

再審査報告書

令和元年 7 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トーリセル点滴静注液 25 mg
有 効 成 分 名	テムシロリムス
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
承 認 年 月 日	平成 22 年 7 月 23 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	承認条件（「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。」）に基づき特定使用成績調査（全例調査）が実施され、その調査成績が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（平成 28 年 12 月 27 日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トーリセル点滴静注液 25 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査（全例調査）及び表 2 に示す特定成績調査（長期使用に関する調査）が実施された。

表 1 特定使用成績調査（全例調査）の概要

特定使用成績調査（全例調査）	
目的	製造販売後の使用実態下において、以下の事項を調査し適正使用情報を把握する。 1) 本剤の使用実態下における有効性及び安全性の確認 2) 有害事象の発現状況及び有害事象の発現に影響を与えられ得る要因の検討（特に重点調査事項とした事象） 3) 間質性肺疾患の発現状況及び発現リスクとなる可能性のある因子の検討
重点調査事項	間質性肺疾患、呼吸困難、糖尿病／高血糖、過敏症反応、下痢、低リン酸血症、低カリウム血症、高コレステロール血症／高脂血症、感染、脳内出血、創傷治癒異常、粘膜炎関連有害事象、皮膚障害、急性腎不全、消化管穿孔、B 型肝炎・結核・带状疱疹の感染歴
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者
実施期間	平成 22 年 9 月～平成 24 年 8 月
目標症例数	12 週以上の投与継続症例として 300 症例（収集目標症例数 600 症例）
観察期間	本剤投与開始日から 24 週間。ただし、24 週より前に投与を中止した場合は、投与中止 28 日後まで。
実施施設数	408 施設
収集症例数	1,003 例
安全性解析対象症例数	1,001 例
有効性解析対象症例数	654 例
備考	

表 2 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の長期使用における安全性、特に間質性肺疾患の発現状況等を投与開始 25 週目から 96 週目まで確認する。
重点調査事項	間質性肺疾患、呼吸困難、糖尿病／高血糖、過敏症反応、下痢、低リン酸血症、低カリウム血症、高コレステロール血症／高脂血症、感染、脳内出血、創傷治癒異常、粘膜炎関連有害事象、皮膚障害、急性腎不全、消化管穿孔、B 型肝炎・結核・带状疱疹の感染歴
調査方法	中央登録方式
対象患者	特定使用成績調査（全例調査）において、登録・投与された症例のうち 24 週を超えて投与継続される症例
実施期間	平成 22 年 9 月～平成 26 年 3 月
目標症例数	120 例
観察期間	本剤投与開始日から 25 週～最長 96 週まで
実施施設数	84 施設
収集症例数	133 例
安全性解析対象症例数	133 例
有効性解析対象症例数	125 例

備考	
----	--

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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（全例調査＋長期使用に関する調査）

本調査における副作用発現割合は 77.7%（778/1,001 例）であり、承認時までの国際共同（アジア）第Ⅱ相試験（以下、「2217-AP 試験」）の 98.8%（81/82 例）及び海外第Ⅲ相試験（以下、「304-WW 試験」）の 93.8%（195/208 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査で発現した主な副作用（発現割合 5%以上）の発現状況を表 3 に示すが、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、24 週を超えて投与を長期に継続している症例における安全性について、特段の問題は認められなかった。

表 3 主な副作用の発現状況

副作用名（基本語）	発現例数、発現割合（%）
口内炎	267（26.7）
間質性肺疾患	173（17.3）
血小板数減少	111（11.1）
高血糖	98（9.8）
発疹	74（7.4）
貧血	63（6.3）
高脂血症	61（6.1）
高コレステロール血症	55（5.5）

MedDRA/J version（20.1）

4.2 重点調査事項

重点調査事項ごとの副作用発現状況を表 4 に示す。

表 4 重点調査事項ごとの副作用発現状況

事象名	発現例数、発現割合（%）
粘膜炎関連有害事象 ^{注1)}	279（27.9）
皮膚障害	209（20.9）
間質性肺疾患（薬剤性肺炎含む）	174（17.4）
感染	141（14.1）
高コレステロール血症／高脂血症 （高トリグリセリド血症等含む）	140（14.0）
糖尿病／高血糖	131（13.1）
下痢	43（4.3）
低リン酸血症	39（3.9）
呼吸困難	35（3.5）
急性腎不全	17（1.7）
低カリウム血症	14（1.4）
過敏症反応	11（1.1）
間質性肺疾患が疑われる広範な関連事象 ^{注2)}	3（0.3）
脳内出血	1（0.1）
創傷治癒異常	1（0.1）

消化管穿孔	1 (0.1)
-------	---------

MedDRA/J version (20.1)

- 注1) 鼻の炎症、口腔障害、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、口唇炎、口唇痛、口内炎、舌炎、直腸炎、潰瘍性大腸炎、肛門の炎症、スティーブンス・ジョンソン症候群、粘膜の炎症
 注2) 肺浸潤、肺臓炎

