

審査報告書

令和元年7月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg、②同分散錠 2 mg、同分散錠 3 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30年8月30日
[剤形・含量] ①1錠中にエベロリムス 2.5 mg 又は 5 mg を含有する錠剤
②1錠中にエベロリムス 2 mg 又は 3 mg を含有する分散錠
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (23薬) 第258号、平成23年12月14日付け薬食審査発1214第1号)
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の結節性硬化症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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

- ① 腎細胞癌、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

(1) 成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

通常、エベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

(2) 上記以外の場合

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。

② 成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

通常、エベロリムスとして10mg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。

上記以外の場合

通常、エベロリムスとして3.0mg/m²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。

(取消線部削除、下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成31年4月16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] ①アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg、②同分散錠 2 mg、同分散錠 3 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30年8月30日
[剤形・含量] ①1錠中にエベロリムス 2.5 mg 又は 5 mg を含有する錠剤、②1錠中にエベロリムス 2 mg 又は 3 mg を含有する分散錠
[申請時の効能・効果]

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

- ① 腎細胞癌、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、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。その後、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
通常、小児にはエベロリムスとして3.0 mg/m²を1日1回経口投与する。なおその後、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
② 通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを用時、水に分散して経口投与する。その後、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

通常、小児にはエベロリムスとして 3.0 mg/m² を 1 日 1 回、用時、水に分散して経口投与する。なおその後、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、下線部追加)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	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	36
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	37

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

TSC は、腎臓、脳、皮膚、肺、心臓、骨、消化管等、様々な臓器に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成され、これに付随する全身機能障害がみられると同時に、てんかん発作や精神発達遅滞等の症状がみられる場合もある常染色体優性遺伝疾患であり、本邦では 2015 年 7 月に指定難病に指定されている。TSC では、TSC1 遺伝子又は TSC2 遺伝子のいずれか一方に生じた変異により、Tuberous sclerosis 1 タンパクと Tuberous sclerosis 2 タンパクとの複合体に機能喪失が生じ、この下流の細胞内シグナル伝達分子である mTOR のセリン/スレオニンキナーゼ活性が恒常的に上昇して細胞増殖シグナル等が活性化していると考えられている (Eur J Hum Genet 2006; 14: 1065-73 等)。

本薬は、シロリムス誘導体であるマクロライド系免疫抑制剤であり、細胞内で FK506 結合タンパク質-12 との複合体を形成することで、mTOR を阻害することにより細胞増殖を抑制すると考えられている。本邦において、本薬 (普通錠) 5 mg は、2010 年 1 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認され、2011 年 12 月に「腓神経内分泌腫瘍」の効能・効果が追加承認された。また、本薬 (普通錠) 2.5 mg は、2012 年 8 月に剤形追加に係る医薬品として承認された。その後、本薬 (普通錠) 2.5 mg 及び 5 mg は、2012 年 11 月に「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」、2014 年 3 月に「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果が追加承認され、2016 年 8 月に「腓神経内分泌腫瘍」の効能・効果について「神経内分泌腫瘍」への変更が承認された。一方、本薬 (分散錠) 2 mg 及び 3 mg は、2012 年 12 月に「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」を効能・効果として承認された。なお、本薬を有効成分とするサーティカン錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg 及び同錠 0.75 mg (申請者が製造販売) は、「下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 心移植、腎移植、肝移植」を効能・効果として承認されている。

2019 年 1 月現在、海外において本薬は米国、欧州等 120 以上の国又は地域で承認されており、このうち TSC に伴う腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作に関する効能・効果は 100 以上の国又は地域で承認されているものの、「結節性硬化症」を効能・効果として承認されている国又は地域はない。

本邦では、2009 年 4 月から申請効能に係る本薬の臨床試験が開始され、TSC に伴う腎 AML 及び SEGA に係る効能・効果の承認後に新たに得られた臨床試験成績も踏まえ、今般申請者は、「結節性硬化症」に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、TSC に係る既存の効能・効果を「結節性硬化症」に変更するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本薬は、「結節性硬化症」を予定効能・効果として、2011 年 12 月 14 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (23 薬) 第 258 号)。

本邦では TSC に関する治療薬として、シロリムス外用ゲル剤が「結節性硬化症に伴う皮膚病変」、シロリムス錠が「リンパ脈管筋腫症」の効能・効果でそれぞれ承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は、本薬の「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」及び「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」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。

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

本申請は新効能及び新用量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、サーティカン錠の初回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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血液中本薬濃度は LC-MS/MS（定量下限: 0.3 ng/mL）を用いて測定された。TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-6～10: M2304 試験）では市販製剤である本薬（分散錠）2 mg が使用され、TSC に伴う LAM を有する患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5: X2201 試験）では市販製剤である本薬（普通錠）2.5 mg 及び 5 mg 並びに臨床試験用製剤である本薬（普通錠）10 mg が使用された。本薬（普通錠）2.5 mg 及び 5 mg と本薬（普通錠）10 mg における含量違い製剤間の BE については、溶出試験により確認されている。なお、本薬（普通錠）5 mg と本薬（分散錠）5 mg（本薬（普通錠）2 mg 及び 3 mg の含量違い製剤）との BE は示されていない（TSC に伴う腎 AML 及び SEGA の審査報告書「審査報告（1）Ⅱ.4.（i）＜提出された資料の概略＞（1）生物学的同等性試験」の項参照）。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-6～10: M2304 試験）及び TSC に伴う LAM を有する患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5: X2201 試験）の成績が提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 患者における検討

TSC に伴う LAM を有する外国人患者（薬物動態評価例数: 16 例）を対象に、本薬（普通錠）2.5～10 mg/日（2.5 mg/日を開始用量として 4 週間後に 5 mg/日、さらにその 4 週間後に 10 mg/日に増量）を 1 日 1 回食後に反復経口投与したとき、血液中本薬濃度は表 1 のとおりであった（CTD 5.3.5.2-5: X2201 試験）。

表 1 X2201 試験における血液中本薬濃度

	4 週目	8 週目	14 週目	26 週目
投与量 (mg/日)	2.5	5	10	10
トラフ濃度	3.15±1.37 (12)	6.25±3.30 (11)	16.6±13.5 (8)	12.6±4.30 (8)
投与 2 時間後濃度	12.5±3.46 (12)	22.9±7.68 (13)	42.1±18.3 (8)	50.8±16.7 (8)

平均値±標準偏差 (ng/mL) (評価例数)

TSC に伴うてんかん部分発作を有する日本人又は外国人患者（薬物動態評価例数: 358 例）を対象に、本薬（分散錠）を表 2 に示す開始用量で 1 日 1 回食後に反復経口投与し、6 週間かけて目標トラフ濃度（低トラフ群: 3～7 ng/mL、高トラフ群: 9～15 ng/mL）に到達するように、トラフ濃度に基づき忍容性を確認しながら最大 4 mg の増量幅で 1 日用量を増量した後（コア期 漸増期）、当該用量を 12 週間維持したとき（コア期 維持期）、本薬の血液中トラフ濃度は表 3 のとおりであった（CTD 5.3.5.1-6～10: M2304 試験）。18 週目におけるトラフ濃度の中央値（5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値）は低トラフ

群及び高トラフ群でそれぞれ 5.05 (2.30, 12.8) 及び 8.32 (2.87, 17.7) ng/mL であり、高トラフ群の約 60% の患者では目標トラフ濃度下限である 9 ng/mL に達していなかった。

表 2 M2304 試験における開始用量

	CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の併用なし	CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の併用あり
10 歳未満	6.0	9.0
10 歳以上 18 歳未満	5.0	8.0
18 歳以上	3.0	5.0

単位: mg/m²/日

表 3 M2304 試験コア期における本薬の血液中トラフ濃度

	1 週目	3 週目	5 週目	10 週目	14 週目	18 週目
低トラフ群	6.83±4.89 (92)	5.94±3.62 (94)	5.42±3.58 (103)	5.34±3.58 (101)	5.96±4.82 (100)	5.67±3.32 (95)
高トラフ群	5.68±2.45 (109)	6.07±3.19 (108)	7.52±6.51 (107)	7.45±3.75 (111)	9.06±12.65 (110)	8.81±4.55 (102)

平均値±標準偏差 (ng/mL) (評価例数)

6.2.2 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1: Population PK Report)

TSC に伴う SEGA を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4~5: M2301 試験)、TSC 又は孤発性 LAM に伴う腎 AML を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1~3: M2302 試験) 及び TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-6~10: M2304 試験) から得られた血液中本薬濃度データ (531 例、6649 点) を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は一次吸収及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、クリアランスに対して BSA 及び CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の併用の有無、分布容積に対して BSA が共変量として特定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児における本薬の薬物動態の民族差について

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験成績に基づき、日本人と外国人の小児における本薬の薬物動態の民族差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、M2304 試験の日本人及び外国人患者における年齢区分別の本薬のトラフ濃度は表 4 のとおりであり、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬併用の有無により薬物動態が異なるため厳密な比較は困難であるものの、トラフ濃度による用量調節実施前である 1 週目における本薬のトラフ濃度に日本人と外国人の小児において顕著な差は認められなかったことを説明した。

表 4 M2304 試験コア期の日本人及び外国人患者における本薬の血液中トラフ濃度

		年齢区分	1 週目	3 週目	5 週目	10 週目	14 週目	18 週目
日本人	低トラフ群	10 歳未満	12.0±13.2 (5)	4.48±2.46 (5)	4.24±2.18 (6)	6.26±6.14 (6)	6.42±3.48 (6)	6.14±4.37 (6)
		10 歳以上 18 歳未満	7.35±7.00 (4)	6.26±0.41 (3)	8.53±7.98 (4)	6.57±5.87 (4)	7.37±6.04 (4)	11.2±12.3 (3)
		18 歳以上	-	-	-	-	-	-
	高トラフ群	10 歳未満	6.63±2.41 (7)	7.86±3.56 (9)	7.97±2.70 (8)	10.3±3.05 (9)	27.5±39.7 (9)	11.9±4.52 (9)
		10 歳以上 18 歳未満	7.62±2.12 (5)	6.00±2.00 (4)	5.36±2.16 (5)	6.43±2.36 (5)	5.05±1.55 (4)	7.13±3.44 (3)
		18 歳以上	-	-	-	-	-	-
外国人	低トラフ群	10 歳未満	6.77±3.31 (48)	6.27±3.68 (48)	5.33±2.61 (50)	5.55±2.57 (46)	6.83±6.16 (45)	5.69±2.45 (45)
		10 歳以上 18 歳未満	5.83±3.03 (23)	5.90±3.17 (24)	5.75±3.85 (25)	4.99±2.51 (28)	5.38±3.38 (27)	5.60±2.98 (26)
		18 歳以上	6.63±6.46 (12)	5.38±4.83 (14)	4.89±4.33 (18)	4.76±5.58 (17)	4.20±1.83 (18)	4.43±1.64 (15)
	高トラフ群	10 歳未満	5.66±2.46 (47)	6.40±3.02 (47)	7.83±8.05 (42)	8.14±4.37 (42)	7.70±3.95 (44)	8.98±4.95 (40)
		10 歳以上 18 歳未満	5.94±2.62 (32)	5.92±3.84 (30)	8.75±6.95 (29)	7.26±3.38 (32)	7.91±3.76 (33)	9.04±4.39 (30)
		18 歳以上	4.36±1.65 (18)	4.55±1.75 (18)	5.73±3.53 (23)	5.60±2.50 (23)	6.46±4.22 (20)	6.98±3.47 (20)

平均値±標準偏差 (ng/mL) (評価例数)

また申請者は、M2304 試験の 1 週目における年齢区分及び CYP3A4 又は P-gp 誘導薬併用の有無別の本薬のトラフ濃度 (Cmin) は図 1 のとおりであり、日本人と外国人のトラフ濃度の個別値の分布を比較すると、10 歳未満の CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の併用なしの場合において日本人の 1 例で高値の外れ値が存在するものの、それ以外の日本人の個別値は概ね外国人の個別値の分布の範囲内であったことから、小児における本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められないと考えることを説明した。

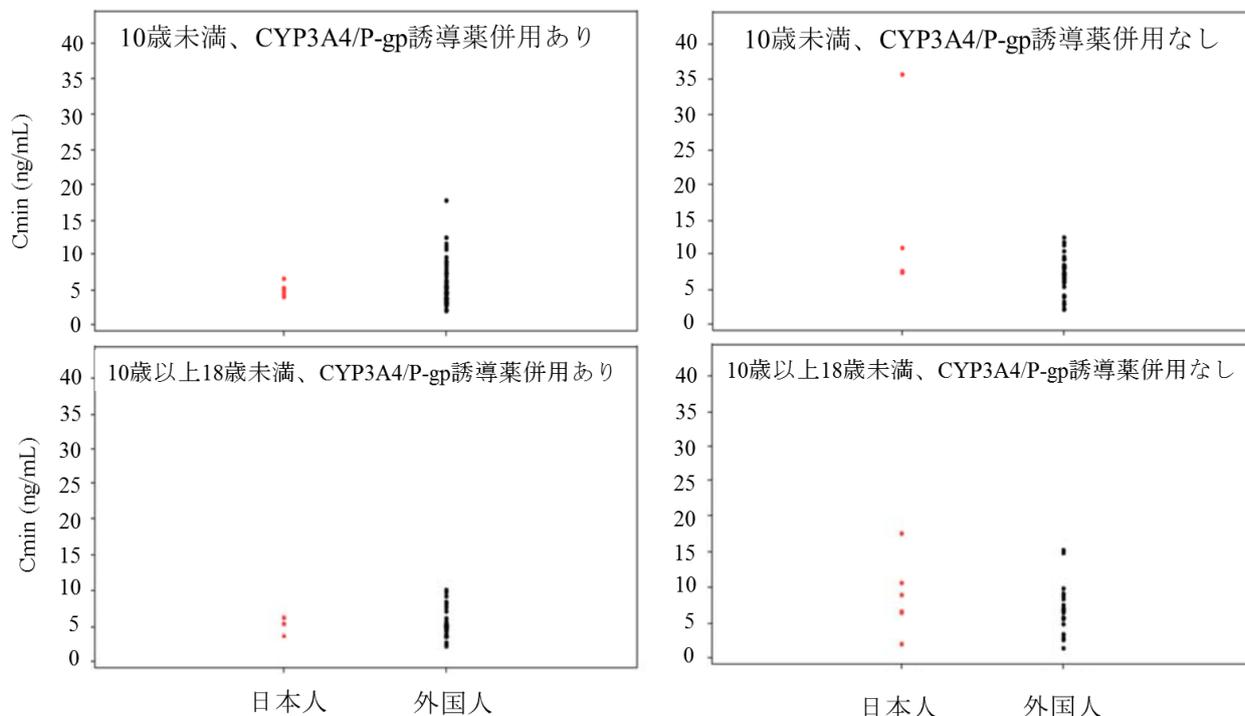


図 1 M2304 試験の 1 週目における年齢区分及び CYP3A4 又は P-gp 誘導薬併用の有無別の本薬の血液中トラフ濃度 (Cmin)

機構は、M2304 試験における年齢区分別及び CYP3A4 又は P-gp 誘導薬併用の有無別の日本人小児データは限られていることに留意する必要があるものの、日本人と外国人の小児における本薬の薬物動態に明らかな差異は認められていないと考えることから、以上について了承した。

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 5 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、M2302 試験、M2301 試験及び C2485 試験については、TSC に伴う腎 AML 及び SEGA の効能・効果に係る承認申請時に提出された成績に加え、それ以降に得られた継続投与を含む成績が提出された。以下では当該試験成績の記載は省略する。

表5 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 CTD	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	M2304 試験 5.3.5.1-6~10	III	TSCに伴うてんかん部分発作を有する患者 (2歳以上) ^{b)}	366	プラセボ又は本薬 (分散錠) 3.0~9.0 mg/m ² /日を開始用量として 1日1回経口投与し、トラフ濃度 3~7 ng/mL 又は 9~15 ng/mL を目標に用量調節	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	M2302 試験 ^{a)} 5.3.5.1-1~3	III	TSC又は孤発性 LAM に伴う腎 AML を有する患者 (18歳以上)	118	プラセボ又は本薬 (普通錠) 10 mg/日を 1日1回経口投与	安全性
	海外	M2301 試験 ^{a)} 5.3.5.1-4~5	III	TSCに伴う SEGA を有する患者 (年齢不問)	117	プラセボ又は本薬 (臨床試験錠 ^{c)}) 4.5 mg/m ² /日を開始用量として 1日1回経口投与し、トラフ濃度 5~15 ng/mL を目標に用量調節	安全性
	海外	C2485 試験 ^{a)} 5.3.5.2-1~4	II	TSCに伴う SEGA を有する患者 (3歳以上)	28	本薬 (普通錠) 3.0 mg/m ² /日を開始用量として 1日1回又は隔日経口投与し、トラフ濃度 5~15 ng/mL を目標に用量調節	安全性
	海外	X2201 試験 5.3.5.2-5	II	LAM を有する TSC 患者又は孤発性 LAM 患者 (18歳以上)	24	本薬 (普通錠) 2.5 mg/日を開始用量として 1日1回経口で 4週間投与後、5 mg/日を 4週間投与し、その後 10 mg/日を 18週間投与	安全性 有効性 薬物動態 薬力学

a) TSCに伴う腎 AML 及び SEGA の効能・効果に係る承認申請時以降に得られた継続投与に関する成績を含む。

b) 欧州のみ 1歳以上とされた。

c) 本薬 (臨床試験錠) 1mg。なお、本薬 (臨床試験錠) 1mg と本薬 (普通錠) 5mg 及び本薬 (分散錠) 5mg との BE は示されていない。

7.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-6~10: M2304 試験<2013年4月~2017年10月>)

2歳以上¹⁾の既存の抗てんかん薬による単剤又は併用での2種類以上のレジメンで十分な効果が認められないてんかん部分発作が認められる TSC 患者 (目標症例数²⁾355 例: プラセボ群 115 例、低トラフ群 115 例、高トラフ群 125 例) を対象に、本薬 (分散錠) を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 25 の国又は地域³⁾で実施された (薬物動態については、6.2.1 参照)。なお、本試験ではてんかん発作分類として申請者独自の定義⁴⁾が用いられ、当該定義に基づく部分発作が本試験の対象とされた。当該定義では、運動要素が認められる発作は、発作時脳波により一次性全般発作であることが示された場合を除きすべて部分発作とされた。

本試験は、6週間の漸増期及び12週間の維持期から成るコア期 (二重盲検期)、48週間の継続期並びに Post-extension 期で構成された。

[コア期 (二重盲検期)]

