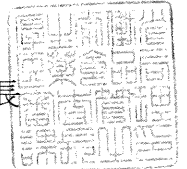




薬食審査発 1222 第 1 号
平成 23 年 12 月 22 日

各 都道府県
保健所設置市
特別区 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



膵神経内分泌腫瘍を適応とするエベロリムス製剤の使用
にあたっての留意事項について

エベロリムス製剤（販売名：アフィニトール錠 5mg）（以下、「本剤」という）については、本日、「膵神経内分泌腫瘍」に係る効能効果を追加する承認事項一部変更承認を行ったところですが、本剤については、間質性肺疾患（発現率 14.2%）等、重篤な副作用が報告されていること等から、その使用にあたっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対して周知をお願いします。

記

1. 本剤の適正使用について

(1) 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 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。
2. 膵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。

(2) 本剤の使用上の注意の警告、効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書を参照されたいこと。

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 臨床試験において、本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

（変更なし。）

【効能又は効果】

膝神経内分泌腫瘍

（効能又は効果に関連する使用上の注意）

臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

（関連部分のみ抜粋。）

【用法及び用量】

通常、成人にはエベロリムスとして 1 日 1 回 10mg を空腹時に経口投与す

る。なお、患者の状態により適宜減量する。

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

- (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。高脂肪食及び低脂肪食の食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、空腹時に投与すること。(【薬物動態】、【臨床成績】の項参照)
- (3) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

| グレード ^{注1)} (症状) | 投与の可否等 |
|--------------------------------|--|
| グレード1 (無症候性の画像所見) | 投与継続 |
| グレード2 (症候性：日常生活に支障なし) | 症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、1日1回5mgの投与とする。 |
| グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を有する) | 本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、1日1回5mgで投与再開可能とする。 |
| グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する) | 投与中止 |

注1) NCI-CTCAE v3.0

- (4) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスB) のある患者では、減量を考慮すること。(「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照)

(取消線部削除、下線部追記。)

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

- (1) 外来患者に本剤を投与する場合には、患者に対し、処方ごとに、上記の警告1の説明と同意に関する事項や注意事項等を記載した文書(以下「アフィニトール錠治療確認シート」という。)を交付すること。
- (2) 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

3. 薬局における処方せん等確認の徹底等

- (1) 本剤は、薬事法第 49 条第 1 項に基づく処方せん医薬品に指定されているものであり、本剤の調剤にあたっては、処方せんの確認を徹底すること。
- (2) 薬局における本剤の調剤にあたっては、「アフィニトール錠治療確認シート」を患者が所持していることを確認すること。
- (3) 「アフィニトール錠治療確認シート」を持参しなかった患者については、本剤の有効性及び危険性等について説明を行うとともに、本剤を処方した医療機関名及び医師名を、製造販売業者に連絡すること。

| | |
|------------|--------|
| 日本標準承認分類番号 | 874291 |
|------------|--------|

貯法：

室温保存
光及び湿気を避けるため、
PTP包装のまま保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤
(mTOR阻害剤)

劇薬、処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

アフィニートル錠5mg
AFINITOR® tablets
エベロリムス錠

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22200AMX00246000 |
| 薬価収載 | 2010年4月 |
| 販売開始 | 2010年4月 |
| 国際誕生 | 2009年3月 |

 **NOVARTIS**




【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 臨床試験において、本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

| | | | |
|--------|---|---|---|
| 品名 | アフィニートル錠 5mg | | |
| 成分・含量 | 1錠中エベロリムス 5mg | | |
| 添加物 | 乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム | | |
| 性状 | 白色～微黄白色の素錠 | | |
| 外形 |  |  |  |
| 識別コード | NVR 5 | | |
| 大きさ（約） | 長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g | | |

