

審査報告書

平成 28 年 7 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] エベロリムス
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 9 月 18 日
[剤形・含量] 1 錠中にエベロリムス 2.5 mg 又は 5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の神経内分泌腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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]

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
腓神経内分泌腫瘍
手術不能又は再発乳癌
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

(取消線部削除)

[用法・用量]

腎細胞癌、腓神経内分泌腫瘍、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 10 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

手術不能又は再発乳癌の場合

内分泌療法剤との併用において、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3.0 mg/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。

(取消線部削除)

[承認条件]

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

審査報告(1)

平成28年5月31日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一般名]	エベロリムス
[申請者]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成27年9月18日
[剤形・含量]	1錠中にエベロリムス 2.5 mg 又は 5 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍 手術不能又は再発乳癌 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
	(取消線部削除)
[申請時の用法・用量]	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10 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 手術不能又は再発乳癌の場合 内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10 mg 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3.0 mg/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。
	(取消線部削除)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6

8. 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	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSC	best supportive care	
CI	confidence interval	信頼区間
C _{min,ss}	minimum whole blood concentration at steady state (at day 29)	定常状態 (第 29 日目の投与前) における最低血液中濃度
C _{min,TN}	time-normalized minimum whole blood concentration	時間標準化最低血液中濃度
C2324 試験		CRAD001C2324 試験
C2325 試験		CRAD001C2325 試験、RADIANT-2 試験
ENETS ガイドライン	European Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NANETS ガイドライン	North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumors	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
NET G1	neuroendocrine tumor Grade 1	神経内分泌腫瘍グレード 1
NET G2	neuroendocrine tumor Grade 2	神経内分泌腫瘍グレード 2
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PDQ	Physician Data Query	
PS	performance status	パフォーマンスステータス
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	
SSA	somatostatin analogs	ソマトスタチンアナログ
T2302 試験		CRAD001T2302 試験、RADIANT-4 試験
WHO	World Health Organization	世界保健機関
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
オクトレオチド		オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤
カルチノイド症候群		NET から産生されるホルモンによって生じる内分泌症状
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

国内診療ガイドライン		膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン 2015年 日本神経内分泌腫瘍研究会編
症候性		カルチノイド症候群の既往歴又はカルチノイド症候群に関連する内分泌症状を有する
非症候性		カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない
プラセボ群		プラセボと best supportive care との併用群
本薬		エベロリムス
本薬群		エベロリムスと best supportive care との併用群

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 本薬の概要

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-12 と複合体を形成する。当該複合体は、セリン/スレオニンキナーゼである哺乳類ラパマイシン標的タンパクに結合し、細胞増殖シグナルを阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。また、本薬は、血管内皮増殖因子の産生を阻害することにより、血管新生を抑制し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、2010 年 1 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、2011 年 12 月に「腓神経内分泌腫瘍」、2012 年 11 月に「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」、並びに 2014 年 3 月に「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果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 0.25 mg、同錠 0.5 mg 及び同錠 0.75 mg は、2007 年 1 月に「心移植における拒絶反応の抑制」、2011 年 12 月に「腎移植における拒絶反応の抑制」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

NET に対する本薬の臨床開発として、海外において、2007 年 1 月から、症候性 NET 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C2325 試験) が実施され、2007 年 8 月から、腓 NET 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C2324 試験) が、本邦を含む 18 の国又は地域で実施された。その後、申請者により、2012 年 4 月から、切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化 (NET G1 又は G2) 肺・消化管 NET 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (T2302 試験) が、本邦を含む 25 の国又は地域で実施された。

米国及び EU では、既承認の効能・効果である腓 NET に加え、T2302 試験成績を基に、いずれも 2015 年 8 月に NET に関する効能・効果を追加する承認申請が行われ、2016 年 2 月に、米国では「AFINITOR is indicated for the treatment of adult patients with progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin (PNET) with unresectable, locally advanced or metastatic disease. AFINITOR is indicated for the treatment of adult patients with progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors (NET) of gastrointestinal (GI) or lung origin with unresectable, locally advanced or metastatic disease. AFINITOR is not indicated for the treatment of patients with functional carcinoid tumors.」を効能・効果として承認された。

なお、2016 年 4 月時点において、本薬は、NET に係る効能・効果にて 112 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、T2302 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、T2302 試験を主な試験成績として、「神経内分泌腫瘍」を申請効能・効果とした本薬の一変申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 NET 由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD4.3-4、4.3-12、4.3-15)

ヒト小腸原発の NET 由来 GOT1 細胞株を用いて、本薬 (10~10,000 nmol/L) の増殖抑制作用が生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬は濃度依存的な増殖抑制作用を示した。

ヒト小腸原発の NET 由来 KRJ-1、P-ST5、L-ST5 及び H-ST5 細胞株を用いて、本薬 (0.001~1,000 nmol/L) の増殖抑制作用が生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ <0.3、<0.3、0.023 及び 0.021 nmol/L であった。

下垂体原発の NET 由来初代培養細胞 (7 株) を用いて、本薬 (0.5 及び 20 nmol/L : 各 3 株、10 及び 100 nmol/L : 各 4 株) の増殖抑制作用が生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬 0.5 及び 20 nmol/L では、いずれも 3/3 株、10 及び 100 nmol/L では、いずれも 3/4 株に対して増殖抑制作用が認められた。

3.R 機構における審査の概略

機構は、既承認の効能・効果の承認時に悪性腫瘍に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用等が確認されていること (「平成 21 年 11 月 19 日付け審査報告書 アフィニトール錠 5 mg」、「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 アフィニトール錠 5 mg」、「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg」参照) に加えて、本申請において提出された資料から、NET に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認の効能・効果の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は既承認の効能・効果の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化 (NET G1 又は G2) 肺・消化管 NET 患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : T2302 試験 <2012 年 4 月~実施中 (データカットオフ日 : 2014 年 11 月 28 日) >)