用法・用量は、プラセボ又は本薬 (分散錠) を 1日1回食後に経口投与することとされ、本薬 (分散錠) は漸増期 (6週間) において、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の投与がない場合は 10歳未満 6.0 mg/m²/日、10歳以上 18歳未満 5.0 mg/m²/日、18歳以上 3.0 mg/m²/日、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の投与がある場合

1) 欧州のみ 1歳以上とされた。

2) M2304 試験では試験開始後に目標症例数及び各投与群への割付比率の変更が行われた (7.R.3.1 参照)。

3) 日本、アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、コロンビア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、韓国、ロシア、スペイン、台湾、タイ、トルコ、英国、米国

4) M2304 試験で用いられたてんかん発作分類は以下のとおり (M2304 試験で「てんかん部分発作」と定義されたのは下線の発作型)。

I: 部分発作

A) 意識障害を伴わない (IA)

1. 運動又は自律神経要素が認められる (IA1)

2. 自覚的な感覚又は精神的現象のみが関係している (IA2)

a. 発作時脳波で確認されている (IA2a)

b. 発作時脳波で確認されていない (IA2b)

B) 意識障害を伴う (IB)

1. 定型欠神性の特徴 (IB1)

2. 非定型欠神性の特徴 (IB2)

3. 特定不能 (IB3)

C) 両側性けいれん性発作への進展 (IC)

1. ミオクローニー性の特徴 (IC1)

2. 間代性の特徴 (IC2)

3. 強直性の特徴 (IC3)

4. 強直間代性の特徴 (IC4)

5. 脱力性の特徴 (IC5)

6. 特定不能 (IC6)

II: 一次性全般発作

A) 欠神発作 (IIA)

1. 定型欠神発作 (IIA1)

2. 非定型欠神発作 (IIA2)

B) ミオクローニー発作 (IIB)

C) 間代発作 (IIC)

D) 強直発作 (IID)

E) 強直間代発作 (IIE)

F) 脱力発作 (IIF)

G) 特定不能 (IIG)

は 10 歳未満 9.0 mg/m²/日、10 歳以上 18 歳未満 8.0 mg/m²/日、18 歳以上 5.0 mg/m²/日で投与を開始し（表 2）、目標トラフ範囲（低トラフ群: 3~7 ng/mL、高トラフ群: 9~15 ng/mL）に達するように CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の投与がない場合は 2 mg/日ずつ、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の投与がある場合は 4 mg/日ずつ、3 回まで増量した後、維持期（12 週間）において当該用量を投与することとされた⁵⁾。なお、漸増期に目標トラフ濃度に達しなかった場合、維持期において最大 3 回の漸増が可能とされた。また、コア期では、本薬（分散錠）は 3 種類以下の他の抗てんかん薬と併用することとされ、併用する抗てんかん薬の追加並びに種類及び用量の変更は行わないこととされた。

無作為化症例 366 名（プラセボ群 119 例、低トラフ群 117 例、高トラフ群 130 例、以下同順）の全例が FAS 及び安全性解析対象集団であった。コア期（漸増期及び維持期）における中止例は 20 例（5 例、7 例、8 例）であり、中止理由は有害事象（2 例、5 例、4 例）、同意撤回（1 例、2 例、1 例）、治験実施計画書からの逸脱（0 例、0 例、1 例）、有効性欠如（2 例、0 例、2 例）であった。

本試験の計画では本邦向けの主要評価項目は事前に規定されていなかったものの、試験実施後に欧州の主要評価項目として設定された 50%レスポonder率⁶⁾を本邦における主要評価項目とすることとされ、本薬（分散錠）群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（表 6、低トラフ群: p=0.008、高トラフ群: p<0.001、年齢層を因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく）。

表 6 M2304 試験のコア期（二重盲検期）における 50%レスポonder率（FAS）

投与群		評価例数	該当例数	50%レスポonder率 (%) [95%信頼区間]	オッズ比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
プラセボ群		119	18	15.1 [9.2, 22.8]		
本薬	低トラフ群	117	33	28.2 [20.3, 37.3]	2.21 [1.16, 4.20]	0.008
	高トラフ群	130	52	40.0 [31.5, 49.0]	3.93 [2.10, 7.32]	<0.001

a) 年齢層（1 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）を因子としたロジスティック回帰モデルに基づく

b) 年齢層を因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく（有意水準片側 2.5%、本薬各群とプラセボ群との比較における検定の多重性は Bonferroni-Holm の方法により調整）

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁷⁾は、プラセボ群の 77.3%（92/119 例）、低トラフ群の 92.3%（108/117 例）、高トラフ群の 94.6%（123/130 例）に認められた。死亡は継続投与期である投与開始 9.2 カ月後に高トラフ群の 1 例（てんかん）に認められたが、治験との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 7 のとおりであった。

表 7 M2304 試験のコア期（二重盲検期）における死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

投与群	有害事象
プラセボ群	ウイルス性肺炎*、てんかん重積状態及び上肢骨折各 1 例
本薬	低トラフ群 耳感染*・発熱*・咽頭炎*・口腔内潰瘍形成*・下痢、関節痛・尿路感染・痙攣発作・副鼻腔炎、眼炎*・涙小管炎*・腺板腺炎*、口内炎*・咽頭炎*・尿路感染*、てんかん重積状態*・呼吸不全、てんかん重積状態*、口腔内潰瘍形成*、インフルエンザ、感染性クループ、ジスキネジア、月経過多*、痙攣発作*、胃腸炎*、熱性痙攣、攻撃性及び肺炎*各 1 例
	高トラフ群 肺炎 4 例 ^{a)} 、てんかん重積状態 2 例 ^{b)} 、インフルエンザ・気管支炎・胃腸炎、精神状態変化・悪心・嘔吐、頭痛・ウイルス性肺炎、感染性クループ、皮膚感染*、上腕骨骨折、腎盂腎炎*、痙攣発作*、口内炎*、骨髄炎*、肺障害*及び頭痛*各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 3 例で治験薬との因果関係が否定されていない、b) 1 例で治験薬との因果関係が否定されていない

5) コア期及び継続期の最初の 8 週間までの用量は、患者の年齢、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の併用の有無、本薬の血液中トラフ濃度等に基づき、被験者登録、治験薬の割付け等を実施するシステムである IRT によって決定された。それ以降の用量は、治験担当医師により決定された。

6) 維持期での発作頻度減少率が 50%以上であった被験者の割合。発作頻度減少率は以下のように算出された。
 発作頻度減少率: $100 \times \left(\frac{\text{ベースライン期の発作頻度} - \text{維持期の発作頻度}}{\text{ベースライン期の発作頻度}} \right)$
 ・ベースライン期の発作頻度: $7 \times \left(\frac{\text{ベースライン期に記録された発作の回数}}{\text{ベースライン期の発作の評価可能日数}} \right)$
 ・維持期の発作頻度
 漸増期に患者が中止しなかった場合: $7 \times \left(\frac{\text{維持期に記録された発作の回数}}{\text{維持期の発作の評価可能日数}} \right)$
 上記以外の場合: $7 \times \left(\frac{\text{漸増期に記録された発作の回数}}{\text{漸増期の発作の評価可能日数}} \right)$

7) 最後の被験者のコア期検査・観察終了日までの集計結果

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 33.6%（40/119 例）、低トラフ群の 66.7%（78/117 例）、高トラフ群の 78.5%（102/130 例）（以下同順）に認められ、主な事象は、口内炎（4 例、28 例、40 例）、口腔内潰瘍形成（5 例、28 例、25 例）、アフタ性潰瘍（2 例、5 例、17 例）、下痢（0 例、4 例、12 例）、発疹（2 例、3 例、7 例）、ざ瘡（1 例、2 例、7 例）であった。

バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）について、臨床的に重要な変動として、収縮期血圧の低下（9 例、7 例、6 例）、収縮期血圧の上昇（43 例、41 例、53 例）、拡張期血圧の低下（2 例、2 例、3 例）及び拡張期血圧の上昇（42 例、56 例、52 例）が認められた。心電図について、臨床的に重要な変動は認められなかった。

[継続期及び Post-extension 期]

用法・用量は、本薬（分散錠）を 1 日 1 回食後に経口投与することとされ、最初の 8 週間で目標トラフ濃度の範囲（6～10 ng/mL）に達するように調節した後、さらに目標トラフ濃度の範囲（3～15 ng/mL）に達するように、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の投与がない場合は 2 mg ずつ、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の投与がある場合は 4 mg ずつ、薬物動態の結果に基づき必要に応じて増量することとされ、投与期間は 48 週間とされた（継続期）^{5), 8)}。また、本薬（分散錠）の継続投与を希望し、継続投与により利益が得られると医師に判断された患者は、Post-extension 期に移行し、TSC に伴うてんかん部分発作に係る効能・効果が承認されるまで又は投与中止に至るまで、目標トラフ濃度の範囲（5～15 ng/mL）で本薬（分散錠）を投与することが可能とされた（Post-extension 期）⁵⁾。なお、すべての患者がコア期を終了してコア期の結果が利用可能になるまで盲検は維持することとされた。

総投与症例 361 例（プラセボ群からの移行例 114 例、低トラフ群からの移行例 117 例、高トラフ群からの移行例 130 例）全例が安全性及び有効性解析集団であった。継続期中止例は 91 例であり、主な中止理由は有害事象 37 例、同意撤回 25 例、有効性欠如 20 例、治験実施計画書からの逸脱 6 例であった。Post-extension 期中止例は 15 例であり、主な中止理由は有効性欠如 8 例、同意撤回 4 例、有害事象 2 例であった。

有効性評価項目である 50% レスポンダー率⁹⁾は 18 週時点で 31.0%（109/352 例）、54 週時点で 46.2%（138/299 例）、102 週時点で 59.7%（114/191 例）であった⁹⁾。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 97.7%（335/343 例）に認められた。死亡は 4 例（てんかんにおける原因不明の突然死 2 例、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例）に認められ、肺炎及び敗血症性ショックは本薬との因果関係は否定されていない。死亡以外の重篤な有害事象は表 8 のとおりであった。

8) コア期でプラセボ群に割り付けられた患者については、継続期の最初の 8 週間において、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の投与がない場合は 2 mg/日ずつ、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の投与がある場合は 4 mg/日ずつ、2 回まで増量することとされた。

9) コア期でプラセボ群に割り付けられた患者は継続期からの投与期間、コア期で本薬（分散錠）群に割り付けられた患者はコア期からの投与期間

表 8 M2304 試験の継続期及び Post-extension 期における死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

肺炎 11 例 ^{a)} 、てんかん重積状態 5 例 ^{b)} 、痙攣発作 4 例、ウイルス性胃腸炎、胃腸炎 ^{c)} 、扁桃炎 ^{c)} 、下痢 ^{c)} 、肺臓炎及び転倒各 2 例、貧血・咳嗽 ^{c)} ・食欲減退・てんかん・低ナトリウム血症・過小食・インフルエンザ ^{c)} ・不眠症・肺炎 ^{c)} ・発熱 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・昏迷 ^{c)} ・血小板減少症 ^{c)} ・振戦 ^{c)} ・尿路感染 ^{c)} ・尿路感染 ^{c)} ・尿量減少 ^{c)} ・嘔吐 ^{c)} 、気管支炎 ^{c)} ・下痢 ^{c)} ・疲労 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・全身性強直性間代性発作 ^{c)} ・低カリウム血症 ^{c)} ・過小食 ^{c)} ・発熱 ^{c)} ・腹部膨満 ^{c)} ・心停止 ^{c)} ・便秘 ^{c)} ・胃イレウス ^{c)} ・腸管虚血 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・敗血症性ショック ^{c)} ・脱水 ^{c)} ・発熱性好中球減少症 ^{c)} ・下気道感染 ^{c)} ・口腔ヘルペス ^{c)} ・汎血球減少症 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・水痘 ^{c)} ・気管支炎 ^{c)} ・H1N1 インフルエンザ ^{c)} ・中耳炎 ^{c)} ・ウイルス性肺炎 ^{c)} ・口内炎 ^{c)} ・扁桃炎 ^{c)} ・誤嚥 ^{c)} ・運動失調 ^{c)} ・脳症 ^{c)} ・嗜眠 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・消化管感染 ^{c)} ・低カルシウム血症 ^{c)} ・低リン酸血症 ^{c)} ・レンサ球菌性咽頭炎 ^{c)} ・てんかん重積状態 ^{c)} ・誤嚥性肺炎 ^{c)} ・肺出血 ^{c)} ・呼吸不全 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・てんかん重積状態 ^{c)} ・蜂巣炎 ^{c)} ・高血圧 ^{c)} ・酸素飽和度低下 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・レンサ球菌感染後糸球体腎炎 ^{c)} ・乳様突起炎 ^{c)} ・髄膜炎 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・気道感染 ^{c)} ・ウイルス感染 ^{c)} ・ヘルパンギーナ ^{c)} ・インフルエンザ ^{c)} ・白血球減少症 ^{c)} ・口腔内潰瘍形成 ^{c)} ・肝炎 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・インフルエンザ性肺炎 ^{c)} ・てんかん重積状態 ^{c)} ・胃食道逆流性疾患 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・腎盂腎炎 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・脱水 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・インフルエンザ ^{c)} ・口腔内潰瘍形成 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・仮性クレーブ ^{c)} ・上気道感染 ^{c)} ・頭蓋脳損傷 ^{c)} ・食中毒 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・肺感染 ^{c)} ・気分変化 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・皮膚病変 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・発熱 ^{c)} ・扁桃炎 ^{c)} ・四肢膿瘍 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・皮膚感染 ^{c)} ・水痘 ^{c)} ・下痢 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・発熱 ^{c)} ・カンピロバクター大腸炎 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・尿路性敗血症 ^{c)} ・敗血症 ^{c)} ・食欲減退 ^{c)} ・てんかん重積状態 ^{c)} ・口内炎 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・全身性強直性間代性発作 ^{c)} ・意識消失 ^{c)} ・コロナウイルス感染 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・敗血症 ^{c)} ・発熱 ^{c)} ・てんかん重積状態 ^{c)} ・口内炎 ^{c)} ・結節性紅斑 ^{c)} ・発熱 ^{c)} ・歯膿瘍 ^{c)} ・全身性皮疹 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・副鼻腔炎 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・細菌性肺炎 ^{c)} ・嘔吐 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・網膜剥離 ^{c)} ・増殖性網膜炎 ^{c)} ・転倒 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・細菌性肺炎 ^{c)} ・腹痛 ^{c)} ・咽頭炎 ^{c)} ・発熱 ^{c)} ・腹痛 ^{c)} ・浮動性めまい ^{c)} ・疲労 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・舌腫脹 ^{c)} ・舌損傷 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・発熱 ^{c)} ・扁桃炎 ^{c)} ・急性腎障害 ^{c)} ・マイコプラズマ性肺炎 ^{c)} ・無力症 ^{c)} ・マイコプラズマ性肺炎 ^{c)} ・肝酵素上昇 ^{c)} ・白血球増加症 ^{c)} ・運動失調 ^{c)} ・ウイルス血症 ^{c)} ・気管支炎 ^{c)} ・てんかん重積状態 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・ウイルス性肺炎 ^{c)} ・下気道感染 ^{c)} ・ウイルス感染 ^{c)} ・眼窩周囲蜂巣炎 ^{c)} ・副鼻腔炎 ^{c)} ・菌血症 ^{c)} ・ヘルパンギーナ ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・ウイルス性肺炎 ^{c)} ・咳嗽 ^{c)} ・ウイルス感染 ^{c)} ・誤嚥性肺炎 ^{c)} ・菌感染 ^{c)} ・耳痛 ^{c)} ・大腿骨骨折 ^{c)} ・熱性感染症 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・てんかん ^{c)} ・腎盂腎炎 ^{c)} ・感情不安定 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・気管支炎 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・気管支炎 ^{c)} ・発疹 ^{c)} ・錯乱状態 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・貧血 ^{c)} ・月経過多 ^{c)} ・蜂巣炎 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・膿瘍 ^{c)} ・蜂巣炎 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・痙攣発作 ^{c)} ・胃腸炎 ^{c)} ・発熱 ^{c)} ・咽頭炎 ^{c)} ・肺炎 ^{c)} ・耳感染 ^{c)} ・嘔吐 ^{c)} ・アナフィラキシー反応 ^{c)} ・マイコプラズマ性肺炎 ^{c)} ・ロタウイルス感染 ^{c)} ・インフルエンザ ^{c)} ・栄養補給不耐性 ^{c)} ・感染性クレーブ ^{c)} ・間質性肺疾患 ^{c)} ・急性腎盂腎炎 ^{c)} ・虚血性脳卒中 ^{c)} ・血小板減少症 ^{c)} ・各種物質毒性 ^{c)} ・精神病性障害 ^{c)} ・直腸周囲膿瘍 ^{c)} ・もやもや病 ^{c)} ・運動失調 ^{c)} ・結節性紅斑 ^{c)} ・上腕骨骨折 ^{c)} ・群発発作 ^{c)} ・骨髄炎 ^{c)} ・腎盂腎炎 ^{c)} ・性的虐待 ^{c)} ・虫垂炎 ^{c)} ・頭部損傷 ^{c)} ・熱性痙攣 ^{c)} ・敗血症 ^{c)} ・脛骨骨折 ^{c)} ・発熱 ^{c)} 及び貧血 ^{c)} 各 1 例
--

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

- a) 5 例で治験薬との因果関係が否定されていない
- b) 2 例で治験薬との因果関係が否定されていない
- c) 1 例で治験薬との因果関係が否定されていない

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 80.2%（275/343 例）に認められ、主な事象は、口内炎（86 例）、口腔内潰瘍形成（76 例）、発熱（37 例）、下痢（30 例）、上気道感染（28 例）、アフタ性潰瘍（27 例）、肺炎（23 例）、血中コレステロール増加（21 例）、咳嗽（17 例）であった。

バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）について、臨床的に重要な変動として、収縮期血圧の低下（プラセボ群からの移行例 8 例、低トラフ群からの移行例 8 例、高トラフ群からの移行例 4 例、以下同順）、収縮期血圧の上昇（56 例、54 例、64 例）、拡張期血圧の低下（2 例、3 例、4 例）及び拡張期血圧の上昇（64 例、70 例、73 例）が認められた。心電図について、臨床的に重要な変動は認められなかった。

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬による単剤又は併用での 2 種類以上のレジメンで十分な効果が認められないてんかん部分発作が認められる TSC 患者において、本薬（分散錠）の有効性は示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5 X2201 試験＜2010 年 1 月～2012 年 6 月＞）

