

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
(mTOR阻害剤)

アフィニトール[®]錠2.5mg
アフィニトール[®]錠5mg
AFINITOR[®] tablets

エベロリムス錠

剤 形	素錠
製 剤 の 規 制 区 分	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)
規 格 ・ 含 量	アフィニトール錠 2.5mg : 1 錠中エベロリムス 2.5mg を含有 アフィニトール錠 5mg : 1 錠中エベロリムス 5mg を含有
一 般 名	和名 : エベロリムス (JAN) 洋名 : Everolimus (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2.5mg 2012 年 8 月 24 日 5mg 2010 年 1 月 20 日 薬価基準収載年月日 : 2.5mg 2012 年 11 月 30 日 5mg 2010 年 4 月 16 日 発 売 年 月 日 : 2.5mg 2012 年 11 月 30 日 5mg 2010 年 4 月 16 日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ノバルティスファーマ株式会社ノバルティスダイレクト TEL : 0120-003-293 FAX : 03-3797-3458 受付時間 : 月～金 9 : 00～17 : 30 (祝祭日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.novartis.co.jp

® : 登録商標 本 IF は 2014 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。

しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目次

I. 概要に関する項目	1	V-2 用法及び用量	9
I-1 開発の経緯	1	V-3 臨床成績	11
I-2 製品の治療学的・製剤学的特徴	3	(1) 臨床データパッケージ	11
II. 名称に関する項目	4	(2) 臨床効果	12
II-1 販売名	4	(3) 臨床薬理試験	16
(1) 和名	4	(4) 探索的試験	19
(2) 洋名	4	(5) 検証的試験	19
(3) 名称の由来	4	1) 無作為化並行用量反応試験	19
II-2 一般名	4	2) 比較試験	21
(1) 和名 (命名法)	4	3) 安全性試験	28
(2) 洋名 (命名法)	4	4) 患者・病態別試験	28
(3) ステム	4	(6) 治療の使用	29
II-3 構造式又は示性式	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)...	29
II-4 分子式及び分子量	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	29
II-5 化学名 (命名法)	4	VI. 薬効薬理に関する項目	30
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
II-7 CAS 登録番号	4	VI-2 薬理作用	30
III. 有効成分に関する項目	5	(1) 作用部位・作用機序	30
III-1 物理化学的性質	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	31
(1) 外観・性状	5	(3) 作用発現時間・持続時間	51
(2) 溶解性	5	VII. 薬物動態に関する項目	52
(3) 吸湿性	5	VII-1 血中濃度の推移・測定法	52
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	(1) 治療上有効な血中濃度	52
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	52
(6) 分配係数	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	53
(7) その他の主な示性値	5	(4) 中毒域	57
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	5	(5) 食事・併用薬の影響	57
III-3 有効成分の確認試験法	5	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	58
III-4 有効成分の定量法	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	59
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 解析方法	59
IV-1 剤形	6	(2) 吸収速度定数	59
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(3) バイオアベイラビリティ	59
(2) 製剤の物性	6	(4) 消失速度定数	59
(3) 識別コード	6	(5) クリアランス	59
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	6	(6) 分布容積	60
IV-2 製剤の組成	6	(7) 血漿蛋白結合率	60
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	VII-3 吸収	60
(2) 添加物	6	VII-4 分布	60
(3) その他	6	(1) 血液-脳関門通過性	60
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	61
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	7	(3) 乳汁への移行性	62
IV-5 調製法及び溶解後の安定性	7	(4) 髄液への移行性	62
IV-6 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7	(5) その他の組織への移行性	62
IV-7 溶出性	7	VII-5 代謝	64
IV-8 生物学的試験法	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	64
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	7	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	64
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	7	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	64
IV-11 力価	7	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	64
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	7	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	65
IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	VII-6 排泄	66
IV-14 その他	7	(1) 排泄部位及び経路	66
V. 治療に関する項目	8	(2) 排泄率	66
V-1 効能又は効果	8	(3) 排泄速度	66

