

再審査報告書

令和 5 年 10 月 10 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 ^{※1} 3. 手術不能又は再発乳癌 4. 結節性硬化症 ^{※2}
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍> 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> 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> <u>成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合</u> 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。 <u>上記以外の場合</u> 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。
承 認 年 月 日	①1. 平成 22 年 1 月 20 日 ①2a. 平成 23 年 12 月 22 日 (効能・効果の追加：膵神経内分泌腫瘍 ^{※1}) ② 平成 24 年 8 月 24 日 (剤形追加) 4a. 平成 24 年 11 月 21 日 (効能・効果及び用法・用量の追加：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 ^{※2}) 3. 平成 26 年 3 月 17 日 (効能・効果及び用法・用量の追加：手術不能又は再発乳癌) 2b. 平成 28 年 8 月 26 日 (2a.の効能・効果の変更：神経内分泌腫瘍) ^{※1} 4b. 令和元年 8 月 22 日 (4a.の効能・効果及び用法・用量の変更：結節性硬化症) ^{※2}
再 審 査 期 間	①1. 8 年 ①2a. 1.の残余期間 (平成 23 年 12 月 22 日～平成 30 年 1 月 19 日) ② 1.及び 2a.の残余期間 (平成 24 年 8 月 24 日～平成 30 年 1 月 19 日) 4a. 10 年 3. 1.の残余期間 (平成 26 年 3 月 17 日～平成 30 年 1 月 19 日) 2b. 1.の残余期間 (平成 28 年 8 月 26 日～平成 30 年 1 月 19 日) 4b. 4a.の残余期間 (令和元年 8 月 22 日～令和 4 年 11 月 20 日)
承 認 条 件 ^{※3}	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ^{※4}
備 考	^{※1} 平成 23 年 12 月 22 日付承認の効能・効果「膵神経内分泌腫瘍」は平成 28 年 8 月 26 日付の承認事項一部変更承認で「神経内分泌腫瘍」とされた。 ^{※2} 平成 24 年 11 月 21 日付承認の効能・効果「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」は令和元年 8 月 22 日付の承認事項一部変更承認で「結節性硬化症」とされた。また、平成 24 年 11 月 21 日付承認の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合の用法・用量は「通常、成人にはエベロリムスとして 1 日

	<p>1回 10 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。」、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合の用法・用量は「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。」であった。</p> <p>※³ 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に係る承認条件「結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（平成 31 年 3 月 14 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。</p> <p>※⁴ 承認事項一部変更承認時（平成 28 年 8 月 26 日、効能・効果：神経内分泌腫瘍）に承認条件が付された。</p>
--	---

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量については、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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査に係る部分については、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等が適切に実施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

アフィニトール錠 5 mg、及び同錠 2.5 mg（以下、「本剤¹⁾」）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、創傷治癒不良については、再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして新たに追加されたものである。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

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"> ● 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／Pgp に関する薬物相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> ● 発育遅延 ● 腸閉塞／イレウス ● 男性不妊症 ● 膵炎 ● 胆石症 	<ul style="list-style-type: none"> ● 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下での結節性硬化症に対する有効性 		

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"> ● 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における特定使用成績調査 ● 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査 ● 結節性硬化症における特定使用成績調査 ● 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） ● 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） ● 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） ● 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 	<ul style="list-style-type: none"> ● 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における特定使用成績調査 ● 膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査 ● 結節性硬化症における特定使用成績調査 ● 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） ● 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） ● 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） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向け資材（<u>適正使用ガイド</u>）の作成と提供 ● 医薬品の使用条件の設定

