

再審査報告書

平成 31 年 1 月 29 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アフィニトール錠 5 mg ② アフィニトール錠 2.5 mg
有 効 成 分 名	エベロリムス
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	(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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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 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 <sup>2</sup> を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
承 認 年 月 日	① (1) 平成 22 年 1 月 20 日 (2) 平成 28 年 8 月 26 日 (平成 23 年 12 月 22 日：隣神経内分泌腫瘍) (3) 平成 26 年 3 月 17 日 (4)(5) 平成 24 年 11 月 21 日 ② (1) 平成 24 年 8 月 24 日 (2) 平成 28 年 8 月 26 日 (平成 24 年 8 月 24 日：隣神経内分泌腫瘍) (3) 平成 26 年 3 月 17 日 (4)(5) 平成 24 年 11 月 21 日
再 審 査 期 間	① (1) 8 年 (2) 残余期間 (平成 23 年 12 月 22 日～平成 30 年 1 月 19 日) (3) 残余期間 (平成 26 年 3 月 17 日～平成 30 年 1 月 19 日) (4)(5) 10 年 ② (1) ①-(1) の残余期間 (平成 24 年 8 月 24 日～平成 30 年 1 月 19 日) (2) 残余期間 (平成 24 年 8 月 24 日～平成 30 年 1 月 19 日) (3) 残余期間 (平成 26 年 3 月 17 日～平成 30 年 1 月 19 日) (4)(5) 10 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。 (1) 腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 (2) 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

	<p>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。</p> <p>(3) <u>乳癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</u></p> <p>(4)、(5) <u>結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</u></p>
備 考	<p>* 平成 23 年 12 月 22 日腓神経内分泌腫瘍が効能・効果として承認され、平成 28 年 8 月 26 日に神経内分泌腫瘍として一部変更承認された。</p> <p>平成 22 年 1 月 20 日（アフィニトール錠 5mg）及び平成 24 年 8 月 24 日（アフィニトール錠 2.5 mg）の「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果に係る承認条件に関しては、平成 24 年 11 月 5 日付けの事務連絡にて下記の承認条件は満たされたものと判断された。</p> <p>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。</p> <p>平成 23 年 12 月 22 日付けの「腓神経内分泌腫瘍」の効能・効果に係る承認条件に関しては、平成 29 年 8 月 9 日付けの事務連絡にて下記の承認条件は満たされたものと判断された。</p> <p>腓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。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件（1）～（3）については、当該承認条件に基づき実施された追加のリスク最小化活動の「医薬品の使用条件の設定」について、適切な医師及び医療機関のもとで行われるよう必要な措置が講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。加えて、承認条件のうち「医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。」については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに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は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

承認条件に基づき策定されたアフィニートール錠 5 mg 及び同錠 2.5 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定された検討事項は、「創傷治癒不良」であり、削除された検討事項はなかった。

また、表 2 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が実施されている。

表 1 再審査申請時の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"> <li>・<u>間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）</u></li> <li>・<u>重症感染症／既存の感染症（再活性化，増悪又は再燃）</u></li> <li>・<u>過敏症（アナフィラキシー反応）</u></li> <li>・<u>口内炎</u></li> <li>・<u>クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全</u></li> <li>・<u>高血糖／糖尿病</u></li> <li>・<u>血球減少症</u></li> <li>・<u>出血</u></li> <li>・<u>血栓性及び塞栓性事象</u></li> <li>・<u>急性呼吸窮迫症候群</u></li> <li>・<u>創傷治癒不良</u></li> <li>・<u>肝機能障害患者における安全性</u></li> <li>・<u>CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>発育遅延</u></li> <li>・<u>腸閉塞／イレウス</u></li> <li>・<u>男性不妊症</u></li> <li>・<u>膝炎</u></li> <li>・<u>胆石症</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>使用実態下での根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性</u></li> <li>・<u>使用実態下での膵神経内分泌腫瘍に対する有効性</u></li> <li>・<u>使用実態下での結節性硬化症に対する有効性</u></li> <li>・<u>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における有効性</u></li> <li>・<u>消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験における有効性</u></li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>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</u></li> <li>・<u>膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</u></li> <li>・<u>結節性硬化症における特定使用成績調査</u></li> <li>・<u>膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（C2324 試験）</u></li> <li>・<u>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）</u></li> <li>・<u>消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（T2302 試験）</u></li> <li>・<u>非感染性肺関連有害事象の発現と本剤の血中濃度に関する検討</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>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</u></li> <li>・<u>膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査</u></li> <li>・<u>結節性硬化症における特定使用成績調査</u></li> <li>・<u>膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（C2324 試験）</u></li> <li>・<u>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）</u></li> <li>・<u>消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（T2302 試験）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供</u></li> <li>・<u>医薬品の使用条件の設定</u></li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3、表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

