィット等を踏まえた上で実施を検討することを推奨予定と説明しているが、腎細胞癌及び腓神経内分泌腫瘍における臨床試験では、Grade 1 の場合特に薬剤治療を要さず、本薬の投与は継続され忍容可能であったこと、Grade 2 の場合も休薬・薬剤治療等の適切な対応にてほとんどが改善傾向を認めていること（「平成 21 年 11 月 19 日付審査報告書アフィニトール錠 5mg」、「平成 23 年 11 月 16 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」参照）に加えて、患者の年齢層及び臨床病態を踏まえると、当該内容は了承可能と考える。ただし、臨床試験では肺機能検査異常や呼吸器症状を有する患者は除外されていたことから、本薬の投与開始前には肺機能の確認を行った上で投与の可否を検討し、非感染性肺関連事象による初期臨床症状と発現が疑われる場合の早期受診等に関して、患者又はその家族に対する教育を徹底するとともに、医師等による問診・症状観察等についても、引き続き慎重な管理が必要であると考える。

5) 感染症について

結節性硬化症患者では免疫機能が成人と比べて十分に発達していない小児も投与対象となる。申請者は、本薬投与時に注意すべき有害事象である感染症について、以下のように説明している。

M2302 試験では、感染症は本薬群で 51/79 例（64.6%）、プラセボ群で 28/39 例（71.8%）に認められ、発現率は両群で同程度であった。発現率 5%以上で、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった感染症は上気道感染 8/79 例（10.1%）、膿疱性皮疹 5/79 例（6.3%）、並びに中耳炎及び副鼻腔炎各 4/79 例（5.1%）であった。本薬群では、Grade 3 以上の事象及び感染症による投与中止はなく、減量又は休薬は 11/79 例（13.9%）で認められた。本薬群及びプラセボ群で Grade 2 の口腔カンジダ症が各 1 例認められた。

M2301 試験では、感染症は本薬群で 56/78 例（71.8%）、プラセボ群で 26/39 例（66.7%）に認められ、発現率は両群で同程度であった。発現率 5%以上で、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった感染症は中耳炎及び咽頭炎各 8/78 例（10.3%）、レンサ球菌性咽頭炎及び耳感染各 7/78 例（9%）、鼻炎及び肺炎各 6/78 例（7.7%）、気道感染及びウイルス性気道感染各 5/78 例（6.4%）、並びに胃腸炎及びウイルス性胃腸炎各 4/78 例（5.1%）であった。本薬群で Grade 3 及び Grade 4 の感染症は各々 9/78 例（11.5%）及び 1/78 例（1.3%）に認められ、内訳は、Grade 3 が気管支炎 3 例、ウイルス性胃腸炎及び肺炎各 2 例、上気道感染、中耳炎、ウイルス性気道感染、気管支肺炎、耳感染、熱性感症、消化管感染及び胃腸炎各 1 例、Grade 4 が胃腸炎 1 例であった。本薬群の Grade 3 以上の感染症のうち、6/10 例が本薬を減量又は休薬したが、中止に至った感染症及び日和見感染症は認められなかった。

C2485 試験では、感染症は 27/28 例（96.4%）に認められ、このうち発現率が高かったものは上気道感染 24/28 例（85.7%）、副鼻腔炎 13/28 例（46.4%）、中耳炎 10/28 例（35.7%）、胃腸炎及び蜂巣炎各 8/28 例（28.6%）、咽頭炎 7/28 例（25%）、外耳炎及び皮膚感染各 6/28 例（21.4%）等であった。Grade 3 及び Grade 4 の感染症は各々 4/28 例（14.3%）及び 0/28 例

(0%)に認められ、内訳は、Grade 3が副鼻腔炎、胃腸炎、肺炎、四肢膿瘍及びウイルス性腸炎各1例であった。Grade 3の感染症が認められた4例は、減量又は休薬した。中止に至った感染症は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

結節性硬化症患者では、腎細胞癌患者及び腓神経内分泌腫瘍患者と比較して、感染症の発現率が高かった（「1）結節性硬化症における本薬の安全性プロファイルについて」の項参照）ものの、結節性硬化症患者ではプラセボ群においても感染症の発現率が本薬群と同様に高いこと、発現している事象は上気道感染、副鼻腔炎、中耳炎等、小児患者で一般的に多く見られる事象が主であること、全例が減量又は休薬により改善していることから、結節性硬化症患者に対する新たな注意喚起は必要ないと判断した。ただし、本薬投与による感染症として、特にM2301試験においてGrade 3以上の感染症等が認められていること、及び既承認の効能・効果においては感染症による死亡例が認められていることから、免疫抑制作用を有する本薬の使用にあたっては、結節性硬化症患者に対しても注意が必要と考える。

6) 口内炎関連有害事象について

M2302試験及びM2301試験の本薬群において有害事象により減量又は休薬に至った患者のうち、最も多く認められた事象は、M2302試験では口内炎9/79例（11.4%）、次いでアフタ性口内炎4/79例（5.1%）、M2301試験では口内炎13/78例（16.7%）、次いで口腔内潰瘍形成6/78例（7.7%）であったことから、機構は、結節性硬化症患者における口内炎関連有害事象の重症度等について確認した。

申請者は、口内炎関連有害事象について、以下のように説明している。

M2302試験の口内炎関連有害事象の発現率は、本薬群で62/79例（78.5%）、プラセボ群で9/39例（23.1%）であり、プラセボ群と比較して本薬群で高かった。本薬群で最も発現率が高かった事象は口内炎38/79例（48.1%）、次いでアフタ性口内炎15/79例（19%）、口腔内潰瘍形成13/79例（16.5%）であった。重症度について、Grade 3は5/79例（6.3%）、Grade 4は0/79例であり、多くの事象はGrade 2以下であった。Grade 3の口内炎関連事象がみられた4/5例が本薬を休薬又は減量した。データカットオフ日又は治験薬投与終了後28日までに4例の回復が確認され、持続中であった1例はGrade 2以下への軽快が確認された。

M2301試験の口内炎関連有害事象の発現率は、本薬群で46/78例（59%）、プラセボ群で10/39例（25.6%）であり、プラセボ群と比較して本薬群で高かった。本薬群で最も発現率が高かった事象は口腔内潰瘍形成25/78例（32.1%）、次いで口内炎24/78例（30.8%）であった。Grade 3は7/78例（9%）、Grade 4は0/78例であり、多くの事象はGrade 2以下であった。Grade 3の口内炎関連事象がみられた6/7例が本薬を休薬又は減量した。データカットオフ日又は治験薬投与終了後28日までの6例の回復が確認され、1例は持続していた。

機構は、以下のように考える。

口内炎関連有害事象は、結節性硬化症患者に対する臨床試験においても、既承認の効能・効果と同様に発現率が高い有害事象であり、減量又は休薬に至った有害事象のなかでも最も多い事象であることから注意が必要と考えるものの、本薬の休薬又は減量によりほとんどの患者で改善しており、結節性硬化症患者に対する新たな注意喚起は必要ないと判断した。

7) 腎関連有害事象及び腎機能検査値

腎AMLを有する結節性硬化症患者では両腎にAMLを含む腎病変が存在する等腎機能が低下した患者も本薬の投与対象となり得る可能性がある。申請者は、結節性硬化症患者における腎関連有害事象及び腎機能検査値について、以下のように説明している。

M2302 試験での腎関連有害事象の発現率は、本薬群で 4/79 例 (5.1%)、プラセボ群で 6/39 例 (15.4%) であり、本薬群と比較して、プラセボ群で高かった。本薬群で発現した腎関連有害事象は、タンパク尿 3 例、急性腎不全 2 例、及び血中クレアチニン増加 1 例であった。2 例に発現した急性腎不全は、いずれも Grade 2 で、重篤な有害事象として報告されたが、データカットオフ日又は本薬投与終了後 28 日までに消失した。本薬群では Grade 3 以上の事象や投与を中止した患者はなく、減量又は休薬した患者は 2 例 (タンパク尿、及び急性腎不全各 1 例) であった。なお、日本人で腎関連有害事象は認められなかった。M2301 試験での腎関連有害事象の発現率は、本薬群で 1/78 例 (1.3%)、プラセボ群で 0/39 例であり、重症度は Grade 1 であった。C2485 試験での腎関連有害事象の発現率は、2/28 例 (7.1%) であり、いずれもタンパク尿であった。M2301 試験及び C2485 試験では、Grade 3 以上の腎関連有害事象が発現した患者、治験薬の投与を中止した患者、及び治験薬を減量又は休薬した患者はいなかった。

また、腎機能検査値について、M2302 試験において、ベースライン以降に高度の腎機能障害(糸球体濾過量:30 mL/min/1.73m²未満)を発現した患者の割合は、本薬群 2/79 例 (2.5%)、及びプラセボ群 3/39 例 (7.7%) であり、プラセボ群の方が高かった。また、クレアチニン値の異常 (いずれも Grade 1 又は 2) は本薬群 6/79 例 (7.6%)、及びプラセボ群 6/39 例 (15.4%) であった。日本人では両群ともに高度の腎機能障害及びクレアチニン値の異常は認められなかった。M2301 試験では、高度の腎機能障害は認められず、クレアチニン値の異常 (いずれも Grade 1 又は 2) は本薬群の 3/78 例 (3.8%) で認められた。C2485 試験では、糸球体濾過量の評価は実施しなかった。

機構は、腎 AML を有する結節性硬化症患者を対象に実施された M2302 試験において、本薬群でプラセボ群と比較して腎関連有害事象の発現率が高い傾向はないことから、結節性硬化症患者に対する新たな注意喚起は必要ないと判断した。