切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化 (NET G1 又は G2) 肺・消化管 NET 患者 302 例 (本薬群 205 例、プラセボ群 97 例) (PK 解析対象は 51 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比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与することとされ、血液中本薬濃度が検討された。

その結果、本薬の C_{min,ss} (算術平均値±標準偏差) は 16.4±13.3 ng/mL であり、C2324 試験における腓

NET 患者の $C_{min,ss}$ (13.3 ± 9.6 ng/mL) (「アフィニートール錠 5 mg 「腓神経内分泌腫瘍」の効能・効果に係る承認申請資料概要」参照)と同程度であった。また、日本人及び外国人における $C_{min,ss}$ は、それぞれ 15.8 ± 6.8 及び 16.4 ± 13.9 ng/mL であり、日本人と外国人との間で $C_{min,ss}$ に明確な差異は認められなかった。

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

T2302 試験の成績に基づき、本薬の曝露量 ($C_{min,TN}^1$) と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.1.2.1 曝露量と有効性との関連

本薬の $C_{min,TN}$ と PFS との関連について、SSA の前治療歴、腫瘍の原発部位及びベースラインの WHO PS で層別し、本薬の $C_{min,TN}$ を共変量として、Cox 回帰分析により検討された。その結果、 $C_{min,TN}$ と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

本薬の $C_{min,TN}$ とベースラインからの腫瘍縮小の有無との関連について、一般化線形混合モデルを用いて検討された。その結果、本薬の $C_{min,TN}$ が高い場合に腫瘍が縮小する確率が高くなることが示された。

6.1.2.2 曝露量と安全性との関連

本薬の $C_{min,TN}$ と、既承認の効能・効果に係る臨床試験における発現率等を考慮して選択した有害事象 (口内炎関連有害事象²⁾、非感染性肺関連有害事象³⁾及び感染症)の発現までの期間との関連について、Cox 回帰分析を用いて検討された。その結果、本薬の $C_{min,TN}$ と上記の有害事象の発現までの期間との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 (T2302 試験) 1 試験が提出された。

-
- 1) 試験又は評価の開始時点、及び最初のイベント又は評価時点における血液中本薬濃度を $C_{min,ss}$ からそれぞれ推定し、当該推定本薬濃度を基に算出した AUC を、試験又は評価の開始時点から最初のイベント又は評価時点までの時間で除した値。
 - 2) 口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、アフタ性口内炎、口内炎、粘膜潰瘍、歯肉腫脹、歯肉潰瘍、歯肉痛、舌炎、舌痛、口唇潰瘍及び粘膜の炎症 (MedDRA/J ver.17.1 の基本語) を集計した。
 - 3) アレルギー性肉芽腫性血管炎、肺胞タンパク症、胞隔炎、アレルギー性胞隔炎、特発性肺線維症、壊死性胞隔炎、器質化肺炎、びまん性肺胞障害、びまん性汎細気管支炎、好酸球増加・筋痛症候群、好酸球性肺炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、グッドパスチャー症候群、特発性肺炎症候群、ILD、レフレル症候群、肺浸潤、壊死性細気管支炎、リポイド肺炎、肺臓炎、進行性塊状線維症、肺胞出血、肺好酸球増多症、肺線維症、肺肉芽腫、肺毒性、拘束性肺疾患及び多発血管炎を伴う肉芽腫症 (MedDRA/J ver.17.1 の基本語) を集計した。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	T2302	III	切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化 (NET G1 又は G2) 肺・消化管 NET	302 ①205 ② 97	①本薬 10 mg 又は②プラセボを 1 日 1 回反復経口投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 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、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : T2302 試験<2012年4月～実施中(データカットオフ日: 2014年11月28日)>)

切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化 (NET G1 又は G2) 肺・消化管 NET 患者 (目標症例数: 285 例) を対象に、本薬及びプラセボの有効性及び安全性を BSC 併用下で比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 25 の国又は地域、97 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与し、病勢進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 302 例 (本薬群 205 例、プラセボ群 97 例) 全例が FAS 集団として有効性の解析対象とされた。また、FAS 集団のうち、治験薬が投与された 300 例 (本薬群 202 例、プラセボ群 98 例⁴⁾) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.0 基準に基づく独立画像判定機関判定による PFS とされた。なお、本試験では、約 140 件 (目標イベント数の 80%) の PFS イベントが認められた時点で、PFS に基づく早期有効中止又は無効中止を目的とした中間解析を実施する計画とされ、中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用することとされていた。しかしながら、中間解析を行う時期には、最終解析に必要なイベント数 (176 件) が観察されると予想されたことから、中間解析は実施しないこととされた。

有効性について、RECIST ver.1.0 基準に基づく独立画像判定機関判定による PFS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであった。

表 2 PFS の最終解析結果 (独立画像判定機関判定、FAS 集団、2014 年 11 月 28 日データカットオフ)

	本薬 (Everolimus+BSC) 群	プラセボ (Placebo+BSC) 群
例数	205	97
死亡又は増悪数 (%)	113 (55.1)	65 (67.0)
中央値 (カ月) [95%CI]	11.01 [9.23, 13.31]	3.91 [3.58, 7.43]
ハザード比 [95%CI] *1		0.48 [0.35, 0.67]
p 値 (片側) *2		<0.001

*1 : SSA による治療歴 (有、無)、原発臓器 (「虫垂、盲腸、空腸、回腸、十二指腸及び原発不明」、「肺、胃、直腸及び盲腸を除く結腸」) 及び WHO PS (0, 1) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルで推定、*2 : SSA による治療歴 (有、無)、原発臓器 (「虫垂、盲腸、空腸、回腸、十二指腸及び原発不明」、「肺、胃、直腸及び盲腸を除く結腸」) 及び WHO PS (0, 1) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準片側 0.025