【効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
陸神経内分泌腫瘍

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

- 1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

(2) 陸神経内分泌腫瘍

臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）
- (3) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

| グレード ^{注1)} （症状） | 投与の可否等 |
|-------------------------------|--|
| グレード1（無症候性の画像所見） | 投与継続 |
| グレード2（症候性；日常生活に支障なし） | 症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、1日1回5mgの投与とする。 |
| グレード3（症候性；日常生活に支障あり、酸素療法を要する） | 本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、1日1回5mgで投与再開可能とする。 |
| グレード4（生命を脅かす；人工呼吸を要する） | 投与中止 |

注1) NCI-CTCAE v.3.0

- (4)肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
 (「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺炎患が発症、重症化するおそれがある。〕
 (2)感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
 (3)肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）
 (4)高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
 (5)肝炎ウイルス、結核等の既感染者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)間質性肺炎患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- 1) 投与開始前
 胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。
- 2) 投与開始後
 定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺炎患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺炎患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2)本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。また、本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って感染の有無を確認すること。感染症に罹患している場合には、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3)重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素(BUN)等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。
- (4)高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。
- (5)血小板減少、リンパ球減少、好中球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白(Pgp)の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。 | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。 |

(赤枠)

(2) 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| リファンピシン リファブチン | 本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。 | これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。 |
| 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。 | |
| アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等 | 本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 | 代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。 |
| マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 | |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等 | 分注意すること。 | |
| 不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等 | ワクチンの効果が得られないおそれがある。 | 免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 |
| セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。 | セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。 |
| グレープフルーツジュース | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。 | グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。 |
| シクロスポリン | 本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 | 代謝酵素 (CYP3A4 等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。 |
| ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等 | ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムの C_{max} が 25%、AUC が 30% 上昇したとの報告がある。 | 本剤が CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。 |

4. 副作用

転移性腎細胞癌患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与274例 (日本人15例を含む) 中、副作用は248例 (90.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 120例 (43.8%)、発疹81例 (29.6%)、貧血77例 (28.1%)、疲労68例 (24.8%)、下痢65例 (23.7%)、無力症63例 (23.0%)、食欲減退57例 (20.8%)、高コレステロール血症54例 (19.7%)、悪心53例 (19.3%)、粘膜の炎症48例 (17.5%)、嘔吐48例 (17.5%)、末梢性浮腫46例 (16.8%)、高トリグリセリド血症44例 (16.1%)、咳嗽41例 (15.0%)、そう痒症39例 (14.2%)、感染症39例 (14.2%)、皮膚乾燥36例 (13.1%)、鼻出血34例 (12.4%)、呼吸困難28例 (10.2%)、味覚異常28例 (10.2%) 等であった。(試験終了時の集計)

膀胱神経内分泌腫瘍患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与204例 (日本人23例を含む) 中、副作用は195例 (95.6%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 131例 (64.2%)、発疹99例 (48.5%)、下痢70例 (34.3%)、疲労66例 (32.4%)、

感染症49例 (24.0%)、末梢性浮腫45例 (22.1%)、悪心41例 (20.1%)、食欲減退41例 (20.1%)、頭痛40例 (19.6%)、鼻出血36例 (17.6%)、貧血35例 (17.2%)、味覚異常35例 (17.2%)、体重減少34例 (16.7%)、嘔吐31例 (15.2%)、そう痒症30例 (14.7%)、高血糖28例 (13.7%)、血小板減少症27例 (13.2%)、無力症26例 (12.7%)、爪の障害26例 (12.7%)、肺臓炎25例 (12.3%)、発熱24例 (11.8%)、咳嗽23例 (11.3%)、皮膚乾燥21例 (10.3%) 等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)
進行性胃癌 (国内未承認) 患者を対象とした第II相国内臨床試験において、本剤投与53例中、副作用は52例 (98.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎38例 (71.7%)、食欲不振25例 (47.2%)、発疹23例 (43.4%)、疲労22例 (41.5%)、悪心13例 (24.5%)、そう痒症10例 (18.9%)、味覚異常9例 (17.0%)、血小板減少症8例 (15.1%)、下痢8例 (15.1%)、肺臓炎8例 (15.1%)、発熱6例 (11.3%) 等であった。(試験終了時の集計)