VII-7	トランスポーターに関する情報	66	その内容	91
VII-8	透析等による除去率	66	X-14 再審査期間	91
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		67	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	91
VIII-1	警告内容とその理由	67	X-16 各種コード	91
VIII-2	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	68	X-17 保険給付上の注意	91
VIII-3	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	68	XI. 文献	92
VIII-4	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	68	XI-1 引用文献	92
VIII-5	慎重投与内容とその理由	69	XI-2 その他の文献	93
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	70	XII. 参考資料	94
VIII-7	相互作用	71	XII-1 主な外国での発売状況	94
	（1）併用禁忌とその理由	71	XII-2 海外における臨床支援情報	99
	（2）併用注意とその理由	72	XIII. 備考	100
VIII-8	副作用	75	XIII-1 その他の関連資料	100
	（1）副作用の概要	75		
	（2）重大な副作用と初期症状	76	<別紙>	
	（3）その他の副作用	80	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（国内症例を含む）における副作用の種別発現状況一覧	101
	（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	81	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の国内症例（n=15）における副作用の種別発現状況一覧	106
	（5）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	81	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（国内症例を含む）における副作用の種別発現状況一覧	108
	（6）薬物アレルギーに対する注意及び試験法	81	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の国内症例（n=23）における副作用の種別発現状況一覧	114
VIII-9	高齢者への投与	81	エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（国内症例を含む）における副作用の種別発現状況一覧	117
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	82	エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の国内症例（n=71）における副作用の種別発現状況一覧	123
VIII-11	小児等への投与	82	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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（国内症例を含む）における副作用の種別発現状況一覧	126
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	82	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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の国内症例（n=7）における副作用の種別発現状況一覧	130
VIII-13	過量投与	82	結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験における副作用の種別発現状況一覧	131
VIII-14	適用上の注意	82	結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験における副作用の種別発現状況一覧	133
VIII-15	その他の注意	83	進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験における副作用の種別発現状況一覧	135
VIII-16	その他	83		
IX. 非臨床試験に関する項目		84		
IX-1	薬理試験	84		
	（1）薬効薬理試験	84		
	（2）副次的薬理試験	84		
	（3）安全性薬理試験	84		
	（4）その他の薬理試験	85		
IX-2	毒性試験	85		
	（1）単回投与毒性試験	85		
	（2）反復投与毒性試験	85		
	（3）生殖発生毒性試験	87		
	（4）その他の特殊毒性	89		
X. 管理的事項に関する項目		90		
X-1	規制区分	90		
X-2	有効期間又は使用期限	90		
X-3	貯法・保存条件	90		
X-4	薬剤取扱い上の注意点	90		
	（1）薬局での取り扱い上の留意点について	90		
	（2）薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	90		
	（3）調剤時の留意点について	90		
X-5	承認条件等	90		
X-6	包装	91		
X-7	容器の材質	91		
X-8	同一成分・同効薬	91		
X-9	国際誕生年月日	91		
X-10	製造販売承認年月日及び承認番号	91		
X-11	薬価基準収載年月日	91		
X-12	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	91		
X-13	再審査結果、再評価結果公表年月日及び			

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

アフィニトールの有効成分であるエベロリムスは、1992年にスイスノバルティスファーマ社において、マクロライド系免疫抑制剤シロリムス（別名；ラパマイシン、国内未発売）の誘導体として合成された。

エベロリムスは、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mammalian target of rapamycin：mTOR）の選択的阻害作用を有し、免疫抑制作用は、エベロリムスが主にインターロイキン-2（IL-2）受容体シグナル伝達を阻害することでT細胞増殖を抑制し、発揮され则认为られる。この、エベロリムスの標的となるmTORは、増殖因子や栄養素などによる刺激により蛋白質の合成を調節する主要なセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞の成長、増殖、生存、及び血管新生を調節することが知られている。mTORはPI3K/Akt下流に位置する、PI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路の構成要素でもある。癌患者ではその経路の制御異常が知られていることに着目し、エベロリムス（商品名：アフィニトール）の抗悪性腫瘍剤としての可能性が検討された。

転移性腎細胞癌に対する全身療法は、他の固形癌で使用される化学療法では効果が期待できず、サイトカイン療法[インターフェロンα（IFN-α）又はIL-2]や、分子標的薬であるスニチニブ、ソラフェニブが用いられてきた。しかしながら、これらの薬剤においても治療抵抗性になることが知られており、病勢が進行した際の新たな治療選択肢が求められていた。このような中、アフィニトールは第Ⅲ相国際共同臨床試験（RECORD-1^{*1}試験）において、スニチニブ又はソラフェニブによる治療後に進行した腎細胞癌患者に対する有用性が認められた。この試験成績に基づき、アフィニトールは、2009年米国、EUと相次いで承認され、本邦では同年4月に優先審査品目に指定され、2010年1月、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の適応症で承認された。

また、神経内分泌細胞に由来する膵神経内分泌腫瘍は、外科的切除が唯一の治療を期待できる選択肢であり、これまで切除不能又は転移性の膵神経内分泌腫瘍に対しては、ホルモン過剰分泌による臨床症状の緩和を目的とした内科的治療が施行されてきた。臨床症状の緩和にはソマトスタチンアナログが有効であり、本邦ではオクトレオチドが消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善の適応を有するのみであった一方、腫瘍増殖の抑制を目的とした内科的治療は確立しておらず、新たな治療選択肢が強く求められていた。こうした中、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験（RADIANT-3^{*2}試験）においてエベロリムスの有用性が示された。この試験成績に基づき、アフィニトールは、本邦では、2011年12月、「膵神経内分泌腫瘍」の効能・効果の追加承認を取得した。

結節性硬化症は、過誤腫とよばれる良性腫瘍が全身に形成され、腎不全、痙攣発作、行動異常、皮膚の白斑等の様々な随伴症状を来す疾患である。結節性硬化症の根治的治療は可能になっておらず、治療法の多くは個々の過誤腫に応じた外科手術等の対症療法である。ただし、外科的療法は実施の可否、重大な合併症のリスク、再発のリスクなどの課題を有していること、また、対症療法は患者本人のみならず家族による介護及び経済的支援を永続的に要する場合があり、本疾患に対する新規薬物治療が強く求められていた。このような中で、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第Ⅲ相国際共同臨床試験（EXIST-2^{*3}試験）及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（EXIST-1^{*4}試験）において、結節性硬化症に対するエベロリムスの有効性が示された。これらの試験結果に基づき、アフィニトールは、2012年11月、「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」の効能・効果の追加承認を取得した。（注意：孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）