18 歳以上の LAM を有する TSC 又は孤発性 LAM の外国人女性患者（目標症例数：24 例）を対象に、本薬（普通錠）の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

用法・用量は、1 日 1 回食後に本薬（普通錠）2.5 mg/日を 4 週間投与した後、5 mg/日を 4 週間投与し、その後 10 mg/日を 18 週間投与することとされた。なお、26 週間の投与終了後、本薬（普通錠）の継続投与を希望し、適格基準を満たした患者は継続期へ移行し、最後の患者が 26 週間の投与を完了するまで本薬（普通錠）を投与することが可能とされた。

総投与症例 24 例全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。中止例は 7 例であり、中止理由は有害事象（6 例）、同意撤回（1 例）であった。

有効性評価項目である努力肺活量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（評価例数）は 4 週時点で 13±198.6 mL（24 例）、8 週時点で 8±234.8 mL（22 例）、14 週時点で 31±206.6 mL（23 例）、26 週時点で 10±281.4 mL（23 例）であった。また、一秒量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（評価例数）は 4 週時点で 16±161.1 mL（24 例）、8 週時点で 22±184.5 mL（22 例）、14 週時点で 41±207.8 mL（23 例）、26 週時点で 114±237.4 mL（23 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 100%（24/24 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は頻脈・気管支炎・末梢性浮腫・心不全、非心臓性胸痛・呼吸困難、発熱、末梢性浮腫、ニューモシスティスジロヴェシ感染、肺炎、心膜炎及び腎結石症（各 1 例）であった。このうち末梢性浮腫、心不全及びニューモシスティスジロヴェシ感染各 1 例については、本薬（普通錠）との因果関係が否定されていない。

本薬（普通錠）との因果関係が否定されなかった有害事象は 2.5 mg 投与の 58.3%（14/24 例）、5 mg 投与の 54.2%（13/24 例）、10 mg 投与の 79.2%（19/24 例）（以下同順）に認められ、主な事象は口腔内潰瘍形成（5 例、5 例、5 例）、口内炎（1 例、3 例、6 例）、疲労（2 例、2 例、5 例）、末梢性浮腫（0 例、0 例、5 例）、アフタ性口内炎（2 例、2 例、3 例）、頭痛（1 例、2 例、2 例）であった。

バイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）及び心電図について、臨床的に重要な変動は認められなかった。

以上より申請者は、本薬（普通錠）の安全性に大きな問題はないと考えること及び有効性について肺機能を改善する傾向であったと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 M2304 試験デザインの適切性について

7.R.1.1 主要評価項目について

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-6～10: M2304 試験）に関し、欧州及び米国向けの主要評価項目としてそれぞれ 50%レスポンス率及び発作頻度減少率が設定されていた一方で、本邦向けの主要評価項目が事前に規定されていなかったことについて説明した上で、本邦における主要評価項目を 50%レスポンス率とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本来であれば本邦向けの主要評価項目を事前に規定すべきであったが、50%レスポンス率及び発作頻度減少率がそれぞれ欧州及び米国向けの主要評価項目として規定されていたことから、いずれかの評価項目を本邦向けの主要評価項目として用いることで、M2304 試験を本邦での承認申請において検証的試験として位置付けることは可能と考えていた。
- 米国神経学会のガイドラインにおいて、難治性のてんかん部分発作に対する薬剤の有効性は 50%レスポンス率又は発作頻度減少率で評価することが確立されていると記載されていること（Epilepsia 2004; 45: 410-23）、本邦のガイドラインにおいても新規抗てんかん薬の有効性は 50%レスポンス率又は発作頻度減少率で評価することが記載されていること（てんかん研究 2010; 28: 48-65）から、50%レスポンス率は臨床的に広く受け入れられている有効性評価項目であると考え。また、M2304 試験の目標症例数は 50%レスポンス率に基づいて設定されたこと、発

作頻度減少率を 2 値データに変換したもので成り立つレスポonder率は連続値である発作頻度減少率より保守的な評価項目と考えられることを踏まえ、本邦では 50%レスポonder率を主要評価項目とすることを試験実施後に規定した。

- なお、M2304 試験のコア期（二重盲検期）において、米国向けの主要評価項目である発作頻度減少率は表 9 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められている（低トラフ群: $p=0.003$ 、高トラフ群: $p<0.001$ 、年齢層を因子、ベースライン期の発作頻度を共変量とした順位共分散分析に基づく）。

表 9 M2304 試験のコア期（二重盲検期）における発作頻度減少率（FAS）

投与群	評価例数	発作頻度		ベースラインからの変化量	発作頻度減少率 (%) ^{a)}	p 値 ^{b)}	
		ベースライン期	維持期				
プラセボ群	119	17.47 ± 25.861 10.5 (1.3, 231.7)	16.37 ± 25.323 8.53 (0.0, 217.7)	-1.18 ± 7.258 -1.00 (-33.5, 21.7)	14.86 [0.11, 21.71]		
本薬	低トラフ群	117	16.35 ± 23.945 8.63 (1.4, 192.9)	12.93 ± 23.703 6.83 (0.0, 193.5)	-3.42 ± 12.843 -2.13 (-64.0, 84.1)	29.29 [18.82, 41.88]	0.003
	高トラフ群	130	17.37 ± 26.058 9.45 (0.3, 218.4)	11.30 ± 19.984 4.91 (0.0, 133.7)	-6.07 ± 12.422 -3.32 (-84.7, 36.5)	39.55 [35.03, 48.74]	<0.001

上段: 平均値±標準偏差、下段: 中央値（最小値, 最大値）

a) 中央値 [ブートストラップ法により算出した 95%信頼区間]

b) 年齢層を因子、ベースライン期の発作頻度を共変量とした順位共分散分析に基づく（有意水準片側 2.5%、本薬各群とプラセボ群との比較における検定の多重性は Bonferroni-Holm の方法により有意水準を調整）

機構は、以下のように考える。

M2304 試験における主要評価項目について、当該試験成績を本邦での承認申請に用いる計画であったのであれば、本邦向けの主要評価項目についても事前に規定すべきであった。しかしながら、TSC は希少疾病であり、日本人患者における検証的試験を追加実施することは困難であること、また、50%レスポonder率に一定の臨床的意義があることは理解できることから、事後的に本邦向けの主要評価項目として 50%レスポonder率が設定された当該試験成績に基づいて評価を行うことは許容可能である。その上で、難治性てんかん部分発作を有する患者は個々に治療目標が異なることから、TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬の有効性については、50%レスポonder率に加え、発作頻度減少率も併せて評価する必要があるが、M2304 試験では発作頻度減少率においてもプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されていることを確認した。

7.R.1.2 てんかん部分発作の定義について

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験で用いられたてんかん部分発作の定義が、世界的に広く受け入れられている ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）（Epilepsia 1981; 22: 489-501、Epilepsia 1989; 30: 389-99）とは異なる申請者独自の定義に基づいていることから、その適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- TSC におけるてんかんの臨床発作型としては焦点発作、焦点発作から全般発作への進展（二次性全般化のミオクローニー発作や脱力発作を含む）等複数の発作型が認められること、レノックス・ガストー症候群等のてんかん症候群も合併し得ることから（Epilepsia 2010; 51: 1236-41）、TSC に伴うてんかん部分発作は ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）では正確に分類できない発作型も多いものの、発生機序は皮質結節内又はその周囲の組織の機能異常に由来する焦点性であると考えられている（Expert Rev Neurother 2016; 16: 437-47）。したがって、M2304 試験では TSC 患者の発作を臨床発作型に応じた分類が可能となるように、発作時脳波検査により全般発作であるこ

とが示される場合を除いてすべて部分発作とし、ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）では全般発作としてのみ分類が許容されているミオクロニー発作や脱力発作等も部分発作に含む発作型とした。

- M2304 試験の実施中に ILAE のてんかん分類・発作型分類（2017 年）が公表され、当該分類では ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）と異なり、M2304 試験と同様に病因、神経画像検査等も分類に使用できるよう改訂され、また、ミオクロニー発作や脱力発作等についても焦点発作と全般発作の両方で起こり得ることが明記された（Epilepsia 2017; 58: 512-21、Epilepsia 2017; 58: 522-30）。M2304 試験で用いたてんかん部分発作の定義の概念は、ILAE のてんかん分類・発作型分類（2017 年）と同様であると考ええる。
- M2304 試験に組み入れられた患者のてんかん発作型を ILAE のてんかん分類・発作型分類（2017 年）に基づき分類したところ、意識障害のない焦点性発作 19.4%（71/366 例）、意識障害のある焦点性発作 45.1%（165/366 例）、運動徴候のある焦点性発作 69.1%（253/366 例）及び全般発作 1.6%（6/366 例）であり、ほとんどの患者が焦点性発作であった。
- ILAE のてんかん分類・発作型分類（2017 年）は ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）が改訂されたものであり、医療現場で受け入れやすい基準であると考えられることから、今後普及していくものと考えられている（Epilepsy 2018; 12: 27-33）。
- 以上より、M2304 試験で用いたてんかん部分発作の定義に問題はないと考える。

機構は、M2304 試験に組み入れられた患者を ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）に従っててんかん部分発作に再分類した上で、有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、M2304 試験において、ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）に基づくてんかん部分発作（二次性全般化発作を含む）の患者は 54.9%（201/366 例）であり、当該患者における有効性は表 10 のとおりであることを説明した。その上で申請者は、本薬群ではプラセボ群と比較して発作が減少している傾向が認められたことから、ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）に基づくてんかん部分発作（二次性全般化発作を含む）でも本薬の有効性は示されたと考えることを説明した。

表 10 M2304 試験のコア期（二重盲検期）における ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）に基づくてんかん部分発作での有効性

投与群	評価例数	50%レスポンド率				発作頻度減少率		
		該当例数	50%レスポンド率 (%) [95%信頼区間]	プラセボ群との比較		発作頻度減少率 (%) ^{d)}	プラセボ群との比較 (p 値 ^{e)})	
				オッズ比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}			
プラセボ群	72	13	18.1 [10.0, 28.9]			17.63 [5.76, 25.90]		
本薬	低トラフ群	66	21	31.8 [20.9, 44.4]	2.17 [0.96, 4.90]	0.031	28.54 [11.97, 43.60]	0.056
	高トラフ群	63	28	44.4 [31.9, 57.5]	4.08 [1.81, 9.20]	< 0.001	42.74 [34.12, 63.45]	< 0.001

- a) 年齢層を因子としたロジスティック回帰モデルに基づく
b) 年齢層を因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく
c) 有意水準片側 2.5%（ただし、これらの検定は探索的な位置付けであり、検定の多重性は考慮していない）
d) 中央値 [ブートストラップ法により算出した 95%信頼区間]
e) 年齢層を因子、ベースライン期の発作頻度を共変量とした順位共分散分析に基づく

機構は、以下のように考える。

抗てんかん薬の有効性評価においては、ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）が世界的に広く受け入れられており、本邦の医療現場においても当該分類に基づいててんかん発作型の診断等が行われていることから、M2304 試験においても、当該分類に従って対象を選択した上で、てんかんの各発作型に対する有効性を評価することがより適切であった。しかしながら、TSC に伴うてんかん発作は焦点性であると考えられていること、また、M2304 試験で用いられたてんかん発作型分類は発作の病因等を考慮した ILAE のてんかん分類・発作型分類（2017 年）と同様の概念であることを踏まえると、M2304 試験成績に基づいて TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬の有効性を評価することは許容可能である。また、M2304 試験について、ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）に基づいて分類された患者集団でも本薬の有効性が示唆されていることを確認した。

なお、M2304 試験を踏まえた本薬の投与対象となるてんかん発作型については、7.R.5.1 において議論したい。

7.R.2 国際共同試験による評価について

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験の実施に際し、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- TSC 又は孤発性 LAM に伴う腎 AML を有する患者を対象とした M2302 試験や癌患者を対象とした臨床試験の結果から、日本人及び外国人の TSC 患者及び癌患者において本薬の薬物動態に明らかな差異は認められていなかった（TSC に伴う腎 AML 及び SEGA の審査報告書「審査報告（1）II.4.（ii）＜提出された資料の概略＞（1）結節性硬化症患者」の項等を参照）。
- M2304 試験の参加国又は地域において、TSC 及びてんかんはそれぞれ修正 Gomez 基準（Gann Monograph on Cancer Research 1999; 46: 17-25）及び ILAE のてんかん発作型分類・てんかん分類に基づき診断されていた。また、てんかん部分発作に対する治療薬について、M2304 試験の参加国又は地域において大きな差異は認められていなかった。
- M2304 試験では、参加国又は地域間でのてんかん発作の評価の差異を最小化するために、独立中央委員会であるてんかん研究コンソーシアムにおいて、治験担当医師から提出されたてんかん発作症状、ビデオ脳波検査所見等の詳細な臨床情報に基づいて、治験担当医師によるてんかん発作分類の判定が M2304 試験の発作分類に沿っているかを評価し、当該評価結果について治験担当医師と合意することとした。
- 以上より、本薬の有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性民族的要因は大きな影響を与えないと考えられたことから、M2304 試験を国際共同試験として実施することは適切と判断した。

機構は、M2304 試験における全体集団と日本人集団における本薬の有効性及び安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、M2304 試験では本薬の薬物動態に日本人と外国人で明らかな差異は認められなかったこと（6.R.1 参照）を説明した上で、M2304 試験の全体集団及び日本人集団におけるてんかん部分発作に対する有効性は表 11 のとおりであり、50% レスポンダー率及び発作頻度減少率のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本薬群で発作の減少が認められていることから、本薬の有効性に関して全体集団と日本人集団で大きな差異は認められないと考えることを説明した。

表 11 M2304 試験のコア期（二重盲検期）における全体集団及び日本人集団における
てんかん部分発作に対する有効性（FAS）

投与群		評価 例数	50%レスポonder率（%）		発作頻度減少率（%）	
			該当 者数	50%レスポonder率 [95%信頼区間]	中央値 [95%信頼区間 ^{a)}]	
全体	プラセボ群	119	18	15.1 [9.2, 22.8]	14.86 [0.11, 21.71]	
	本薬	低トラフ群	117	33	28.2 [20.3, 37.3]	29.29 [18.82, 41.88]
		高トラフ群	130	52	40.0 [31.5, 49.0]	39.55 [35.03, 48.74]
日本人	プラセボ群	11	0	0 [0.0, 28.5]	-6.67 [-31.03, 29.99]	
	本薬	低トラフ群	10	3	30.0 [6.7, 65.2]	6.88 [-79.26, 55.99]
		高トラフ群	14	4	28.6 [8.4, 58.1]	38.06 [8.15, 58.58]

a) ブートストラップ法により算出

また申請者は、M2304 試験の全体集団及び日本人集団における有害事象の発現状況は表 12 のとおりであり、全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に全体集団及び日本人集団で大きな差異は認められないと考えること、また、口内炎は全体集団及び日本人集団において最も多く認められた有害事象であり発現割合は日本人集団で高かったものの、口腔内潰瘍形成及びアフタ性潰瘍の発現割合を加味すると全体集団及び日本人集団で大きな差異は認められないと考えることを説明した。その上で申請者は、全体集団と日本人集団で本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考えることを説明した。

表 12 M2304 試験のコア期（二重盲検期）の全体集団及び日本人集団における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体			日本人		
	プラセボ群	本薬		プラセボ群	本薬	
		低トラフ群	高トラフ群		低トラフ群	高トラフ群
評価例数	119	117	130	11	10	14
全有害事象	92 (77.3)	108 (92.3)	123 (94.6)	9 (81.8)	10 (100)	14 (100)
重篤な有害事象	3 (2.5)	16 (13.7)	18 (13.8)	0	0	1 (7.1)
投与中止に至った有害事象	2 (1.7)	6 (5.1)	4 (3.1)	0	0	0
主な有害事象						
鼻咽頭炎	19 (16.0)	16 (13.7)	21 (16.2)	3 (27.3)	5 (50.0)	5 (35.7)
上気道感染	15 (12.6)	15 (12.8)	20 (15.4)	3 (27.3)	1 (10.0)	3 (21.4)
嘔吐	11 (9.2)	14 (12.0)	13 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (7.1)
下痢	6 (5.0)	20 (17.1)	28 (21.5)	0	2 (20.0)	1 (7.1)
発熱	6 (5.0)	23 (19.7)	18 (13.8)	0	1 (10.0)	0
口腔内潰瘍形成	5 (4.2)	28 (23.9)	28 (21.5)	0	0	0
口内炎	4 (3.4)	33 (28.2)	40 (30.8)	1 (9.1)	9 (90.0)	9 (64.3)
咳嗽	4 (3.4)	13 (11.1)	13 (10.0)	0	0	1 (7.1)
食欲減退	7 (5.9)	10 (8.5)	9 (6.9)	0	2 (20.0)	0
発疹	3 (2.5)	7 (6.0)	13 (10.0)	0	0	2 (14.3)
好中球減少症	3 (2.5)	3 (2.6)	5 (3.8)	1 (9.1)	2 (20.0)	0
気管支炎	2 (1.7)	5 (4.3)	6 (4.6)	1 (9.1)	2 (20.0)	1 (7.1)
アフタ性潰瘍	2 (1.7)	5 (4.3)	19 (14.6)	0	1 (10.0)	2 (14.3)
胃腸炎	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.1)	0	0	2 (14.3)
傾眠	1 (0.8)	3 (2.6)	5 (3.8)	0	0	2 (14.3)

発現例数（割合（%））

以上を踏まえ申請者は、M2304 試験において、全体集団と日本人集団で本薬の有効性及び安全性が大きく異なる傾向は認められていないことから、M2304 試験に基づいて TSC に伴うてんかん部分発作を有する日本人患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明について概ね了承し、国際共同試験である M2304 試験に基づいて TSC に伴うてんかん部分発作を有する日本人患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能である。ただし、

M2304 試験では口内炎等の有害事象について全体集団と比較して日本人集団で発現割合が高い傾向が認められたことから、臨床使用時には当該事象の発現に注意する必要がある。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 M2304 試験計画の変更について