副作用の頻度については、転移性腎細胞癌患者を対象とした第III相国際共同臨床試験、及び膀胱神経内分泌腫瘍患者を対象とした第III相国際共同臨床試験の集計に基づき記載した。なお、これらの臨床試験以外の報告は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺炎患 (14.2%)** : 間質性肺疾患 (肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺泡出血、肺毒性等を含む) があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(【警告】、用法及び用量に関連する使用上の注意)、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **感染症 (18.4%)** : 細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症 (肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等) や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。(【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 3) **腎不全 (1.5%)** : 重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 4) **高血糖 (11.1%)、糖尿病の発症又は増悪 (4.6%)** : 高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 5) **血小板減少 (10.0%)、リンパ球減少 (7.9%)、好中球減少 (4.6%)、ヘモグロビン減少 (3.3%)** : 血小板減少、リンパ球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少

があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

- 6) **口内炎（52.5%）**：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **アナフィラキシー様症状（頻度不明）**：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **急性呼吸窮迫症候群（0.2%）**：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（頻度不明）**：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **悪性腫瘍（二次発癌）（0.2%）**：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) **BKウイルス腎症（頻度不明）**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **血栓性微小血管障害（頻度不明）**：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **肺胞蛋白症（頻度不明）**：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 15) **心嚢液貯留（0.2%）**：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 | 10%以上 | 1%～10%未満 | 1%未満 |
|--------|--|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 血液・リンパ | — | — | リンパ球減少症 | — |
| 代謝・栄養 | — | 食欲減退、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症 | 低リン酸血症、脱水、低カリウム血症 | — |
| 精神・神経系 | — | 味覚異常、頭痛 | 不眠症 | 味覚消失 |
| 眼 | — | — | 眼瞼浮腫 | — |
| 心血管系 | — | — | 高血圧 | うっ血性心不全 |
| 呼吸器 | — | 咳嗽、鼻出血 | 呼吸困難 | 咯血 |
| 消化器 | — | 下痢、悪心、嘔吐 | 口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害 | — |
| 肝臓 | 血中ビリルビン増加 | — | AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALPの増加 | — |
| 皮膚 | 白血球破砕性血管炎 | 発疹、皮膚乾燥、そう痒症 | 手足症候群、紅斑、ざ瘡、爪の障害 | — |
| 筋骨格系 | — | — | 関節痛 | — |
| 腎臓・泌尿器 | — | — | 血中クレアチニン増加、昼間頻尿、蛋白尿 | — |
| 全身症状 | — | 疲労、無力症、末梢性浮腫、粘膜の炎症、体重減少 | 発熱 | 胸痛、創傷治療不良 |
| その他 | 無精子症、男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加） | — | — | 出血（網膜出血、メレナ、血尿、陰道出血等） ^{注2)} |

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

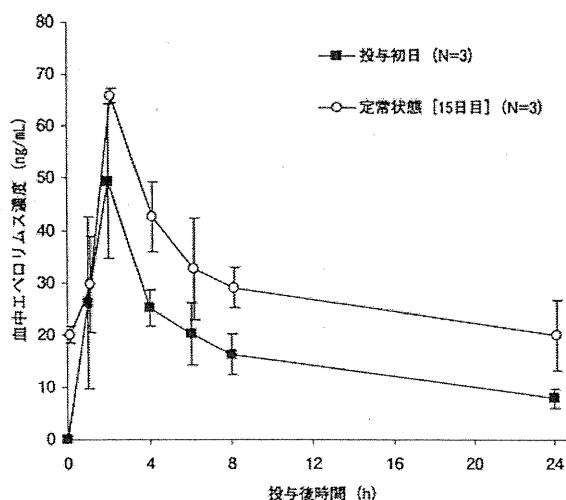
10. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巢の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休業による回復傾向がみられた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1～2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるCmax及びAUC_{0-24h}は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC_{0-24h}比から計算した累積率は1.6～2.6であった。¹⁾