8) 長期投与による有害事象について

機構は、本薬の長期投与時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。

M2302 試験及び M2301 試験については、現時点では十分な長期投与データが得られていない。C2485 試験の本薬投与期間別 (1 年以内、1 年超 2 年以内、2 年超 3 年以内、3 年超) に、各有害事象の発現状況を検討した。有害事象の発現率は、1 年以内 28/28 例 (100%)、1 年超 2 年以内 26/27 例 (96.3%)、2 年超 3 年以内 19/25 例 (76%)、3 年超 6/9 例 (66.7%) であり、投与期間が長いほど発現率が低かった。投与後 1 年超 2 年以内の期間に初めて発現した有害事象は、口腔内潰瘍形成 4/27 例 (14.8%)、血中コレステロール増加、背部痛及び齲歯各 3/27 例 (11.1%)、血中アルカリホスファターゼ増加、せつ、注射部位血腫、不規則月経及び皮膚障害各 2/27 例 (7.4%)、並びに挫傷及び鼻咽頭炎各 1/27 例 (3.7%) であり、2 年超 3 年以内の期間に初めて発現した有害事象は、裂傷 3/25 例 (12%) のみであった。3 年超の期間に初めて発現した事象はなかった。また、1 年以内の期間に発現した有害事象の中で、1 年以内の期間と比較して、1 年超 2 年以内、2 年超 3 年以内、又は 3 年超の期間で 10% 以上発現率が高かった有害事象は、外耳炎、頭痛、鼻閉であった。

また、海外の製造販売後の安全性情報において、結節性硬化症に伴う SEGA を有する患者 191 例の有害事象情報が 2012 年 4 月 30 日までに集積されているが、投与期間は最長で 2 年未満、平均で 6 ヶ月未満であることから、長期投与時の安全性を検討することは困難であった。

なお、結節性硬化症以外の患者を対象とした国内外臨床試験成績^{*1} 及び国内製造販売後情報^{*2} から長期投与における安全性を検討した結果、本薬を一定期間投与することにより初めて発現する有害事象は認められたものの、発現例数が少数であったこと、本薬を一定期間投与することにより散発的に発現率が高くなる事象はあるものの、投与期間が延びること

により発現率が上昇するような事象は認められなかったことから、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る。

以上より、結節性硬化症患者について検討した症例数は少ないものの、本薬の長期投与による新たなリスクとして特定されるものはないと考える。M2302 試験及び M2301 試験では、最終登録患者のランダム化後から 4 年後まで本薬投与を継続中であり、これらの試験成績及び製造販売後の長期投与時の安全性情報により、必要に応じて情報提供していく予定である。

*1：国際共同試験 1 試験（腓神経内分泌腫瘍患者（204 例）を対象とした C2324 試験）、海外臨床試験 3 試験（症候性神経内分泌腫瘍患者（215 例）を対象とした C2325 試験、心移植患者（420 例）を対象とした B253/E1 試験、腎移植患者（552 例）を対象とした A2309 試験）、国内臨床試験 1 試験（腎移植患者（61 例）を対象とした A1202/E1 試験）

*2：心移植患者（66 例）を対象とした特定使用成績調査、第 7 回安全性定期報告

機構は、以下のように考える。

検討症例数が少なく、結節性硬化症患者に対して本薬を長期投与した時の安全性を評価することは困難であると考えられるものの、現時点において本薬の投与期間が長期に及ぶにつれて、新たに問題となる有害事象は認められていないと考える。ただし、投与期間がより長期になるに伴い、得られている臨床試験成績は少数例となることから、製造販売後に、継続実施中の臨床試験結果等の長期投与に関する新たな安全性の知見が得られた際には適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、結節性硬化症の治療体系について、以下の内容を確認した。

- 国内結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン（日皮会誌 2008; 118: 1667-76）：本薬に関する記載はない。
- 英国 Clinical guidelines for the care of patients with TSC: summary, Tuberous Sclerosis Association :
SEGA に対する標準的な治療は外科的切除であること、本薬が SEGA を縮小させる mTOR 阻害剤であり、薬事承認されたこと、が記載されている。また、腎 AML については、本薬を予防的に投与することにより出血事象を回避することを目的とした第 III 相試験が実施中であると記載されている。

機構は、結節性硬化症に伴う腎 AML 及び SEGA に対する本薬の臨床的位置付け、並びに手術及び本薬以外の薬物治療との使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

結節性硬化症に伴う腎 AML に対しては、腎機能温存の観点から、塞栓術が第一選択であるが術後に 40～50%の割合で再発することが知られている（J Urol 2005; 174: 1764-6）。また、両側多発性等を理由として塞栓術が不適応となるケースも少なからず認められ、これらの症例の場合は、腎摘出後に透析が導入されることがある。SEGA に対しては、腫瘍の位置・個数、過去の手術歴等により、手術が不適応な場合や完全切除が困難な場合がある。手術合併症のリスクや結節性硬化症に対する有効な薬剤がないこと等を踏まえると、腎 AML 及び SEGA に対しては、重大な腎出血、急性水頭症等に対する緊急的な処置を要する患者を除き、本薬は第一選択となり得ると考える。

治療対象について、腎 AML の場合、腫瘍の病変数、腫瘍径、増大速度、自覚症状、動脈瘤の存在等に基づく総合判断により、医師が出血や腎機能障害の危険性があると判断する場合には、本薬による治療開始の対象となると考える。同様に、SEGA の場合、モンロー孔との距離、腫瘍の増大速度、自覚症状や神経症状の合併等の所見に基づく総合判断により、医師が水頭症等の合併症の危険性があると判断する場合には、本薬による治療開始の対象となると考える。なお、本薬投与開始を判断するための参考情報として、M2302 試験及び

M2301 試験で対象とした患者の選択・除外基準を資材等により提供する方針である。

機構は、以下のように考える。

「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項での検討結果から、本薬は C2485 試験、M2302 試験及び M2301 試験の対象とされた、薬物治療が必要と判断される結節性硬化症に伴う腎 AML 及び SEGA に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。結節性硬化症に伴う腎 AML 及び SEGA は、発現部位、腫瘍径、自覚症状、重症度等、個々の患者によって治療の必要性は異なると考えられることから、臨床試験における選択・除外基準や実際に組み入れられた患者背景、臨床試験結果については、適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 効能・効果及び用法・用量について

アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg、及びアフィニトール小児用分散錠 2mg、同小児用分散錠 3mg の申請時効能・効果及び用法・用量は、下表のように設定されていた。

各剤形における申請時効能・効果及び用法・用量

| 販売名 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|-------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg | 結節性硬化症 | 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 ² 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。 |
| アフィニトール小児用分散錠 2mg、同小児用分散錠 3mg | | 通常、18 歳未満の小児には、エベロリムスとして 4.5mg/m ² 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。 |

機構は、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項、並びに以下の本項における検討の結果から、効能・効果及び用法・用量を、下表のとおり設定することが適切であると判断した。

各剤形における効能・効果及び用法・用量

| 販売名 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg | 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 | 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 | 通常、エベロリムスとして 3.0mg/m ² 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り適宜増減する。 |
| アフィニトール小児用分散錠 2mg、同小児用分散錠 3mg | 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 | 通常、エベロリムスとして 3.0mg/m ² 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り適宜増減する。 |

1) 効能・効果及び用法・用量の検討について

本申請において、C2485 試験及び M2302 試験で用いられた製剤（アフィニトール錠 5mg）と C2485 試験のみで用いられた製剤（アフィニトール錠 2.5mg）は [] である。アフィニトール錠 5mg に対して M2301 試験で用いられた製剤（臨床試験錠 1mg）（未承認）の処方、含量が異なる経口固形製剤の BE ガイドラインでは「 [] 水準」に相当するものの、アフィニトール錠 5mg と臨床試験錠 1mg との間において、 [] は [] いない。また、アフィニトール錠 5mg とアフィニトール小児用分散錠、及びアフィニトール小児用分散錠と M2301 試験で用いられた製剤（臨床試験錠 1mg）との間でヒトでの生物学的同等性（BE）試験が実施されたものの、いずれも生物学的に同等と判定される基準に適合しなかった。

機構は、①M2302 試験で使用された申請製剤である普通錠 5mg と M2301 試験で使用された普通錠 1mg との生物学的同等性は不明であること、②申請製剤である分散錠は有効性及び安全性を検討した試験では用いられておらず、当該試験で使用した各製剤と生物学的同等性が示されなかったことから、以下の検討においては、申請製剤である普通錠 (2.5mg 及び 5mg) と分散錠は、製剤毎にそれぞれ実施された試験成績等を踏まえて、効能・効果及び用法・用量を検討することが適切であると判断した。

2) アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg

①効能・効果

機構は、普通錠 2.5mg 又は 5mg と M2301 試験で用いられた普通錠 1mg との生物学的同等性試験は実施されておらず、M2301 試験成績を普通錠 2.5mg 及び 5mg の評価に用いることは適切でないと考えます。アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg の承認内容は、結節性硬化症に伴う腎 AML を有する患者を対象に腎 AML に対する有効性評価を主要目的として実施された検証的試験である M2302 試験、及び結節性硬化症に伴う SEGA を有する患者を対象に実施された C2485 試験を基に検討することが適切と判断した。

申請者は、アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg の申請時効能・効果を「結節性硬化症」と設定しており、M2302 試験で検討された腎 AML 以外の結節性硬化症に伴う合併症状に対する有効性について、以下のように説明している。

M2302 試験では、副次評価項目の一つとして、皮膚病変に対する奏効率^{*1}を設定している。当該試験に登録された患者のうち皮膚病変を有する患者 (本薬群 77 例、プラセボ群 37 例) での治験責任医師判定による皮膚病変の最良総合効果は、奏効が本薬群 26.0% (95%CI [16.6%, 37.2%])、プラセボ群 0% (95%CI [0%, 9.5%]) であり、本薬群で統計学的に有意に良好であった ($p=0.0002$, exact Cochran Mantel Haenszel 検定、片側有意水準 2.5%)。また、M2302 試験に登録された患者のうち、1cm 以上の SEGA を有する患者 (本薬群 39 例、プラセボ群 13 例) での中央画像判定による SEGA の最良総合効果^{*2}は、奏効が本薬群 10.3% (95%CI [2.9%, 24.2%])、プラセボ群 0% (95%CI [0%, 24.7%]) であり、本薬群のみで「奏効」が認められた。SEGA に対しては、C2485 試験においても検討しており、主要評価項目である中央画像判定での最大 SEGA 病変の体積の中央値は、ベースライン時点では 1.74cm^3 、6 カ月時点では 0.93cm^3 であり、本薬投与開始後に有意な縮小が認められている ($p<0.001$, Wilcoxon signed rank 検定、片側有意水準 2.5%)。