下線部：今回の再審査対象

¹⁾ 本再審査報告書における「本剤」には、アフィニトール錠と同一有効成分のアフィニトール分散錠 2 mg 及び同分散錠 3 mg のデータが含まれる。

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（結節性硬化症）	
目的	使用実態下で、本剤を 15 歳未満の結節性硬化症患者に投与したときの、安全性及び有効性を確認する
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
有効性に関する検討事項	使用実態下での結節性硬化症に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	平成 27 年 7 月 31 日までに本剤が投与された 15 歳未満の結節性硬化症患者全例。ただし、本調査実施施設で、15 歳以上の上衣下巨細胞性星細胞腫（以下、「SEGA」）と診断された患者も含む。
実施期間	平成 24 年 11 月～平成 31 年 1 月
目標症例数	30 例
観察期間	1 年間
実施施設数	38 施設
収集症例数	登録症例 69 症例、調査票固定症例 65 症例
安全性解析対象症例数	64 例
有効性解析対象症例数	SEGA：43 例、腎血管筋脂肪腫（以下、「腎 AML」）：22 例
備考	安全性解析対象の剤形別内訳は、錠剤のみ 31 例、分散錠のみ 26 例、両方 7 例であった。

表 4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（国際共同第 III 相試験（M2302 試験）の継続試験）	
目的	結節性硬化症（以下、「TSC」）又はリンパ脈管筋腫症（以下、「LAM」）を伴う腎 AML 患者を対象に、本剤（開始用量：10 mg/日）とプラセボの有効性と安全性について比較検討する M2302 試験を、承認日以降は、製造販売後臨床試験として継続する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	TSC 又は LAM に伴う腎 AML 患者を対象とした製造販売後臨床試験における有効性
試験デザイン	第 III 相、前向き、二重盲検、ランダム化、並行群間比較、プラセボ対照、多施設共同試験
対象患者	TSC 又は LAM を伴う腎 AML と診断された 18 歳以上の男性又は女性患者
実施期間	国際共同第 III 相試験（M2302 試験）として、平成 21 年 4 月～平成 27 年 11 月。なお、今回の再審査対象の効能・効果の承認日（平成 24 年 11 月 21 日）以降、製造販売後臨床試験として継続した。
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 本試験の主要解析結果でプラセボ群に対する本剤群の優越性が示された以降、プラセボ群に割り付けられた被験者は、本剤による投与が許容された。プラセボ群 39 例のうち 33 例に本剤による投与が行われた。
観察期間	製造販売後臨床試験として、平成 24 年 11 月 21 日～平成 27 年 11 月 6 日まで
予定症例数	99 例（本剤群：66 例、プラセボ群：33 例）
評価項目	安全性：重篤な有害事象を含むすべての有害事象 有効性（主要評価項目）：腎 AML に対する奏効率
投与症例数	118 例（本剤群：79 例、プラセボ群：39 例）、うち日本人は 10 例 なお、製造販売後臨床試験期間中に投与を継続した日本人症例は 8 例
安全性解析対象症例数	112 例（製造販売後臨床試験としての安全性解析対象集団は 8 例）
有効性解析対象症例数	112 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 及び表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（結節性硬化症）	
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、創傷治癒不良、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
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の納入時及び適正使用ガイドの改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 企業ホームページに掲載する。
実施期間	今回の再審査対象の効能・効果の承認日（平成 24 年 11 月 21 日）より継続中
備考	

表 6 医薬品の使用条件の設定の概要

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"> 医薬品の使用管理体制の確保（施設要件の設定） 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） 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）
実施期間	平成 24 年 11 月 21 日より平成 31 年 3 月 14 日まで
備考	

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. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、特定使用成績調査における副作用発現状況は、表 7 のとおりであった。承認時までの国内臨床試験における副作用発現状況と比較し、再審査期間中に発現傾向に著しい変化を認めず臨床上の懸念となる事項はなかった。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表 7 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	64 例			
	重篤		非重篤	
	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク	—		—	
間質性肺疾患／肺臓炎（感染を伴わないもの）	0	(0)	0	(0)
重症感染症／既存の感染症（再活性化増悪又は再燃）	0	(0)	0	(0)
過敏症（アナフィラキシー反応）	0	(0)	2	(3.1)
口内炎	0	(0)	46	(71.9)
クレアチニン増加／蛋白尿／腎不全	0	(0)	1	(1.6)
高血糖／糖尿病	0	(0)	0	(0)
血球減少症	0	(0)	0	(0)
出血	0	(0)	0	(0)
血栓性及び塞栓性事象	0	(0)	0	(0)
急性呼吸窮迫症候群	0	(0)	0	(0)
創傷治癒不良	0	(0)	0	(0)
肝機能障害患者における安全性（発現割合の分母は合併症肝機能障害有の 7 例とした）	0	(0)	0	(0)
CYP3A4／Pgp に関する薬物相互作用	0	(0)	0	(0)
重要な潜在的リスク	—		—	
発育遅延	0	(0)	0	(0)
腸閉塞／イレウス	0	(0)	0	(0)
男性不妊症（発現割合の分母は男性の 44 例とした）	0	(0)	0	(0)
膵炎	0	(0)	0	(0)
胆石症	0	(0)	0	(0)