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験では、試験開始後に IRT による用量調節が適切に実施されず、それに伴う評価への影響を考慮して目標症例数が変更されたことから、IRT による用量調節が適切に実施されなかったことに関する概要を説明した上で、試験計画の変更が試験成績に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- IRT では、薬物動態測定の実験先で測定された薬物動態データが IRT 業務の実験先に送付され、当該薬物動態データに基づいて用量調節が行われることとされていた。しかしながら、試験開始後の 2013 年 12 月 4 日に、薬物動態測定の実験先から IRT 業務の実験先に薬物動態データが適切に送付されず、薬物動態データに基づく用量調節がなされていなかったため、投与 2 週目以降も開始用量のまま維持され、少なくとも 1 回は増量の機会を逃した患者がいたことが明らかとなり、その時点で既に 47 例が組み入れられていた。なお、薬物動態測定の実験先から IRT 業務の実験先に薬物動態データが適切に送付されるよう IRT のプログラムは同日中に修正された。
- 増量の機会を逃した影響について、低トラフ群のほとんどの患者では開始用量の投与により目標トラフ濃度に達すると予想され、プラセボ群及び低トラフ群では影響はほとんどないと考えられた一方、高トラフ群のほとんどの患者では開始用量の投与により目標トラフ濃度に達しないと想定された。高トラフ群には最大で 18 例が組み入れられた可能性があり、当該患者の有効性がプラセボと同様であると仮定すると高トラフ群の 50%レスポンス率は 31.9%に低下するため検出力は 78%に低下する¹⁰⁾。当該検討を踏まえ、主要解析の検出力の低下を防ぐため、高トラフ群の目標症例数を 115 例から 125 例に、全体の目標症例数を 345 例から 355 例に変更し、割付比率（プラセボ群：低トラフ群：高トラフ群）を 1：1：1 から 1：1：1.09 に変更することとした。
- IRT による用量調節が適切に実施されなかったことが判明した時点の前後で組み入れられた患者における有効性は表 13 のとおりであり、試験計画変更の前後のいずれの集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で発作の減少が認められた。

表 13 M2304 試験のコア期（二重盲検期）における IRT による用量調節が適切に実施されなかったことが判明した時点の前後で組み入れられた患者での有効性（FAS）

判定	投与群	評価例数	50%レスポンス率 (%)		発作頻度減少率 (%)
			該当例数	50%レスポンス率 [95%信頼区間]	中央値 [95%信頼区間 ^{a)}]
判明前	プラセボ群	15	2	13.3 [1.7, 40.5]	-0.18 [-25.2, 30.94]
	本薬 低トラフ群	15	4	26.7 [7.8, 55.1]	17.93 [-31.3, 55.99]
	本薬 高トラフ群	17	5	29.4 [10.3, 56.0]	15.34 [-19.6, 51.98]
判明後	プラセボ群	104	16	15.4 [9.1, 23.8]	16.74 [3.74, 24.19]
	本薬 低トラフ群	102	29	28.4 [19.9, 38.2]	30.75 [18.91, 42.86]
	本薬 高トラフ群	113	47	41.6 [32.4, 51.2]	43.53 [37.05, 50.00]

a) ブートストラップ法により算出

10) 試験開始当初の計画における目標症例数は、プラセボ群及び各本薬群における 50%レスポンス率をそれぞれ 15%及び 35%と仮定し、プラセボ群と各本薬群との比較における検出力が 90%となるように、345 例（各群 115 例）と設定されていた。

機構は、IRT による用量調節が適切に実施されなかったことは問題であるものの、計画変更の前後のいずれの患者集団においても本薬の有効性が認められ、計画変更の前後の患者集団に大きな差異は認められないと考えることから、M2304 試験に基づいて本薬の有効性を評価することは可能と考える。

7.R.3.2 有効性に影響を与える因子について

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬の有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験における 50%レスポonder率について、患者背景因子別の部分集団解析結果は表 14 のとおりであることを説明した。その上で申請者は、トピラマートを併用した部分集団ではプラセボ群より低トラフ群で 50%レスポonder率が低値を示したが、これはプラセボ群の 50%レスポonder率が高かったためであること、当該部分集団における発作頻度減少率の中央値 [95%信頼区間] についてはプラセボ群で 27.97 [-10.60, 48.89] %、低トラフ群で 28.67 [-3.17, 50.76] %、高トラフ群で 39.71 [14.24, 64.10] %であり、トピラマートを併用した場合でも本薬の有効性に大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、その他の背景因子についても本薬の有効性に大きな影響を与えるものではないと考えることを説明した。

表 14 M2304 試験のコア期（二重盲検期）における患者背景因子別の 50%レスポonder率（FAS）

		プラセボ群	低トラフ群	高トラフ群
性別	男性	13.1 [5.8, 24.2] (61)	26.6 [16.3, 39.1] (64)	38.5 [26.7, 51.4] (65)
	女性	17.2 [8.6, 29.4] (58)	30.2 [18.3, 44.3] (53)	41.5 [29.4, 54.4] (65)
年齢	6 歳未満	17.6 [6.8, 34.5] (34)	30.3 [15.6, 48.7] (33)	59.5 [42.1, 75.2] (37)
	6 歳以上 12 歳未満	10.8 [3.0, 25.4] (37)	29.7 [15.9, 47.0] (37)	28.2 [15.0, 44.9] (39)
	12 歳以上 18 歳未満	16.0 [4.5, 36.1] (25)	23.1 [9.0, 43.6] (26)	32.3 [16.7, 51.4] (31)
	18 歳以上	17.4 [5.0, 38.8] (23)	28.6 [11.3, 52.2] (21)	39.1 [19.7, 61.5] (23)
ベースライン時の発作頻度	4.7 未満	19.4 [7.5, 37.5] (31)	38.7 [21.8, 57.8] (31)	45.2 [27.3, 64.0] (31)
	4.7 以上 9.4 未満	12.0 [2.5, 31.2] (25)	29.0 [14.2, 48.0] (31)	45.5 [28.1, 63.6] (33)
	9.4 以上 20.6 未満	18.8 [7.2, 36.4] (32)	22.2 [8.6, 42.3] (27)	41.2 [24.6, 59.3] (34)
	20.6 以上	9.7 [2.0, 25.8] (31)	21.4 [8.3, 41.0] (28)	28.1 [13.7, 46.7] (32)
ベースライン時の発作型 ⁴⁾	IA1, IA2a	14.3 [3.0, 36.3] (21)	26.7 [7.8, 55.1] (15)	60.0 [36.1, 80.9] (20)
	IB	23.5 [14.1, 35.4] (67)	33.8 [23.2, 45.7] (74)	49.4 [37.9, 60.9] (79)
	IC	22.0 [11.5, 36.0] (50)	26.4 [15.3, 40.3] (53)	31.7 [20.3, 45.0] (60)
	IC3, IC4, IC5, IID, IIE, IIF	22.7 [11.5, 37.8] (44)	28.6 [16.6, 43.3] (49)	30.9 [19.1, 44.8] (55)
	IC4	27.8 [9.7, 53.5] (18)	35.7 [12.8, 64.9] (14)	35.7 [12.8, 64.9] (14)
併用抗てんかん薬の種類	ビガバトリン	15.8 [6.0, 31.3] (38)	30.6 [16.3, 48.1] (36)	48.6 [31.9, 65.6] (37)
	レベチラセタム	14.3 [4.8, 30.3] (35)	42.9 [26.3, 60.6] (35)	30.3 [15.6, 48.7] (33)
	ラモトリギン	15.4 [4.4, 34.9] (26)	23.3 [9.9, 42.3] (30)	29.6 [13.8, 50.2] (27)
	トピラマート	33.3 [17.3, 52.8] (30)	30.0 [11.9, 54.3] (20)	46.2 [26.6, 66.6] (26)
	クロバザム	33.3 [14.6, 57.0] (21)	35.0 [15.4, 59.2] (20)	38.5 [20.2, 59.4] (26)
	オクスカルバゼピン	0 [0.0, 24.7] (13)	31.3 [11.0, 58.7] (16)	47.4 [24.4, 71.1] (19)
抗てんかん薬前治療数	4 剤以下	14.7 [5.0, 31.1] (34)	41.5 [26.3, 57.9] (41)	40.9 [26.3, 56.8] (44)
	5 剤以上 7 剤以下	18.2 [8.2, 32.7] (44)	26.2 [13.9, 42.0] (42)	48.1 [34.3, 62.2] (54)
	8 剤以上	12.2 [4.1, 26.2] (41)	14.7 [5.0, 31.1] (34)	25.0 [11.5, 43.4] (32)

50%レスポonder率 [95%信頼区間] (評価例数)

機構は、以上について了承した。

機構は、7.R.1、7.R.3.1 及び本項の検討を踏まえ、TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬の有効性に関し、特段の問題はないと考える。

7.R.3.3 成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状に対する本薬の有効性について

機構は、今般の申請については、TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA に限定された既存の効能・効果を TSC に伴うすべての症状を包含する「結節性硬化症」に変更するものであるが、新たに提出された検証的試験成績は TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験成績のみであることから、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う主な症状に対する本薬の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

<小児の TSC に伴う腎 AML に対する本薬の有効性について>

- TSC に伴う腎 AML の発現は小児期及び青年期が多く、成人では多発性両側性の病変が認められることが多いが、発症年齢を問わず mTOR の恒常的な活性化により細胞増殖及び分化が促進されて生じる過誤腫が原因と考えられる（日皮会誌 2008; 118: 1667-76）。
- TSC に伴う SEGA を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4～5: M2301 試験）において、探索的評価項目として腎 AML に対する奏効率¹¹⁾が設定された。TSC に伴う腎 AML を有する患者における最終解析時の奏効率は小児 75.8%（25/33 例）、成人 62.5%（5/8 例）であった。
- 本邦における小児 TSC 患者を対象とした特定使用成績調査では、調査項目として腎 AML に対する奏効率¹¹⁾が設定された。TSC 伴う腎 AML を有する小児患者において、奏効率は 68.2%（15/22 例）であった。
- 以上より、小児の TSC に伴う腎 AML に対し、本薬の有効性は期待できると考える。

<TSC に伴う皮膚病変に対する本薬の有効性について>

- TSC に伴う皮膚病変は、顔面血管線維腫、爪線維腫、シャグリンパッチ及び白斑が主な症状であり、mTOR の恒常的な活性化に起因するものと考えられる（日皮会誌 2018; 128: 1-16）。
- TSC 又は孤発性 LAM に伴う成人腎 AML を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1～3: M2302 試験）及び M2301 試験において、副次評価項目として皮膚病変に対する奏効率¹²⁾が設定された。TSC に伴う皮膚病変（顔面血管線維腫、爪線維腫、シャグリンパッチ、白斑等）を有する患者における奏効率は、M2302 試験ではプラセボ群 0%（0/37 例）、本薬群 26.0%（20/77 例）、M2301 試験ではプラセボ群 10.5%（4/38 例）、本薬群 41.7%（30/72 例）であった。
- TSC に伴う SEGA を有する患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1～4: C2485 試験）において、副次評価項目とされた顔面血管線維腫に対する奏効率¹³⁾は 86.7%（13/15 例）であった。
- 以上より、TSC に伴う皮膚病変に対し、本薬の有効性は期待できると考える。

<TSC に伴う LAM に対する本薬の有効性について>

- TSC に伴う LAM は、成人の女性患者で認められ、LAM 細胞が肺、リンパ節等で異常増殖し、肺に多発性嚢胞を形成するが、これは mTOR の恒常的な活性化に起因するものと考えられる（日皮会誌 2018; 128: 1-16、Eur Respir J 2006; 27: 1056-65）。

11) 奏効例の割合。全標的腎 AML 病変の体積の和がベースラインから 50%以上減少した上で、以下①～③のすべてを満たす場合が奏効とされた。

① 長径 1.0 cm 以上の腎 AML の新病変が認められない。

② 最小値から 20%以上の腎体積の増加がいずれかの腎において認められない。

③ 腎 AML 関連の Grade 2 以上の出血が認められない。

12) 奏効例の割合。0（完全消失）～6（悪化）の 7段階で評価され、3（中等度の改善）以上が奏効とされた。

13) 奏効例の割合。「改善」、「不変」及び「悪化」の 3段階で評価され、「改善」が奏効とされた。

- LAM を有する TSC 又は孤発性 LAM の患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5: X2201 試験）では、努力肺活量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（評価例数）は4週時点で 13±198.6 mL（24 例）、26 週時点で 10±281.4 mL（23 例）であり、ベースラインから変動が認められなかった。一方、mTOR 阻害剤であるシロリムス経口剤の LAM 患者を対象としたプラセボ比較試験（N Engl J Med 2011; 364: 1595-606）では、プラセボ群の 12 カ月時点における努力肺活量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（評価例数）は-129±233 mL（34 例）（1 カ月あたりの変化量は-11±3 mL（43 例））であり、ベースラインから低下する傾向が認められた。
- M2302 試験において、探索的評価項目として LAM に対する効果が設定された。TSC に伴う LAM を有する患者において、24 週時点における肺の一酸化炭素拡散能力、一秒量及び努力肺活量のベースラインからの変化率（中央値（最小値, 最大値））は、プラセボ群（10 例）でそれぞれ-7.57（-20.6, 18.9）%、-3.70（-12.9, 7.4）%及び0（-10.5, 5.9）%、本薬群（24 例）でそれぞれ-2.73（-79.2, 21.4）%、-1.43（-27.8, 17.4）%及び-1.25（-27.0, 14.8）%であり、努力肺活量はプラセボ群と本薬群でベースラインからの変化率に大きな差異は認められなかった一方、肺の一酸化炭素拡散能力及び一秒量はプラセボ群より本薬群でベースラインからの変化率が小さい傾向が認められた。
- 以上より、TSC に伴う LAM に関し、本薬により肺機能の低下が抑制されることが示唆されたと考える。

<TSC に伴う精神神経症状に対する本薬の有効性について>

- TSC に伴う精神神経症状として、自閉症、注意欠陥・多動性障害、不安障害、気分障害や適応障害等が認められる（Lancet Neurol 2015; 14: 733-45）。
- M2304 試験において、同意が得られた日本人患者に対して広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度¹⁴⁾（広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度、スペクトル出版社; 2008）を用いて自閉症症状を評価したところ、スコア改善、スコア不変、スコア悪化が認められたのはプラセボ群でそれぞれ 40.0%（4/10 例）、20.0%（2/10 例）、40.0%（4/10 例）、低トラフ群でそれぞれ 55.6%（5/9 例）、11.1%（1/9 例）、22.2%（2/9 例）、高トラフ群でそれぞれ 50.0%（5/10 例）、20.0%（1/10 例）、30.0%（3/10 例）であった。
- TSC に伴う自閉症に対する本薬の有効性が認められた旨の報告が複数ある（Neuropsychiatric* Electrophysiology 2015; 1-7、J Child Adolesc Psychopharmacol 2017; 27: 383-8）。
- 以上より、TSC に伴う自閉症に対する本薬の有効性は示唆されたと考える。

<TSC に伴う心横紋筋腫に対する本薬の有効性について>

- TSC に伴う心横紋筋腫は胎児期、新生児期及び乳幼児期に高頻度に認められ、mTOR の恒常的な活性化に起因するものと考えられる（日皮会誌 2018; 128: 1-16）。
- TSC に伴う心横紋筋腫に対する本薬の有効性について、臨床試験での成績は認められないものの、本薬が投与された後に腫瘍の消失又は縮小が認められた旨の症例報告が複数ある（Pediatrics 2012; 130: e243-7*、Pediatr Neurol 2015; 52: 450-3、日小循誌*2016; 32: 439-44、日小循誌 2016; 32: 251-6、Brain Dev 2018; 40: 415-20）。なお、当該報告では、本薬の開始用量は 3 mg/m²/日、あるいは、より低用量が設定されており、大半の報告で目標トラフ濃度を 5～15 ng/mL とした用量調節が実施されていた。

14) 就学前、小学生及び中学生以上の区分で、約 30 項目について「目立つ」「多少目立つ」「該当なし」の3段階で回答し、点数化して広汎性発達障害の可能性を判定する指標。

- 以上より、TSCに伴う心横紋筋腫に対する本薬の有効性は示唆されたと考える。

機構は、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状に対する本薬の有効性について、臨床試験における探索的な位置付けの評価結果や公表文献等に基づくものであり、有効性の解釈については限界があると考えます。成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状を本薬の投与対象に含めることについては、7.R.5.2 において議論したい。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者における安全性プロファイルについて

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者と既承認の TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA を有する患者における本薬の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験並びに既承認の TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA を有する患者を対象とした M2302 試験及び M2301 試験の二重盲検期及び長期投与時（コア期及び継続投与期）における主な有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、試験間で本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考えることを説明した。また申請者は、本薬の注目すべき有害事象の 1 つである非感染性肺関連有害事象¹⁵⁾について、M2304 試験の長期投与時では 1.4% (5/361 例) に認められ、内訳は肺臓炎 (3 例)、急性呼吸窮迫症候群及び間質性肺疾患 (各 1 例) であったが、M2302 試験及び M2301 試験の発現割合はそれぞれ 1.8% 及び 0.9% であり試験間で大きな差異は認められないと考えることを説明した。

表 15 M2301 試験、M2302 試験及び M2304 試験における二重盲検期及び長期投与時の有害事象の発現状況

	二重盲検期							長期投与時 ^{a)}		
	M2304 試験			M2301 試験		M2302 試験		M2304 試験	M2301 試験	M2302 試験
	プラセボ群	本薬		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群			
低トラフ群		高トラフ群								
評価例数	119	117	130	39	78	39	79	361	111	112
全有害事象	92 (77.3)	108 (92.3)	123 (94.6)	35 (89.7)	75 (96.2)	38 (97.4)	79 (100)	356 (98.6)	110 (99.1)	112 (100)
重篤な有害事象	3 (2.5)	16 (13.7)	18 (13.8)	3 (7.7)	15 (19.2)	7 (17.9)	15 (19.0)	137 (38.0)	49 (44.1)	42 (37.5)
投与中止に至った有害事象	2 (1.7)	6 (5.1)	4 (3.1)	0	0	4 (10.3)	3 (3.8)	50 (13.9)	11 (9.9)	10 (8.9)
主な有害事象										
口内炎	4 (3.4)	33 (28.2)	40 (30.8)	8 (20.5)	24 (30.8)	3 (7.7)	38 (48.1)	130 (36.0)	49 (44.1)	48 (42.9)
口腔内潰瘍形成	5 (4.2)	28 (23.9)	28 (21.5)	2 (5.1)	25 (32.1)	2 (5.1)	13 (16.5)	104 (28.8)	38 (34.2)	19 (17.0)
発熱	6 (5.0)	23 (19.7)	18 (13.8)	6 (15.4)	17 (21.8)	3 (7.7)	6 (7.6)	138 (38.2)	32 (28.8)	15 (13.4)
下痢	6 (5.0)	20 (17.1)	28 (21.5)	2 (5.1)	10 (12.8)	2 (5.1)	10 (12.7)	120 (33.2)	27 (24.3)	27 (24.1)
鼻咽頭炎	19 (16.0)	16 (13.7)	21 (16.2)	9 (23.1)	14 (17.9)	12 (30.8)	19 (24.1)	94 (26.0)	39 (35.1)	50 (44.6)
咳嗽	4 (3.4)	13 (11.1)	13 (10.0)	4 (10.3)	10 (12.8)	5 (12.8)	16 (20.3)	78 (21.6)	29 (26.1)	25 (22.3)
頭痛	6 (5.0)	3 (2.6)	11 (8.5)	3 (7.7)	6 (7.7)	7 (17.9)	17 (21.5)	49 (13.6)	17 (15.3)	37 (33.0)
ざ瘡	3 (2.5)	3 (2.6)	8 (6.2)	2 (5.1)	7 (9.0)	2 (5.1)	17 (21.5)	26 (7.2)	21 (18.9)	36 (32.1)
高コレステロール血症	0	3 (2.6)	5 (3.8)	1 (2.6)	5 (6.4)	1 (2.6)	16 (20.3)	15 (4.2)	13 (11.7)	40 (35.7)
尿路感染	1 (0.8)	3 (2.6)	3 (2.3)	0	3 (3.8)	6 (15.4)	12 (15.2)	31 (8.6)	10 (9.0)	35 (31.3)
痙攣	0	2 (1.7)	1 (0.8)	10 (25.6)	18 (23.1)	4 (10.3)	3 (3.8)	19 (5.3)	41 (36.9)	11 (9.8)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 二重盲検期及び継続投与期