L1401 調査	
目的	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の長期使用例における製造販売後の使用実態下での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の確認、並びに問題点等を迅速に把握する。
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 間質性肺疾患、感染症（B 型肝炎、結核、带状疱疹、その他）、口内炎の有無</li> <li>・ B 型肝炎キャリア及び結核、带状疱疹の感染歴</li> <li>・ 空腹時血糖値、血清クレアチニン、AST(GOT)*、ALT(GPT)*、<math>\gamma</math>-GTP*、Al-P*、LDH*、総ビリルビン*、BUN*、尿酸*</li> </ul> *：合併症として肝機能障害又は腎機能障害を有する患者の場合
有効性に関する検討事項	抗腫瘍効果
調査方法	全例調査
対象患者	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者。
実施期間	平成 22 年 3 月～平成 30 年 1 月
目標症例数	1,400 例
観察期間	12 ヶ月
実施施設数	618 施設
収集症例数	1,731 症例
安全性解析対象症例数	1,694 症例
有効性解析対象症例数	1,219 症例
備考	

表 4 特定使用成績調査 II の概要

P1401 調査	
目的	隣神経内分泌腫瘍の効能・効果における使用実態下での長期使用時の本剤の安全性及び有効性の確認、並びに問題点等を迅速に把握する。
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 間質性肺疾患、感染症（B 型肝炎、結核、带状疱疹、その他）、口内炎の有無</li> <li>・ B 型肝炎キャリア及び結核、带状疱疹の感染歴</li> <li>・ 空腹時血糖値、無機リン、トリグリセリド、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、血清クレアチニン、BUN、尿酸、尿蛋白、リンパ球、AST(GOT)*、ALT(GPT)*、<math>\gamma</math>-GTP*、Al-P*、LDH*、総ビリルビン*</li> </ul> *：合併症として肝機能障害を有する患者の場合
有効性に関する検討事項	抗腫瘍効果
調査方法	全例調査
対象患者	平成 23 年 12 月 22 日～平成 24 年 4 月 30 日までに本剤を使用開始した隣神経内分泌腫瘍の患者。
実施期間	平成 23 年 12 月 22 日～平成 30 年 1 月 18 日
目標症例数	130 例
観察期間	2 年間
実施施設数	400 施設
収集症例数	339 症例
安全性解析対象症例数	306 症例
有効性解析対象症例数	248 症例
備考	