再発又は転移性乳癌は、閉経後ホルモン受容体陽性の場合、QOLを維持しつつ治療を継続することを目指し、逐次的に内分泌療法が用いられてきた。このような中、エストロゲン受容体（estrogen receptor、ER）陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（BOLERO-2^{*5}試験）においてエベロリムスの有用性が示された。この試験成績に基づき、アフィニトールは、2014年3月、「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果の追加承認を取得した。

- *1 RECORD-1: REal Cell cancer treatment with Oral RAD001 (Everolimus) given Daily-1
- *2 RADIANT-3: RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors-3
- *3 EXIST-2: EXamining everolimus In a Study of TSC-2
- *4 EXIST-1: EXamining everolimus In a Study of TSC-1
- *5 BOLERO-2: Breast cancer trials of OraL EveROlimus-2

※なお、アフィニトールの有効成分であるエベロリムスの含有量が異なる製剤「サーティカン錠 0.25mg、0.5mg、0.75mg」は、本邦では 2007 年 1 月に「心移植における拒絶反応の抑制」、2011 年 12 月に「腎移植における拒絶反応の抑制」の適応症に対し承認されている。

<アフィニトールの開発の経緯>

1993 年	海外で非臨床試験開始
2002 年 2 月	海外で固形癌に対する第 I 相臨床試験開始
2005 年 11 月	国内で固形癌に対する第 I 相臨床試験開始
2006 年 12 月	RECORD-1 試験を開始
2007 年 8 月	RADIANT-3 試験を開始
2009 年 3 月	米国で「スニチニブやソラフェニブによる前治療が無効となった進行性腎細胞癌」の治療薬として承認
2009 年 6 月	BOLERO-2 試験を開始
2009 年 8 月	EU で「VEGF を標的とした治療薬による前治療後又は治療中に、腫瘍の進展を認めた進行性腎細胞癌」の治療薬として承認
2010 年 1 月	国内で「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の治療薬として承認
2010 年 10 月	米国で「結節性硬化症に伴って発生する良性脳腫瘍である上衣下巨細胞性星細胞腫」の治療薬として承認
2011 年 5 月	米国で「切除不能・局所進行性又は転移性の進行性膵臓原発神経内分泌腫瘍」の効能・効果が承認
2011 年 8 月	EU で「切除不能又は転移性の高分化型又は中分化型の膵臓原発神経内分泌腫瘍」の効能・効果が承認
2011 年 9 月	EU で「外科的切除の適応とならない、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の効能・効果が承認（製品名：Votubia®）
2011 年 12 月	国内で「膵神経内分泌腫瘍」の治療薬として承認
2012 年 4 月	米国で「直ちに外科的手術を必要としない結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」の治療薬として承認
2012 年 7 月	米国で「レトロゾール又はアナストロゾールに不応の閉経後ホルモン受容体陽性・HER2 陰性進行性乳癌（エキセメスタンと併用）」の治療薬として承認 EU で「非ステロイド型アロマトラーゼ阻害薬で進行・再発した閉経後ホルモン受容体陽性・HER2 陰性進行性乳癌（エキセメスタンと併用）」の治療薬として承認
2012 年 8 月	米国で「外科的切除の適応とならない上衣下巨細胞性星細胞腫を有する結節性硬化症」で「AFINITOR®DISPERZ」が承認
2012 年 10 月	EU で「成人の直ちに手術を必要としない合併症のリスク（腫瘍サイズ、動脈瘤の有無、腫瘍が複数か両側かなどの要因に基づく）を有する結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」の効能・効果が承認（製品名：Votubia®）
2012 年 11 月	国内で「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」の治療薬として承認
2012 年 12 月	国内で「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の治療薬としてアフィニトール分散錠が承認
2013 年 11 月	EU で「外科的切除の適応とならない、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の効能・効果が承認（製品名：Votubia® dispersible tablets）
2014 年 3 月	国内で「手術不能又は再発乳癌」の治療薬として承認

I -2. 製品の治療学的・
製剤学的特徴

製品の特徴

1. アフィニトールは、細胞の増殖、成長、生存、血管新生の調節因子である mTOR*を阻害することにより、直接的な腫瘍増殖抑制効果と間接的な血管新生抑制作用によって、抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である。（p.30～50 参照）

* mammalian target of rapamycin : 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質

2. RECORD-1 試験において、スニチニブ又はソラフェニブ治療後に病勢進行した腎細胞癌に対して、無増悪生存期間の延長が認められている。（p.12～13 参照）
3. 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした RADIANT-3 試験において、無増悪生存期間の延長が認められている。（p.13 参照）
4. エストロゲン受容体（estrogen receptor、ER）陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした BOLERO-2 試験において、無増悪生存期間の延長が認められている。（p.14 参照）
5. 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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした EXIST-2 試験、並びに結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした EXIST-1 試験及び医師主導の第Ⅱ相海外臨床試験で、腎血管筋脂肪腫病変及び上衣下巨細胞性星細胞腫病変の縮小効果が認められている。（p.15～16 参照）
6. 1 日 1 回連日経口投与が可能で簡便性が高い。