腫瘍性病変以外への有効性について、C2485 試験では、24 時間ビデオ脳波検査による 6 カ月後の症候性及び無症候性のてんかん発作頻度のベースラインからの変化 (中央値) は -1.0 回/24 時間であり、てんかん発作頻度が減少する可能性が示されている。また、M2302 試験の日本人患者 1 例で自閉症の改善傾向が認められ、また、公表文献では、白質の画像変化の改善 (Neurology 2012; 78: 526-31) が報告されている。

以上より、腎 AML 以外の結節性硬化症に伴う合併症状に対しても有効性が期待できると考える。

*1 : 7 段階の Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) に基づき、可能な限り同一の医師により、少なくとも 8 週以上の間隔で 2 回評価することとされ、奏効は Complete clinical response (CCR : 皮膚病変の消失 (病理組織学的な診断不要)) 及び Partial response (PR : 50%以上 100%未満の改善) とされた。

*2 : 評価方法及び奏効の定義は、M2301 試験の SEGA に対する評価と同様の方法が用いられた。

機構は、以下のように考える。

M2302 試験では治療が検討される 3cm 以上の腎 AML を有する患者において、普通錠 5mg での腎 AML の縮小効果が検証されており、治療が必要と判断された腎 AML を有する患者に対して本薬は推奨されると考える。また、C2485 試験及び M2302 試験では、治療が検討

される 1cm 以上又は増大傾向のある SEGA に対してともに縮小傾向が認められており、臨床上も生命予後に重要な病変であることを踏まえると、治療が必要と判断された SEGA の患者に対して普通錠 5mg 及び同 2.5mg の一定の有効性は期待できると考える。

一方、腎 AML 及び SEGA 以外の結節性硬化症の合併症状について、皮膚病変は全皮膚病変を対象とし、現在の治療法であるレーザー治療、外科的切除等の治療介入が必要と判断されないものを含めて評価されており、皮膚病変を本薬で治療することのリスク・ベネフィットが不明であること、てんかん等精神神経学的症状に対しては一部の症例で検討はされているものの十分な情報は得られておらず、リスク・ベネフィットの評価は困難であることから、腎 AML 又は SEGA を有しない結節性硬化症患者に対する本薬投与は、現時点では推奨できる情報は乏しいと考える。

以上より、アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg の効能・効果は「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」と設定することが適切であると判断した。

②用法・用量

申請者は、アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg の用法・用量について、以下のように説明している。

i) 成人用法・用量の設定について

M2302 試験では、成人固形癌患者に対する本薬の用法・用量に基づき、忍容性及び分子薬理学的効果の検討結果を総合的に判断し、用法・用量を 1 日 1 回 10mg と設定した。これまでの臨床試験で、本薬の PK について、成人の日本人と外国人の間で民族差は認められておらず、日本人でも本薬 1 日 1 回 10mg 投与は忍容可能であることから、日本人においても適切な用法・用量であると考えられた。1 日 1 回 10mg 投与で実施された M2302 試験において、結節性硬化症に伴う腎 AML に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、成人に対する用法・用量を「1 日 1 回 10mg 経口投与」と設定した。

ii) 小児用法・用量の設定について

小児を含む臨床試験における用量設定について、シロリムスにおいて結節性硬化症に伴う SEGA や腎 AML を有する患者に対してトラフ濃度が 10~15ng/mL で腫瘍縮小が得られることが示唆されていること (Ann Neurol 2006; 59: 490-8, N Eng J Med 2008; 358: 140-51)、及び、開始用量 1.5mg/m²/日で最大 7mg/m²/日までの増量により、投与した 4 例全例で腫瘍の縮小効果が認められ、忍容性が示されたこと (Ann Neurol 2006; 59: 490-8) から、C2485 試験では本薬の開始用量は 3.0mg/m²/日 (1 日 1 回又は隔日投与)、目標トラフ濃度は 10~15ng/mL と設定した。目標トラフ濃度と忍容性に応じて 1 日 5~6.5mg/m²/日まで増量した。評価を行った 11 例中 7 例で目標トラフ濃度を達成できなかったが、7 例すべてにおいて臨床的又は画像上の有効性 (C2485 試験の主要評価項目と同様) が認められたことから、試験実施中に目標トラフ濃度を 5~15ng/mL とする治験実施計画書の改訂が行われた。C2485 試験の有効性及び安全性の結果、及び小児癌患者を対象とした第 I 相試験で本薬の最大耐量が 5mg/m²/日であったこと (J Clin Oncol 2007; 25: 4806-12) から、M2301 試験ではより早期に目標トラフ濃度に到達させるために開始用量を 4.5mg/m²/日及び目標トラフ濃度を 5~15ng/mL と設定した。なお、成人・小児で異なる用量設定は行わなかった。

M2301 試験において、結節性硬化症に伴う SEGA に対する本薬の有効性及び安全性が確認された。なお、C2485 試験及び M2301 試験における投与開始後最初の測定時点 (用量調節実施前、C2485 試験は開始後 1 カ月、M2301 試験は開始後 2 週間) のトラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ 3.44±2.14ng/mL、4.24±2.71ng/mL であり、開始用量 4.5mg/m²の方がより早期に目標濃度を上回ると考えられた。

また、患者ごとにベースラインからの SEGA 病変体積の縮小率とトラフ濃度の関係を検討した結果、トラフ濃度が 3~5ng/mL の患者でも SEGA の縮小が認められたことから、目

標トラフ濃度を3~15ng/mLとして調節することが妥当と考える。

以上より、小児に対する用法・用量は、M2301 試験での設定に基づいて、開始用量を4.5mg/m²とし、目標トラフ濃度3~15ng/mLとした用量調節を設定した。

機構は、本申請で提出された臨床試験において、結節性硬化症の日本人小児患者に対する投与経験はなかったことから、日本人の小児患者に対する安全性及び用法・用量の設定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。

結節性硬化症患者の有病率は国内外で差はなく (Paediatr Drugs 2008; 10: 299-313)、好発年齢や性差があるものの各腫瘍病変や症状には民族差はないと考えられている。また、治療方法についても本薬が本邦では承認されていないことを除き、国内外差はないと考える。また、国内外小児における本薬の PK については、顕著な差異はないと考える (「(ii) <審査の概略> (1) 国内外の小児における本薬の PK について」の項参照)。

本薬の日本人小児に対する投与例に対する安全性について、現在実施中のアフィニートール錠 5mg の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象とした特定使用成績調査において、18歳未満の患者は1/797例(15歳)であった。当該患者は、他剤による間質性肺疾患の既往歴を有しており、アフィニートール 5mg/日で投与を開始し、3日間投与されたが、呼吸困難、乾性咳嗽及びチアノーゼが発現した。胸部 CT 検査及び X 線検査により間質性肺炎が認められたため本薬が中止され、間質性肺炎は回復した。サーティカン錠*の心移植患者を対象とした特定使用成績調査において、18歳未満の患者は19/66例(28.8%)であり、年齢は2~17歳であった。18歳未満の患者での投与量の範囲は0.25~9.75mg/日、投与期間は13/19例が1年以上、また、トラフ濃度範囲は1.4~15.1ng/mLであった。副作用の発現率は、9/19例(27.4%)、2例以上に発現した事象は、口内炎、高コレステロール血症、及び肺炎(各2例)であり、3例が有害事象により死亡したが、いずれもサーティカン錠との関連は否定された。本調査において、日本人小児特有のリスクは特定されていないと考える。

*: サーティカン錠は他の免疫抑制剤と併用され、1日2回で、血中トラフ濃度が3~8ng/mLとなるように投与量を調整する。

また、機構は、サーティカン錠の添付文書では、「推奨される治療濃度の上限は8ng/mLである」と注意喚起されていることから、臨床試験におけるトラフ濃度による安全性の差異を踏まえた目標トラフ濃度上限値(15ng/mL)の設定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。

結節性硬化症患者を対象とした各試験におけるトラフ濃度別の有害事象を検討したところ、8ng/mL以下の集団と比較して8ng/mLを超える集団で発現率が10%以上高い事象は、C2485試験では、「高血糖、新たに発現した糖尿病(8ng/mL以下4.5%、8ng/mL以上16.7%、以下同様)」、「腎関連有害事象(4.5%、16.7%)」、及び「口内炎、口腔粘膜炎、口腔内潰瘍(81.8%、100%)」、M2301試験で「出血(6.7%、16.7%)」、M2302試験で「口内炎、口腔粘膜炎、口腔内潰瘍(70.7%、85.7%)」であった。トラフ濃度が8ng/mLを超える集団で、3試験に共通して発現率が高い事象はなかった。したがって、トラフ濃度が8ng/mL以下の集団と8ng/mLを超える集団とで安全性に大きな差はないと考える。トラフ濃度が10ng/mLを超える集団及び10ng/mL以下の集団、並びに、15ng/mLを超える集団及び15ng/mL以下の集団でも同様の検討を行ったが、有害事象の発現率に明らかなトラフ濃度による差異は認められなかった。なお、M2301試験で78例の患者から得られたトラフ濃度(581時点)のうち、15ng/mLを超えたのは3.3%であり、トラフ濃度が15ng/mLを超えた場合の安全性は十分確認されていないことから、トラフ濃度の上限は15ng/mLと設定することが適切と考える。

サーティカン錠の心移植における拒絶反応の抑制に対する国内特定使用成績調査では、これまでに66例(安全性解析対象、18歳未満19例、18歳以上47例)の使用成績が報告されている。トラフ濃度が1時点以上で8ng/mLを超えた患者45例(18歳未満12例、18

歳以上 33 例) の有害事象発現率は 73.3% (33/45 例)、副作用発現率は 68.9% (31/45 例) であり、2 例以上で発現した副作用は口内炎 (18 例)、下痢 (4 例)、浮腫、白血球減少、及び免疫抑制剤濃度増加 (各 3 例)、肺炎、口腔ヘルペス、高コレステロール血症、咽頭炎、鉄欠乏性貧血、白血球減少症、高脂血症、肝機能異常、及び糖尿病 (各 2 例) であった。2 例が有害事象により死亡したが、いずれもサーティカン錠との関連は否定された。また、3 例が有害事象により投与を中止したが、トラフ濃度が 1 時点以上で 8ng/mL を超えた患者の 28/45 例は加療処置やサーティカン錠の減量により、投与継続が可能であったことから、トラフ濃度が 8ng/mL を超えた場合でも、安全性上の重大な懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg について、M2302 試験に基づいて結節性硬化症患者に伴う腎 AML に対する成人用法・用量として、1 日 1 回 10mg と設定することは可能と判断した。