⁴⁾ 本薬群に割り付けられた患者 1 例について、誤ってプラセボが投与されたことから、当該患者は安全性の解析ではプラセボ群として取り扱われた。

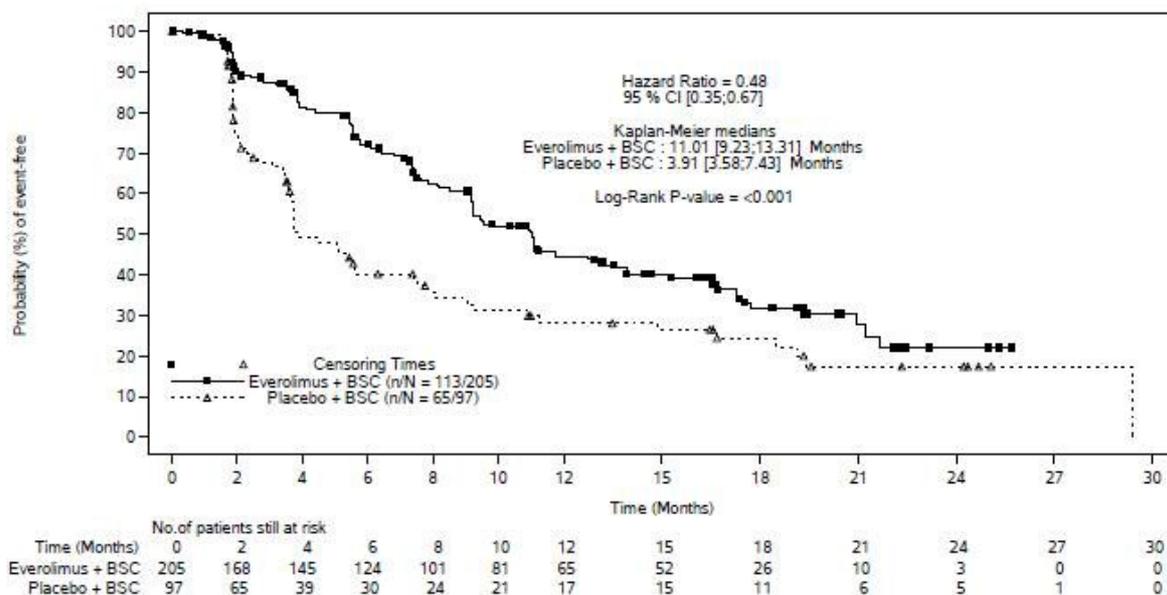


図1 PFSの最終解析のKaplan-Meier曲線（独立画像判定機関判定、FAS集団、2014年11月28日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は、本薬群で7/202例（3.5%）、プラセボ群で3/98例（3.1%）に認められた。病勢進行（本薬群4例、プラセボ群1例）以外の死因は、本薬群で心不全、敗血症性ショック及び呼吸不全各1例、プラセボ群で肺感染及び呼吸困難各1例であった。このうち、本薬群の敗血症性ショック及び呼吸不全、プラセボ群の呼吸困難は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化（NET G1 又は G2）肺・消化管 NET 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、T2302 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

T2302 試験の開始当時（2012 年 4 月）において、T2302 試験の対象である切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化（NET G1 又は G2）肺・消化管 NET に対する標準的な治療は確立されていなかったことから、T2302 試験の対照群として、プラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 有効性の評価項目について

機構は、T2302 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NET 患者は、病勢進行から死亡までの期間が長く、PFS の評価は OS と比較して後治療の影響を受けず、短期間での評価も可能である。そのため、NCI は、本疾患を対象とした臨床試験での主要評価項目は OS ではなく PFS を推奨している（J Clin Oncol 2011; 29: 934-43）。

以上より、切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化（NET G1 又は G2）肺・消化管 NET 患者を対象とした T2302 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化（NET G1 又は G2）肺・消化管 NET 患者に対する治療目的は延命であり、試験計画当時、他に延命効果が検証された治療法がなかったことも踏まえると、本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目とすることが適切であったと考える。一方、以下の点等を考慮すると、T2302 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは理解可能であり、当該患者における PFS の延長に一定の臨床的意義はあると考えられることから、PFS に基づいて一定の有効性評価を行うことは可能と判断した。

- 試験計画時において、当該疾患領域では延命効果が検証された治療法のみならず、PFS の延長等の臨床的意義が明確に示された治療選択肢自体が極めて限られていたこと。
- NET は予後が比較的長い疾患であること。

以上より、T2302 試験の有効性は、主要評価項目として設定された PFS を中心に評価し、OS についても確認する方針とした。

7.R.1.3 有効性の評価結果について

T2302 試験の主要評価項目である RECIST ver.1.0 基準に基づく独立画像判定機関判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。なお、補助的解析として実施された RECIST ver.1.0 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は表 3 のとおりであった。

表 3 PFS の解析結果（治験責任医師判定、FAS 集団、2014 年 11 月 28 日データカットオフ）

	本薬（Everolimus+BSC）群	プラセボ（Placebo+BSC）群
例数	205	97
死亡又は増悪数（%）	98 (47.8)	70 (72.2)
中央値（カ月）	13.96	5.45
[95%CI]	[11.24, 17.71]	[3.71, 7.39]
ハザード比 [95%CI] *1	0.39 [0.28, 0.54]	
p 値（片側）*2	<0.001	

*1：SSA による治療歴（有、無）、原発臓器（「虫垂、盲腸、空腸、回腸、十二指腸及び原発不明」、「肺、胃、直腸及び盲腸を除く結腸」）及び WHO PS（0、1）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルで推定、*2：SSA による治療歴（有、無）、原発臓器（「虫垂、盲腸、空腸、回腸、十二指腸及び原発不明」、「肺、胃、直腸及び盲腸を除く結腸」）及び WHO PS（0、1）を層別因子とした層別 log-rank 検定

また、副次評価項目の一つとされた OS の中間解析（2014 年 11 月 28 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 OS の中間解析結果（FAS 集団、2014 年 11 月 28 日データカットオフ）