各リスクの定義は別添参照。

MedDRA/J version 21.1

4.2. 製造販売後臨床試験における副作用発現状況

安全性解析対象 8 例において、承認日以降に発現した 2 例以上の副作用は、口内炎（3 例）、鼻咽頭炎、高血糖、皮膚乾燥及び色素沈着障害（各 2 例）であり、特に安全性上の懸念となる事項はなかった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用（今回の再審査対象の TSC 及び適応症不明、適応外使用の症例含む）のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 216 例 269 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 85 例 116 件、未知の非重篤な副作用は 203 例 271 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 3 件以上の副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、合併症、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表8 「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	273	387	85	116	203	271
血液およびリンパ系障害	12	13	7	7	5	6
骨髄抑制	5	5	5	5	0	0
精神障害	17	19	5	5	13	14
結節性硬化症複合体に関連する神経精神症状	3	3	3	3	0	0
神経系障害	43	51	27	32	17	19
浮動性めまい	3	3	0	0	3	3
脳症	4	4	4	4	0	0
てんかん	14	14	12	12	2	2
傾眠	5	6	0	0	5	6
てんかん重積状態	3	4	3	4	0	0
部分発作	5	5	5	5	0	0
血管障害	7	7	3	3	4	4
動脈瘤	3	3	1	1	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	27	10	11	15	16
肺障害	3	3	2	2	1	1
胸水	4	4	1	1	3	3
気胸	4	5	4	5	0	0
胃腸障害	31	33	5	5	26	28
腹部膨満	3	3	0	0	3	3
齲歯	3	3	0	0	3	3
歯痛	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	31	37	2	4	29	33
脱毛症	4	4	0	0	4	4
多毛症	5	5	0	0	5	5
皮膚障害	8	9	0	0	8	9
色素沈着障害	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	23	24	6	6	17	18
死亡	4	4	4	4	0	0
異常感	4	4	0	0	4	4
炎症	3	3	0	0	3	3
臨床検査	78	105	4	6	74	99
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	6	1	1	4	5
C-反応性蛋白増加	8	8	2	2	6	6
薬物濃度増加	9	9	0	0	9	9
白血球数増加	3	3	0	0	3	3
KL-6増加	32	32	0	0	32	32

MedDRA/J version 25.1

※同一症例において MedDRA 基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

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

有効性解析対象 43 例 (SEGA) において、本剤による奏効患者割合²⁾ は 55.8% (24/43 例) であった。承認時までの海外第 III 相試験 (M2301 試験、本剤群 78 例、プラセボ群 39 例、本剤群及びプラセボ群の年齢の平均値±標準偏差はそれぞれ 10.1±5.9 及び 10.3±7.3) では奏効割合 57.7% (64/111 例) であり、本調査の 15 歳未満の SEGA においても同程度の有効性が示された。

また、有効性解析対象 22 例 (腎 AML) において、本剤による奏効患者割合は 68.2% (15/22 例) であった。承認時までの国際共同第 III 相試験 (M2302 試験、本剤群 79 例、プラセボ群 39 例、本剤群及びプラセボ群の年齢の平均値±標準偏差はそれぞれ 32.5±10.4 及び 31.1±9.6) では奏効割合 58.0% (65/112 例) であり、本調査により 15 歳未満の腎 AML に対しても成人と同程度の有効性が示された。