承認時までの試験（2217-AP 試験及び 304-WW 試験）と比較して、本調査の重点調査項目の副作用発現割合は、同程度もしくは低い割合であった。また、Grade 3 以上の副作用発現割合についても、間質性肺疾患及び感染を除き、承認時までの試験（2217-AP 試験及び 304-WW 試験）と比較して同程度もしくは低い割合であった。なお、これら重点調査項目の副作用は、本剤投与開始から 8 週以下で最も多く認められ、概ね経時的に減少する傾向がみられた（創傷治癒異常及び消化管穿孔は 8 週以下で、脳内出血は 8 週超 16 週以下で発現）。

間質性肺疾患の Grade 3 以上の発現割合は、本調査では 4.5%（45/1,001 例）であり、304-WW 試験の 0.5%（1/208 例）より高い傾向であったが、本剤の承認審査時においても欧米人より日本人を含むアジア人で発現割合が高い傾向が認められており、日本を含む東アジア人患者を対象とした 2217-AP 試験の Grade 3 以上の発現割合 3.7%（3/82 例）と同程度であった。

また、感染の Grade 3 以上の発現割合は、本調査では 6.8%（68/1,001 例）であり、2217-AP 試験の Grade 3 以上の発現割合 9.8%（8/82 例）と比較し低い傾向であったが、304-WW 試験の 1.4%（3/208 例）より高い傾向であった。感染については、添付文書、適正使用ガイド等で注意喚起を行っており、現時点で新たな安全対策は不要と考えるが、今後検討すべき事項が生じた場合は、必要に応じて適切な措置の実施を検討していく。

以上、承認時までの試験と比べ、重点調査項目に該当する副作用の発現状況に特徴的なものは認められず、現時点で特別な対応は不要と考える。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は 635 例 883 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集された副作用のうち、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 404 例 528 件であり、主な副作用（基本語で 10 件以上）は表 5 のとおりであった。本剤以外の影響や情報が不十分等で本剤との因果関係が特定できないこと等より、現時点で「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 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	404	528	173	224	241	304
内分泌障害	11	11	1	1	10	10
甲状腺機能低下症	11	11	1	1	10	10
代謝および栄養障害	42	43	15	16	27	27
高カリウム血症	18	18	7	7	11	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46	49	30	31	18	18
呼吸困難	12	12	12	12	0	0
胃腸障害	72	83	42	50	30	33
便秘	12	12	0	0	12	12
皮膚および皮下組織障害	56	58	11	11	45	47

手掌・足底発赤知覚不全症候群	22	22	1	1	21	21
臨床検査	73	87	15	16	58	71
C-反応性蛋白増加	21	21	3	3	18	18
細胞マーカー増加	19	19	1	1	18	18

MedDRA/J version (21.0)

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（全例調査＋長期使用に関する調査）

本調査における有効性解析対象症例 654 例の奏効率（完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）の割合）は 6.7%（44/654 例）であった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの試験の奏効率は、2217-AP 試験が 11.0%、304-WW 試験が 8.6%であり、本調査の奏効率と大きな違いはなかった。

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措置報告は 12 件であり、研究報告はなかった。措置報告の概要を表 6 に示すが、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、現時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告の概要

措置報告	① 副作用に関連した措置情報（3 件）：企業中核データシート（CCDS）が改訂され、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に関する注意喚起が追記されたとの情報（平成 25 年 4 月）等 ② 相互作用に関連した措置情報（2 件）：CCDS が改訂され、ACE 阻害剤及びカルシウム拮抗剤との相互作用に関する注意喚起が追記されたとの情報（平成 28 年 8 月）等 ③ 品質に関連した措置情報（2 件）：外国で実施された臨床試験において、本剤を投与する際には使用不可とプロトコルに記載されている DEHP（フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)) を含有する輸液バック・ボトル、輸液セットが使用されたことを受け、米国ファイザー社は、これらの試験に参加しているすべての国と施設に対して Dear Investigator Letter を、試験を実施している各国の規制当局に対して Notification Letter を発出したとの情報（平成 22 年 12 月）等 ④ 外国における回収情報（4 件）：イタリアの製造所で製造された米国向けの本剤希釈液のバイアル中にガラス粒子の混入が認められ、カナダファイザー社は、関連するロット番号の製品の販売または流通を即時中止する旨の注意喚起を卸売業者及び医療機関に宛てた回収の書簡として配布し、自主回収を実施したとの情報（平成 24 年 7 月）等 ⑤ 有効性に関する措置情報（1 件）：米国及び欧州で実施した進行性腎癌患者を対象とした本剤とソラフェニブの有効性を比較する第Ⅲ相試験において、副次的評価項目である全生存期間でソラフェニブが有意に良好であったことを受け、Pfizer Inc.は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）に対して Notification Letter を、医療機関に対して Dear Investigator Letter を発出したとの情報（平成 24 年 5 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。

以上