	本薬（Everolimus+BSC）群	プラセボ（Placebo+BSC）群
例数	205	97
死亡数（%）	66 (32.2)	35 (36.1)
中央値（カ月） [95%CI]	37.16 [35.35, NE]	39.56 [23.46, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.73 [0.48, 1.11]	
p 値（片側）*2	0.071	

NE：推定不能、*1：SSA による治療歴（有、無）、原発臓器（「虫垂、盲腸、空腸、回腸、十二指腸及び原発不明」、「肺、胃、直腸及び盲腸を除く結腸」）及び WHO PS（0、1）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルで推定、*2：SSA による治療歴（有、無）、原発臓器（「虫垂、盲腸、空腸、回腸、十二指腸及び原発不明」、「肺、胃、直腸及び盲腸を除く結腸」）及び WHO PS（0、1）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準片側 0.001982

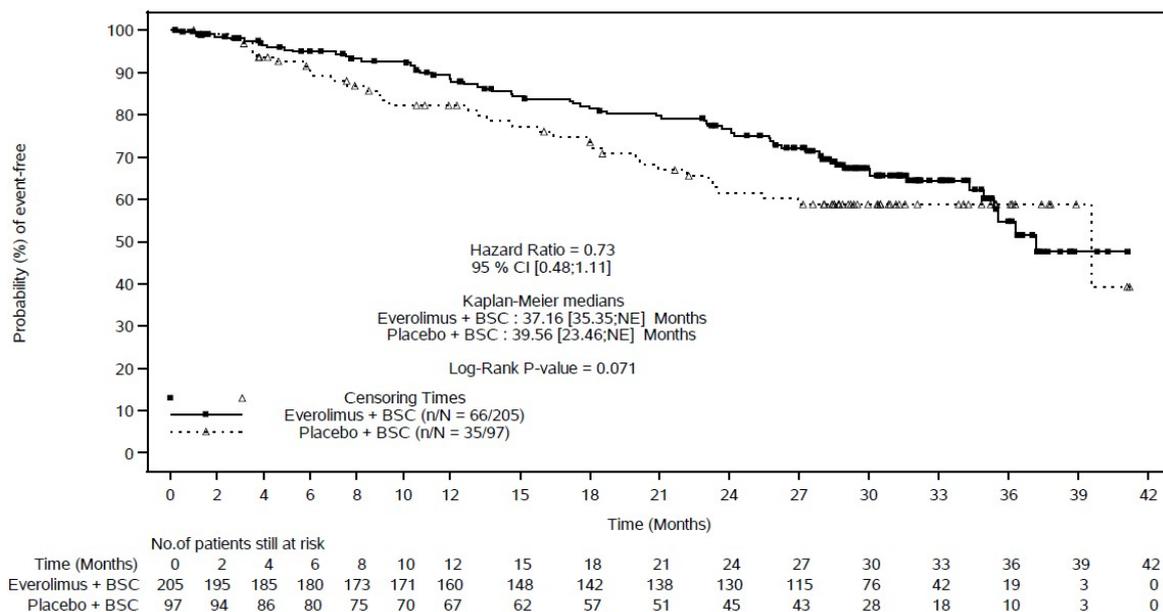


図2 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線 (FAS集団、2014年11月28日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

T2302 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.0 基準に基づく独立画像判定機関判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され (7.1.1.1 参照)、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義のあるものとする。また、副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向は認められなかった。

以上より、切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化 (NET G1 又は G2) 肺・消化管 NET 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.4 日本人患者における有効性について

T2302 試験の日本人集団における RECIST ver.1.0 基準に基づく独立画像判定機関判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 3 のとおりであった。

表 5 日本人集団における PFS の解析結果 (独立画像判定機関判定、2014 年 11 月 28 日データカットオフ)

	本薬 (Everolimus+BSC) 群	プラセボ (Placebo+BSC) 群
例数	7	4
死亡又は増悪数 (%)	3 (42.9)	4 (100)
中央値 (カ月) [95%CI]	19.35 [11.07, NE]	4.63 [3.58, 7.52]
ハザード比 [95%CI] *1	<0.001 [0.00, NE]	
p 値 (片側) *2	<0.001	

NE : 推定不能、*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : 非層別 log-rank 検定

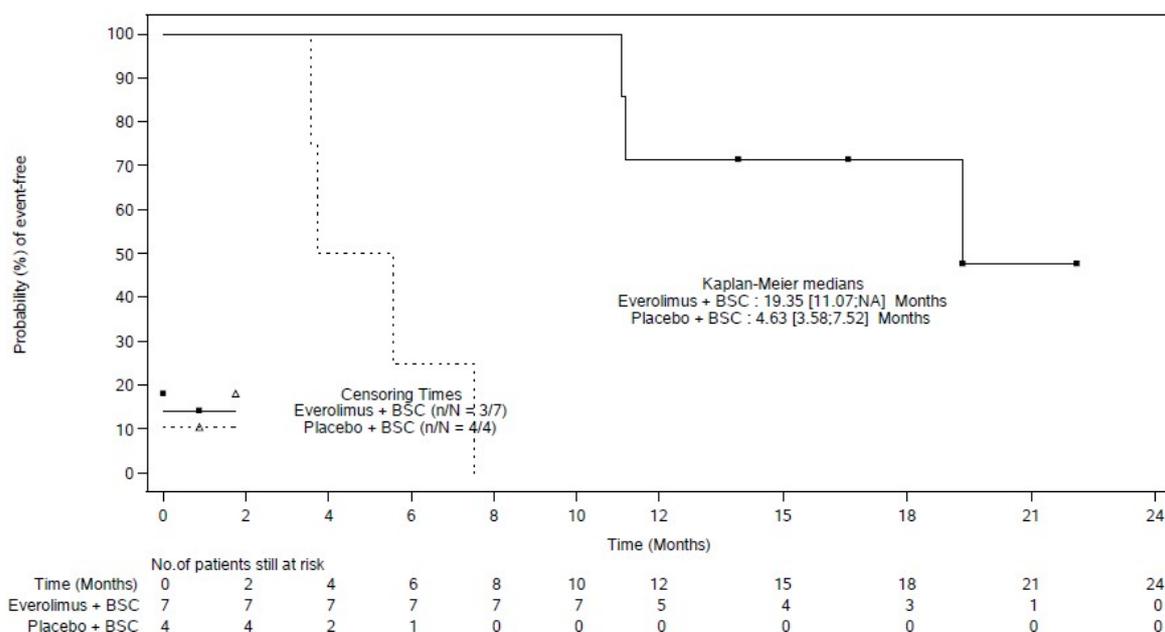


図3 日本人集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線（独立画像判定機関判定、2014年11月28日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