7. 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。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。エストロゲン受容体（estrogen receptor、ER）陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳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 482 例（日本人 71 例を含む）中、副作用は 465 例（96.5%）にみられた。進行性胃癌（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。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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）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 79 例（日本人 7 例を含む）中、副作用は 76 例（96.2%）にみられた。結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与 78 例中、副作用は 67 例（85.9%）にみられた。

重大な副作用として、「間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）」、「感染症」、「腎不全」、「高血糖、糖尿病の発症又は増悪」、「貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少」、「口内炎」、「アナフィラキシー」、「急性呼吸窮迫症候群」、「肺塞栓症、深部静脈血栓症」、「悪性腫瘍（二次発癌）」、「進行性多巣性白質脳症（PML）」、「BKウイルス腎症」、「血栓性微小血管障害」、「肺胞蛋白症」、「心嚢液貯留」が報告されている。

Ⅱ．名称に関する項目

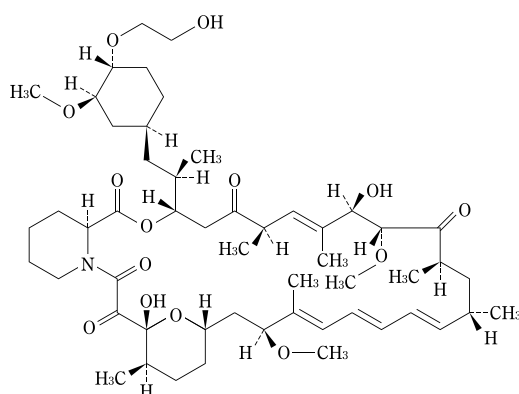
Ⅱ-1. 販売名

- (1) 和名 アフィニトール錠 2.5mg、アフィニトール錠 5mg
- (2) 洋名 AFINITOR®tablets
- (3) 名称の由来 AFINI (Affinity ; 親和性) + TOR (mTOR)
標的分子である mTOR に対する高い親和性 (Affinity) を持つことに由来する。

Ⅱ-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) エベロリムス (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Everolimus (JAN)、everolimus (r-INN)
- (3) ステム Immunosuppressants, rapamycin derivertive : -rolimus

Ⅱ-3. 構造式又は示性式



Ⅱ-4. 分子式及び分子量

$C_{53}H_{83}NO_{14}$: 958.22

Ⅱ-5. 化学名 (命名法)

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)
-1,18-Dihydroxy-12-{ (1*R*) -2-[(1*S*,3*R*,4*R*) -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^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28
-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone (IUPAC)

Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (治験番号) : RAD、SDZ RAD、RAD001

Ⅱ-7. CAS 登録番号

159351-69-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 白色～淡黄色の粉末である。
- (2) 溶解性 エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

エベロリムスの溶解性

溶媒	溶解度% (g/100mL)	日局の表現
メタノール	>10	溶けやすい
エタノール（99.5）	>10	溶けやすい
0.1mol/L 塩酸	<0.01	ほとんど溶けない
pH2.0～10.0 クエン酸塩緩衝液	<0.01	ほとんど溶けない
水	<0.01	ほとんど溶けない
0.9%塩化ナトリウム溶液	<0.01	ほとんど溶けない

- (3) 吸湿性 エベロリムスを 25℃/75%RH で 7 日間保存したとき、乾燥減量は 0.74%から 1.35%に増加した。
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 該当しない
- (5) 酸塩基解離定数 該当しない（エベロリムスは中性化合物であるため）
- (6) 分配係数 該当しない（エベロリムスは水及び緩衝液に対する溶解度が低いため、測定できない）
- (7) その他の主な示性値 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -149.5°
(1%溶液、メタノール)

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件		包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
		温度及び湿度	光			
長期保存試験		-20℃	暗所	アルミニウム袋*	60 ヶ月	60 ヶ月まで安定であった
		5℃			12 ヶ月	12 ヶ月まで安定であった
		25℃/60%RH			3 ヶ月	3 ヶ月まで安定であった
加速試験		30℃/70%RH		無包装	1 ヶ月	1 ヶ月まで安定であった
		40℃/<30%RH			120 万 lux・h ≥200W・h/m ²	性状の変化(微黄色の粉末)及び類縁物質の増加等が認められ、光に対して不安定であった。
苛酷試験	温度及び湿度	40℃/75%RH				
	光	—	キセノンランプ			

* 窒素置換

測定項目：性状、確認試験、水分、残留溶媒、類縁物質、含量等

- Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

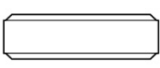
- Ⅲ-4. 有効成分の定量法 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- (1) 剤形の区別、外観及び性状
- 1) 剤形の区別：錠剤（素錠）
- 2) 外観及び性状