また、日本人小児の結節性硬化症患者に対する安全性の検討は限られているものの、小児を含む海外臨床試験の対象患者である結節性硬化症に伴う SEGA の患者数は稀少であることを踏まえると、以下の理由から、本邦において海外臨床試験成績に基づいて、結節性硬化症に伴う SEGA に関連する小児を含む用法・用量を設定することは可能と判断した。

- 小児を含む外国人を対象とした M2301 試験及び C2485 試験において、本薬の結節性硬化症に伴う SEGA に対する忍容性が確認されていること。
- 既承認の成人腎細胞癌及び瞢神経内分泌腫瘍において、国内外で本薬の PK 及び安全性が大きく異なる傾向はないこと (「平成 21 年 11 月 19 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」、「平成 23 年 11 月 16 日付審査報告書 アフィニトール錠 5mg」参照)。また、小児の PK における個体間変動は大きいものの、小児における本薬の PK が明らかに民族間で異なる傾向は示されていないと考えること (「(ii) <審査の概略> (1) 国内外の小児における本薬の PK について」の項参照)。
- 小児を含む臨床試験及び小児における申請時用法・用量において、トラフ濃度に基づく用量調節が設定されており、臨床試験からは目標トラフ濃度の範囲内では有害事象の発現率に一定の傾向が認められていないこと。

結節性硬化症に伴う SEGA に対しては、申請時用法・用量では成人は 10mg/日の固定用量、小児では 4.5mg/m²/日を開始用量としてトラフ濃度に基づいて用量調節することと設定されていたが、結節性硬化症に伴う SEGA を対象とした試験では小児及び成人ともにトラフ濃度に基づく用量調節が設定されており、これらの患者については成人も含めてトラフ濃度に基づく用量調節を実施することが適切であると考え (「(ii) <審査の概略> (3) 18 歳以上の結節性硬化症患者に対する用法・用量について」の項参照)。また、結節性硬化症に伴う SEGA に対する開始用量については、C2485 試験及び検証的試験として実施された M2301 試験では各々 3.0mg/m²/日及び 4.5mg/m²/日と設定されていたが、C2485 試験で用いられた普通錠 2.5mg 及び 5mg と M2301 試験で使用された普通錠 1mg との PK の関係は直接的に検討されていないこと、また普通錠 2.5mg 及び 5mg を使用して結節性硬化症に伴う SEGA 患者に対して 4.5mg/m²/日を開始用量として投与した成績も得られていないことから、普通錠 2.5mg 及び 5mg の結節性硬化症に伴う SEGA に対する開始用量は C2485 試験成績を基に 3.0mg/m²/日と設定することが適切であると判断した。

申請者が説明する目標トラフ値の最低値を 3ng/mL と設定することについては、M2301 試験では目標トラフを 5~15ng/mL と設定し、結果的に 5ng/mL に達しなかった患者においても奏効が認められた患者が存在したものの、目標トラフ値の下限を下げて用量調節した場合の有効性については不明なこと、及び普通錠 2.5mg 及び 5mg と M2301 試験の使用製剤との BE が不明であることから、C2485 試験で設定された 5ng/mL とすることが適切と判断した。

なお、小児結節性硬化症患者に対する本薬の安全性については、製造販売後において更なる情報収集が必要であると考え。

3) アフィニトール小児用分散錠 2mg、同小児用分散錠 3mg

本申請において、分散錠を用いて実施された有効性・安全性を確認する臨床試験成績は提出されておらず、また、分散錠と試験製剤である普通錠 1mg、5mg との生物学的同等性試験ではいずれも同等性が示されていないことから、機構は、分散錠の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

欧米での開発時又は承認申請時において、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、小児用製剤の開発を要請されたことを踏まえて、分散錠の開発を行った。有効性及び安全性を評価する臨床試験において分散錠は使用していないが、臨床試験で用いた普通錠 1mg、5mg と分散錠 5mg の同等性を検討する臨床薬理試験 (X2105、X2106 試験) を実施した (「(i) <審査の概略> (1) BE について」の項参照)。臨床試験の成績を踏まえると、以下の理由から分散錠の有効性及び安全性は説明可能と考える。

- 普通錠 (1mg 及び 5mg) と分散錠 5mg の BE 試験 (X2105 試験及び X2106 試験) では、AUC 及び投与後 24 時間における血中濃度 (以下、「C_{24h}」。トラフ濃度に相当) は同程度であり、C_{max} は低いものの臨床的意義がない程度の差異と考えられること (C_{24h} の平均値±標準偏差 (例数) は、普通錠 1mg は 2.55±0.96ng/mL (51)、分散錠 5mg は 2.23±0.76ng/mL (51) (X2105 試験)、普通錠 5mg は 2.49±0.92ng/mL (53)、分散錠 5mg は 2.29±0.66ng/mL (53) (X2106 試験)。C_{max} 及び AUC は「(i) <資料の概略> (1) 生物学的同等性試験」の項参照)。
- 結節性硬化症に対する本薬の有効性に関連する最も重要な PK パラメータはトラフ濃度であり、上記のとおり生物学的同等性試験において、分散錠と普通錠 (1mg、5mg) の C_{24h} は同程度であったこと。
- 分散錠を用いた場合の曝露量は普通錠と比較して同等又はわずかに低下するため、安全性上の問題はないと考えられること。
- 分散錠は小児用の製剤であり、小児に対する用法・用量は TDM により、有効性・安全性・トラフ濃度に応じ用量調整が実施されること。
- 普通錠 1mg を用いた M2301 試験では、錠剤を嚥下できない場合に水で懸濁後に服用可能としており、実薬群の 23/78 例がデータカットオフ時点で懸濁していたことが確認されているが、そのうちの 6 例で 50%以上の SEGA の縮小が認められており、M2301 試験全体の有効性と比較すると服用方法は有効性に大きく影響しないと考えるられること。また、懸濁して服用した患者が含まれた M2301 試験で安全性上の懸念は認められていないこと。
- 普通錠 1mg をそのまま服用した場合に対して懸濁して服用した場合 (C2121 試験) の C_{max} は 28%低いものの、AUC は同様であり、普通錠 1mg 懸濁時と分散錠の PK は類似していることから、分散錠の有効性及び安全性を類推可能と考えること。

機構は、以下のように考える。

有効性及び安全性を検証した臨床試験で分散錠は用いられておらず、かつ、当該試験で用いた製剤と分散錠との生物学的同等性が示されていないことから、X2105 試験及び X2506 試験の PK データのみを以て、分散錠を用いた場合に普通錠で実施された臨床試験で得られた有効性が同様に期待でき、安全性の懸念はないと判断することはできないと考える (「(i) <審査の概略> (1) BE について」の項参照)。

しかしながら、以下の理由から、分散錠について、臨床試験で使用された普通錠と分散錠との間で生物学的同等性が示されていないこと及び PK の差異に関する情報について十分注意喚起を行った上で、TDM の実施による用量調節下において、M2301 試験及び C2485

試験で推奨可能な効能・効果及び用法・用量の範囲内で、普通錠の内服が困難な患者に対して分散錠を使用可能とすることは許容されるものと判断した。ただし、今後も臨床試験で使用された製剤と生物学的同等性が説明可能な製剤の開発を継続していくことが必要であると考え。なお、M2302 試験は成人を対象に 1 日 1 回 10mg の固定用量のみで実施されており、分散錠の申請時用法・用量で設定されている対象患者と異なること、並びにトラフ濃度測定及びトラフ濃度値に基づく用量調節は実施されていないことから、結節性硬化症に伴う腎 AML を対象とした M2302 試験成績で得られた有効性及び安全性に関して分散錠で評価することは困難であると考え。

- 結節性硬化症は主に小児で発症する疾患であることから、普通錠の内服困難な小児に対する製剤の必要性が高いと考えられること。
- 分散錠と普通錠の生物学的同等性は示されなかったものの、PK の差異についての情報は得られていること。
- M2301 試験は分散錠の申請時用法・用量と同様に、トラフ濃度値に基づく用量調節が実施されており、PK の差異を踏まえると、分散錠においてトラフ濃度値及び忍容性の情報から用量調節を実施した場合に、普通錠と異なる安全性上の特段の懸念は小さいと予想されること。
- 普通錠 1mg を懸濁して服用した場合、 C_{max} は 28%低いと報告されているものの (C2121 試験)、M2301 試験では実薬群の 23/78 例が普通錠 1mg を懸濁して服用しており、当該症例においても SEGA に対する腫瘍縮小効果が示されていること。

M2301 試験では治療が検討される 1cm 以上の SEGA を有する患者において、SEGA の縮小効果が検証されており、治療が必要と判断された SEGA を有する患者に対して本薬は推奨されると考える。SEGA 以外の結節性硬化症の合併症状について、M2301 試験では皮膚病変や腎 AML に対する縮小効果についても検討はされていたものの、治療対象とならない病態も含めて探索的に評価された結果にとどまり、当該成績からリスク・ベネフィットを評価することは困難であると考え。なお、申請者は、現在、分散錠を用いた、難治性てんかんを有する結節性硬化症患者を対象とした国際共同試験 (CRAD001M2304 試験) を立案中で、日本からも参加予定であると説明している。痙攣発作の合併頻度は 84%であり、乳児期に発症し、治療に抵抗性のことが多いとされ (結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン (日皮会誌 2008; 118: 1667-76))、難治性てんかんは結節性硬化症の主要な症状の一つであることから、CRAD001M2304 試験に日本からも積極的に参加し、日本人小児患者においても有効性を検討すべきと考える。

結節性硬化症に伴う SEGA に対する用法・用量における目標トラフ濃度の範囲について、M2301 試験及び C2485 試験で設定された 5~15ng/mL と設定することは可能と考える。開始用量については、分散錠では、M2301 試験で設定された 4.5mg/m²/日を開始用量と設定することは可能と考えるものの、医療安全上の観点を踏まえると、アフィニートール錠 2.5mg、同錠 5mg で設定した 3mg/m²/日と同様の内容に統一することが適切と判断した。