15) MedDRA 標準検索式「間質性肺疾患」に該当する事象

7.R.4.2 年齢別の安全性について

機構は、TSCに伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験成績に基づき、年齢別の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、M2304 試験のコア期（二重盲検期）における年齢別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、年齢別の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考えることを説明した。

表 16 M2304 試験のコア期（二重盲検期）における年齢別の有害事象の発現状況

	1歳以上6歳未満			6歳以上12歳未満			12歳以上18歳未満			18歳以上		
	プラセボ群	本薬		プラセボ群	本薬		プラセボ群	本薬		プラセボ群	本薬	
		低トラフ群	高トラフ群		低トラフ群	高トラフ群		低トラフ群	高トラフ群		低トラフ群	高トラフ群
評価例数	34	33	37	37	37	39	25	26	31	23	21	23
全有害事象	27 (79.4)	30 (90.9)	36 (97.3)	29 (78.4)	33 (89.2)	35 (89.7)	17 (68.0)	26 (100.0)	30 (96.8)	19 (82.6)	19 (90.5)	22 (95.7)
重篤な有害事象	1 (2.9)	7 (21.2)	9 (24.3)	1 (2.7)	4 (10.8)	4 (10.3)	0	2 (7.7)	3 (9.7)	1 (4.3)	3 (14.3)	2 (8.7)
投与中止に至った有害事象	1 (2.9)	3 (9.1)	1 (2.7)	0	0	3 (7.7)	0	0	0	1 (4.3)	3 (14.3)	0
主な有害事象												
発熱	3 (8.8)	11 (33.3)	5 (13.5)	1 (2.7)	9 (24.3)	9 (23.1)	0	2 (7.7)	3 (9.7)	2 (8.7)	1 (4.8)	1 (4.3)
下痢	2 (5.9)	10 (30.3)	8 (21.6)	2 (5.4)	3 (8.1)	9 (23.1)	0	5 (19.2)	7 (22.6)	2 (8.7)	2 (9.5)	4 (17.4)
口腔内潰瘍形成	0	9 (27.3)	8 (21.6)	3 (8.1)	11 (29.7)	12 (30.8)	1 (4.0)	5 (19.2)	5 (16.1)	1 (4.3)	3 (14.3)	3 (13.0)
口内炎	2 (5.9)	7 (21.2)	14 (37.8)	0	9 (24.3)	9 (23.1)	2 (8.0)	12 (46.2)	12 (38.7)	0	5 (23.8)	5 (21.7)
上気道感染	5 (14.7)	7 (21.2)	7 (18.9)	7 (18.9)	3 (8.1)	6 (15.4)	2 (8.0)	3 (11.5)	5 (16.1)	1 (4.3)	2 (9.5)	2 (8.7)
咳嗽	0	6 (18.2)	3 (8.1)	1 (2.7)	7 (18.9)	6 (15.4)	2 (8.0)	0	4 (12.9)	1 (4.3)	0	0
鼻咽頭炎	5 (14.7)	5 (15.2)	10 (27.0)	8 (21.6)	7 (18.9)	8 (20.5)	3 (12.0)	2 (7.7)	2 (6.5)	3 (13.0)	2 (9.5)	1 (4.3)
嘔吐	3 (8.8)	5 (15.2)	2 (5.4)	4 (10.8)	4 (10.8)	7 (17.9)	3 (12.0)	3 (11.5)	2 (6.5)	1 (4.3)	2 (9.5)	2 (8.7)
食欲減退	2 (5.9)	5 (15.2)	1 (2.7)	2 (5.4)	3 (8.1)	1 (2.6)	2 (8.0)	2 (7.7)	3 (9.7)	1 (4.3)	0	4 (17.4)
アフタ性潰瘍	0	3 (9.1)	4 (10.8)	1 (2.7)	1 (2.7)	6 (15.4)	0	1 (3.8)	4 (12.9)	1 (4.3)	0	5 (21.7)
頭痛	0	0	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.1)	0	0	2 (6.5)	4 (17.4)	1 (4.8)	5 (21.7)
発疹	1 (2.9)	2 (6.1)	5 (13.5)	1 (2.7)	2 (5.4)	2 (5.1)	0	3 (11.5)	3 (9.7)	1 (4.3)	0	3 (13.0)

発現例数（発現割合（%））

7.R.4.3 成長に及ぼす影響について

機構は、TSCに伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験成績に基づき、本薬が小児の成長に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- TSCに伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験のコア期（二重盲検期）に認められた成長・発達障害関連の有害事象¹⁶⁾の発現割合はプラセボ群 0%（0/97 例）、低トラフ群 2.0%（2/98 例）、高トラフ群 1.9%（2/108 例）であり¹⁷⁾、認められた事象はいずれも体重減少

16) MedDRA 基本語で以下に該当する事象。

過少体重、過体重、成長障害、体重減少不良、体重増加不良、体重変動、身長異常、身長減少、身長増加、正常値を上回る身長、体重増加、正常値を下回る身長、体重減少、体重異常、ボディ・マス・インデックス減少、ボディ・マス・インデックス増加、異常体重減少、異常体重増加、発育遅延、成長遅延、成長障害、成長促進、血中成長ホルモン異常、血中成長ホルモン減少、血中成長ホルモン増加、血中成長ホルモン放出ホルモン増加、成長ホルモン欠乏症、成長ホルモン産生性下垂体腫瘍、低身長症、骨端閉鎖遅延、骨端早期閉鎖、遅発初経、思春期遅発症、早発初経、思春期早発症

17) 18 歳以下の患者について集計した。

であった。また、M2304 試験の長期投与時に認められた成長・発達障害関連の有害事象の発現割合は 9.4% (28/299 例) であり、認められた事象は体重減少 (18 例)、体重増加 (5 例)、発育遅延及び思春期早発症 (各 3 例)、成長遅延、正常値を下回る身長及び体重増加不良 (各 1 例) であった。

- M2304 試験のコア期 (二重盲検期) におけるベースラインからの身長及び体重の変化量は、表 17 のとおりであり、日本人と外国人の間で増加量に明らかな差異は認められなかった。

表 17 M2304 試験のコア期 (二重盲検期) における身長及び体重のベースラインからの変化量

	日本人			外国人		
	プラセボ群	本薬		プラセボ群	本薬	
		低トラフ群	高トラフ群		低トラフ群	高トラフ群
評価例数	11	10	14	85	86	93
身長	1.22 ± 1.263 (11) 1.00 (0.0, 3.2)	1.72 ± 1.847 (9) 1.00 (0.0, 5.3)	2.01 ± 2.606 (14) 1.30 (-0.1, 10.0)	2.09 ± 2.154 (81) 1.50 (-0.4, 13.0)	1.70 ± 1.855 (83) 1.20 (-2.0, 8.0)	1.81 ± 2.281 (86) 1.80 (-10.0, 11.0)
体重	0.75 ± 0.587 (11) 0.60 (0.0, 1.5)	0.13 ± 1.009 (9) 0.20 (-2.0, 1.6)	0.50 ± 1.406 (14) 0.50 (-3.2, 3.3)	0.90 ± 1.911 (81) 0.50 (-5.0, 9.3)	0.63 ± 1.854 (83) 0.60 (-4.0, 6.4)	-0.41 ± 2.141 (86) 0.00 (-10.3, 6.6)

上段: 平均値 ± 標準偏差 (例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

- M2304 試験で最長 216 週まで本薬が投与された日本人患者における日本人小児の標準値¹⁸⁾に対する身長及び体重のパーセンタイル値はそれぞれ図 2 及び図 3 のとおりであり、ベースライン時から日本人小児の平均的な身長及び体重よりも低い傾向ではあったものの、日本人小児の標準値に対する身長及び体重のパーセンタイル値の推移はいずれも投与開始時から大きな変化は認められなかった。

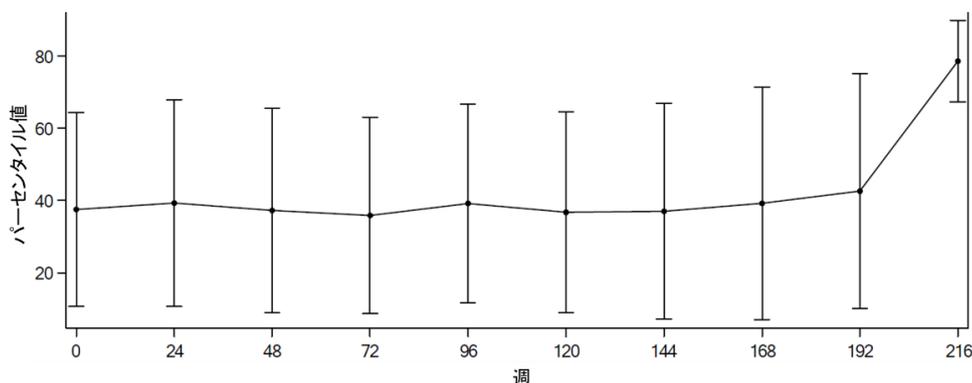


図 2 M2304 試験の日本人患者における、日本人小児の標準値に対する身長のパーセンタイル値の推移 (平均値 ± 標準偏差)

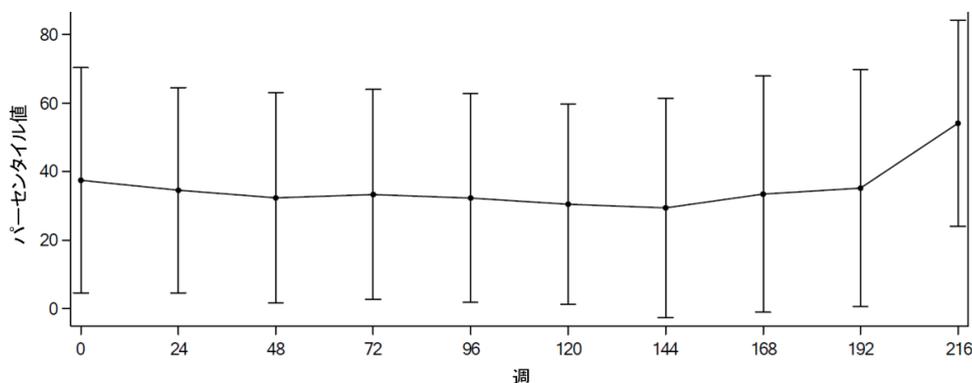


図 3 M2304 試験の日本人患者における、日本人小児の標準値に対する体重のパーセンタイル値の推移 (平均値 ± 標準偏差)

18) 一般社団法人日本小児内分泌学会が公表している身体測定値 (<http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo1.pdf> (確認日: 2019 年 2 月 26 日))

- 既承認の TSC に伴う SEGA を有する患者を対象とした M2301 試験及び C2485 試験の長期投与時において認められた成長・発達関連の有害事象の発現は、それぞれ 5.4% (6/111 例) 及び 14.3% (4/28 例) であり、大きな問題は認められないと考える。
- 以上より、本薬を小児に投与した際の成長への影響が臨床上問題となる可能性は低く、小児の成長に関連する新たな注意喚起は不要である。

7.R.4.4 成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状を有する患者における本薬の安全性について

機構は、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状を有する患者における本薬の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本邦における小児 TSC 患者を対象とした特定使用成績調査では、47.4% (27/57 例) が腎 AML を有していたが、腎 AML の合併の有無による安全性プロファイルの差異は認められなかった。
- M2302 試験、M2301 試験及び M2304 試験ではそれぞれ 93.2% (110/118 例)、90.6% (106/117 例) 及び 83.6% (306/366 例) と大部分の患者が皮膚病変を有していたことから、TSC に伴う皮膚病変を有する患者における安全性プロファイルは、TSC に伴う成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作を有する患者と大きく変わらないと考える。
- LAM を有する TSC 又は孤発性 LAM の患者を対象とした X2201 試験において、有害事象は 2.5 mg 投与の 87.5% (21/24 例)、5.0 mg 投与の 83.3% (20/24 例)、10 mg 投与の 100% (24/24 例) (以下同順) に認められ、主な有害事象は口腔内潰瘍形成 (5 例、5 例、5 例)、疲労 (2 例、2 例、7 例)、悪心 (2 例、1 例、5 例)、口内炎 (1 例、3 例、6 例)、口腔咽頭痛 (1 例、1 例、5 例)、末梢性浮腫 (1 例、0 例、7 例) であり、M2301 試験、M2302 試験及び M2304 試験 (表 15) と比較して安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。
- M2304 試験では日本人患者の 75.0% (21/28 例) が自閉症症状を有していたことから、TSC に伴う自閉症を有する日本人患者における安全性プロファイルは、TSC に伴うてんかん部分発作を有する日本人患者と大きく変わらないと考える。
- TSC に伴う心横紋筋腫に対して本薬を投与した公表文献で報告された主な副作用は口内炎、血中トリグリセリド増加、感染症 (Brain Dev 2018; 40: 415-20、日小循誌 2016; 32: 251-6) であった。また、本邦における小児 TSC 患者を対象とした特定使用成績調査では、47.4% (27/57 例) が心横紋筋腫を有していたが、心横紋筋腫の合併の有無による安全性プロファイルの差異は認められなかった。
- 以上より、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状を有する患者における安全性プロファイルについて、TSC に伴う腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作を有する患者と大きな差異は認められないと考える。

機構は、以上について概ね了承するが、M2304 試験では低年齢 (1 歳以上 6 歳未満) の患者において重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められていることに注意する必要があると考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本薬の使用にあたっては、既知の注目すべき有害事象である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、肝関連有害事象等の発現に注意すべきであるが、TSC 治療に十分な知識及び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・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の TSC 患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。

ただし、TSC に伴う心横紋筋腫は新生児期及び乳幼児期に高頻度に認められるとされているが、本薬の臨床試験では 1 歳未満の小児患者は対象とされておらず、当該患者における本薬の安全性は確認されていないことに注意する必要がある。

7.R.5 効能・効果について

7.R.5.1 本薬の投与対象となる TSC に伴うてんかん発作について

機構は、本薬の投与対象となる TSC に伴うてんかん発作について、M2304 試験成績を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- M2304 試験ではてんかん部分発作の定義として申請者独自の定義⁴⁾を用いたものの、M2304 試験の実施中に公表された ILAE のてんかん分類・発作型分類（2017 年）と同様の概念であること等から当該定義に大きな問題はない（7.R.1.2 参照）。その上で、M2304 試験において本薬群とプラセボ群との間で主要評価項目である 50%レスポンス率に統計学的有意差が認められたことから、M2304 試験で対象とされたてんかん発作型が本薬の推奨される投与対象である。なお、M2304 試験では未治療の點頭てんかん患者は除外されていたことから、当該患者には本薬の投与は推奨されない。
- M2304 試験では、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者のうち、既存の抗てんかん薬による単剤又は併用での 2 種類以上のレジメンで十分な効果が認められない患者が対象とされたことから、抗てんかん薬の治療歴がある患者が本薬の推奨される投与対象である。
- 以上を踏まえ、添付文書では M2304 試験で対象とされたてんかん発作型の情報等を熟知した上で適応患者の選択を行うよう注意喚起し、M2304 試験で用いたてんかん部分発作の定義及び M2304 試験では既存の抗てんかん薬による治療抵抗性の患者が対象とされたことを添付文書及び医療従事者向け資材を用いて情報提供する予定である。なお、M2304 試験で用いたてんかん部分発作の定義は ILAE のてんかん発作型分類（1981 年）及びてんかん分類（1989 年）とは異なるもの（7.R.1.2 参照）、本薬の投与は TSC 治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで行われることを踏まえると、上述の注意喚起及び情報提供を適切に行うことにより、適切な患者選択がなされるものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与対象となる TSC に伴うてんかん発作について、既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない、M2304 試験で用いられた定義に基づくてんかん部分発作が本薬の推奨される投与対象であり、未治療の點頭てんかん患者への投与は推奨されないとの説明に大きな問題はない。したがって、当該内容を添付文書及び医療従事者向け資材を用いて適切に情報提供する必要がある。