5.2. 製造販売後臨床試験

M2302 試験の継続期終了時解析 (本剤を投与された全被験者) での中央画像判定による腎 AML の奏効割合 [95%信頼区間] は 58.0 [48.3, 67.3] %であった。

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。

²⁾ 調査責任/分担医師が下記の SEGA 又は腎 AML の有効性評価の判定基準に従い、奏効、不変、進行、判定不能の 4 段階で判定した。

SEGA
SEGA に対する奏効の定義
・全標的 SEGA 病変の体積和がベースラインから 50%以上減少。 なおかつ、以下のすべての基準を満たす場合 ・非標的 SEGA 病変が明らかに悪化していない。 ・長径 1.0 cm 以上の SEGA の新病変が認められない。 ・水頭症の新たな発現又は悪化が認められない。
SEGA 進行の定義
・全標的 SEGA 病変の体積和が、最低値 (ベースラインを含む) より 25%以上増加してベースラインの体積和を上回る。 ・非標的 SEGA 病変の明らかな悪化。 ・長径 1.0 cm 以上の SEGA の新病変の出現。 ・水頭症の新たな発現又は悪化。
腎 AML
腎 AML に対する奏効の定義
・全標的 AML 病変の体積和がベースラインから 50%以上減少。 なおかつ、以下のすべての基準を満たす場合 ・長径 1.0 cm 以上の AML の新病変を認めない。 ・腎体積の最小値から 20%以上、かつベースラインからの腎体積の増加がいずれかの腎において認められない (最小値は、ベースラインを含めた調査期間中の左右の腎体積の最小値とする)。 ・AML 関連の Grade 2 以上 (CTCAE v4.0 - JCOG の定義による) の出血を認めない。
腎 AML 進行の定義
以下の 1 つ以上に該当する場合を AML 進行と定義した。 ・全標的 AML 病変の体積和が、最低値 (ベースラインを含む) より 25%以上増加してベースラインの体積和を上回る。 ・長径 1.0 cm 以上の AML の新病変の出現。 ・最小値から 20%以上、かつベースラインからの腎体積の増加がいずれかの腎において認められる (最小値は、ベースラインを含めた試験期間中の左右の腎体積の最小値とする)。 ・AML 関連の Grade 2 以上 (CTCAE v4.0 - JCOG の定義による) の出血を認める。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、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」）に報告した外国の措置報告は 26 件、研究報告はなかった。その概要は表 9 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂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 9 措置報告の概要