以上より、アフィニートール分散錠の効能・効果は「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」と設定し、用法・用量は 3mg/m²/日を開始用量とし、目標トラフ濃度の範囲を 5~15ng/mL とし、用量調節を行う旨の内容を設定することが適切であると判断した。また、分散錠は、原則、アフィニートール錠 2.5mg、同錠 5mg の内服が困難な患者に対してのみ投与を行うこと、及び普通錠への切替え時には安全性に十分注意し、トラフ濃度に基づく用量調節を再度検討することについての注意喚起を行う必要があると考える。

4) トラフ濃度に基づく用量調節について

申請者は、トラフ濃度に基づく用量調節における投与量の上限及び増減量幅について、以下のように説明している。

C2485 試験及び M2301 試験ではトラフ濃度が 15ng/mL を超えないように投与量を管理す

ることとしており、投与量の上限は規定していなかった。C2485 試験及び M2301 試験の投与量の範囲はそれぞれ 1.25~17.5mg、1~22mg であり、C2485 試験の 10/28 例（18 歳未満 6/22 例、18 歳以上 4/6 例）、M2301 試験の 28/78 例（18 歳未満 23/68 例、18 歳以上 5/10 例）で 1 日投与量が 10mg を超えていた。C2485 試験では 1 日投与量が 10mg 以上の投与期間中に全例で有害事象が認められたが、Grade 3 又は 4 の痙攣が各 1 例認められた以外は全て Grade 2 以下の事象であった。Grade 3 又は 4 の痙攣はどちらも治験薬との関連性が否定されている。M2301 試験では 1 日の投与量が 10mg 以上の投与期間中に 22/28 例で有害事象が認められたが、ほとんどが Grade 2 以下であった。Grade 3 以上の事象は、発熱、痙攣、てんかん重積状態各 1 例であり、治験薬との関連性は否定された。どちらの試験においても投与中止に至った有害事象は認めなかった。したがって、TDM によりトラフ濃度を 15ng/mL 以内に保ちながら安全性を確認しながら漸増する場合には、投与量の上限を規定する必要はないと考える。なお、1 日投与量の上限を規定せず、トラフ濃度に基づく用量調節を実施しているサーティカン錠の心移植における拒絶反応の抑制に対する国内特定使用成績調査に登録された 66 例（18 歳未満 19 例、18 歳以上 47 例）では、1 日投与量が 10mg を超えた患者はなかった。

増減量幅について、C2485 試験及び M2301 試験の結果からは、トラフ濃度に用量比例性が認められていることから、目標トラフ値との比に応じて投与量を増減することが可能であると考えられる。しかし、個体内変動により 1 回に大きく増減量することにより予想以上にトラフ濃度が変動することも否定できないことから、上市剤形を踏まえ、分散錠では最大 2mg、普通錠では 2.5mg の幅で増減することが適切であると考えられる。ただし、安全性上の対応に関しては、さらに大きく減量することは可能と考えており、一律に注意喚起せず、資材等で情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

トラフ濃度の TDM により用量を調節する場合の投与量は、既承認効能・効果（腎細胞癌及び腓膵神経内分泌腫瘍）及び M2302 試験で設定された上限用量である 10mg を超えた例も認めており、忍容性及びトラフ濃度で用量調節した場合に 1 日用量が 10mg を超えた例で特段の安全性の懸念は現時点で認められていないことから、上限用量を規定する必要性は低いと考える。ただし、臨床試験で組み入れられた例における投与量の範囲及び 1 日用量が 10mg を超えて投与した場合の安全性情報については適切に情報提供が必要であると考えられる。また、用量幅については、申請者の説明は許容できると考えるが、臨床試験における実際の用量調整の幅とトラフ濃度の推移等については、適切に情報提供を行う必要があると考える。

5) 本薬の投与期間について

申請者は、本薬の投与期間について、以下のように説明している

M2301 試験及び C2485 試験では、本薬群の各 1 例で投与が中断され、投与中断後に腫瘍の再増大が認められている。どちらの例も本薬の再開により、腫瘍の再縮小が認められている。また、本薬と同様に mTOR 阻害作用を有するシロリムスの臨床試験では、結節性硬化症に伴う腎 AML に対して 1 年間投与し 80% (16/20 例) において 30%以上の腫瘍縮小が認められたが、投与中止後に 1 年間追跡した結果、腫瘍縮小を維持していたのは 28% (5/18 例) のみであったことが報告されている (N Engl J Med 2008; 358: 140-51)。

本薬の投与中止後の腫瘍の再増大は、腎出血や水頭症等の危険性が増大する可能性があり、現時点では本薬が奏効した患者において、忍容性が認められる限りは本薬の投与を継続することが推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験では、本薬の投与期間に一定の期間は設定されておらず、忍容性が得ら

れない等の一部の患者を除いて本薬の投与が継続されていること、投与中断後に増大した例が認められることから、本薬の投与後に増悪が認められず、忍容性が認められている患者において、本薬の投与を継続することが推奨されるとの申請者の説明は理解可能と考える。現時点では、適切な投与期間は不明であり、本薬の長期投与時の安全性及び中断後の有効性の情報については、製造販売後において文献等も含め引き続き情報収集を行い、本薬の投与期間に関する新たな知見が得られた際には適切に情報提供が必要であると考えられる。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、結節性硬化症での本薬の使用全例を対象に使用実態下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。

重点調査項目は、腎細胞癌又は腭神経内分泌腫瘍の使用全例を対象とした2つの製造販売後調査が現在実施中であることを踏まえ、発現率又は重症度が比較的高く治療継続に影響を及ぼす可能性のある有害事象として、非感染性肺関連有害事象、感染症及び口内炎を設定した。なお、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験では無月経関連事象の発現率が悪性腫瘍を対象とした臨床試験と比較して高かったものの、対象患者の年齢層の違いによるものと考えられたことから、結節性硬化症患者に特有のリスクはないと考えている。

調査予定症例数は、結節性硬化症患者を対象とした3つの臨床試験（M2302試験、M2301試験、C2485試験）における感染症の副作用発現率の最低値がM2301試験での29.5%（23/78例）であったこと、並びに感染症の種類及び感染症を発現した患者に特徴がないかを考察するための要因別解析等を行うためには発現例として最低20例が必要であると考えられたことから、発現率29.5%の事象を95%以上の確率で最低20例観察するために必要な症例数として100例と設定した。

観察期間は、C2485試験で投与開始1年後以降にのみ発現した有害事象は12事象あったが、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ること、並びに本薬を1年以上投与した際の安全性情報は現在実施中の3つの臨床試験（M2302試験、M2301試験、C2485試験）及び腭神経内分泌腫瘍の使用全例を対象とした製造販売後調査（観察期間：最長2年間）で収集可能であることから、最長1年間と設定した。なお、本邦では本薬の使用患者数は年間約50例（結節性硬化症に伴う腎AMLを有する患者約40例、結節性硬化症に伴うSEGAを有する患者約10例）と想定されるため、登録期間は2年間を予定しており、観察期間を含めた調査期間は3年間を予定している。

なお、有効性は、AML又はSEGAに対する奏効等を評価する予定である。

機構は、以下のように考える。

腎細胞癌の使用全例を対象とした本薬の製造販売後調査は2010年3月から開始され、2011年9月30日時点で安全性集計対象症例として797例が評価済みであり、これまでに使用実態下で新たな安全性上の問題点は認められていないことから、腎細胞癌の日本人成人患者に対する本薬の副作用発現状況については、非感染性肺関連有害事象を含め、一定の評価がなされていると考える。また、結節性硬化症患者に特有のリスクはないとの申請者の説明を踏まえると、結節性硬化症の日本人成人患者に対して新たな調査を実施する必要性は低いと考える。一方、本薬の結節性硬化症患者を対象とした3つの臨床試験（M2302試験、M2301試験、C2485試験）には日本人小児患者が含まれておらず、製造販売後には小児患者の使用全例を対象とした調査を実施し、安全性情報を迅速に医療現場に提供が必要であると考えられることから、重点調査項目、調査予定症例数等については再検討する必要があると考える。

観察期間については、C2485試験では1年を超えて投与した際に新たに着目すべき事象は認められておらず、1年間と設定し、日本人小児患者の安全性情報を迅速に医療現場に提供

することが適当と考える。ただし、M2301 試験等の臨床試験で今後得られる予定の長期投与時の安全性情報や投与状況（投与期間、1年以上投与した患者の割合等）等を確認した上で、日本人小児患者において1年以上投与した際の情報収集を目的とした更なる調査の要否について検討すべきと考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

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

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (M2302試験)

有害事象は、本薬群で79/79例 (100%)、プラセボ群で38/39例 (97.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で76/79例 (96.2%)、プラセボ群で25/39例 (64.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (いずれかの群で発現率10%以上)

| 器官区分・事象名 | 例数 (%) | | | |
|------------------|------------|-----------|--------------|-----------|
| | 本薬群 (79 例) | | プラセボ群 (39 例) | |
| | 全 Grade | Grade3 以上 | 全 Grade | Grade3 以上 |
| 全有害事象 | 79 (100) | 23 (29.1) | 38 (97.4) | 3 (7.7) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 10 (12.7) | 0 | 1 (2.6) | 0 |
| 白血球減少症 | 8 (10.1) | 0 | 3 (7.7) | 0 |
| 好中球減少症 | 5 (6.3) | 1 (1.3) | 4 (10.3) | 0 |
| 胃腸障害 | | | | |
| 口内炎 | 38 (48.1) | 1 (1.3) | 3 (7.7) | 0 |
| アフタ性口内炎 | 15 (19.0) | 2 (2.5) | 4 (10.3) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 13 (16.5) | 2 (2.5) | 2 (5.1) | 0 |
| 悪心 | 13 (16.5) | 0 | 5 (12.8) | 0 |
| 嘔吐 | 12 (15.2) | 0 | 2 (5.1) | 0 |
| 下痢 | 10 (12.7) | 0 | 2 (5.1) | 0 |
| 腹痛 | 9 (11.4) | 0 | 3 (7.7) | 1 (2.6) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 14 (17.7) | 1 (1.3) | 7 (17.9) | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (1.3) | 0 | 4 (10.3) | 0 |
| 感染症及び寄生虫症 | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 19 (24.1) | 0 | 12 (30.8) | 0 |
| 尿路感染 | 12 (15.2) | 0 | 6 (15.4) | 0 |
| 上気道感染 | 8 (10.1) | 0 | 2 (5.1) | 0 |
| 鼻炎 | 6 (7.6) | 0 | 5 (12.8) | 0 |
| 気管支炎 | 4 (5.1) | 0 | 5 (12.8) | 0 |
| 臨床検査 | | | | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 9 (11.4) | 0 | 2 (5.1) | 0 |
| 代謝及び栄養障害 | | | | |
| 高コレステロール血症 | 16 (20.3) | 0 | 1 (2.6) | 0 |
| 低リン酸血症 | 9 (11.4) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | |
| 関節痛 | 10 (12.7) | 0 | 2 (5.1) | 0 |
| 背部痛 | 5 (6.3) | 0 | 5 (12.8) | 1 (2.6) |
| 側腹部痛 | 3 (3.8) | 0 | 5 (12.8) | 0 |
| 神経系障害 | | | | |
| 頭痛 | 17 (21.5) | 0 | 7 (17.9) | 1 (2.6) |
| 痙攣 | 3 (3.8) | 2 (2.5) | 4 (10.3) | 0 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽 | 16 (20.3) | 0 | 5 (12.8) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 8 (10.1) | 0 | 4 (10.3) | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | |

| 器官区分・事象名 | 例数 (%) | | | |
|----------|------------|-----------|--------------|-----------|
| | 本薬群 (79 例) | | プラセボ群 (39 例) | |
| | 全 Grade | Grade3 以上 | 全 Grade | Grade3 以上 |
| ざ瘡 | 17 (21.5) | 0 | 2 (5.1) | 0 |
| 湿疹 | 8 (10.1) | 0 | 3 (7.7) | 0 |
| 血管障害 | | | | |
| 高血圧 | 7 (8.9) | 0 | 4 (10.3) | 0 |

重篤な有害事象は、本薬群で15/79例 (19.0%)、プラセボ群で7/39例 (17.9%) に認められた。内訳は、本薬群では、虫垂炎、痙攣、関節滲出液、及び急性腎不全が各2例 (2.5%)、血管浮腫、胆管狭窄、骨髄浮腫、気管支痙攣、盲腸炎、心血管不全、複合性局所疼痛症候群、便秘、食欲減退、転倒、疲労、消化管感染、痛風、大発作痙攣、過敏症、高血圧クレーゼ、胸膜痛、肺炎、及び腎盂腎炎が各1例 (1.3%) であり、プラセボ群では、肺炎、感情障害、血管筋脂肪腫、背部痛、気管支炎、幻覚、扁桃炎、腸の軸捻転、創傷感染各1例 (2.6%) であった。このうち、本薬群で発現した虫垂炎、関節滲出液、急性腎不全、血管浮腫、胆管狭窄、気管支痙攣、複合性局所疼痛症候群、食欲減退、疲労、消化管感染、過敏症、及び肺炎 (各1例)、プラセボ群で発現した幻覚、及び扁桃炎は、治験薬との因果関係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3/79例 (3.8%)、プラセボ群で4/39例 (10.3%) に認められた。内訳は、本薬群では、血管浮腫、血中リン減少、気管支痙攣、痙攣、及び過敏症が各1例 (1.3%)、プラセボ群で血管筋脂肪腫、幻覚、リンパ管平滑筋腫症、及び腸の軸捻転が各1例 (2.6%) であった。このうち、本薬群で発現した血管浮腫、血中リン減少、気管支痙攣、及び過敏症、プラセボ群で発現した幻覚は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (M2301試験)

有害事象は、本薬群で75/78例 (96.2%)、プラセボ群で35/39例 (89.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で65/78例 (83.3%)、プラセボ群で17/39例 (43.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (いずれかの群で発現率10%以上)

| 器官区分・事象名 | 例数 (%) | | | |
|------------------|------------|------------|--------------|------------|
| | 本薬群 (78 例) | | プラセボ群 (39 例) | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 75 (96.2) | 26 (33.3) | 35 (89.7) | 9 (23.1) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 口腔内潰瘍形成 | 25 (32.1) | 1 (1.3) | 2 (5.1) | 0 |
| 口内炎 | 24 (30.8) | 6 (7.7) | 8 (20.5) | 1 (2.6) |
| 嘔吐 | 13 (16.7) | 1 (1.3) | 5 (12.8) | 0 |
| 下痢 | 10 (12.8) | 0 | 2 (5.1) | 0 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 発熱 | 17 (21.8) | 5 (6.4) | 6 (15.4) | 0 |
| 疲労 | 11 (14.1) | 0 | 1 (2.6) | 0 |
| 感染症及び寄生虫症 | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 14 (17.9) | 0 | 9 (23.1) | 0 |
| 上気道感染 | 12 (15.4) | 1 (1.3) | 7 (17.9) | 0 |
| 気管支炎 | 8 (10.3) | 3 (3.8) | 4 (10.3) | 1 (2.6) |
| 中耳炎 | 8 (10.3) | 1 (1.3) | 2 (5.1) | 1 (2.6) |
| 咽頭炎 | 8 (10.3) | 0 | 1 (2.6) | 0 |
| 神経系障害 | | | | |
| 痙攣 | 18 (23.1) | 4 (5.1) | 10 (25.6) | 2 (5.1) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽 | 10 (12.8) | 0 | 4 (10.3) | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | |
| 発疹 | 9 (11.5) | 0 | 2 (5.1) | 0 |

重篤な有害事象は、本薬群で15/78例（19.2%）、プラセボ群で3/39例（7.7%）に認められた。内訳は、本薬群では、痙攣、及び発熱が各3例（3.8%）、気管支炎、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、肺炎、てんかん重積状態、及び上気道感染が各2例（2.6%）、腹痛、アデノウイルス感染、激越、気管支肺炎、脱水、熱性感染症、消化管感染、大発作痙攣、過敏症、中耳炎、ウイルス性気道感染、及び尿路感染が各1例（1.3%）であり、プラセボ群では、痙攣が2例（5.1%）、気管支炎が1例（2.6%）であった。このうち、本薬群で発現したウイルス性胃腸炎、及び肺炎（各2例）、上気道感染、発熱、気管支肺炎、脱水、及び熱性感染症（各1例）は、治験薬との因果関係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、いずれの群においても認められなかった。

(3) 海外第Ⅱ相試験（C2485試験）

有害事象は28/28例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も28例全例に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率10%以上）

| 器官区分・事象名 | 例数 (%) | |
|------------------|------------|------------|
| | 本薬投与 (28例) | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 28 (100) | 13 (46.4) |
| 眼障害 | | |
| 結膜炎 | 3 (10.7) | 0 |
| 口内炎 | 24 (85.7) | 2 (7.1) |
| 下痢 | 9 (32.1) | 0 |
| 嘔吐 | 7 (25.0) | 0 |
| 腹痛 | 4 (14.3) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 4 (14.3) | 0 |
| 便秘 | 3 (10.7) | 0 |
| 齲歯 | 3 (10.7) | 0 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | |
| 発熱 | 9 (32.1) | 0 |
| 疲労 | 3 (10.7) | 0 |
| 感染症及び寄生虫症 | | |
| 上気道感染 | 24 (85.7) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 13 (46.4) | 1 (3.6) |
| 中耳炎 | 10 (35.7) | 0 |
| 蜂巣炎 | 8 (28.6) | 0 |
| 胃腸炎 | 8 (28.6) | 1 (3.6) |
| 咽頭炎 | 7 (25.0) | 0 |
| 外耳炎 | 6 (21.4) | 0 |
| 皮膚感染 | 6 (21.4) | 0 |
| 体部白癬 | 5 (17.9) | 0 |
| 胃感染 | 4 (14.3) | 0 |
| 肺炎 | 4 (14.3) | 1 (3.6) |
| 尿路感染 | 4 (14.3) | 0 |
| せつ | 3 (10.7) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 3 (10.7) | 0 |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | | |
| 擦過傷 | 6 (21.4) | 0 |
| 挫傷 | 3 (10.7) | 0 |
| 裂傷 | 3 (10.7) | 0 |
| 臨床検査 | | |
| 血中コレステロール増加 | 4 (14.3) | 0 |
| 血中トリグリセリド増加 | 4 (14.3) | 0 |
| 好中球数減少 | 4 (14.3) | 2 (7.1) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (10.7) | 0 |
| 代謝及び栄養障害 | | |
| 高トリグリセリド血症 | 3 (10.7) | 0 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | |

| 器官区分・事象名 | 例数 (%) | |
|--------------|------------|------------|
| | 本薬投与 (28例) | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 背部痛 | 3 (10.7) | 0 |
| 神経系障害 | | |
| 痙攣 | 8 (28.6) | 3 (10.7) |
| 頭痛 | 5 (17.9) | 0 |
| 浮動性めまい | 4 (14.3) | 1 (3.6) |
| 精神障害 | | |
| 異常行動 | 6 (21.4) | 0 |
| 人格変化 | 5 (17.9) | 0 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | |
| アレルギー性鼻炎 | 8 (28.6) | 0 |
| 咳嗽 | 6 (21.4) | 0 |
| 鼻閉 | 5 (17.9) | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | |
| ざ瘡様皮膚炎 | 7 (25.0) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 6 (21.4) | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 5 (17.9) | 0 |
| 発疹 | 5 (17.9) | 0 |
| ざ瘡 | 4 (14.3) | 0 |

重篤な有害事象は6/28例 (21.4%) に認められ、内訳は、痙攣が2例 (7.1%)、四肢膿瘍ウイルス性気管支炎、胃腸炎、白血球増加症、点状出血、肺炎、及び腰椎穿刺後症候群が各1例 (3.6%) であった。このうち、四肢膿瘍、ウイルス性気管支炎、及び肺炎 (各1例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (X2105試験)

有害事象は、普通錠1mg (5錠) 投与期で17/54例 (31.5%)、分散錠5mg (1錠) 投与期で19/54例 (35.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、普通錠1mg投与期で13/54例 (24.1%)、分散錠5mg投与期で14/54例 (25.9%) に認められた。

両投与期を併せて発現率が10%以上の有害事象は、膿疱性皮疹及び頭痛であった。普通錠1mg投与期及び分散錠5mg投与期において、膿疱性皮疹はそれぞれ4例 (7.4%) 及び2例 (3.7%) に、頭痛はそれぞれ10例 (18.5%) 及び13例 (24.1%) に認められ、いずれもGrade 2以下であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (X2106試験)