T2302 試験における日本人患者数は極めて限られており、評価には限界があるものの、日本人集団のPFSの結果において、全体集団の結果と明らかに異なる傾向は認められていないことから、全体集団と同様に、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 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、以下に示す検討を行った結果、切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化（NET G1 又は G2）肺・消化管 NET 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果（「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、「腓神経内分泌腫瘍」、「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」及び「手術不能又は再発乳癌」）の承認時に注意が必要と判断された事象（非感染性肺関連有害事象、感染症、過敏症反応（アナフィラキシー反応）、口内炎、腎関連有害事象、高血糖関連有害事象、血球減少症、出血、血栓塞栓症、急性呼吸窮迫症候群、及び肝関連有害事象等）（「平成 21 年 11 月 19 日付け審査報告書 アフィニトール錠 5 mg」、「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 アフィニトール錠 5 mg、同錠 2.5 mg、アフィニトール分散錠 2 mg、同分散錠 3 mg」、「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされ、かつ既承認の効能・効果において実施中の製造販売後の安全対策が実施されるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、T2302 試験成績において認められた安全性情報を基に、本薬の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。

T2302 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (T2302 試験)

	例数 (%)	
	本薬 (Everolimus+BSC) 群 202 例	プラセボ (Placebo+BSC) 群 98 例
全有害事象	200 (99.0)	87 (88.8)
Grade 3 以上の有害事象	140 (69.3)	28 (28.6)
死亡に至った有害事象	7 (3.5)	3 (3.1)
重篤な有害事象	85 (42.1)	19 (19.4)
投与中止に至った有害事象	59 (29.2)	7 (7.1)
休薬又は減量に至った有害事象	142 (70.3)	19 (19.4)

T2302 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 15%以上高かった全 Grade の有害事象 (本薬群、プラセボ群、以下、同順) は、口内炎 (111/202 例 (55.0%)、19/98 例 (19.4%))、末梢性浮腫 (78/202 例 (38.6%)、6/98 例 (6.1%))、発疹 (61/202 例 (30.2%)、9/98 例 (9.2%))、無力症 (47/202 例 (23.3%)、8/98 例 (8.2%)) 及び発熱 (47/202 例 (23.3%)、8/98 例 (8.2%))、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、口内炎 (15/202 例 (7.4%)、0 例) 及び下痢 (18/202 例 (8.9%)、2/98 例 (2.0%))、2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱 (9/202 例 (4.5%)、1/98 例 (1.0%))、下痢 (8/202 例 (4.0%)、0 例)、貧血 (6/202 例 (3.0%)、0 例)、肺炎 (6/202 例 (3.0%)、0 例)、小腸閉塞 (6/202 例 (3.0%)、0 例)、無力症 (5/202 例 (2.5%)、0 例)、疲労 (5/202 例 (2.5%)、0 例) 及び肺臓炎 (4/202 例 (2.0%)、0 例) であり、2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、口内炎 (6/202 例 (3.0%)、0 例)、5%以上高かった減量又は休薬に至った有害事象は、口内炎 (29/202 例 (14.4%)、0 例)、肺臓炎 (20/202 例 (9.9%)、1/98 例 (1.0%))、末梢性浮腫 (13/202 例 (6.4%)、0 例) 及び疲労 (15/202 例 (7.4%)、2/98 例 (2.0%)) であった。

また、申請者は、T2302 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

T2302 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の国内外差の概要 (T2302 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬 (Everolimus+BSC) 群 7 例	プラセボ (Placebo+BSC) 群 4 例	本薬 (Everolimus+BSC) 群 195 例	プラセボ (Placebo+BSC) 群 94 例
全有害事象	7 (100)	4 (100)	193 (99.0)	83 (88.3)
Grade 3 以上の有害事象	3 (42.9)	2 (50.0)	137 (70.3)	26 (27.7)
死亡に至った有害事象	0	0	7 (3.6)	3 (3.2)
重篤な有害事象	1 (14.3)	2 (50.0)	84 (43.1)	17 (18.1)
投与中止に至った有害事象	1 (14.3)	0	58 (29.7)	7 (7.4)
減量又は休薬に至った有害事象	6 (85.7)	1 (25.0)	136 (69.7)	18 (19.1)

T2302 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が40%以上高かった全 Grade の有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、鼻出血（6/7 例（85.7%）、20/195 例（10.3%））ILD（4/7 例（57.1%）⁵⁾、2/195 例（1.0%））、口内炎（7/7 例（100%）、104/195 例（53.3%））、頭痛（4/7 例（57.1%）、21/195 例（10.8%））及びAST 増加（3/7 例（42.9%）、5/195 例（2.6%））であった。

日本人患者のみに認められた Grade 3 以上の有害事象は、血中 LDH 増加 1 例、重篤な有害事象は、ILD 1 例、減量又は休薬に至った有害事象は、鼻咽頭炎 2 例、低リン酸血症、中耳炎、血中 LDH 増加及び扁桃炎各 1 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

T2302 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、検討された日本人患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の発現については注意が必要であると考えられる。