表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 5 製造販売後臨床試験の概要

CRAD001 C2324 試験	
目的	進行性膵内分泌腫瘍の患者を対象に、BSC に本剤 10 mg/日を併用した場合と BSC のみ実施した場合の有効性と安全性を評価する
安全性検討事項	有害事象、内科的診察、バイタルサイン、WHO Performance Status、臨床検査、胸部画像検査、12 誘導心電図
有効性に関する検討事項	無増悪生存期間、奏効率、奏効期間及び全生存期間等
試験デザイン	第 III 相、前向き、二重盲検、ランダム化、並行群間、プラセボ対照、多施設共同試験
対象患者	進行性膵内分泌腫瘍の患者
実施期間	平成 19 年 7 月 30 日（最初の被検者の同意取得日）～平成 26 年 3 月 5 日（最後の被検者の最終来院日） ※製造販売後臨床試験としては、平成 23 年 12 月 22 日（承認日）～平成 26 年 3 月 5 日に実施。
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤 10 mg を 1 日 1 回食後経口投与
観察期間	平成 26 年 3 月 5 日までの期間
予定症例数	29 例
評価項目	安全性及び有効性に関する検討事項に同じ
投与症例数	製造販売後臨床試験への移行例数：7 例（製造販売後臨床試験期間中）
安全性解析対象症例数	29 例
有効性解析対象症例数	29 例
備考	本試験は CRAD001C2324 試験において、全生存期間の最終解析が完了するまでの間、製造販売後臨床試験として継続された。 収集した 29 例のうち承認後に本剤の投与を受けた被験者は 7 例、製造販売後臨床試験移行直前に本剤の投与を中止し後観察（投与終了後 30 日間）のみ実施した被験者は 1 例、全生存期間の評価および自発報告による副作用の収集対象とした症例は 21 例であった。

表 6 製造販売後臨床試験の概要

CRAD001 T2302 試験	
目的	カルチノイド症状の既往歴がない消化管又は肺を原発部位とする進行性 NET 患者を対象に RAD001 10 mg と BSC を併用した場合とプラセボと BSC を併用した場合の有効性と安全性を評価する
安全性検討事項	有害事象、診察、バイタルサイン、体重、WHO PS、臨床検査、安全性画像検査（胸部 X 線検査、CT 又は MRI）、ECG 及び肺機能評価
有効性に関する検討事項	無増悪生存期間、全生存期間、奏効率及び疾患コントロール率等
試験デザイン	第 III 相、前向き、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、2 群、多施設共同試験
対象患者	消化管又は肺を原発部位とする組織学的に確認された低～中悪性度（高分化型）の進行性（切除不能又は転移性）非機能性 NET を有する成人患者のうち、過去 6 カ月以内に疾患の進行を来し、なおかつベースライン時に測定可能病変を有する患者
実施期間	平成 24 年 4 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）から現在も実施中 ※製造販売後臨床試験としては、平成 28 年 8 月 26 日（承認日）から現在も実施中
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤 10 mg（5 mg 錠×2）又はプラセボを連日経口投与
観察期間	死亡又は同意撤回が生じるか、追跡調査不能となるまで、或いは、治験終了 [全生存期間の最終解析時（約 191 件の死亡が観察される時点）] まで
予定症例数	285 例
評価項目	安全性及び有効性に関する検討事項に同じ
投与症例数	全体として 300 例、うち日本人は 11 例 ※製造販売後臨床試験期間中に投与を継続した日本人は 2 例であり、いずれも投与終了している。

安全性解析対象症例数	300 例
有効性解析対象症例数	302 例
備考	本試験は全生存期間の最終解析が完了するまでの間、製造販売後臨床試験として継続中である。全生存期間の最終解析のためのイベント発生時期（約 191 件の死亡が観察される時点）は 2020 年第 2 四半期を見込んでおり、最終報告書の完成予定時期は 2021 年 11 月頃を予定している。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 7 及び表 8 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 7 リスク最小化活動 I の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	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、肝機能障害患者における安全性、CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の納入時及び適正使用ガイドの改訂時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成 22 年 1 月 20 日～実施中
備考	