有害事象は、普通錠5mg投与期で7/53例 (13.2%)、分散錠5mg投与期で8/54例 (14.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、普通錠5mg投与期で4/53例 (7.5%)、分散錠5mg投与期で5/54例 (9.3%) に認められた。

両投与期を併せて発現率が10%以上の有害事象は頭痛であり、普通錠5mg投与期及び分散錠5mg投与期においてそれぞれ3例 (5.7%) 及び5例 (9.3%) に認められ、いずれもGrade 2以下であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

IV. 総合評価

1. アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg

提出された資料から、アフィニトール錠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考える。アフィニトール錠は、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び上衣下巨細胞性星細胞腫に対する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、製剤間の生物学的同等性、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、アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg を承認して差し支えないと考える。

2. アフィニトール分散錠 2mg、同分散錠 3mg

提出された資料から、アフィニトール分散錠 2mg、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考える。アフィニトール分散錠は、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者のうちアフィニトール錠の内服困難な患者に対する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、製剤間の生物学的同等性、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、アフィニトール分散錠2mg、同分散錠3mgを承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 10 月 15 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

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、審査報告 (1) の「(1) 有効性について」の項における検討の結果、エベロリムス（以下、「本薬」）の有効性評価において、国際共同第Ⅲ相試験（M2302 試験）及び海外第Ⅲ相試験（M2301 試験）の対象患者、対照群及び有効性の評価項目の設定については、いずれも許容可能であると判断した。

また、M2302 試験及び M2301 試験において、それぞれ結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫（以下、「AML」）及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫（以下、「SEGA」）病変に対し、主要評価項目である「奏効」が本薬群のみで認められており、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。さらに、結節性硬化症に伴う SEGA を有する患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（C2485 試験）においても、M2301 試験と同様に SEGA 病変の縮小傾向が認められ、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「(2) 安全性について」の項における検討の結果、結節性硬化症患者と既承認の腎細胞癌及び膵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、本薬投与時に注意を要する既知の有害事象である間質性肺疾患関連事象、感染症、口内炎、腎臓関連有害事象等について十分理解した上で、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、結節性硬化症患者に対する本薬の安全性は許容可能と判断した。

また、本薬投与後の間質性肺疾患関連事象の発現リスクに対する胸部 CT 検査の定期的な実施については、原則として結節性硬化症患者においても既承認の腎細胞癌及び膵神経内分泌腫瘍患者と同様の安全監視下での患者管理が必要であるものの、審査報告 (1) の「(2) 4) 非感染性肺関連有害事象について」の項での検討の結果、結節性硬化症患者の場合には、年齢や臨床症状等の発現状況を考慮し、胸部 CT 検査を実施することによるリスク・ベネフィットを踏まえた上で当該検査の実施を検討することも許容可能と判断した。ただし、本薬投与開始前の肺機能や呼吸器症状の確認、間質性肺疾患関連事象の初期臨床症状の特徴や発現が疑われる場合の早期受診等に関する患者教育、医師等による問診・症状観察等に

については、既承認の腎細胞癌及び腓神経内分泌腫瘍患者と同様、結節性硬化症患者に対しても慎重な管理が必要であると判断した。

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

- 乳幼児における本薬投与開始前の確認項目として、肺拡散能力（DLCO）等の肺機能検査の実施が困難な場合には、臨床症状、経皮酸素飽和度、胸部 X 線検査等の確認が適切であると考ええる。
- 間質性肺疾患関連事象について、特に小児では定期的な胸部 CT 検査による被曝リスク等の理由により、その実施が困難な場合があると考えられるが、そのような場合には臨床症状の観察や、胸部 CT 検査以外の検査等をより慎重に行い、安全監視する必要がある。また、胸部 CT 検査以外の所見から間質性肺疾患関連事象が疑われる場合には、適切に胸部 CT 検査を実施する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下の内容について申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- 本薬投与時に注意を要する既知の有害事象について、添付文書を含む適切な注意喚起及び情報提供を継続すること。
- 既承認の効能・効果に比べて結節性硬化症患者で発現率の高かった有害事象について、適切に注意喚起及び情報提供すること。
- 間質性肺疾患関連事象に関して、原則として定期的な胸部 CT 検査を含む安全監視を行う必要があるものの、被曝リスク等の理由により定期的な胸部 CT 検査の実施が困難な結節性硬化症患者の場合については、胸部 CT 検査以外の管理方法及び間質性肺疾患関連事象が疑われた場合の対処方法について、適切に注意喚起及び情報提供すること。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、審査報告 (1) の「(3) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、本薬は臨床試験の対象とされた、薬物治療が必要と判断される結節性硬化症に伴う腎 AML 及び SEGA に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。また、本薬と手術等の本薬以外の治療法との使い分けは明確でないことから、臨床試験における選択・除外基準や実際に組み入れられた患者背景、及び臨床試験結果については、適切に情報提供する必要があると判断した。さらに、現時点では腎 AML 及び SEGA 以外の結節性硬化症に伴う合併症状（てんかん等）に対して、本薬投与を推奨できる情報は乏しいと判断した（審査報告 (1) 「(4) 効能・効果及び用法・用量について」の項参照）。

専門協議において、以上の機構の判断は、下記の意見も出され、専門委員により支持された。

- 提出された臨床試験の対照はプラセボ投与であり、手術を含む他の治療との比較はなされていないことから、臨床試験の内容については適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、臨床試験における選択・除外基準や実際に組み入れられた患者背景、対照薬、臨床試験成績等について、添付文書を含めて適切に注意喚起及び情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「(4) 効能・効果及び用法・用量について」の項における検討の結果、効能・効果及び用法・用量は、申請製剤ごとに実施された試験成績等を踏まえて

設定することが適切と判断した。また、分散錠に関しては、対象疾患における分散錠の医療上の必要性等を踏まえ、①臨床試験で使用された製剤との生物学的同等性が示されていないこと、及び②分散錠と臨床試験で使用された製剤との薬物動態（以下、「PK」）の差異についての情報を十分に注意喚起及び情報提供した上で、薬物血中濃度モニタリング実施による用量調節下において、アフィニトール錠の内服困難な患者に限定して分散錠を使用可能とすることは許容されるものと判断した。さらに、アフィニトール錠 2.5mg 及び同錠 5mg、並びにアフィニトール小児用分散錠 2mg 及び同小児用分散錠 3mg の効能・効果及び用法・用量について、下表のとおり設定することが適切と判断した。

各剤形における効能・効果及び用法・用量

| 販売名 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|-------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg | 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 | 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 | 通常、エベロリムスとして3.0mg/m ² 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。 |
| アフィニトール小児用分散錠 2mg、同小児用分散錠 3mg | 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 | 通常、エベロリムスとして3.0mg/m ² 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り適宜増減する。 |

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

- 開始用量を3.0mg/m²/日と設定することは可能と考えるものの、①臨床試験ではトラフ濃度が高い集団で SEGA 病変体積縮小量が大い傾向が認められていること、並びに②M2301 試験において4.5mg/m²/日を開始用量として試験が実施され、有効性及び安全性が検討されていることを踏まえると、M2301 試験で使用された臨床試験錠 1mg とアフィニトール錠の PK の差異が大いと思定されない場合には、SEGA に対する開始用量としてアフィニトール錠及びアフィニトール小児用分散錠ともに4.5mg/m²/日を設定することも一案と考える。
- 今後、臨床試験錠 1mg とアフィニトール錠 5mg との PK を直接的に比較する臨床試験を実施する必要がある。
- 検証的試験として実施された試験で使用された製剤（臨床試験錠 1mg 及びアフィニトール錠 5mg）と生物学的に同等な製剤の開発を今後も継続していくことが望ましい。
- 臨床試験における日本人小児への本薬投与例はなく、かつ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 は臨床試験での投与経験がないこと等については、医療現場に十分情報提供するとともに、不足情報に関しては、計画中の臨床試験を含めて今後も早期に情報収集する必要がある。
- 腎 AML は18歳以上の患者を対象に臨床試験が実施されているものの、10歳代前半で急速に増大する例があり、これらの患者においては外科的治療や塞栓療法等の実施が困難な場合も想定されることから、小児の腎 AML に対する適切な用法・用量の開発についても検討することが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

SEGA に対する開始用量について、専門委員からは、4.5mg/m²/日とすることも一案との意見が出されたものの、以下の理由から、現時点では開始用量として4.5mg/m²/日よりも3.0mg/m²/日を設定することが適切であると考ええる。

- 臨床試験錠 1mg とアフィニトール錠との PK の関係は検討されておらず、アフィニトール錠を用いて4.5mg/m²/日を開始用量として投与した場合の安全性は不明であること。
- 投与開始後のより早期の時点に目標トラフ濃度に達することに、上記の安全性上の懸

念を上回る臨床的意義があるか否か明確でないこと。

- 3.0mg/m²/日を開始用量として実施された C2485 試験において、初回測定時点でのトラフ濃度の範囲は 0.5~10ng/mL であり、目標トラフ濃度に達した例があること。

以上、専門協議での議論を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を下表のように設定し、本薬に関する製剤間の PK の差異等について適切に注意喚起及び情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、アフィニトール小児用分散錠 2mg 及び同小児用分散錠 3mg における用法・用量として、錠剤の嚥下が困難等の理由によりアフィニトール錠の使用が困難な成人も含めて下記のとおり設定することが適切と考えることから、販売名から「小児用」を削除するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

各剤形における効能・効果及び用法・用量

| 販売名 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|-------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| アフィニトール錠 2.5mg、同錠 5mg | 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 | 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 | 通常、エベロリムスとして 3.0mg/m ² 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。 |
| アフィニトール分散錠 2mg、同分散錠 3mg | 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 | 通常、エベロリムスとして 3.0mg/m ² 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。 |