7.R.5.2 効能・効果を「結節性硬化症」とすることについて

現在、本薬（普通錠）は TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA、本薬（分散錠）は TSC に伴う SEGA に関する効能・効果がそれぞれ承認されている。機構は、今般新たに提出された検証的試験成績は TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験のみであることを踏まえ、本薬の効能・効果を TSC に伴うすべての症状を包含する「結節性硬化症」とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- TSC の病因は、*TSC1* 遺伝子又は *TSC2* 遺伝子の機能喪失変異による mTOR 活性の亢進であること（Eur J Hum Genet 2006; 14: 1065-73 等）から、mTOR を阻害する本薬は作用機序の観点からはいずれの TSC の症状に対しても効果が期待できると考える。
- 既承認の TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA に加え、今般、M2304 試験において TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬の有効性及び安全性が確認された（7.1 参照）。
- 成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状についても、本薬の臨床試験における副次評価項目又は探索的評価項目の結果や公表文献の情報等に留まるものの、一定の有効性に関する知見が得られている（7.R.3.3 参照）。また、安全性について、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作を有する患者とそれ以外の症状を有する患者で安全性プロファイルに大きな差異は認められない（7.R.4.4 参照）。
- TSC は希少疾病であることから、TSC に伴うすべての症状に対して、それぞれ臨床試験を実施することは困難である。
- TSC に対しては、以前は症状毎に各診療科で個別に診療がなされていたが、TSC 患者は複数の症状を合併すること、症状や病変の好発年齢は様々であること等から、現在は複数の診療科及び施設によるチーム医療で、症状別ではなく全身的な診療を行う体制が広がっている（Sci Rep 2018; 13: 16747）。したがって、効能・効果は、症状毎に設定するよりも疾患名とすることの方が医療現場の現状に適しており、適切な治療につながると期待される。
- 添付文書では本薬の臨床試験成績を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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よう注意喚起するとともに、TSC に伴う各症状に対する本薬のエビデンスを添付文書及び医療従事者向け資料を用いて情報提供する予定である。本薬の投与は TSC 治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで行われることを踏まえると、当該注意喚起及び情報提供を適切に行うことにより、適切な患者選択がなされるものと考ええる。
- 以上より、本薬の効能・効果を TSC に伴うすべての症状を包含する「結節性硬化症」とすることは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 既承認の TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA に加え、今般、M2304 試験成績より、TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬の有効性は示された。また、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状に対する本薬のエビデンスについては、臨床試験における探索的な位置付けの評価結果や公表文献等に留まるものの、TSC に伴う成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作において本薬の有効性は示されていること、また、本薬は TSC の病因と考えられている

mTOR 活性の亢進を抑制する mTOR 阻害剤であること等を踏まえると、本薬は TSC に伴ういずれの症状に対しても有効性が期待できるとの申請者説明について一定の理解は可能である。

- TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA を有する患者と TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者における安全性プロファイルに大きな差異は認められていないこと (7.R.4.1 参照)、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作を有する患者とそれ以外の症状を有する患者における安全性プロファイルにも大きな差異は認められていないこと (7.R.4.4 参照) を踏まえると、TSC 患者に対する本薬の安全性に大きな問題はない。ただし、TSC に伴う心横紋筋腫は新生児期及び乳幼児期に高頻度に認められるとされているが、1 歳未満の小児患者における本薬の安全性は確認されていないことに注意する必要がある。
- TSC は希少疾病であることを踏まえると、TSC に伴うすべての症状に対して、それぞれ臨床試験を実施することは困難との申請者説明は理解できる。
- 以上より、TSC 治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本薬の臨床試験成績を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択がなされるのであれば、本薬の効能・効果を「結節性硬化症」とすることは可能と判断した。したがって、添付文書において当該内容を注意喚起するとともに、医療従事者向け資料も用いて本薬の TSC に関する臨床試験成績等を適切に情報提供する必要がある。また、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状に対する本薬の有効性及び安全性については、今後も情報収集し、適宜、医療現場に情報提供することが適切である。
- 以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。
- なお、本薬 (普通錠) と本薬 (分散錠) の両製剤の効能・効果を「結節性硬化症」とすることの適切性については、本薬 (普通錠) と本薬 (分散錠) の BE は示されていないこと等を踏まえ、7.R.6.4 において引き続き議論したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 申請時用法・用量について

現在承認されている TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA では症状別に異なる用法・用量が設定されているが、申請時用法・用量では、表 18 のように、TSC に伴う症状によらない統一的な用法・用量が設定されている。また、申請者は、本薬のトラフ濃度により用量調節を行う場合の目標トラフ濃度は、小児及び成人患者とも 5~15 ng/mL とすることが適切であると説明している。

表 18 TSC に対する現在の承認用法・用量と申請時用法・用量

		用法・用量	
現在の承認用法・用量	本薬 (普通錠)	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。 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。	
	本薬 (分散錠)	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。	
申請時用法・用量	本薬 (普通錠)	成人	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。その後、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
		小児	通常、小児には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。その後、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
	本薬 (分散錠)	成人	通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10 mg を用時、水に分散して経口投与する。その後、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
		小児	通常、小児には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。その後、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

機構は、TSC に対する申請時用法・用量の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

<成人 TSC 患者に対する用法・用量について>

- TSC 又は孤発性 LAM に伴う腎 AML を有する成人患者を対象とし、本薬 10 mg/日を投与した M2302 試験、TSC に伴う LAM 又は孤発性 LAM を有する成人患者を対象とし、低用量から漸増を行い本薬 10 mg/日を投与した X2201 試験、並びに TSC に伴う SEGA 又はてんかん部分発作を有する小児及び成人患者を対象とし、トラフ濃度により本薬の用量調節を行った C2485 試験、M2301 試験及び M2304 試験において、TSC に伴う成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作に対する本薬の有効性は示され、また成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状に対しても本薬の有効性を示唆する結果が得られている（7.R.3 参照）。
- 既承認の TSC に伴う SEGA では本薬の目標トラフ濃度は 5～15 ng/mL とされているが、てんかん部分発作を含めて（7.R.6.2.2 参照）、SEGA 以外の症状に対する目標トラフ濃度は SEGA と同様に 5～15 ng/mL とすることが適切と考える。M2302 試験で本薬 10 mg/日を投与したとき、本薬のトラフ濃度（平均値±標準偏差）は、投与 2 週目で 7.63±4.32 ng/mL、投与 4 週目で 7.85±4.49 ng/mL、投与 12 週目で 9.40±7.03 ng/mL、投与 24 週目で 10.13±9.34 ng/mL、投与 48 週目で 13.10±13.69 ng/mL であり、個々の患者におけるトラフ濃度は概ね 5～15 ng/mL の範囲内であった。
- TSC に伴う SEGA 及び伴うてんかん部分発作を有する患者をそれぞれ対象とし、トラフ濃度により本薬の用量調節を行った M2301 試験及び M2304 試験において、18 歳以上の患者における用量強度¹⁹⁾の中央値（最小値，最大値）はそれぞれ 8.65（4.6, 13.8）及び 8.3（1.9, 21.6）²⁰⁾ mg/日であり、本薬 10 mg/日を投与した M2302 試験における用量強度の中央値（最小値，最大値）である 8.65（1.9, 19.3）²¹⁾mg/日と同程度であった。
- PPK 解析の結果より、成人では本薬の薬物動態に対する年齢及び BSA の影響はほとんどないことが示唆されていることから、成人では BSA に基づく用量設定及びトラフ濃度に基づく用量調節は不要である。
- 以上を踏まえると、成人 TSC 患者では、本薬 10 mg/日を投与することにより、TSC に対する有効性が期待できる。ただし、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬を併用する患者では、本薬のトラフ濃度が低下する可能性があることから、トラフ濃度による用量調節を実施することが適切である。

<小児 TSC 患者に対する用法・用量について>

- 小児は年齢による BSA の差異が大きく、小児における本薬のクリアランスは年齢及び BSA に応じて増加することから、小児 TSC 患者に対しては、体表面積あたりの開始用量とし、トラフ濃度による用量調節を実施することが適切である。
- C2485 試験及び M2301 試験成績を踏まえ、既承認の TSC に伴う SEGA の適応では、本薬 3.0 mg/m²/日で投与開始後、目標トラフ濃度を 5～15 ng/mL として用量調節する用法・用量が承認されている。
- M2304 試験では、表 2 に示す用量で本薬を投与開始後、低トラフ群では 3～7 ng/mL、高トラフ群では 9～15 ng/mL を目標トラフ濃度として用量調節が行われ、いずれの本薬群においても TSC に

19) 投与量の合計 (mg) /曝露期間 (日)

20) 成人の BSA を 1.7 m² として、試験における BSA あたりの用量強度 4.91 (1.1, 12.7) mg/m²/日を換算した。

21) CYP3A4 誘導薬であるフェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール又はセイヨウトゴリソウを併用する場合には、当該薬剤の投与開始前に使用していた 1 日量の 2 倍までを限度として本薬の増量が可能とされた。

伴うてんかん部分発作に対する有効性が示された（7.1 参照）。しかしながら、小児のてんかん部分発作患者に対する本薬投与においては、開始用量は安全性に配慮し 3.0 mg/m²/日とし、目標トラフ濃度は 5～15 ng/mL とすることが適切である（7.R.6.2.2 参照）。

- C2485 試験、M2301 試験及び M2304 試験の成績、TSC に伴う SEGA に対する既承認用法・用量で本薬が投与された小児 TSC 患者を対象とした特定使用成績調査、並びに TSC に伴う心横紋筋腫に対して目標トラフ濃度 5～15 ng/mL とし本薬の用量調節を行った公表文献（Pediatrics 2012; 130: e243-7*、Pediatr Neurol 2015; 52: 450-3、日小循誌*2016; 32: 439-44、日小循誌 2016; 32: 251-6）において、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状に対する本薬の有効性が示唆されていることから（7.R.3.3 参照）、当該症状を有する小児 TSC 患者に対して、目標トラフ濃度を 5～15 ng/mL とし用量調節する用法・用量の有効性は期待できると考える。
- 以上を踏まえると、小児 TSC 患者では、既承認の TSC に伴う SEGA の適応と同様に、本薬 3.0 mg/m²/日で投与開始後、目標トラフ濃度を 5～15 ng/mL とし用量調節する用法・用量で投与することにより、TSC に対する有効性が期待できる。

機構は、TSC 又は孤発性 LAM に伴う成人腎 AML を有する患者を対象とした M2302 試験、TSC に伴う SEGA を有する患者を対象とした C2485 試験及び M2301 試験、並びに TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験では試験毎に異なる用法・用量が設定されたこと、また、既承認の TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA に対する用法・用量はそれぞれ M2302 試験並びに C2485 試験及び M2301 試験で設定された用法・用量に準じて設定されたこと（TSC に伴う腎 AML 及び SEGA の審査報告書「審査報告（1）II.4.（iii）＜審査の概略＞（4）2）①用法・用量」の項参照）を踏まえると、TSC に対する本薬の用法・用量は症状毎に検討することが適切と考えることから、以降の項では症状毎に議論することとする。

7.R.6.2 TSC に伴うてんかん部分発作に対する用法・用量について

7.R.6.2.1 M2304 試験における用法・用量の設定根拠について

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- TSC に伴うてんかん部分発作を対象とした M2304 試験の主な対象は小児と考えられたが、小児では本薬のクリアランスは BSA に応じて上昇することが示されていた。また、TSC に伴うてんかん部分発作患者では、本薬の曝露量を低下させる CYP3A4 又は P-gp 誘導作用を有する抗てんかん薬を併用している場合が多いと想定された。以上より、M2304 試験では、年齢区分に応じた体表面積あたりの開始用量を設定し、また、トラフ濃度による用量調節を実施することとした。
- TSC に伴う SEGA を対象とした M2301 試験では目標トラフ濃度を 5～15 ng/mL と設定したが、トラフ濃度が 5 ng/mL 未満の患者も認められた。当該患者において、SEGA 病変体積の 50% 以上の縮小が認められたのは、トラフ濃度 2～2.99 ng/mL で 25.0%（6/24 例）、トラフ濃度 3～3.99 ng/mL で 37.9%（11/29 例）、トラフ濃度 4～4.99 ng/mL で 45.5%（15/33 例）、トラフ濃度 5～15 ng/mL で 42.1%（40/95 例）であった。当該試験成績よりトラフ濃度 3 ng/mL 以上であれば SEGA 病変体積の縮小が認められると考えられたこと、また、本薬は TSC に伴うてんかん部分発作に対しても SEGA と同様の作用機序で効果を示すと考えられ、SEGA で得られた曝露－反応関係は

* 新薬承認情報提供時に修正（それぞれ修正前は「Pediatr Neurol 2015; 130: e243-7」、「日本小児循環器学会雑誌」）

てんかん部分発作にも適応可能と考えられたことを踏まえ、M2304 試験における最低トラフ濃度は 3 ng/mL と設定した。また、M2301 試験及び TSC に伴う SEGA を対象とした C2485 試験において最高トラフ濃度を 15 ng/mL とした場合における長期投与時の安全性が確認されていたことから、最高トラフ濃度は 15 ng/mL と設定した。そして、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁より、有効性及び安全性の用量反応性を評価するために 2 つの目標トラフ濃度範囲の設定が推奨されたことから、低トラフ群 (3~7 ng/mL) 及び高トラフ群 (9~15 ng/mL) を設定することとした。

- 開始用量について、M2301 試験成績の結果から、CYP3A4 又は P-gp 誘導剤を併用していない 10 歳未満、10 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上の患者におけるトラフ濃度は、本薬 1 mg/m² あたりそれぞれ 0.97、1.27 及び 2.13 ng/mL と予測されたことから、トラフ濃度が低トラフ群の目標トラフ濃度の範囲内である 6 ng/mL となるように各年齢区分の開始用量をそれぞれ 6.0、5.0 及び 3.0 mg/m²/日と設定した。また、CYP3A4 又は P-gp 誘導剤を併用している患者については、当該薬剤による本薬濃度の低下を考慮して各年齢区分の開始用量をそれぞれ 9.0、8.0 及び 5.0 mg/m²/日と設定した。

7.R.6.2.2 TSC に伴うてんかん部分発作に対する推奨用法・用量について

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬投与において推奨される目標トラフ濃度について、M2304 試験成績を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- M2304 試験成績に基づき、発作頻度と本薬のトラフ濃度との関係性を線形回帰モデル²²⁾により検討した結果、ベースラインからの発作頻度の変化率²³⁾の推定値 [95%信頼区間] は、プラセボ群で 0.782 [0.696, 0.879]、本薬群のトラフ濃度が 3、5 及び 5.3 ng/mL の場合でそれぞれ 0.803 [0.638, 1.010]、0.628 [0.550, 0.717] 及び 0.611 [0.537, 0.695] であり、95%信頼区間の範囲がプラセボ群と重ならない最低濃度は 5.3 ng/mL であった。
- M2304 試験について、トラフ濃度別の 50%レスポンド率^{a)}及び発作頻度減少率は表 19 のとおりであり、トラフ濃度の増加に伴い 50%レスポンド率の増加及び発作頻度減少率の減少が認められ、トラフ濃度が 5 ng/mL 以上の場合では 5 ng/mL 未満と比較して高い有効性が認められた。

表 19 M2304 試験におけるトラフ濃度別の 50%レスポンド率及び発作頻度減少率

	プラセボ	3 ng/mL 未満	3 ng/mL 以上 5 ng/mL 未満	5 ng/mL 以上 15 ng/mL 以下	15 ng/mL 超
評価例数	119	14	84	145	2
50%レスポンド率 ^{a)}	15.1 [9.2, 22.8]	14.3 [1.8, 42.8]	27.4 [18.2, 38.2]	40.7 [32.6, 49.2]	50.0 [1.3, 98.7]
発作頻度減少率 ^{b)}	4.71 ± 54.1 14.86 (-257.6, 100.0)	13.92 ± 45.4 20.55 (-91.6, 100.0)	19.07 ± 61.0 33.66 (-289.0, 100.0)	31.48 ± 57.2 40.48 (-233.3, 100.0)	61.56 ± 26.6 61.56 (42.7, 80.4)

a) 割合 [95%信頼区間]

b) 上段: 平均値±標準偏差、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

- 以上より、TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬投与における目標トラフ濃度の下限は 5 ng/mL とし、上限は M2304 試験の高トラフ群と同様に 15 ng/mL とすることが適切である。

22) 発作頻度の対数値を従属変数として、本薬群のモデルにおいてはベースラインの発作頻度の対数値及びコア期 (維持期) 中の時間標準化トラフ濃度の対数値を、プラセボ群のモデルにおいてはベースラインの発作頻度の対数値を、それぞれ共変量とした。

23) コア期 (維持期) における発作頻度/ベースラインにおける発作頻度

申請者は、TSC に伴うてんかん部分発作に対する開始用量として、小児患者では、M2304 の規定（表 2）とは異なる 3.0 mg/m²/日が推奨される旨を説明している（7.R.6.1 参照）。機構は、M2304 試験では小児患者だけでなく成人患者も対象とされたことから、TSC に伴うてんかん部分発作を有する小児及び成人患者に対して、M2304 試験よりも概ね低用量となる 3.0 mg/m²/日で投与開始した場合の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- M2304 試験では、目標トラフ濃度を低トラフ群で 3~7 ng/mL、高トラフ群で 9~15 ng/mL として用量調節を実施しており、申請時用法・用量で設定した目標トラフ濃度 5~15 ng/mL と異なる。設定する目標トラフ濃度によって用量調節に伴うトラフ濃度の推移は異なると考えられるため、申請時用法・用量での設定範囲に近い 9~15 ng/mL を目標とした高トラフ群の結果に基づき検討を行った。
- M2304 試験の高トラフ群及びシミュレーションにより推定した開始用量を 3.0 mg/m² とした場合のトラフ濃度は表 20 のとおりである。M2304 試験の高トラフ群では 18 歳以上で CYP3A4 又は P-gp 誘導薬を併用した場合を除き、初回投与後のトラフ濃度は概ね 5 ng/mL 以上となった一方で、開始用量を 3.0 mg/m² とした場合ではすべての年齢区分で初回投与後のトラフ濃度は約 3~4 ng/mL であり、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬を併用していない場合は 1 回、併用している場合は 1~2 回の漸増後にトラフ濃度は 5 ng/mL 以上に達すると推定された。

表 20 M2304 試験の開始用量又は開始用量 3.0 mg/m² で投与したときの本薬のトラフ濃度

CYP3A4 又は P- gp 誘導 薬の併用	年齢区分	M2304 試験で設定された開始用量の場合 ^{a)}				3.0 mg/m ² を開始用量とした場合 ^{b)}			
		初回 投与後	1 回目 漸増後	2 回目 漸増後	3 回目 漸増後	初回 投与後	1 回目 漸増後	2 回目 漸増後	3 回目 漸増後
なし	10 歳未満	7.42 (21) (2.80, 10.80)	7.74 (22) (2.98, 13.30)	6.31 (17) (1.20, 10.80)	8.19 (15) (5.12, 18.90)	3.43 (1.32, 9.08)	5.89 (2.57, 13.25)	6.91 (3.25, 14.78)	7.44 (3.56, 15.35)
	10 歳以上 18 歳未満	6.67 (16) (2.49, 15.20)	6.03 (14) (0.99, 22.60)	8.03 (15) (1.31, 27.10)	8.20 (14) (2.98, 14.10)	3.89 (1.47, 10.14)	5.52 (2.36, 12.32)	6.42 (2.97, 13.61)	6.88 (3.29, 14.20)
	18 歳以上	5.35 (6) (3.40, 7.70)	5.13 (6) (3.67, 6.66)	5.56 (8) (4.31, 17.60)	6.76 (8) (4.66, 10.10)	4.32 (1.68, 11.14)	5.61 (2.42, 12.53)	6.32 (2.97, 13.35)	6.81 (3.29, 13.90)
あり	10 歳未満	4.49 (33) (2.62, 8.87)	5.19 (34) (2.46, 11.00)	6.65 (33) (3.12, 14.10)	6.85 (36) (2.87, 16.10)	2.57 (1.00, 6.72)	5.07 (2.15, 11.61)	6.18 (2.84, 13.33)	6.86 (3.23, 14.24)
	10 歳以上 18 歳未満	5.18 (21) (3.42, 8.17)	5.23 (20) (3.43, 7.35)	6.47 (19) (2.57, 31.50)	5.38 (23) (3.57, 12.70)	2.87 (1.11, 7.28)	4.56 (1.90, 10.43)	5.56 (2.45, 11.99)	6.19 (2.87, 12.85)
	18 歳以上	3.50 (12) (2.08, 6.57)	3.81 (12) (1.96, 9.22)	4.44 (15) (1.67, 10.20)	4.53 (15) (1.92, 10.60)	3.32 (1.28, 8.62)	4.66 (1.94, 10.65)	5.50 (2.45, 11.79)	6.07 (2.86, 12.59)