しかしながら、上記の有害事象は、いずれも本薬を投与した際に認められる既知の有害事象であったことに加え、投与中止等により対処可能であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化（NET G1 又は G2）肺・消化管 NET 患者に対する本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能又は遠隔転移を有する高分化（NET G1 又は G2）肺・消化管 NET 患者に対する本薬の記載については、以下のとおりであった。なお、国内診療ガイドラインに、肺・消化管 NET 患者に対する本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（NET）（v1.2015）：本薬は、症候の有無を問わず、切除不能又は遠隔転移を有する肺・消化管 NET 患者に対する治療選択肢の一つである（Category 3）。
- ENETS ガイドライン（2012）：本薬は、他の治療が無効で治療選択肢がない場合において、症候の有無を問わず、膵臓以外を原発とする切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者に対する治療選択肢の一つである。
- NANETS ガイドライン（2013）：本薬は、症候の有無は問わず、切除不能又は遠隔転移を有する肺・消化管 NET に対する治療選択肢の一つである。
- NCI-PDQ（2015 年 7 月 8 日版）：切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET に対して、本薬の臨床試験が実施されている。

<教科書>

⁵⁾ Grade 1 の患者 2 例及び Grade 2 の患者 2 例。このうち、Grade 2 の患者 2 例が本薬の休薬又は減量に至り、データカットオフ時点又は治験薬投与中止後 30 日までに Grade 1 の患者 1 例を除く全例が回復した。投与中止に至った患者は認められなかった。

- Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA) : T2302 試験が実施中である。また、切除不能又は遠隔転移を有する症候性の NET 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (C2325 試験) の結果、オクトレオチド投与下において、プラセボ群と比較して本薬群で PFS の延長傾向が認められた。
- 新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015 年) : 切除不能又は遠隔転移を有する症候性の NET を対象とした海外第Ⅲ相試験 (C2325 試験) の結果、オクトレオチド投与下において、プラセボ群と比較して本薬群で PFS の延長傾向が認められた。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

T2302 試験において本薬の臨床的有用性が示された (7.R.1 及び 7.R.2 参照) ことから、本薬は、T2302 試験の対象である切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化 (NET G1 又は G2) 肺・消化管 NET 患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「膵神経内分泌腫瘍」から「神経内分泌腫瘍」に変更することとされていた。また、NET に係る効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認において設定されていた、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行う必要がある旨に加えて、以下の旨が設定されていた。

- 膵臓、肺及び消化管原発以外の NET 患者への投与については、本薬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。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「神経内分泌腫瘍」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項について、以下の旨を設定することが適切であると判断した。なお、手術等の局所治療の適応となる患者及び低分化 NET の患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないこと等から、既承認の効能・効果である膵 NET と同様に、添付文書等を用いて、T2302 試験に組み入れられた患者の病理組織型等について注意喚起することが適切であるとする。

- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 原発部位について

T2302 試験における原発部位別 (肺、消化管及び原発不明/その他) の有効性及び安全性に関する部分集団解析結果は表 8 及び 9 のとおりであり、組み入れられた原発部位間で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。

表 8 原発部位別の PFS の部分集団解析結果 (独立画像判定機関判定、2014 年 11 月 28 日データカットオフ)

	本薬 (Everolimus+BSC) 群		プラセボ (Placebo+BSC) 群		ハザード比*1 [95%CI]
	例数	中央値 (カ月) [95%CI]	例数	中央値 (カ月) [95%CI]	
肺	63	9.23 [6.80, 10.94]	27	3.65 [1.91, 5.09]	0.50 [0.28, 0.88]
消化管	118	13.14 [9.23, 17.28]	57	5.36 [3.58, 9.30]	0.56 [0.37, 0.84]
原発不明/その他	24*2	13.63 [4.14, NE]	13*3	7.52 [1.94, 18.46]	0.66 [0.27, 1.64]

NE：推定不能、*1：Cox 比例ハザードモデル、*2：原発不明 23 例、その他は胸腺原発 1 例、*3：原発不明 13 例、その他は 0 例

表 9 原発部位別の安全性の概要 (T2302 試験)

	例数 (%)		
	肺 62 例	消化管 117 例	原発不明/その他 23 例*
全有害事象	62 (100)	116 (99.1)	22 (95.7)
Grade 3 以上の有害事象	42 (67.7)	83 (70.9)	15 (65.2)
死亡に至った有害事象	1 (1.6)	2 (1.7)	0
重篤な有害事象	26 (41.9)	48 (41.0)	11 (47.8)
投与中止に至った有害事象	19 (30.6)	35 (29.9)	5 (21.7)
減量又は休業に至った有害事象	46 (74.2)	82 (70.1)	14 (60.9)

*：原発不明 22 例、その他は胸腺原発 1 例

機構は、既承認の効能・効果である膵臓、並びに T2302 試験の対象とされた肺及び消化管以外を原発とする NET 患者に対して本薬の投与が推奨されるかについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

膵臓、肺及び消化管以外を原発とする NET 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意において、膵臓、肺及び消化管以外を原発とする NET 患者への投与に関しては、本薬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必要がある旨を注意喚起した上で、本薬の投与は推奨されると考える。

- 膵・肺・消化管 NET は、NET 全体の約 84%を占めており (J Clin Oncol 2008; 26: 3063-72)、既承認の効能・効果である膵 NET に加え、T2302 試験の対象とされた肺・消化管 NET 患者においても本薬の臨床的有用性が示されたこと (「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 アフィニトール錠 5mg」、7.R.1 及び 7.R.2 参照)。また、T2302 試験において、原発部位間で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと。
- 膵臓、肺及び消化管以外を原発とする NET に対する標準的な治療は確立していないこと。なお、当該領域の日常診療では、膵臓、肺及び消化管以外の原発部位のうち大部分を占める (NET 全体の 14.8%) 「原発不明・その他」の患者に対して、肺・消化管 NET に準じた治療がなされていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、膵臓、肺及び消化管以外を原発とする NET 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないことから、本薬の投与が推奨される患者は、既承認の効能・効果である膵 NET 及び T2302 試験の対象とされた肺・消化管 NET 患者であると考えられる。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、本薬は NET の治療に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、C2324 試験 (「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 アフィニトール錠 5mg」参照) 及び T2302 試験に組み入れられた患者の原発部位を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の原発部位について、「臨床成績」の項の内容を

熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨を注意喚起することを前提として、効能・効果から膵臓、肺及び消化管以外を原発とする NET を除く必要性は低いと判断した。

7.R.4.2 症候性 NET 患者への投与について

機構は、T2302 試験の対象が切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の肺・消化管 NET 患者とされていたことから、切除不能又は遠隔転移を有する症候性の肺・消化管 NET 患者に対して本薬の投与が推奨されるかについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、切除不能又は遠隔転移を有する症候性の肺・消化管 NET 患者に対しても本薬の投与は推奨されると考える。

- 切除不能又は遠隔転移を有する症候性の NET 患者を対象とした C2325 試験の結果、主要評価項目とされた PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性は検証されなかったものの、本薬群及びプラセボ群の PFS の中央値はそれぞれ 16.4 及び 11.3 カ月であり、本薬の有効性が示唆されたこと。また、既承認の効能・効果である膵 NET では、症候の有無を問わず本薬の臨床的有用性が示されていること。（「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 アフィニトール錠 5 mg」参照）。
- 切除不能又は遠隔転移を有する NET の治療体系において、腫瘍増殖の抑制を目的とした薬物療法は症候の有無で区別されておらず、診療ガイドライン等では、本薬は治療の選択肢の一つとして位置付けられていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、切除不能又は遠隔転移を有する症候性の高分化（NET G1 又は G2）肺・消化管 NET 患者を対象に、本薬の臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られていないことから、本薬の投与が推奨される患者は、C2324 試験及び T2302 試験の対象とされた NET 患者であると考え（「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 アフィニトール錠 5 mg」及び 7.R.3 参照）。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬の効能・効果において症候の有無を限定する必要はなく、添付文書の臨床成績の項において、T2302 試験の対象が非症候性の患者であった旨を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の症候の有無について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 膵 NET 患者を対象とした C2324 試験では、症候の有無を問わず患者が組み入れられ、本薬の臨床的有用性が示されたこと（「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 アフィニトール錠 5 mg」参照）。
- 本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって使用される薬剤であること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、既承認の効能・効果である膵 NET と同一の用法・用量が設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、膵 NET と同様の注意喚起が設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、既承認の効能・効果において設定されている記載に整備し、設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化（NET G1 又は G2）肺・消化管 NET 患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

切除不能又は遠隔転移を有する膵 NET 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C2324 試験）において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 アフィニートール錠 5 mg」参照）を踏まえ、C2324 試験と同一の用法・用量及び用量調節基準を設定した T2302 試験が実施され、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、試験における設定に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討を踏まえ、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、肺・消化管 NET 患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- T2302 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、当該事象はいずれも本薬を投与した際に認められる既知の有害事象であり、本薬投与時において注意を要する新たな有害事象は認められなかったこと（7.R.2 参照）。
- 既承認の効能・効果である根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に関する製造販売後調査（安全性解析対象：1,724 例）の結果が得られていること、及び膵 NET に関する製造販売後調査が実施され、安全性解析対象として 299 例が収集されていることを踏まえると、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、肺・消化管 NET 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。なお、既承認の効能・効果に対して実施されている追加のリスク最小化活動（医薬品の使用条件の設定並びに医療従事者向け資材の作成及び配布）については、継続して実施することが適切と考える。

7.3 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「7.1 評価資料」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。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（T2302 試験）

有害事象は本薬群で 200/202 例（99.0%）、プラセボ群で 87/98 例（88.8%）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本薬群で 193/202 例（95.5%）、プラセボ群で 67/98 例（68.4%）に認

められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は表10のとおりであった。

表10 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬 (Everolimus+BSC) 群		プラセボ (Placebo+BSC) 群	
	202 例		98 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	200 (99.0)	140 (69.3)	87 (88.8)	28 (28.6)
血液及びリンパ系障害				
貧血	45 (22.3)	11 (5.4)	9 (9.2)	2 (2.0)
胃腸障害				
口内炎	111 (55.0)	15 (7.4)	19 (19.4)	0
下痢	83 (41.1)	18 (8.9)	30 (30.6)	2 (2.0)
悪心	53 (26.2)	6 (3.0)	17 (17.3)	1 (1.0)
腹痛	39 (19.3)	10 (5.0)	19 (19.4)	5 (5.1)
嘔吐	30 (14.9)	7 (3.5)	12 (12.2)	2 (2.0)
便秘	21 (10.4)	0	18 (18.4)	0
上腹部痛	19 (9.4)	0	11 (11.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
末梢性浮腫	78 (38.6)	6 (3.0)	6 (6.1)	1 (1.0)
疲労	75 (37.1)	9 (4.5)	35 (35.7)	1 (1.0)
無力症	47 (23.3)	5 (2.5)	8 (8.2)	0
発熱	47 (23.3)	4 (2.0)	8 (8.2)	0
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	22 (10.9)	4 (2.0)	5 (5.1)	0
臨床検査				
体重減少	44 (21.8)	3 (1.5)	11 (11.2)	1 (1.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	45 (22.3)	2 (1.0)	17 (17.3)	1 (1.0)
高血糖	24 (11.9)	9 (4.5)	3 (3.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	27 (13.4)	3 (1.5)	14 (14.3)	0
関節痛	24 (11.9)	1 (0.5)	8 (8.2)	0
神経系障害				
味覚異常	37 (18.7)	1 (0.5)	4 (4.1)	0
頭痛	25 (12.4)	0	15 (15.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	55 (27.2)	0	20 (20.4)	0
呼吸困難	40 (19.8)	5 (2.5)	11 (11.2)	2 (2.0)
肺臓炎	27 (13.4)	3 (1.5)	2 (2.0)	0
鼻出血	26 (12.9)	1 (0.5)	3 (3.1)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	61 (30.2)	1 (0.5)	9 (9.2)	0
そう痒症	35 (17.3)	1 (0.5)	9 (9.2)	0
血管障害				
高血圧	24 (11.9)	8 (4.0)	8 (8.2)	3 (3.1)