また、機構は、承認審査において議論となった下記の内容に関しては、今後も情報収集等を行う必要があると考えることから、製造販売後において対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- アフィニトール 5mg と臨床試験 1mg との PK を直接的に比較する臨床試験を実施すること。
- 分散錠の PK に及ぼす食事の影響を検討する臨床試験を実施すること。
- 検証的試験として実施された試験で使用された製剤（臨床試験錠 1mg 及びアフィニトール錠 5mg）と生物学的に同等な製剤（剤形問わず）の開発を検討すること。
- [redacted] を対象として、[redacted] 実施予定の臨床試験 [redacted] 試験）へ国内から積極的に参加すること。
- 小児の結節性硬化症に伴う腎 AML に対する開発の必要性等を調査し、当該患者に対する本薬の臨床開発について検討すること。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、国内で本薬が使用される結節性硬化症患者全例を対象に、使用実態下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て、登録予定症例数 100 例、調査期間 3 年間（登録期間 2 年間、観察期間 1 年間）とした製造販売後調査を予定している。重点調査項目については、発現率又は重症度が比較的高く治療継続に影響を及ぼす可能性のある有害事象として、間質性肺疾患関連事象、感染症及び口内炎を設定することを計画している。

機構は、審査報告 (1) の「(5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、成人結節性硬化症患者については新たな製造販売後調査を実施する必要性は低く、一方、小児結節性硬化症患者については本薬使用全例を対象とした調査を実施する必要があると判断した。また、重点調査項目、調査予定症例数等、調査計画については、調査対象

を踏まえて再検討する必要があると判断した。

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

- 日本人の成人結節性硬化症患者に対する本薬の安全性及び有効性の情報は限定的と考えることから、成人においても製造販売後調査の実施を検討する必要があると考える。また、目標症例数については、SEGA 及び腎 AML ごとに症例数を設定しておくことも一案である。
- 結節性硬化症の実際の患者数、並びに SEGA 及び腎 AML の発現率は必ずしも明確ではなく、実際の本薬の適応症例は限られる可能性があることも考慮すると、登録予定症例数を収集するための登録期間は長くなる可能性がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

現時点では、成人結節性硬化症患者における安全性上の新たな懸念はないこと、及び小児患者における安全性情報の迅速な収集が特に重要と考えることから、小児患者を対象とした調査を実施することが優先されると考える。成人結節性硬化症患者に対しては、今後、長期投与時の安全性情報を含め、実施中の臨床試験成績や通常的安全監視体制での安全性情報等を精査した上で、更なる調査の可否について検討すべきと考える。

以上より、機構は、本薬を投与した小児全例を対象とした調査に計画を変更すること、及び重点調査項目、調査予定症例数等の調査計画について、調査対象を踏まえて再検討することを申請者に指示し、申請者は、再検討した内容について、以下のように回答した。

結節性硬化症の小児患者全例を対象に、使用実態下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製造販売後調査を実施する。調査予定症例数は、実施可能性等を考慮し 30 例とする。製造販売後一定期間（3 年間）又は 30 例の半年間の情報が収集された時点を目処に中間解析を実施し、症例集積状況や集積例の年齢分布等も考慮した上で、更なる調査期間の延長等の必要性について検討するとともに、当該解析結果は医療現場に速やかに情報提供する。また、重点調査項目（間質性肺疾患関連事象、感染症及び口内炎）並びに観察期間（1 年間）については変更しない。なお、本調査実施施設において本薬を投与する成人患者については、調査対象とする予定である。

機構は、上記の回答を了承した。

（6）その他

1) 申請製剤と臨床試験用製剤との生物学的同等性について

今般の承認申請において、申請製剤であるアフィニトール分散錠 2mg 及び同分散錠 3mg は、結節性硬化症患者での有効性及び安全性を検討する臨床試験では用いられておらず、含量違いの分散錠 5mg についてのみ、健康成人を対象とした生物学的同等性試験が提出されたものの、当該試験において検証的試験で用いられた製剤との生物学的同等性が示されなかった。また、申請製剤であるアフィニトール錠 2.5mg 及び同錠 5mg は、主要な検証的試験の一つで用いられた臨床試験錠 1mg との生物学的同等性を検討する試験が実施されていなかった。

機構は、以下のように考える。主要な検証的試験で用いられた製剤と異なる製剤をやむを得ず申請製剤とする場合、申請者は、当該臨床試験で有効性及び安全性が確認された製剤に対する申請製剤の治療学的な同等性を担保するために、適切な検討を実施して両製剤の生物学的同等性を十分に説明する必要がある。今後、申請者は、このような点を十分認識した上で、医薬品開発を適切に進めるべきと考える。

2) 承認申請書の誤記について

今般の結節性硬化症の適応追加に係るアフィニートール錠 5mg の承認申請書において、結節性硬化症と同様に、既承認の「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「腓神経内分泌腫瘍」についても新用法・用量として、「通常、18歳未満の小児には、エベロリムスとして 4.5mg/m²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。」が設定されていた。申請者は、当該申請時用法・用量は誤記であり、上記の新用法・用量は今回追加予定の結節性硬化症に対してのみ設定すべきであったこと、及び既承認効能に対する新用法・用量の設定は取り下げる旨を本品目の審査中に説明した。

機構は、申請者が品質管理手順を策定しているにも関わらず、承認申請書の内容に係る誤記が認められたことから、申請者は申請資料に係る品質管理の重要性を十分に認識し、再発防止等に係る適切な体制整備を速やかに実施するべきと考える。

Ⅲ. 審査報告 (1) の追記

審査報告 (1) の作成時点で申請者に確認中であった事項について、以下に記載する。

2. 品質に関する資料

<審査の概略>

(1) 製剤の溶出試験について

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、 \blacksquare %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説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬はイオン性官能基のない中性化合物であり、水及び各種緩衝液に対して溶けにくい特性を有するため、溶出試験の試験液として、十分な溶出性を確保可能なシンク条件を満たす \blacksquare %ラウリル硫酸ナトリウム溶液を選択した。当該試験条件における識別性については、錠剤中の \blacksquare が大きく異なる錠剤間の識別は可能であったが、異なる \blacksquare 及び \blacksquare を有する分散錠を識別することは困難であった。ただし、異なる \blacksquare 及び \blacksquare を有する製剤は、 \blacksquare 試験で識別可能なことから、溶出試験と \blacksquare 試験を設定することで、これら2つの品質規格により不適合な錠剤を検出することが可能である。

機構は、以下のように考える。

現在設定されている溶出試験及び \blacksquare 試験では、溶出挙動が極めて異なる製剤のみを検出可能な設定であるが、製剤の製造工程において品質の頑健性が保証されており、著しく非同等な製剤が製造されるリスクが低いことを踏まえると、現時点において、設定された溶出試験条件は了承可能と判断した。しかしながら、品質の恒常性の観点からは、より識別性に優れた試験条件を確立できるよう、今後、更なる試験条件の検討を行う必要があると考える。

(2) 製剤の安定性について

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説明を求め、申請者は以下のように回答した。

実施中の長期保存試験において、保存期間18カ月の結果が安定であったことから、有効期間について、「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 \blacksquare

アルミニウム箔)で包装/遮光し、室温保存するとき30カ月と設定する。

機構は、分散錠の有効期間について了承した。

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

<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

アフィニトール分散錠5mgと申請製剤であるアフィニトール分散錠2mg及び同分散錠3mgとのBEは、アフィニトール分散錠2mg及び同分散錠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。

機構は、「2. <審査の概略> (1) 製剤の溶出試験について」の項での検討の結果、現時点で設定された溶出試験条件は了承可能と考えることから、現時点では、アフィニトール分散錠2mg及び同分散錠3mgと、同分散錠5mgとの間の生物学的同等性は示されていると判断することは可能と考える。ただし、今後、より識別性に優れた試験条件が確立できた場合には、当該試験条件において、アフィニトール分散錠2mg及び同分散錠3mgと、同分散錠5mgとの間の生物学的同等性について再検討する必要があると考える。

IV. 審査報告 (1) の訂正事項

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

| 頁 | 行 | 改訂前 | 改訂後 |
|----|-----|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 | | 皮膚及び皮下組織障害 | 皮膚及び皮下組織障害 皮膚乾燥 M2302 試験 本薬群： <u>7 (8.9)</u> M2302 試験 プラセボ群： <u>2 (5.1)</u> M2301 試験 本薬群： <u>1 (1.3)</u> M2301 試験 プラセボ群： <u>0</u> C2485 試験： <u>6 (21.4)</u> C2240 試験： <u>35 (12.8)</u> C2324 試験： <u>26 (12.7)</u> |
| | | 血管障害 鼻出血 C2485 試験： <u>0</u> | 血管障害 鼻出血 C2485 試験： <u>2 (7.1)</u> |
| 31 | 下 7 | 熱性感染症、 <u>消化管感染及び胃腸炎</u> | 熱性感染症 <u>及び消化管感染</u> |
| 36 | 下 1 | M2302 試験 | M2301 試験 |
| 40 | 下 7 | X2506 試験 | X2106 試験 |

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、結節性硬化症治療に十分な知識・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、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

アフィニトール錠 5mg 及び同錠 2.5mg、並びにアフィニトール分散錠 2mg 及び同分散錠 3mg の再審査期間は 10 年と設定することが適切であると判断する。また、アフィニトール分散錠 2mg 及び同分散錠 3mg は、アフィニトール錠 5mg 及び同錠 2.5mg と同様に、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

①・②アフィニトール錠 5mg、同錠 2.5mg

[効能・効果] (下線部追加)

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

[用法・用量] (下線部追加)

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/m²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。

[承認条件]

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。

[警告] (取消線部削除、下線部追加)

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、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・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。
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。
4. 本剤とアフィニール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (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) 膵神経内分泌腫瘍
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

と。

- (3) 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
臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【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に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加・変更)

- (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。
- (3) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5~15ng/mL となるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から 2 週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。
- (4) 本剤とアフィニートール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニートール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから 2 週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。
- (5) 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、半量の投与とする。 |
| グレード 3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する) | 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、半量の投与で再開可能とする。 |
| 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 v.3.0

- (6) 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。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。

③アフィニートール分散錠 2mg、同分散錠 3mg

[効能・効果]

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

[用法・用量]

通常、エベロリムスとして $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ 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]

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。

[警告]

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、結節性硬化症治療に十分な知識・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. アフィニトールの投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、アフィニトール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。
4. 本剤とアフィニトール錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]

臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【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に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤の使用は、原則として、アフィニトール錠の服用ができない場合とすること。
- (2) 食後にアフィニトール錠を投与した場合、 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。
- (3) 本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が $5\sim 15\text{ng/mL}$ となるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。
- (4) 本剤とアフィニトール錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。
- (5) 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、半量の投与とする。 |
| グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する) | 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、半量の投与で再開可能とする。 |
| 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 v.3.0

- (6) 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。また、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。