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 投与量 | | |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 2.5mg(N=3) | 5mg(N=3) | 10mg(N=3) |
| 投与初日 Tmax(h) | 1.98 (0.98~2.00) | 1.00 (1.00~1.95) | 2.00 (1.92~2.00) |
| Cmax(ng/mL) | 15.1±2.48 | 31.5±3.40 | 49.4±14.8 |
| AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | 85.2±18.7 | 211±50.0 | 401±51.6 |
| 定常状態 Tmax(h) | 1.92 (1.00~1.98) | 1.98 (1.93~1.98) | 2.02 (2.00~2.20) |
| Cmax(ng/mL) | 16.8±1.33 | 57.6±17.6 | 65.9±1.40 |
| (Day 15) AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | 134±24.1 | 543±189 | 711±113 |

Tmaxは中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差

2. 食事の影響

健康被験者に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、AUC_{0-inf}は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、AUC_{0-inf}は32%低下した。T_{1/2}は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。²⁾

(外国人のデータ)

3. 分布

本剤の血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*のデータ）。³⁾本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。⁴⁾

(外国人のデータ)

4. 代謝

本剤は主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*のデータ）。⁵⁾腎移植（国内未承認）患者に¹⁴C標識した本剤を単回経口投与したとき、本剤は主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラク톤の加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。⁶⁾

(外国人のデータ)

5. 排泄

腎移植（国内未承認）患者に¹⁴C標識した本剤を単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。⁶⁾ (外国人のデータ)

6. 肝機能障害

本剤の血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したとき

のAUC_{0-inf}は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ 1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。⁷⁾ (外国人のデータ)

7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178mL/min) は本剤の見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。⁸⁾ (外国人のデータ)

8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。⁸⁾ (外国人のデータ)

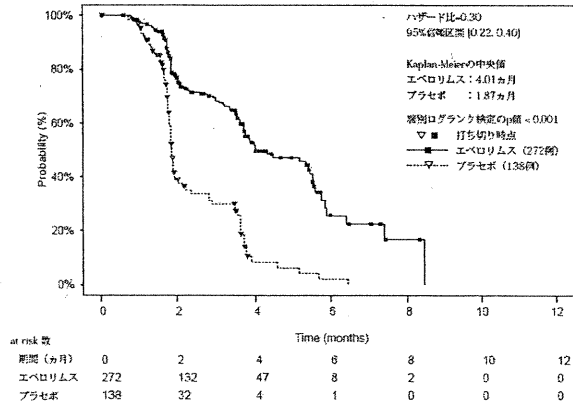
【臨床成績】

転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験)^{9,10)}

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者24例を含む)。組織分類は淡明細胞癌が95.9%がエベロリムス群 (272例) 又はプラセボ群 (138例) に無作為割付けされた。主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS; 中央値) は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22~0.40; MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001)。

(第2回中間解析時のデータ: 2007年10月カットオフ)



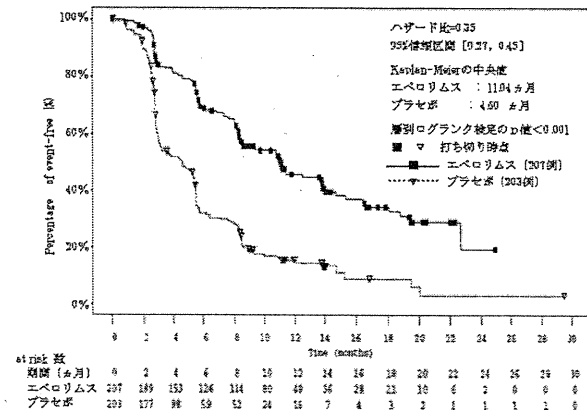
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界18ヵ国で実施された二重盲検比較試験)¹¹⁾

切除不能または転移性の膵神経内分泌腫瘍患者 (低分化型を除く) を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者40例を含む) がエベロリムス群 (207例) 又はプラセボ群 (203例) に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.35、95%信頼区間0.27~0.45; 前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別片側ログランク検定 p<0.001)。

(最終主要解析時データ: 2010年2月カットオフ)