上段: 中央値 (ng/mL) (評価例数)、下段: (5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値)

a) M2304 試験の高トラフ群の 1、3、5 及び 10 週目における本薬のトラフ濃度

b) シミュレーションに基づく本薬のトラフ濃度の推定値 (開始用量 3.0 mg/m² で目標トラフ濃度を 9 ng/mL として、1~4 mg の増量幅で漸増)

- 以上より、開始用量を 3.0 mg/m² とした場合、M2304 試験で設定された開始用量に比べて目標トラフ濃度への到達に 1~2 回の漸増 (2 週毎に漸増した場合、2~4 週間) を要することが予測されるものの、投与の継続により目標トラフ濃度に到達しててんかん発作の抑制が期待できることから、これは臨床的には許容可能であると考えられる。

また、機構は、M2304 試験における他の抗てんかん薬の併用状況について説明した上で、他の抗てんかん薬との併用を規定する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、M2304 試験において、本薬は他の抗てんかん薬との併用で試験が開始され、コア期（二重盲検期）が終了するまでは併用する抗てんかん薬の変更は許容されていなかったことから、コア期（二重盲検期）ではすべての患者で抗てんかん薬が併用されたことを説明した。しかしながら申請者は、継続投与期においては、抗てんかん薬の変更が可能な規定であり、抗てんかん薬が中止され、本薬のみが投与された患者は post-extension 期の終了時には 1.6%（4/249 例）認められたことから、必ずしも本薬の投与期間を通して他の抗てんかん薬との併用は必須ではないと考えることを説明した。その上で申請者は、コア期（二重盲検期）では抗てんかん薬との併用で試験が実施されたことについて、添付文書及び医療従事者向け資材で情報提供する予定であることを説明した。

機構は、以下のように考える。

M2304 試験における用法・用量の設定根拠について特段の問題はないと考えるが、TSC に伴うてんかん部分発作に対する推奨用法・用量については、7.R.6.3 において引き続き議論したい。

また、必ずしも本薬の投与期間を通して他の抗てんかん薬との併用は必須ではないとの説明について、本薬の有効性が検証された M2304 試験のコア期（二重盲検期）では他の抗てんかん薬の併用が必須とされていたことから、TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬投与においては他の抗てんかん薬との併用で使用する旨を添付文書で注意喚起する必要がある。

7.R.6.3 TSC に伴う各症状に対する推奨用法・用量について

機構は、7.R.6.1 及び 7.R.6.2 における検討を踏まえ、TSC に伴う各症状に対する本薬の推奨用法・用量について、以下のように考える。

<TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA に対する用法・用量について>

- 申請時用法・用量では、TSC に伴う症状によらない統一的な用法・用法とされ、成人の TSC に伴う腎 AML 及び SEGA に対する用法・用量は、既承認用法・用量から変更されている（表 18）。しかしながら、今般新たに提出された試験成績は TSC に伴うてんかん部分発作及び LAM に関する M2304 試験及び X2201 試験成績のみであり、成人の TSC に伴う腎 AML 及び SEGA に関する新たなエビデンスは得られていないことを踏まえると、成人の TSC に伴う腎 AML 及び SEGA に対する用法・用量について、既承認用法・用量から変更することは適切ではない。

<TSC に伴うてんかん部分発作に対する用法・用量について>

- 申請時用法・用量では、成人の TSC に伴うてんかん部分発作に対しては、本薬 10 mg/日を投与し、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬を併用する場合のみトラフ濃度による用量調節を実施することとされている。しかしながら、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験では、成人患者を含めて、体表面積あたりの用量（表 2）で投与開始し、トラフ濃度による用量調節を実施する用量・用量で本薬が投与され、てんかん部分発作に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、成人の TSC に伴うてんかん部分発作に対する用法・用量は、M2304 試験に準じた用法・用量を設定することが適切と考える。
- TSC に伴うてんかん部分発作に対する開始用量及び目標トラフ濃度について、M2304 試験では開始用量として表 2 に示す用量が、また目標トラフ濃度として低トラフ群では 3~7 ng/mL、高トラフ群では 9~15 ng/mL が設定されていた。用法・用量は、検証的試験と同様の内容を設定することが原則と考えるが、以下の点を踏まえると、TSC に伴うてんかん部分発作に対する用法・用量として、開始用量 3.0 mg/m²/日、目標トラフ濃度 5~15 ng/mL を設定することは許容可能である。

- ▶ 開始用量について、安全性に配慮し 3.0 mg/m²/日とするとの申請者説明（7.R.6.1 参照）、また、開始用量を 3.0 mg/m²/日とした場合、M2304 試験で設定された開始用量に比べて目標トラフ濃度への到達に 1～2 回の漸増を要することが予測されるが、投与の継続により目標トラフ濃度に到達しててんかん発作の抑制が期待できることから、臨床的には許容可能であるとの申請者説明（7.R.6.2.2 参照）は理解可能であること。
- ▶ 目標トラフ濃度について、M2304 試験成績に基づく線形回帰モデル等の結果から、TSC に伴うてんかん部分発作に対する目標トラフ濃度の下限を 5 ng/mL とするとの申請者説明（7.R.6.2.2 参照）は理解可能であること。
- ▶ 医療安全上の観点を踏まえると、既承認の TSC に伴う SEGA と同様に、開始用量 3.0 mg/m²/日、目標トラフ濃度 5～15 ng/mL とすることが適切と考えられること。

<成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状に対する用法・用量について>

- TSC に伴う小児腎 AML、皮膚病変、LAM、精神神経症状及び心横紋筋腫に関する知見は、臨床試験における探索的な位置付けの評価結果や公表文献等に留まるものであり、それらの症状に対する推奨用法・用量の明確なエビデンスは得られていない。しかしながら、LAM を除く小児腎 AML、皮膚病変、精神神経症状及び心横紋筋腫については、トラフ濃度による用量調節を実施する用法・用量で有効性を示唆する試験成績が得られていること（7.R.3.3 参照）、また、TSC に伴う症状は小児から成人の幅広い年齢層で認められること等を踏まえると、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状については、既承認の TSC に伴う SEGA と同様の用法・用量を設定することが適切である。

7.R.6.4 本薬（普通錠）と本薬（分散錠）の BE が示されていないことについて

本薬（普通錠）と本薬（分散錠）との BE を検討した海外第 I 相試験において、本薬（分散錠）の本薬（普通錠）に対する比の 90% 信頼区間は、AUC については 0.8～1.25 の範囲内であったが、C_{max} については 0.8～1.25 の範囲から外れ、本薬（普通錠）で 20% 低値を示し、両製剤の BE は示されていない（TSC に伴う腎 AML 及び SEGA の審査報告書「審査報告（1）II.4.（i）<提出された資料の概略>（1）2）海外第 I 相試験（X2106 試験）」の項参照）。

機構は、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験では本薬（分散錠）が使用されたことから、当該試験成績に基づき、本薬（普通錠）に TSC に伴うてんかん部分発作に関する効能・効果及び用法・用量を設定することの適切性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

- 本薬（普通錠）と本薬（分散錠）では、C_{max} は本薬（普通錠）で高値を示すものの、AUC 及び C_{24h}（トラフ濃度に相当）は同程度であり、TSC に対する本薬の有効性に関連する薬物動態パラメータはトラフ濃度であることから、トラフ濃度で用量調節することにより、本薬（普通錠）においても本薬（分散錠）と同様の有効性が期待できる。
- 安全性について、本薬（分散錠）を用いた M2304 試験、本薬（普通錠）を用いた M2302 試験及び本薬（普通錠）より C_{max} が 48% 高値を示す本薬（臨床試験錠）を用いた M2301 試験において、安全性プロファイルに大きな差異は認められていない（7.R.4.1 参照）。また、本薬（普通錠）及び本薬（分散錠）が投与された小児 TSC 患者を対象とした特定使用成績調査で得られた安全性プロファイルは臨床試験で得られたものと同様であったことを踏まえると、本薬（普通錠）と本薬（分散錠）の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考える。

- 以上より、本薬（普通錠）に TSC に伴うてんかん部分発作に関する効能・効果及び用法・用量を設定することは可能である。

機構は、TSC に伴う成人腎 AML 及び SEGA の効能・効果に係る承認審査では、本薬（普通錠）と本薬（分散錠）との BE が示されていないこと等から、本薬（普通錠）で実施された M2302 試験を根拠として、本薬（分散錠）に TSC に伴う成人腎 AML の効能・効果及び用法・用量を設定することは困難と判断されていること（TSC に伴う腎 AML 及び SEGA の審査報告書「審査報告（1）II.4.（iii）＜審査の概略＞（4）3）アフィニトール小児用分散錠 2 mg、同小児用分散錠 3 mg」の項参照）を踏まえ、今般、本薬（分散錠）に TSC に伴う成人腎 AML に関する効能・効果及び用法・用量を設定することの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 成人 TSC 患者に対する申請時用法・用量では、CYP3A4 又は P-gp 誘導薬を併用している場合を除いてトラフ濃度に基づく用量調節は実施しないこととしているが、上述のとおり、本薬（普通錠）と本薬（分散錠）では C_{24h} は同程度であることから、本薬（分散錠）においても本薬（普通錠）と同様の有効性が期待できる。また、小児 TSC 患者を対象とした特定使用成績調査において、腎 AML に対する奏効率は本薬（普通錠）及び本薬（分散錠）でそれぞれ 73.3%（11/15 例）及び 60.0%（3/5 例）、SEGA に対する奏効率はそれぞれ 45.0%（9/20 例）及び 63.2%（12/19 例）であり、製剤間の有効性に明らかな差異は認められなかった。
- 安全性について、上述のとおり、本薬（普通錠）と本薬（分散錠）の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考える。
- 以上より、本薬（分散錠）に TSC に伴う成人腎 AML に関する効能・効果及び用法・用量を設定することは可能である。

機構は、以下のように考える。

- 本薬（普通錠）に TSC に伴うてんかん部分発作に関する効能・効果及び用法・用量を設定することに関する申請者説明について一定の理解は可能である。
- 本薬（分散錠）に TSC に伴う成人腎 AML に関する効能・効果及び用法・用量を設定することについて、本薬（普通錠）と本薬（分散錠）の BE は示されていないこと、TSC に伴う成人腎 AML に対する用法・用量ではトラフ濃度に応じた用量調節を行わないこと（7.R.6.3 参照）等から、本来であれば適切ではない。しかしながら、小児 TSC 患者を対象とした特定使用成績調査において、限られた症例数での検討であり、成人とは異なるトラフ濃度に基づく用法・用量で投与された結果であることに留意する必要があるものの、本薬（普通錠）と本薬（分散錠）で同程度の奏効率が認められていること、また、本薬（分散錠）は本薬（普通錠）と比べて C_{max} が低く安全性に大きな問題はないと考えられること等を踏まえると、TSC に伴う成人腎 AML に対する使用について、原則として本薬（普通錠）の服用ができない場合に限定する旨を注意喚起することを前提とすれば、本薬（分散錠）に TSC に伴う成人腎 AML に関する効能・効果及び用法・用量を設定することは許容可能と考える。

機構は、7.R.6.3 及び 7.R.6.4 における検討を踏まえ、TSC に対する本薬の用法・用量は以下のように設定することが適切と判断した。本薬の用法・用量については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

<本薬（普通錠）について>

成人の TSC に伴う腎 AML の場合

通常、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。

上記以外の場合

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。

<本薬（分散錠）について>

成人の TSC に伴う腎 AML の場合

通常、エベロリムスとして 10 mg を 1 日 1 回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

上記以外の場合

通常、エベロリムスとして 3.0mg/m² 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。

7.R.6.5 他の mTOR 阻害剤との併用について

機構は、本邦ではシロリムス外用ゲル剤が TSC に伴う皮膚病変を効能・効果として承認されていることから、当該薬剤と併用投与した際の本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- シロリムス外用ゲル剤を投与した場合の血中シロリムス濃度は 0.5 ng/mL 以下であり、シロリムス経口剤の目標トラフ濃度である 5~15ng/mL に比べ非常に低かったことが報告されている（JAMA Dermatol 2018; 154: 781-8）。
- 現時点で本薬とシロリムス外用ゲル剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する情報は限られているものの、シロリムス外用ゲル剤による全身療法としての作用は期待しにくい。また、これまでに本剤とシロリムス外用ゲル剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関して大きな問題は報告されていない。
- 以上より、当該併用投与に関する注意喚起は不要であると考える。

機構は、以上について了承した。

7.R.7 臨床的位置付けについて

機構は、TSC 治療における本薬の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認の成人腎 AML 及び SEGA 以外の TSC に伴う症状における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

- TSC 患者のてんかんは、生後 3~6 カ月頃に発症することが多く、乳児期は難治性の点頭てんかんが TSC 患者の 60%以上に認められる。また、TSC 患者の 80~90%にてんかん部分発作が認められ、主な発作型は複雑部分発作であるが多彩な発作を呈し、難治性であることが多い（日皮会誌 2018; 128: 1-16、Epilepsia 2010; 51: 1236-41）。本邦のガイドラインでは、TSC に伴う点頭てん

かんに対してはピガバトリンが第一選択薬として国際的に推奨されている旨及び副腎皮質刺激ホルモンが従来から第一選択薬として使用されてきた旨、點頭てんかん以外の TSC に伴うてんかん部分発作に対してはてんかんの一般的な治療方針に従い、発作型に応じた抗てんかん薬が選択される旨、TSC に伴う Lennox-Gastaut 症候群に対してはルフィナミドの投与も考慮される旨が記載されており、また、本薬に関しては、海外の一部の国でてんかん部分発作に対する治療薬として承認された旨が記載されている（日皮会誌 2018; 128: 1-16）。一方、海外のガイドラインでは、治療抵抗性の TSC に伴うてんかん部分発作に対する本薬の使用が推奨されている（Eur J Pediatr Neurol 2018; 22: 738-48、QJM 2018; doi: 10.1093/qjmed/hcy215）。その上で、TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者を対象とした M2304 試験において本薬の有効性が示されたこと（7.1 参照）を踏まえると、本邦においても治療抵抗性の TSC に伴うてんかん部分発作に対し本薬は推奨されると考える。

- 小児における腎 AML に関して、腎 AML は TSC 患者の 60~80% に認められ、10 歳代より腫瘍が急速増大する可能性がある（日皮会誌 2018; 128: 1-16）。国内外のガイドラインでは、年齢に関する記載はないものの、動脈塞栓療法又は外科手術の実施が困難な場合等において、腎 AML に対する薬物治療として本薬が推奨されており、また、本邦のガイドラインでは、小児腎 AML 患者に対して本薬投与を検討してよいとされている（結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2016 年版. 金原出版; 2016. p39-42、結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社; 2016. p90-6、日皮会誌 2018; 128: 1-16、Pediatr Neurol 2013; 49: 255-65）。その上で、本薬は小児腎 AML に対しても有効性が期待できると考えること（7.R.3.3 参照）から、本薬は小児腎 AML に対する治療選択肢の 1 つになり得ると考える。
- TSC に伴う皮膚病変は、TSC 患者の 90% 以上に認められ、小児期から発症し、顔面血管線維腫、爪線維腫、シャグリンパッチ、白斑等の症状を呈する（日皮会誌 2018; 128: 1-16）。現在は、外科的切除やレーザー治療が実施されているが、本邦においてはシロリムス外用ゲル剤が「結節性硬化症に伴う皮膚病変」の効能・効果で承認されていることから、当該ゲル剤が TSC に伴う皮膚病変の局所療法として普及すると考えられる。一方、本邦のガイドラインには、mTOR 阻害剤について、腎、肺等の治療薬として使用された場合に皮膚に対する効果も期待できる旨が記載されていること（日皮会誌 2018; 128: 1-16）、本薬は皮膚病変に対しても有効性が期待できると考えること（7.R.3.3 参照）から、本薬は皮膚病変に対する治療選択肢の 1 つになり得ると考える。
- TSC に伴う LAM は、TSC 患者の約 5% に認められ、30~35 歳頃に発症し、主に女性に好発する（日皮会誌 2018; 128: 1-16）。海外のガイドラインでは、異常な肺機能（一秒量が予測値の 70% 未満）の場合及び肺機能が低下し続けている LAM 患者では mTOR 阻害剤を投与することが推奨されており（Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 748-61）、当該ガイドラインが本邦のガイドラインにおいて紹介されている（日皮会誌 2018; 128: 1-16）。その上で、本薬の LAM に対する有効性は示唆されていると考えること（7.R.3.3 参照）から、本薬は LAM に対する治療選択肢の 1 つになり得ると考える。
- TSC に伴う精神神経症状については、症状に応じた治療が実施されている（日皮会誌 2018; 128: 1-16）。本薬の精神神経症状に対する有効性は示唆されているものの（7.R.3.3 参照）、これまでに mTOR 阻害剤の精神神経症状に対する有効性を検証した試験成績は報告されていない。したがって、現時点では、TSC に伴う精神神経症状のみを有する患者に対し本薬の投与は推奨できない