アフィニトール錠 2.5mg

性状	外形			大きさ（約）
	表面	裏面	側面	
白色～微黄白色の素錠				長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g

アフィニトール錠 5mg

性状	外形			大きさ（約）
	表面	裏面	側面	
白色～微黄白色の素錠				長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g

- (2) 製剤の物性 該当資料なし
- (3) 識別コード 錠剤本体
アフィニトール錠 2.5mg：片面に「NVR」、反対側に「LCL」と刻印
アフィニトール錠 5mg：片面に「NVR」、反対側に「5」と刻印
- (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 該当しない

IV-2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量 アフィニトール錠 2.5mg：1 錠中エベロリムス 2.5mg を含有
アフィニトール錠 5mg：1 錠中エベロリムス 5mg を含有
- (2) 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
- (3) その他 該当資料なし

- IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 該当しない

IV-4. 製剤の各種条件下
における安定性

エベロリムス錠 2.5mg 及び 10mg の安定性試験結果*

試験	保存条件		包装 形態	保存期間 又は光照射量	結果
	温度及び湿度	光			
長期保存試験	25℃/60%RH	暗所	両面アルミ PTP	36 ヶ月	36 ヶ月まで安定
加速試験	40℃/75%RH			6 ヶ月	6 ヶ月まで安定
苛酷試験	50℃			3 ヶ月	3 ヶ月まで安定
光安定性試験	—	キセノン ランプ	無包装	120 万 lux・h ≥200W・h/m ²	含量の低下及び類縁 物質の増加等が認め られ、光に対して不安 定であった。

測定項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量等

*有効成分及び各添加剤の比率も同じである比例処方となっているため、安定性試験にはブラケットティ
ング法を適用することとし、2.5 mg 錠と 10 mg 錠について安定性試験を実施した。

IV-5.	調製法及び溶解後 の安定性	該当資料なし
IV-6.	他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
IV-7.	溶出性	日局一般試験法溶出試験法装置 2 (パドル法) 試 験 液：ラウリル硫酸ナトリウム溶液 回 転 数：50 回転/分 分 析 法：紫外可視吸光度測定法
IV-8.	生物学的試験法	該当しない
IV-9.	製剤中の有効成分 の確認試験法	紫外可視吸光度測定法
IV-10.	製剤中の有効成分 の定量法	液体クロマトグラフィー
IV-11.	力価	該当しない
IV-12.	混入する可能性の ある夾雑物	混入する可能性のある主な類縁物質は、エベロリムスのラクトン基部分の加水 分解体である。
IV-13.	注意が必要な容 器・外観が特殊な容 器に関する情報	該当しない
IV-14.	その他	特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2. 膵神経内分泌腫瘍
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

<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の場合

- 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。

(理由)

本剤は、腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で病勢進行した転移性腎細胞癌患者を対象にしたことから、これらの治療歴がない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する使用経験は限られている。また、腎細胞癌に対する術後補助化学療法としての使用経験はない。

(2) 膵神経内分泌腫瘍の場合

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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(理由)

本剤は、膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、高分化型又は中分化型の切除不能又は転移性膵神経内分泌腫瘍症例を対象にしたことから、これら以外の病理組織型の膵神経内分泌腫瘍に対する使用経験は限られている。

(3) 手術不能又は再発乳癌の場合

- 1) 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤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) 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、【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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 3) 本剤の手術の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。

(理由)

本剤は、乳癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、エストロゲン受容体(ER)陽性かつHER2陰性で非ステロイド性アロマターゼ阻害剤(レトロゾール又はアナストロゾール)に抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象にしたことから、これらの治療歴がない手術不能又は再発乳癌に対する使用経験は限られている。また、乳癌に対する手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(4) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合

臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【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に理解した上で、本剤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こと。

(理由)

本剤は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第Ⅲ相国際共同臨床試験、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、それぞれ限られた腫瘍径以上の患者を対象としたことから、これら以外の患者に対する使用経験は限られている。なお、結節性硬化症に伴うSEGA患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験では、2回以上の核磁気共鳴画像法スキャンで、病変サイズの連続した増大が確認された患者が組み入れられており、腫瘍径については特に規定されていなかった。(注意：孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認)

V-2. 用法及び用量

腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 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)

(理由)

健康被験者にエベロリムス10mgを空腹時、高脂肪食又は低脂肪食摂取後に単回経口投与し、エベロリムスの薬物動態に対する食事の影響を評価した試験の結果、高脂肪食摂取後に投与したときのT_{max}は空腹時に比べて1.75時間遅延した。また、C_{max}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、T_{max}は空腹時に比べて1時間遅延し、C_{max}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、食事による差は認められなかった。本剤の投与にあたっては臨床試験における設定内容に準じて、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与するよう注意喚起した。なお、腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験では空腹時に、膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験では、空腹時もしくは食後のいずれか一定の条件、乳癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験では、同一時刻に1日1回、食後にそれぞれ投与が実施され、本剤の有用性が認められている。また、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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験では、同一時刻に1日1回、食直後の投与が、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験では、同一時刻、1日1回又は隔日投与のいずれかで投与が、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験では同一時刻に1日1回、食直後の投与が実施され、本剤の有効性が認められている。(Ⅶ-1. (5)「食事・併用薬の影響」参照)。