重篤な有害事象は、本薬群で85/202例(42.1%)、プラセボ群で19/98例(19.4%)に認められた。各群で発現率が2%以上の重篤な有害事象は、本薬群で腹痛11例(5.4%)、発熱9例(4.5%)、下痢8例(4.0%)、貧血、肺炎及び小腸閉塞各6例(3.0%)、無力症、疲労及び嘔吐各5例(2.5%)、肺臓炎4例(2.0%)、プラセボ群で腹痛4例(4.1%)、急性腎不全3例(3.1%)、嘔吐及び非心臓性胸痛各2例(2.0%)であった。このうち、本薬群の発熱8例、下痢6例、貧血及び肺炎各5例、疲労及び肺臓炎各4例、無力症3例、嘔吐2例、腹痛1例、プラセボ群の嘔吐及び急性腎不全各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、本薬群で 59/202 例 (29.2%)、プラセボ群で 7/98 例 (7.1%) に認められた。各群で発現率が 1%以上の投与中止に至った有害事象は、本薬群で口内炎 6 例 (3.0%)、下痢及び GGT 増加各 3 例 (1.5%)、腹痛、無力症、疲労、末梢性浮腫、肺感染、肺炎、駆出率減少、タンパク尿及び発疹各 2 例 (1.0%)、プラセボ群で呼吸困難、呼吸不全、錯乱状態、全身健康状態異常、膵炎、不安及び急性腎不全各 1 例 (1.0%) であった。このうち、本薬群の口内炎 6 例、下痢及び GGT 増加各 3 例、無力症、疲労、末梢性浮腫、肺感染、肺炎、タンパク尿及び発疹各 2 例、プラセボ群の呼吸困難、錯乱状態、不安及び急性腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.1-1) 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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の NET に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、NET に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 19 日

申請品目

[販 売 名]	アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	エベロリムス
[申 請 者]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 9 月 18 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、切除不能又は遠隔転移を有する非症候性の高分化（神経内分泌腫瘍（以下、「NET」）グレード1又は2）肺・消化管NET患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「T2302試験」）の結果、主要評価項目とされた無増悪生存期間について、対照群として設定されたプラセボとbest supportive care（以下、「BSC」）との併用群（以下、「プラセボ群」）と比較して、エベロリムス（以下、「本薬」）とBSCとの併用群（以下、「本薬群」）で有意な延長が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果（「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、「腓神経内分泌腫瘍」、「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」、及び「手術不能又は再発乳癌」、以下、同様）の承認時において注意が必要と判断された事象（非感染性肺関連有害事象、感染症、過敏症反応（アナフィラキシー反応）、口内炎、腎関連有害事象、高血糖関連有害事象、血球減少症、出血、血栓塞栓症、急性呼吸窮迫症候群、及び肝関連有害事象等）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされ、かつ既承認の効能・効果において実施中の製造販売後の安全対策が実施されるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は T2302 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、添付文書の臨床成績の項において、T2302 試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「神経内分泌腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下のように既承認の効能・効果において設定されている記載に整備し、設定することが適切であると判断した。

- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。本薬の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。
- 間質性肺疾患発現時の対応について。
- 肝機能障害患者における本薬の減量について。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定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。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、以下の理由等から、今般の承認事項一部変更承認申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、肺・消化管NET患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はない旨を説明している。

- T2302 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、当該事象はいずれも本薬を投与した際に認められる既知の有害事象であり、本薬投与時に注意を要する新たな有害事象は認められなかったこと。
- 既承認の効能・効果である根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に関する製造販売後調査(安全性解析対象:1,724例)の結果が得られていること、及び腭NETに関する製造販売後調査が実施され、

安全性解析対象として 299 例が収集されていることを踏まえると、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 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、肺・消化管 NET 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。なお、既承認の効能・効果に対して実施されている追加のリスク最小化活動（医薬品の使用条件の設定並びに医療従事者向け資材の作成及び配布）については、継続して実施することが適切であると判断した。

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。

機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患/肺臓炎（感染を伴わないもの） 重症感染症/既存の感染症（再活性化、増悪又は再燃） 過敏症（アナフィラキシー反応） 口内炎 クレアチニン増加/タンパク尿/腎不全 高血糖/糖尿病 血球減少症 出血 血栓性及び塞栓性事象 急性呼吸窮迫症候群 肝機能障害患者における安全性 シトクロム P450 3A4/P-糖タンパクに関する薬物相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> 発育遅延 腸閉塞/イレウス 男性不妊症 膵炎 胆石症 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> 肺・消化管 NET 患者を対象とした製造販売後臨床試験における有効性 		

表 12 追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における特定使用成績調査 膵 NET における特定使用成績調査 結節性硬化症における特定使用成績調査 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患者を対象とした製造販売後臨床試験（M2302 試験） 肺・消化管 NET 患者を対象とした製造販売後臨床試験（T2302 試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び配布 医薬品の使用条件の設定

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法

に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・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。なお、再審査期間は残余期間（平成30年1月19日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

膵神経内分泌腫瘍

手術不能又は再発乳癌

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]（取消線部削除）

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。

手術不能又は再発乳癌の場合

内分泌療法剤との併用において、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3.0 mg/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]

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

[警告]（変更なし）

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法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. 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、取消線部削除)

- (1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合
 - 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) 瘻神経内分泌腫瘍の場合
臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、【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、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 手術不能又は再発乳癌の場合
 - 1) 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤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) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、【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、適応患者の選択を行うこと。
 - 3) 本剤の手術の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。
- (4) 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の場合
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] (取消線部削除)

- (1) 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。
- (2) 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

- (3) 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。
- (4) 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の場合
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。
- (5) 手術不能又は再発乳癌の場合
エキセメスタン以外の内分泌療法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。
- (6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合
- 1) 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。本剤とアフィニ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。
 - 2) 本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が5~15 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。

以上