表 8 リスク最小化活動 II の概要

医薬品の使用条件の設定	
目的	適正使用による安全性の確保を目的として、使用にあたっての条件を設定する
安全性検討事項	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、肝機能障害患者における安全性、CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用、発育遅延、腸閉塞／イレウス、男性不妊症、膵炎、胆石症
具体的な方法	<p>以下について使用条件を設定し、「調査協力確認書」又は「適正使用確認書」を用いてその運用の確認を行う。本剤の新規納入にあたっては、処方元の施設からの「調査協力確認書」又は「適正使用確認書」の入手が確認された場合に該当施設又は該当調剤薬局への本剤納入を許可する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医薬品の使用管理体制の確保（施設要件の設定） 本剤を処方する施設に対し、適応症毎に定めた施設要件を求める。</li> <li>専門的知識・経験のある医師による使用の確保（医師要件の設定） 本剤を処方する医師に対して、適応症毎に定めた医師要件を求める。</li> <li>処方医師による本剤投与に際しての患者又はその家族への説明（治療確認シートの運用） 処方医師は、添付文書の「警告」の項に従い、本剤投与に際して、患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性について十分に説明し、同意を得て、治療確認シートを配布する。また、薬局においても、処方医師による本剤投与に際しての患者又はその家族への説明が適切に実施されていることを、治療確認シートを用いて確認する。</li> </ul>
実施期間	平成 22 年 1 月 20 日～実施中
備考	

「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供」について、これまでの安全性情報の評価を踏まえ、安全性上の大きな懸念はないことから、再審査終了後は追加のリスク最小化活動

としては終了する。

「医薬品の使用条件の設定」について、平成 29 年 12 月 31 日時点で本剤の納入医療機関数は 1,255 施設（全適応）及び「調査協力確認書／適正使用確認書」を入手した医師数は 5,712 例であり、医師要件を満たさない医師による処方 1 件を除き、いずれも施設及び医師要件を満たしていた。当該 1 件は、転院患者を受け入れるための本剤の納入であり重大な副作用が発現した際には転院元で治療可と確認できたため本剤を納入した。また、平成 29 年 12 月 31 日時点で、薬局への来局情報から確認した治療確認シート未所持患者に対する本剤の処方 は 252 件であった。全例において、医師又は薬剤師からの説明を受けたのち、本剤が交付された。以上より、本活動について適切に対応したと考える。また、以下の理由より、申請者は、添付文書に記載された内容を遵守するよう適切に注意喚起した上であれば、本活動を終了することは可能と判断している。なお、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び上衣下巨細胞性星細胞腫（以下、「TSC」）の再審査期間終了までの間、通常的安全性監視活動において、全適応における間質性肺疾患（以下、「ILD」）の発現件数等の安全性プロファイルの変化（「医薬品の使用条件の設定」の終了前後における発現の増加・重篤化の有無）を TSC の安全性定期報告時に評価・検討することとする。

- ・ ILD に対する適切な対応が必要との判断のもと、当該活動を実施してきたが、ILD の発現状況（発現割合、重症度等）について承認時と比較して特段の変化は認められなく、引き続き添付文書等の注意喚起内容に基づき適切に対応されることで管理可能と考えること。
- ・ 本剤が承認されて以降、学会から薬剤性肺障害の診断や治療に対する手引きが発行されるなど、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）阻害剤による ILD の特徴や対処法について理解が浸透したと考えること。

#### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

##### 4.1 特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査及び製造販売後臨床試験における発現状況は、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであり、臨床上的懸念となる事項はなかった。

表 9 特定使用成績調査 I（L1401 調査）における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,694 例		
	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)	不明 発現症例数 (発現割合)
間質性肺疾患	184 (10.9)	283 (16.7)	3 (0.2)
感染症	76 (4.5)	120 (7.1)	-
B 型肝炎	2 (0.1)	-	-
B 型肝炎の再燃	-	-	-
結核	1 (0.1)	-	-
結核の再燃	-	-	-
帯状疱疹	9 (0.5)	17 (1.0)	-
帯状疱疹の再燃	-	-	-
その他	66 (3.9)	105 (6.2)	-

口内炎	27 ( 1.6)	741 (43.7)	2 ( 0.1)
血清クレアチニンの上昇	10 ( 0.6)	85 ( 5.0)	-
高血糖	31 ( 1.8)	210 (12.4)	-
腎臓関連副作用	36 ( 2.1)	159 ( 9.4)	-
肝臓関連副作用	5 ( 0.3)	6 ( 0.4)	-
腎機能障害の悪化*	12 ( 6.8)	34 (19.3)	-
肝機能障害の悪化*	-	1 ( 1.2)	-