措置報告	<p>① Core Risk Management Plan (Core RMP) の重要な潜在的リスクに筋肉の消耗/筋力低下が追加され、重要な潜在的リスクの血栓塞栓症、発生毒性、思春期後における続発性無月経が、それぞれ血栓性及び塞栓性事象、出生後発生毒性、女性の妊孕性（続発性無月経を含む）に変更された。その後、発生毒性が妊婦又は授乳婦に、重要な不足情報の発がん性が良性又は悪性腫瘍の発現に変更され、重要な不足情報として、特に 3 歳未満の患者における脳の成長及び発達に対するエベロリムスの影響（TSC の適応症）が追記された（3 件）。</p> <p>② 企業中核データシート（CCDS）に非感染性肺臓炎、感染症、口腔内潰瘍、腎不全、臨床検査（血糖値、脂質）、ワクチンに関する内容が追加され、非感染性肺臓炎、感染症の注意喚起の追記、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤との併用による血管浮腫に関する内容の追記、創傷治癒不良、口内炎が追記された。また、難治性てんかんを有する TSC 患者における第 III 相試験（M2304 試験）の extension phase データ等が追加された（4 件）。</p> <p>③ 米国添付文書に創傷治癒不良、非感染性肺臓炎、感染症の注意喚起、ACE 阻害剤で治療中の患者への血管浮腫に関する注意喚起、非感染性肺臓炎の項に二次的な事象として肺高血圧症の報告があること、口内炎及び胚・胎児毒性に関する注意喚起、Grade3, 4 の副作用の発現頻度、発現時の本剤処置（本剤の永続的な中止等）、本剤使用中の生ワクチンの使用に関する安全性について確認されていないこと、創傷治癒不良に本剤の投与等に関する注意喚起、放射線感作及び放射線リコールに関する記載が追記された（8 件）。</p> <p>④ Core RMP に重要な特定された相互作用として「mTOR 阻害剤と ACE 阻害剤との併用時の血管浮腫のリスク増加」が、重要な潜在的相互作用として「エベロリムスとエキセメスタンとの併用使用（悪性腫瘍）」が追加された（平成 26 年 6 月）。</p> <p>⑤ ヒト用医薬品委員会において、欧州製品概要（SmPC）にニューモシスチス・イロベチイ肺炎/ニューモシスティスカリニ肺炎に関する記載を追記することが採択された（平成 26 年 11 月）。</p> <p>⑥ Core RMP のデータが更新され（4 件）、うち 1 件は欧州 RMP（EU RMP）データも更新された。</p> <p>⑦ TSC の適応追加に伴い Core RMP 及び EU RMP にてんかん発作に関する臨床試験結果が追加され、重要な潜在的リスクの腸閉塞/イレウス、膵炎、胆石症が削除され、重要な不足情報として小児における神経認知機能及び性的発達（TSC）が追加された（平成 28 年 7 月）。</p> <p>⑧ SmPC に口内炎及び口内炎マネジメントに関する新たな安全性情報及び授乳に関し、また、放射線療法による合併症（放射線リコール症候群及び放射線反応の増強）に関する注意喚起が追記された（2 件）。</p> <p>⑨ 米国食品医薬品局による調査の結果、放射線リコール現象が潜在的リスクに分類され、CCDS を改訂し、その後、各国の添付文書を改訂することになった（2 件）。</p>
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、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査に係る部分については、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等が適切に実施されたものと判断した。

以上

安全性検討事項の定義

重要な特定されたリスク	
間質性肺疾患／ 肺臓炎（感染を 伴わないもの）	SMQ「間質性肺疾患」に該当する事象
重症感染症／既 存の感染症（再 活性化増悪又は 再燃）	SOC「感染症および寄生虫症」、HLT「エプスタイン・バーウイルス感染」、HLT「結核感染」、HLT「サイトメガロウイルス感染」、以下PT B型肝炎、血中HIV-RNA増加、ヒトヘルペスウイルス6感染、肝炎ウイルス検査陽性、C型肝炎、B型肝炎抗体、B型肝炎表面抗体陽性、B型肝炎ウイルス検査陽性、肝炎ウイルスキャリアー又は感染再燃のいずれかに該当する事象
過敏症（アナフ ィラキシー反 応）	SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に該当する事象
口内炎	PT 口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、アフタ性潰瘍、口内炎、粘膜潰瘍、歯肉腫脹、歯肉潰瘍、歯肉痛、舌炎、舌痛、口唇潰瘍又は粘膜の炎症のいずれかに該当する事象
クレアチニン増 加／蛋白尿／腎 不全	SMQ「急性腎不全」、以下PTの糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、腎症、糸球体硬化症又は巣状分節性糸球体硬化症のいずれかに該当する事象
高血糖／糖尿病	SMQ「高血糖／糖尿病の発症（狭域）」に該当する事象
血球減少症	SMQ「造血障害による血球減少症」、以下PTT細胞除去、CD4リンパ球減少、CD4リンパ球異常、CD8リンパ球減少、ナチュラルキラー細胞数減少、ナチュラルキラーT細胞数減少、CD4リンパ球百分率減少、赤血球検査異常又は免疫性血小板減少性紫斑病のいずれかに該当する事象
出血	SMQ「出血」に該当する事象
血栓性及び塞栓 性事象	SMQ「塞栓および血栓」、以下PT上大静脈狭窄又は下大静脈狭窄のいずれかに該当する事象
急性呼吸窮迫症 候群	PT 急性呼吸窮迫症候群に該当する事象
創傷治癒不良	PT 腹部創離開、創傷培養陽性、デブリードマン、腫瘍自潰創、切開部位膿瘍、切開部位蜂巣炎、切開部位合併症、切開部位皮膚炎、切開部位紅斑、切開部位血腫、切開部位出血、切開部位炎症、切開部位浮腫、切開部位痛、切開部位そう痒感、切開部位発疹、切開部位腫脹、切開部位潰瘍、切開部位小水疱、切開排膿、創部炎症、処置後蜂巣炎、処置後感染、術後縫合による膿瘍、術後創合併症、術後創感染、創傷治癒の促進、縫合糸膿瘍、縫合関連合併症、縫合部離開、創部膿瘍、創合併症、創傷汚染、創腐敗、創離開、創部ドレナージ、創部内臓脱出、創傷出血、創傷感染、細菌性創感染、真菌性創感染、蠕虫性創感染、シュードモナス性創感染、ブドウ球菌性創感染、ウイルス性創感染、創壊死、創部分泌、膿創、創傷治療、HLT「治癒異常NEC」、又はLLT「切開部位感染」のいずれかに該当する事象
肝機能障害患者 における安全性	肝機能障害を合併する症例のうち、副作用を発現した割合
CYP3A4/Pgpに 関する薬物相互 作用	PT 酵素阻害、薬物濃度減少、薬物濃度治療量以下、薬物濃度変化、治療効果減弱、酵素誘導又はHLT「相互作用」のいずれかに該当する事象
重要な潜在的リスク	
発育遅延	HLGT「性腺機能の内分泌性障害」、HLT「性機能および生殖能障害NEC」、HLT「精子形成および精液障害」、以下PTエストロゲン欠乏症、血中エストロゲン減少、血中エストロゲン異常又は発育遅延のいずれかに該当する事象
腸閉塞／イレウ ス	SMQ「消化管の閉塞（狭域）」に該当する事象