- (2) 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)} (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、半量の投与とする。
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、半量の投与で再開可能とする。
グレード4(生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止

注) NCI-CTCAE v.3.0

(理由)

シロリムス系薬剤の既知の副作用である間質性肺疾患が発現した場合には、本剤を減量、休薬又は中止し、必要に応じて薬物治療を要する場合があるため設定した。

(3) 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。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

（理由）

海外において、軽度（Child-Pugh 分類クラス A）、中等度（Child-Pugh 分類クラス B）又は重度（Child-Pugh 分類クラス C）の成人肝機能障害患者でエベロリムスの AUC_{0-inf} が健康成人と比較してそれぞれ 1.6 倍、3.3 倍及び 3.6 倍高値であったとの報告がある。軽度（Child-Pugh 分類クラス A）の患者では減量を考慮し、中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の患者では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減量して投与を検討すること。なお、重度（Child-Pugh 分類クラス C）の患者では可能な限り投与を避けること。（Ⅶ-1. (3)「臨床試験で確認された血中濃度」参照）。小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び腓神経内分泌腫瘍の場合
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。

（理由）

腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験及び腓神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤と IFN- α 又は IL-2 などのサイトカイン製剤や、他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

(5) 手術不能又は再発乳癌の場合
エキセメスタン以外の内分泌療法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。（【臨床成績】の項参照）

（理由）

乳癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤とエキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

(6) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合
1) 本剤とアフィニートール分散錠の生物学的同等性は示されていない。
本剤とアフィニートール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから 2 週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。（【薬物動態】の項参照）
2) 本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5～15ng/mL となるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から 2 週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「慎重投与」、「相互作用」、【薬物動態】の項参照）

（理由）

1) 健康成人に分散錠 5mg（国内未承認規格）又はアフィニートール錠 5mg を単回経口投与した結果、 AUC_{0-144h} の幾何平均比は生物学的に同等な範囲内（90%信頼区間が 0.8～1.25）であったが、分散錠の AUC_{0-144h} は 10%低く C_{max} は 20%低かった。投与後 2 時間以降の濃度はほぼ同等であり、いずれの製剤を投与した場合でもトラフ濃度は同様と考えられるが、本剤とアフィニートール分散錠は体内動態が異なるおそれがある。
2) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫は、大人になってから見つかることがまれな臨床症状であり、また、小児は年齢による体表面積や体重の差が大きく、エベロリムスの小児のクリアランスは年齢、体表面積及び体重に比例して増加することが示されている。上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験では、投与開始 2 週間後から測定したトラフ濃度に基づき、目標トラフ濃度を 5～15ng/mL として用量を調節した。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

転移性腎細胞癌患者に対する有用性は、第Ⅲ相国際共同臨床試験（2240試験）に基づいて評価した。安全性については、この2240試験の成績に、日本人の安全性を補完する目的で本剤10mg/日を投与した進行性胃癌患者の成績も加えて、安全性プロファイルを検討した。

膵神経内分泌腫瘍に対する有効性及び安全性は、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験（2324試験）に基づいて評価した。このほか、前治療の化学療法が無効であった膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（2239試験）を参考資料とした。

乳癌患者に対する有効性及び安全性は、局所進行性又は転移性でエストロゲン受容体（ER）陽性の閉経後乳癌を対象とした日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験（Y2301試験）に基づいて評価した。このほか、原発性でER陽性の閉経後乳癌（乳癌手術前）を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（C2222試験）を参考資料とした。

結節性硬化症に対する有効性及び安全性は、結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症（LAM）に伴う腎血管筋脂肪腫（腎AML）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（M2302試験）、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（M2301試験）、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験（C2485試験）に基づいて評価した。

試験区分	試験名	実施地域	対象	試験の種類	症例数	有効性	安全性	薬物動態
第Ⅰ相	1101	国内	進行性固形癌	非盲検	9	—	○	◎
第Ⅱ相	1201	国内	進行性胃癌	非盲検	53	—	◎	◎
第Ⅰ相	2101/02	海外	進行性固形癌	非盲検	92	—	○	◎
第Ⅰ相	2107	海外	進行性固形癌	非盲検	55	—	○	◎
第Ⅰb相	C2108	海外	転移性又は局所進行性の閉経後乳癌	非盲検 用量漸増	18	○	○	○
第Ⅰ相	2118	海外	健康成人（心伝導及び心再分極への影響）	二重盲検 プラセボ・実薬 対照 ランダム化 4期クロスオーバー	88	—	○	—
第Ⅰ相	X2105	海外	健康成人	2期2投与順クロスオーバー	54	—	○	◎
第Ⅰ相	X2106	海外	健康成人	2期2投与順クロスオーバー	54	—	○	◎
第Ⅲ相	2240	国際共同	転移性腎細胞癌	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	416 (中止時解析)	◎	◎	◎
第Ⅲ相	2324	国際共同	膵神経内分泌腫瘍	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	410	◎	◎	◎
第Ⅱ相	2239	海外	膵神経内分泌腫瘍	非盲検	160	○	○	—
第Ⅲ相	Y2301	国際共同	局所進行性又は転移性でER陽性の閉経後乳癌	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	724	◎	◎	◎
第Ⅱ相	C2222	海外	原発性でER陽性の閉経後乳癌（乳癌手術前）	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化	270	○	○	○
第Ⅲ相	M2302	国際共同	結節性硬化症（孤発性LAMを含む）に伴う腎AML	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	118	◎	◎	◎