\* 症例割合の分母は腎機能障害（176例）・肝機能障害（87例）の合併症を有する症例数

表 10 特定使用成績調査 II（P1401 調査）における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	306 例	
	重篤 発現症例数（発現割合）	非重篤 発現症例数（発現割合）
間質性肺疾患	17 (5.6)	47 (15.4)
感染症	18 (5.9)	26 ( 8.5)
B 型肝炎	-	-
B 型肝炎の再燃	-	-
結核	1 ( 0.3)	-
結核の再燃	-	-
帯状疱疹	1 ( 0.3)	6 ( 2.0)
帯状疱疹の再燃	-	-
その他	16 ( 5.2)	22 ( 7.2)
口内炎	6 ( 2.0)	141 (46.1)
血清クレアチニンの上昇	1 ( 0.3)	3 ( 1.0)
高血糖	4 ( 1.3)	53 (17.3)
腎臓関連副作用	1 ( 0.3)	5 ( 1.6)
肝臓関連副作用	-	5 ( 1.6)
腎機能障害の悪化*	-	-
肝機能障害の悪化*	-	-

\* 症例割合の分母は腎機能障害（8例）・肝機能障害（35例）の合併症を有する症例数

製造販売後臨床試験（CRAD001 C2324 試験）における副作用は、8例 37件で発現し、2例以上の発現があったものは、口内炎、高血圧及び貧血であり、Grade 3以上の副作用は貧血及び動脈瘤破裂各1例に発現した。

神経内分泌腫瘍の追加適応の承認日以降から平成30年9月末日までに CRAD001 T2302 試験において国内で報告された副作用は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺胞出血が各1件（いずれも重篤で同一症例で発現）であった。いずれの事象も使用上の注意から予測できる副作用であり、新たな安全対策を必要とするような事象は認められていない。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告された副作用は、未知・重篤 467例 607件、既知・重篤 2,664例 4,086件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 467例 607件であり、10件以上の発現があった副作用は表 11 のとおりであった。本剤との因果関係が否定できない症例の集積が限られていること、既知の副作用又は原疾患の随伴症状と考えられる副作用であること等より、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 11 「使用上の注意から予測できない主な副作用



副作用の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,420	2,112	466	602	1,050	1,510
血液およびリンパ系障害	74	77	53	56	21	21
汎血球減少症	15	15	13	13	2	2
骨髓機能不全	28	29	25	26	3	3
内分泌障害	31	31	8	8	23	23
甲状腺機能低下症	21	21	3	3	18	18
代謝および栄養障害	73	80	21	25	53	55
高尿酸血症	16	16	3	3	13	13
栄養補給障害	14	14	2	2	12	12
過小食	14	14	2	2	12	12
神経系障害	115	123	45	47	70	76
脳出血	12	12	12	12	0	0
浮動性めまい	16	16	0	0	16	16
感覚鈍麻	17	17	1	1	16	16
呼吸器、胸郭および縦隔障害	202	225	87	97	117	128
胸水	95	97	32	32	63	65
呼吸不全	13	13	13	13	0	0
口腔咽頭痛	18	19	3	3	15	16
胃腸障害	170	192	48	54	123	138
腹部不快感	9	10	0	0	9	10
腹部膨満	11	12	1	1	10	11
腹水	20	21	8	9	12	12
口腔内痛	16	17	0	0	16	17
皮膚および皮下組織障害	167	181	17	20	153	161
脱毛症	18	18	0	0	18	18
皮膚炎	13	13	1	1	12	12
皮膚障害	43	44	1	1	42	43
色素沈着障害	20	20	0	0	20	20
筋骨格系および結合組織障害	86	93	30	31	57	62
顎骨壊死	16	16	16	16	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	182	187	79	80	104	107
死亡	46	46	46	46	0	0
疼痛	19	19	2	2	17	17
口渇	11	11	1	1	10	10
活動状態低下	10	10	1	1	9	9
全身健康状態低下	33	33	13	13	20	20
臨床検査	458	670	66	72	396	598
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26	30	6	6	20	24
血中尿酸増加	11	11	0	0	11	11
C-反応性蛋白増加	131	134	28	28	104	106
好酸球数増加	20	21	2	2	18	19
ヘマトクリット減少	31	31	2	2	29	29
好中球数増加	13	13	1	1	12	12
赤血球数減少	27	27	3	3	24	24
白血球数増加	33	33	3	3	30	30
腫瘍マーカー上昇	32	32	0	0	32	32
血小板数増加	16	16	0	0	16	16
胸部コンピュータ断層撮影異常	18	18	0	0	18	18
細胞マーカー増加	82	84	3	3	79	81