治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、本剤はヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。^{12~15)}また、*in vivo*試験において、本剤はヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス^{16~27)}、同系腫瘍移植マウス²⁸⁾及び同系腫瘍移植ラット^{29,30)}の腫瘍増殖を抑制した。

2. 血管新生阻害作用

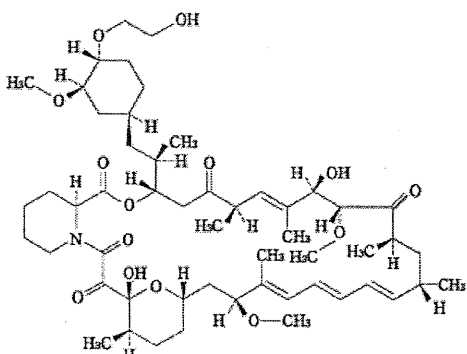
*In vitro*試験において、本剤は血管内皮増殖因子 (VEGF) 及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。³¹⁾また、本剤は腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。²⁸⁾*In vivo*試験において、本剤はマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。³²⁾BI6/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、本剤は移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。²⁸⁾

3. 作用機序

本剤は、細胞内イムノフィリンであるFKBP (FK506 binding protein) 12に結合した。³³⁾本剤とFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。本剤を投与された担癌マウス³⁴⁾及び担癌ラット²⁹⁾の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、本剤を投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。²⁹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： エベロリムス (Everolimus)
 化学名： (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-((1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone
 分子式： C₅₃H₈₃NO₁₄
 分子量： 958.22
 性状： 白色～淡黄色の粉末で、エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

1. 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。
2. 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。

膵神経内分泌腫瘍

1. 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。
2. 膵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。

【包装】

アフィニトール錠5mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1),17,2010 [CERU00122]
- 2) 社内資料：食事の影響 (2120試験) [CERU00025]
- 3) 社内資料：[³H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 4) Kovarik, J.M.et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 70(5),425,2001 [CERM00127]
- 5) 社内資料：In vitro代謝 [CERU00026]
- 6) 社内資料：維持期腎移植患者における[¹⁴C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 7) 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 [XXXXXXXX]
- 8) 社内資料：母集団薬物動態解析 [CERU00027]
- 9) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2240試験) [CERU00028]
- 10) Motzer, R.J.et al. : Lancet 372(9637),449,2008 [CERM00841]
- 11) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2324試験) [XXXXXXXX]
- 12) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍細胞株のバネル) [CERU00029]
- 13) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (乳癌、非小細胞肺癌、腎癌細胞株) [CERU00030]
- 14) Missiaglia E. et al. J.: Clin. Oncol. 28(2), 245, 2010
- 15) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (膵神経内分泌腫瘍BON細胞株) [XXXXXXXX]
- 16) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (膵臓癌細胞株) [CERU00031]
- 17) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB31細胞株) [CERU00032]
- 18) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (大腸癌HCT116細胞株) [CERU00033]
- 19) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌A549細胞株) [CERU00034]
- 20) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H596細胞株) [CERU00035]
- 21) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H520細胞株) [CERU00036]
- 22) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB-8511細胞株) [CERU00037]
- 23) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腫瘍組織) [CERU00038]
- 24) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織) [CERU00039]
- 25) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (腎癌Caki-1細胞株) [CERU00040]
- 26) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (膵神経内分泌腫瘍BON細胞株) [XXXXXXXX]
- 27) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株) [XXXXXXXX]
- 28) Lane, H. A. et al.: Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009 [CERM00998]
- 29) Boulay, A. et al.: Cancer Res. 64(1), 252, 2004 [CERM00235]

- 30) 社内資料： *In vivo*腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株） [CERU00041]
- 31) 社内資料： 内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 [CERU00042]
- 32) 社内資料： *In vivo* 血管新生阻害作用 [CERU00043]
- 33) 社内資料： エベロリムスのFKBP12に対する結合能 [CERU00044]
- 34) 社内資料： 腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響 [CERU00045]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30
NOVARTIS DIRECT
0120-003-293

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30