第Ⅲ相	M2301	海外	結節性硬化症に伴う SEGA	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	117	◎	◎	◎
第Ⅱ相	C2485	海外	結節性硬化症に伴う SEGA	非盲検 非対照 医師主導	28	◎	◎	◎

<有効性> ◎：評価資料 ○：参考資料 ー：評価の対象とせず
 <安全性> ◎：評価資料 ○：参考資料 ー：評価の対象とせず
 <薬物動態> ◎：薬物動態を検討 ー：薬物動態は検討せず

注意：本剤の効能・効果は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「脾神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」である。

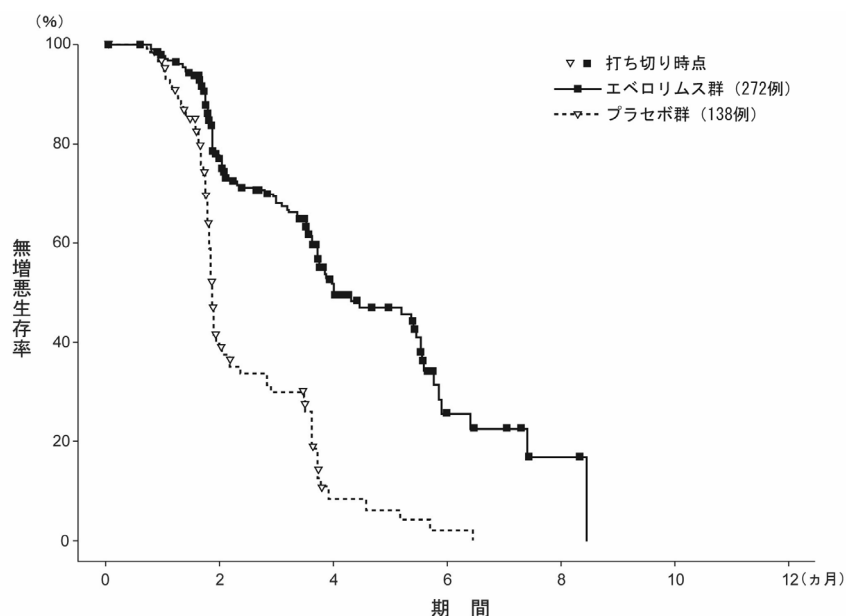
(2) 臨床効果

1) 第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界 10 カ国で実施された二重盲検比較試験：2240 試験）^{1) 2)}

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した。

合計 410 例（組織分類は淡明細胞癌が 95.9%）が 2：1 の比率でエベロリムス群（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 カ月、プラセボ群 1.87 カ月であり、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 $p < 0.001$ ）。また、いずれの部分集団（年齢、性別、前治療の VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、MSKCC リスク分類^注）及び実施地域）においても、エベロリムス群で有意な PFS の延長が認められた。

独立中央画像評価機関の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線



症例数							
期間 (ヵ月)	0	2	4	6	8	10	12
エベロリムス群	272	132	47	8	2	0	0
プラセボ群	138	32	4	1	0	0	0

投与群	PFS 中央値 (ヵ月)	ハザード比	層別ログランク 検定値
エベロリムス群	4.01	0.30 95%信頼区間 (CI) : 0.22~0.40	p<0.001
プラセボ群	1.87		

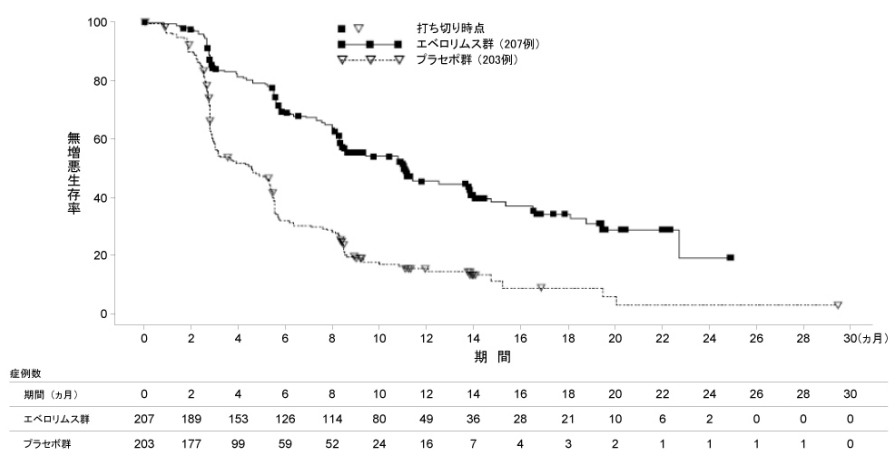
注) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center が作成した予後に関するリスク分類 (Favorable、Intermediate、Poor)
(第2回中間解析時のデータ：2007年10月カットオフ)