MedDRA/J version (20.1)

重要な潜在的リスクとして設定されている各事象の発現状況は、発育遅延 1 例、腸閉塞/イレ

ウス 9 例、男性不妊症 1 例、膝炎 0 例及び胆石症 1 例であり、本剤との因果関係が否定できない症例の集積が少なく、リスク区分の変更及び新たな安全対策は不要と考える。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査 I (L1401 調査)

有効性解析対象症例 1,219 例のうち、腫瘍縮小効果は、CR、PR 及び SD が、各々 0.1%、6.7% 及び 68.7% であり、有効割合 (CR+PR+SD) は 75.6% (921/1,219 例) であった。承認時 (2240 試験、全体) の中止時解析の有効割合は 76.9% (190/247 例) であり、患者背景や評価方法に違いはあるものの、使用実態下でも一定の本剤の有効性が示唆された。

### 5.2 特定使用成績調査 II (P1401 調査)

有効性解析対象症例 248 例のうち、抗腫瘍効果は CR が 4 例 (1.6%)、PR が 36 例 (14.5%)、SD が 176 例 (71.0%) 及び PD が 32 例 (12.9%) であった。本調査の有効割合 (CR+PR+SD) は 87.1% (216/248 例) であり、承認時 (2324 試験、全体) の 77.8% (161/207 例) 及び承認時 (232 試験、国内症例) の 87.0% (20/23 例) であり、患者背景や評価方法に違いはあるものの、使用実態下でも一定の本剤の有効性が示唆された。

### 5.3 製造販売後臨床試験 (CRAD001 C2324 試験)

最終解析時点の OS の中央値は本剤投与群で 44.0 カ月 (95%信頼区間 35.6~51.8)、プラセボ群で 37.7 カ月 (95%信頼区間 29.1~45.8) であった (ハザード比 0.94、95%信頼区間 0.73~1.20)。本臨床試験において両群の OS に差は見られなかったが、プラセボ群の 84.7% (172/203 例) の症例が増悪後に盲検を解除して本剤投与に変更されていたことも影響があったと思われる。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 42 報あり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない (表 12)。なお、再審査期間中に行った研究報告はなかった。

表 12 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety Risk Management Plan (RMP) の改訂 (14 報)</li> <li>• Company Core Date Sheet (CCDS) の改訂 (11 報)</li> <li>• 米国添付文書 (USPI) の改訂 (9 報)</li> <li>• SmPC の改訂 (7 報)</li> <li>• GRANITE-1 試験 (全身性化学療法による前治療の後に進行を来した、進行性胃癌患者を対象に至適支持療法の併用下で本剤とプラセボを比較するランダム化、二重盲検、多施設共同、第III相試験) の結果、全生存期間が改善しなかつ</li> </ul>
------	---

	たため Investigator 宛での文書が発行された（平成23年12月）。
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤のILDの発現状況について承認時と比較し、現時点で問題となる状況は認められていないことが確認でき、承認条件に基づき実施された「医薬品の使用状況の設定」について、適切な医師及び医療機関のもとで行われるよう必要な措置が講じられていたことから、承認条件「腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。」、「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。」及び「乳癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。」は満たされたものと判断した。なお、機構は、今後は、「医薬品の使用条件の設定」の活動を終了し、引き続き、適時必要な措置を講じることによって差支えないと判断した。

以上より、本剤の医薬品リスク管理計画に設定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、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が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上