男性不妊症	PT 脂肪性器性ジストロフィー、アンドロゲン減少、抗精子抗体陽性、無精液症、補助受精、精子無力症、無精子症、血中テストステロン異常、染色体分析異常、卵胞刺激ホルモン欠損症、遊離アンドロゲン指数低下、精液中フルクトース減少、精液中フルクトース増加、配偶子卵管内移植、生殖器萎縮、ゴナドトロピン欠乏症、習慣流産、血精液症、ヒト絨毛性ゴナドトロピン異常、ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、性腺機能亢進、性腺機能低下、男性性腺機能低下、精液過少症、体外受精、不妊症のパートナー、不妊症、男性不妊症、不妊症検査異常、核型分析異常、黄体形成ホルモン欠損症、精子死滅症、精子減少症、精液 pH 異常、精液 pH 低下、精液 pH 上昇、フィラデルフィア染色体陽性、原発性性腺機能低下、前立腺液中白血球増加、膿精液症、精液中赤血球陽性、生殖器毒性、続発性性腺機能低下、精液検査異常、精液変色、精液液化異常、精液液化延長、精液液化短縮、精液粘度異常、精液粘度減少、精液粘度増加、精液量異常、精液量減少、精液量増加、精囊萎縮、精子検査異常、精子吸引、精子濃度異常、精子濃度減少、精子濃度増加、精子濃度ゼロ、精子形成異常、精液漏、精子異常、精子形態異常、精子運動性異常、精子運動性低下、精子形成促進、奇形精子症、精巣萎縮、精巣障害、精巣機能不全、術後精巣機能不全、原発性精巣機能不全、精巣梗塞、精巣損傷、精巣壊死、総精子数減少、精索静脈瘤、精液中白血球陽性、精子提供、LLT「非配偶者間人工授精」又は HLT「男性性腺機能障害」のいずれかに該当する事象
睪炎	SMQ「急性睪炎（狭域）」、以下 PT 慢性睪炎又は睪脂肪変性のいずれかに該当する事象
胆石症	SMQ「胆石が関連する障害（狭域）」に該当する事象