と考えるが、他の病変を有する場合等、全身投与が実施された際に、治療効果が得られる可能性はあると考える。

- TSC に伴う心横紋筋腫は、胎児期、新生児期及び乳幼児期に TSC 患者の 50% に認められる（日皮会誌 2018; 128: 1-16）。本邦のガイドラインでは、心横紋筋腫は成長に伴い縮小及び消退していくことも多いが、高度の狭窄病変、心収縮又は拡張能低下及び不整脈による血行動態の悪化が認められる場合は治療を行うこと、また、治療に際して、心不全があり腫瘍の縮小により手術を回避できる可能性がある場合は本薬の使用が検討され得る旨が記載されている（結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン 2016 年版. 金原出版; 2016. p39-42）。その上で、本薬の心横紋筋腫に対する有効性は示唆されていると考えること（7.R.3.3 参照）から、本薬は心横紋筋腫に対する治療選択肢の 1 つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

TSC 治療における本薬の臨床的位置付けについて、TSC に伴うてんかん部分発作に関する申請者説明は受入れ可能である。また、TSC 治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、適応患者の適切な選択がなされることを前提とすれば、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状に関する申請者説明についても一定の理解は可能である。

以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の臨床試験成績、国内外における既承認の効能・効果に係る製造販売後の安全性情報を踏まえると、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、本申請に関する医薬品リスク管理計画における追加の安全性監視活動は不要と考えることを説明した。また申請者は、TSC は希少疾病であり集積できる患者数が限られることから、有効性に関して意義のある追加の製造販売後調査等を実施することは困難と考えることを説明した。一方で申請者は、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を継続して実施し、M2304 試験の対象患者等に関して情報提供を行うことを説明した。

機構は、以上については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

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（CTD 5.3.5.1-6、CTD 5.3.5.1-8、CTD 5.3.5.1-9）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改

善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験薬割付けシステムの不備により、一部の被験者に対し治験実施計画書の規定に従った治験薬投与が実施されなかった
- ・重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった

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、本薬（普通錠）及び本薬（分散錠）の TSC に対する有効性は期待でき、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（普通錠）及び本薬（分散錠）は、TSC 患者の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、効能・効果、用法・用量、臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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、本薬（普通錠）及び本薬（分散錠）を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年7月11日

申請品目

[販売名]	①アフィニトール錠 2.5 mg、同錠 5 mg、②同分散錠 2 mg、同分散錠 3 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30年8月30日

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

専門協議では、審査報告(1)に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

なお、専門委員からの意見を踏まえ、機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性及び効能・効果について

専門協議では国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-6~10: M2304 試験）に基づいて TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者に対する本薬の有効性を評価することについて、一部の専門委員より、以下の理由から、M2304 試験に基づいて TSC に伴うてんかん部分発作を有する患者に対する有効性を評価することに疑問が呈された。

- 主要評価項目は事前に規定すべきであり、M2304 試験では本邦向けの主要評価項目が事前に規定されていなかったこと（審査報告(1) 7.R.1.1 参照）。
- てんかん部分発作の定義が、世界的に広く受け入れられている ILAE のてんかん発作型分類(1981年)及びてんかん分類(1989年)とは異なる申請者独自の定義に基づいていること（審査報告(1) 7.R.1.2 参照）。

しかしながら、他の専門委員から示された以下の意見を踏まえ、M2304 試験に基づいて本薬の有効性を評価することは可能との機構の判断（審査報告(1) 7.R.3.2 参照）は支持された。

- M2304 試験では本邦向けの主要評価項目が事前に規定されていなかったこと（審査報告(1) 7.R.1.1 参照）及びてんかん部分発作が申請者独自の定義に基づいていること（審査報告(1) 7.R.1.2 参照）について、本来であれば許容できないものの、TSC は希少疾病であり、日本人患者における検証的試験を追加実施することは困難であること等を踏まえると、当該試験成績に基づいて評価を行うことはやむを得ない。
- 主要評価項目について、本邦向けの主要評価項目についても事前に規定すべきであったと考えるものの、事後に本邦向けの主要評価項目とされた 50% レスポンダー率に一定の臨床的意義があることは理解できることから、当該試験成績に基づいて評価を行うことは許容可能と考える。

また、TSCに伴うてんかん部分発作に対する本薬の有効性に関し、M2304試験において主要評価項目とされた50%レスポンス率で本薬群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められたことから、特段の問題はないとの意見が専門委員から示された。なお、本薬のTSCに伴うてんかん部分発作を有する患者に対する有効性について、乳児期に認められるTSCに伴うてんかん発作として知られている點頭てんかん及びレノックス・ガストー症候群は必ずしも焦点発作とは考えられていないことから、TSCに伴うてんかん発作は焦点性であるとの申請者の説明（審査報告(1) 7.R.1.2 参照）は必ずしも適切ではないとの意見が専門委員から示された。

さらに、本薬はTSCの病因と考えられるmTOR活性の亢進を抑制するmTOR阻害剤であること等を踏まえると、本薬はTSCに伴ういずれの症状に対しても有効性が期待できるとの申請者の説明について一定の理解は可能と考えたとの意見が専門委員から示された。しかしながら、成人腎AML、SEGA及びてんかん部分発作以外のTSCに伴う症状については、本薬の有効性は確立していない旨を注意喚起する必要があるとの意見が専門委員から示された。

その上で、本薬の効能・効果を「結節性硬化症」とすることについて、専門委員より以下の意見が示された。

- 軽症のTSC患者に安易に使用されないような対策を講じる必要がある。
- TSCは希少疾病であることから、TSCに伴うすべての症状に対して、それぞれ臨床試験を実施することは困難であること、腫瘍性病変等は理論的に有効性が推測可能であること等を踏まえると、TSC治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本薬の臨床試験成績を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択がなされるのであれば、本薬の効能・効果を「結節性硬化症」とすることは許容可能と考える。
- 地域によってはTSC治療に十分な知識及び経験を持つ医師がいない場合も想定されることから、十分な情報提供を行う必要がある。

加えてTSCに伴う各症状について、専門委員より以下の意見が示された。

<TSCに伴うてんかん部分発作について>

- 効能・効果を「結節性硬化症」とすることで、必ずしも焦点発作とは考えられていない発作型のてんかんを有するTSC患者に本薬が使用される可能性がある。
- てんかん部分発作に係る効能・効果で複数の抗てんかん薬が適切なデザインで実施された試験成績に基づいて承認されている。また、早期のTSCに伴うてんかん部分発作に対し、焦点切除術を行うことで、免疫抑制効果がある本薬を長期間服用することを避けることが可能である。したがって、TSCに伴うてんかん部分発作の患者に対しては、本薬よりも抗てんかん薬及び手術療法を優先すべきである。
- 本薬をTSCに伴うてんかん部分発作についても承認するのであれば、抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない患者を対象にする等、一定の制限を設けるべきである。

<TSCに伴う心横紋筋腫について>

- TSCに伴う心横紋筋腫は乳幼児期に診断されるTSC患者で高頻度に認められるものの、自然退縮する可能性が高いことから、TSCに伴う心横紋筋腫のほとんどの場合、本薬を投与する必要性は高くはないと考える。
- 心室腔内の血流を障害するような結節を有する患者も認められることから、当該患者に本薬を使用可能とするべきである。

<TSC に伴う精神神経症状について>

- TSC に伴う精神神経症状の検証的試験成績は得られていないこと、mTOR の関与するシグナル伝達と TSC に伴う精神神経症状の病態との関連を十分に説明可能な仮説はまだないこと（結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社; 2016. p70-8）を踏まえ、TSC に伴う精神神経症状を効能・効果に含めることについては慎重に検討するべきである。
- TSC に伴う精神神経症状のうち、自閉症に関しては、本薬の有効性は示唆されたとの申請者の説明に一定の理解は可能である。しかしながら、十分なエビデンスがないことについて、適切に注意喚起することが必要である。

以上の意見を踏まえ、専門協議では以下を実施することを前提として、本薬の効能・効果を「結節性硬化症」とすることは可能との機構の判断は支持された。

- 成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起すること。
- TSC に伴うてんかん部分発作について、本薬単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本薬の併用投与における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者のてんかん発作型等について、添付文書の【臨床成績】の項に記載して情報提供すること。
- TSC 治療に十分な知識及び経験を持つ医師がいない地域でも TSC を専門的に診療している医師と連携して対応すべきであり、適切に使用されるように十分な情報提供を行うこと。
- TSC に伴う心横紋筋腫に関し、治療が必要な患者及びそのうち本薬の投与が必要と考えられる患者について、医療従事者向け資材に記載し、本薬が適切に使用されるように用法・用量の参考となる情報も含め十分な情報提供を行うこと。

機構は、TSC に伴う點頭てんかん及びレノックス・ガストー症候群に対する本薬の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- M2304 試験では、運動要素が認められる発作は、発作時脳波により一次性全般発作であることが示された場合を除きすべて部分発作とされ、当該患者において主要評価項目として設定された 50%レスポonder率⁶⁾について、本薬（分散錠）群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（表 6、低トラフ群: $p=0.008$ 、高トラフ群: $p<0.001$ 、年齢層を因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく）。
- 未治療の TSC に伴う點頭てんかんについては、M2304 試験において除外されており、本剤の投与は推奨されない。
- 點頭てんかんの初回治療後にスパズムを有する 2 歳以上の患者は M2304 試験に組入れ可能であり、TSC に伴う點頭てんかんの既往歴を有する患者及び點頭てんかんの合併症を有する患者はそれぞれ 149 例及び 7 例組み入れられた。50%レスポonder率 [95%信頼区間]（発作頻度減少率が 50%以上であった被験者の例数/評価例数）は、TSC に伴う點頭てんかんの既往歴を有する患者において、プラセボ群で 15.4% [6.9, 28.1]（8/52 例）、低トラフ群で 16.7% [7.5, 30.2]（8/48 例）、高トラフ群で 42.9% [28.8, 57.8]（21/49 例）（以下同順）であり、TSC に伴う點頭てんかんの合併症を有する患者において、0% [0.0, 70.8]（0/3 例）、0% [0.0, 70.8]（0/3 例）、100% [2.5, 100]（1/1 例）であった。また、発作頻度減少率の中央値（最小値、最大値）（評価例数）

は、TSC に伴う點頭てんかんの既往歴を有する患者において、19.1 (-257.6, 90.7) % (52 例)、19.3 (-289.0, 100.0) % (48 例)、43.5 (-30.1, 100.0) % (49 例) であり、TSC に伴う點頭てんかんの合併症を有する患者において、-69.7 (-78.3, 21.7) % (3 例)、-4.6 (-10.8, 3.1) % (3 例)、94.8% (1 例) であった。いずれもプラセボ群と比較して、高トラフ群で高い傾向が認められた。

- TSC に伴うレノックス・ガストー症候群について、M2304 試験の計画時は ILAE のてんかん発作型分類 (1981 年)、てんかん分類 (1989 年) 及びその改訂版 (2010 年) (Epilepsia 1981; 22: 489-501、Epilepsia 1989; 30: 389-99、Epilepsia 2010; 51: 676-85) に基づいていたことから、「全般てんかんおよび症候群」に分類された当該症候群の既往歴を有する患者は除外したものの、当該症候群の既往歴を有する患者でも TSC に伴うてんかん部分発作と診断された場合は除外するべきではない旨の助言を医学専門家から受け、組入れ開始前に当該患者も組入れを可能とした。M2304 試験において、TSC に伴うレノックス・ガストー症候群の合併症を有する患者における 50% レスポンダー率 [95% 信頼区間] (発作頻度減少率が 50% 以上であった被験者の例数/評価例数) はプラセボ群で 0% [0.0, 97.5] (0/1 例)、低トラフ群で 0% [0.0, 97.5] (0/1 例)、高トラフ群で 66.7% [9.4, 99.2] (2/3 例) (以下同順) であり、発作頻度減少率の中央値 (最小値, 最大値) (評価例数) は、17.5% (1 例)、21.9% (1 例)、50.0 (38.2, 72.3) % (3 例) であった。いずれもプラセボ群と比較して、高トラフ群で高い傾向が認められた。
- 以上を踏まえると、TSC に伴う點頭てんかん及びレノックス・ガストー症候群のいずれについても本薬の作用機序を説明する具体的な薬理試験成績は得られていないものの、TSC に伴う點頭てんかん (未治療の點頭てんかんを除く) 及びレノックス・ガストー症候群について、本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、未治療の TSC に伴う點頭てんかんに関する申請者の説明について了承した。また機構は、TSC に伴う點頭てんかんの既往歴を有する患者並びに TSC に伴う點頭てんかん及びレノックス・ガストー症候群の合併症を有する患者について、提出された試験成績を踏まえると、有効性に大きな問題はないと考えるものの、M2304 試験の組入れ状況及び試験成績を医療従事者向け資材で情報提供する必要があると判断した。以上を踏まえ機構は、TSC に伴う點頭てんかん及びレノックス・ガストー症候群の組入れ状況及び試験成績を医療従事者向け資材で情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 安全性について

本薬の安全性について、専門協議では、本薬の副作用について、添付文書及び医療従事者向け資材を用い、必要に応じて医療従事者に直接説明する等、十分に注意喚起することを前提として、本薬の安全性は許容可能とする機構の判断は支持された。なお、成人腎 AML、SEGA 及びてんかん部分発作以外の TSC に伴う症状については、本薬の安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があるとの意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ機構は、本薬の副作用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、申請者は適切に対応した。

1.3 用法・用量について

本薬の用法・用量について、機構の考え（審査報告（1）7.R.6.2～7.R.6.4 参照）は、概ね専門委員に支持された。なお、専門委員から、TSCに伴う成人腎 AML の用法・用量について、TSC 又は孤発性 LAM に伴う成人腎 AML を有する患者を対象とし本薬（普通錠）10 mg/日を1日1回経口投与した M2302 試験における個々の患者のトラフ濃度は概ね 5～15 ng/mL の範囲内であったこと（審査報告（1）7.R.6.1 参照）、本薬との薬物動態学的相互作用が想定される薬剤を併用投与する際や、肝機能障害患者に本薬を投与する際等には、必要に応じて血中本薬濃度を測定してトラフ濃度に基づいて投与量を調節することに一定の臨床的意義があると考えことから、患者の状態やトラフ濃度に基づいて血中トラフ濃度が 5～15 ng/mL となるよう適宜増減することを可能にするべきとの意見が示された。

機構は、TSC に伴う成人腎 AML に本薬 10 mg/日を超える用量を投与した場合の安全性及び成人腎 AML においても患者の状態やトラフ濃度に基づいて適宜増減することを可能にすることの適切性を説明した上で、成人腎 AML においてトラフ濃度に基づいて投与量を調節する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

- M2302 試験において、3 例に 10 mg/日を超える用量（15～20 mg/日）が投与され²⁴⁾、その期間に新たに認められた Grade 3 以上の有害事象として易刺激性、爪真菌症及び血中リン減少（各 1 例）が認められたものの、いずれも治験薬の減量又は休薬等には至らず、未処置又は対症療法により管理可能であった。
- M2304 試験において、TSC に伴う腎 AML を合併していないものの、最高用量で 34 mg/日を投与された患者が 1 例存在し、当該患者でその期間に新たに認められた有害事象は Grade 1 の胃ポリープのみであり、治験薬の減量又は休薬等には至らず、未処置で管理可能であった。
- M2304 試験において、TSC に伴う腎 AML を合併している患者で 32 mg/日を投与された患者が 1 例存在し、その期間に新たに認められた有害事象（口腔内潰瘍形成、下痢、上気道感染、口唇潰瘍、挫傷、嘔吐、発熱、口腔咽頭痛、湿性咳嗽、食欲減退及び副鼻腔炎）はいずれも Grade 2 以下であり、未処置又は対症療法により管理可能であった。
- 合併している症状により安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考えること（審査報告（1）7.R.4.1 及び 7.R.4.4 参照）から、成人腎 AML でもトラフ濃度を 15 ng/mL 以下に保ちながら安全性に配慮して増量することで大きな問題はないと考える。
- 以上を踏まえ、成人腎 AML においても患者の状態やトラフ濃度に基づいて適宜増減することを可能にすることは適切と考える。
- その上で、肝機能障害患者に投与する場合、本薬（普通錠）と本薬（分散錠）を切り替える場合及び CYP3A4 又は P-gp に影響を及ぼす薬剤の併用投与の状況が変更になる場合には、本薬の曝露量の変動する可能性があることから、必要に応じて血中本薬濃度を測定してトラフ濃度に基づいて投与量を調節することに一定の臨床的意義があると考えを説明した。

機構は、以上について了承し、成人腎 AML 患者について、専門委員の指摘を踏まえ、必要に応じて血中本薬濃度を測定してトラフ濃度に基づいて投与量を調節することに大きな問題はなく、一定の臨床的意義はあると判断した。

24) M2302 試験における用法・用量は、プラセボ又は本薬（普通錠）10 mg を1日1回食後に連日経口投与するとされたが、強力な CYP3A4 又は P-gp 誘導薬を併用する患者では最大 20 mg まで増量することが可能とされた。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を以下のように設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

<本薬（普通錠）について>

成人の TSC に伴う腎 AML の場合

通常、エベロリムスとして1日1回10 mg を経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

上記以外の場合

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。

<本薬（分散錠）について>

成人の TSC に伴う腎 AML の場合

通常、エベロリムスとして10 mg 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。

上記以外の場合

通常、エベロリムスとして3.0 mg/m² 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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における申請者の説明及び専門協議における有効性に関して意義のある追加の製造販売後調査等を実施することは困難との専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 21 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 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 21 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/蛋白尿/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 • 創傷治癒不良 • 肝機能障害患者における安全性 • CYP3A4/P-gp 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 • 睇炎 • 胆石症 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下での TSC に対する有効性^{a)} 		

a) TSC に伴う腎 AML 及び SEGA の承認時から実施されている特定使用成績調査

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

a) 本申請に伴う追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動のみ記載。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、用法及び用量を以下のように整備し、以下の効能又は効果で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（本薬（普通錠）：令和4年11月20日まで、本薬（分散錠）：令和4年12月24日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

- ① 腎細胞癌、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
 (1) 成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
 通常、エベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
 (2) 上記以外の場合
 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。
- ② 成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
 通常、エベロリムスとして10mg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。
上記以外の場合
 通常、エベロリムスとして3.0mg/m²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。

(取消線部削除、下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AML	Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BSA	Body Surface Area	体表面積
C _{24h}		投与 24 時間後の濃度
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
IRT	Interactive Response Technology	
LAM	Lymphangioliomyomatosis	リンパ脈管筋腫症
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
SEGA	Subependymal Giant Cell Astrocytoma	上衣下巨細胞性星細胞腫
TSC	Tuberous sclerosis complex	結節性硬化症
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		エベロリムス
本薬 (普通錠)		アフィニトール錠
本薬 (分散錠)		アフィニトール分散錠