2) 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界 18 カ国で実施された二重盲検比較試験：2324 試験)^{3) 4)}

切除不能又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した。

合計410例が1:1の比率でエベロリムス群 (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PFS中央値は、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を層とした層別ログランク検定p<0.001)。また、いずれの部分集団 (年齢、性別、人種、実施地域、WHO PS、肝転移、組織学的分化度、持続性ソマトスタチンアナログによる前治療、化学療法による前治療) においても、エベロリムス群でPFSの延長が認められた。

治験責任医師の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線



投与群	PFS 中央値 (ヵ月)	ハザード比	層別ログランク 検定値
エベロリムス群	11.04	0.35 95%信頼区間 (CI) : 0.27~0.45	p<0.001
プラセボ群	4.60		

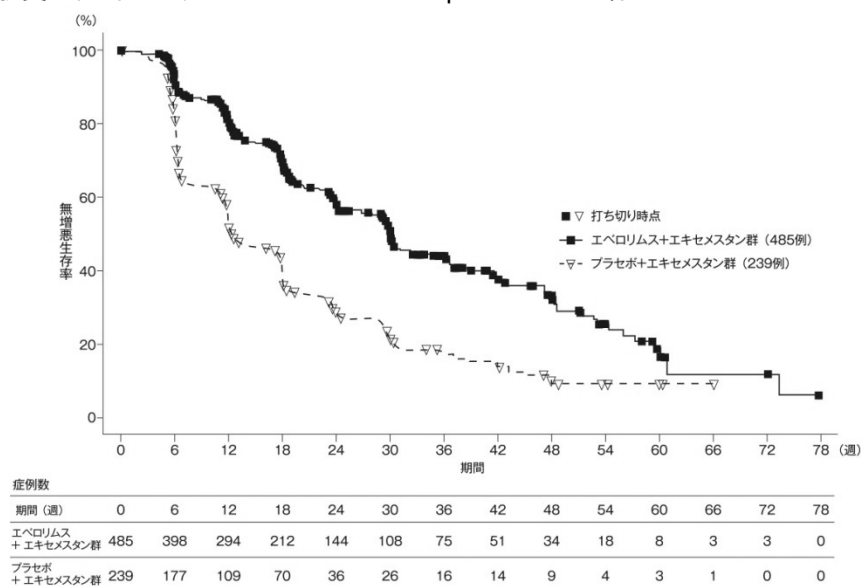
(最終主要解析時データ：2010年2月カットオフ)

3) 第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界24カ国で実施された二重盲検比較試験：Y2301試験）^{5) 6)}

エストロゲン受容体（ER）陽性かつ HER2 陰性で非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（レトロゾール又はアナストロゾール）に抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象に、プラセボを対照として本剤 10mg をエキセメスタン 25mg の併用下で、食後に連日経口投与した。

合計 724 例が 2 : 1 の比率でエベロリムス+エキセメスタン群（485 例）又はプラセボ+エキセメスタン群（239 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判定に基づく PFS 中央値は、エベロリムス+エキセメスタン群 6.93 カ月、プラセボ+エキセメスタン群 2.83 カ月であり、プラセボ+エキセメスタン群と比較しエベロリムス+エキセメスタン群で有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.35～0.54；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p<0.0001$ ）。また、いずれの部分集団（内分泌療法に対する感受性、内臓転移、ECOG PS、ベースラインの測定可能病変、年齢、人種、日本人、実施地域、化学療法による前治療、前治療の数、転移部位の数、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤以外の内分泌療法による前治療、プロゲステロン受容体）でも、エベロリムス+エキセメスタン群の治験責任医師判定に基づく PFS はプラセボ+エキセメスタン群と比べて長かった。

治験責任医師の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線



投与群	PFS 中央値 (ヵ月)	ハザード比	層別ログランク 検定値
エベロリムス +エキセメスタン群	6.93	0.43 95%信頼区間 (CI): 0.35～0.54	$p<0.0001$
プラセボ +エキセメスタン群	2.83		

（中間解析時データ：2011 年 2 月カットオフ）

副次評価項目である全生存期間（OS；中央値）は、エベロリムス群 30.98 カ月、プラセボ群 26.55 カ月であった（ハザード比 0.89、95%信頼区間 0.73～1.10；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p=0.1426$ ）。

（OS の最終解析時のデータ：2013 年 10 月カットオフ）

4) 第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界11ヵ国で実施された二重盲検比較試験：M2302試験）^{7) 8)}

長径 3cm 以上の腎血管筋脂肪腫（腎 AML）を有する 18 歳以上の結節性硬化症患者又は孤発性リンパ脈管筋腫症（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象に、プラセボを対照群として本剤 10mg を食後すぐに連日経口投与した。

合計 118 例が 2:1 の比率でエベロリムス群（79 例）又はプラセボ群（39 例）に無作為割付けされた。主要評価項目である 18 歳以上の腎 AML に対する奏効率は、エベロリムス群 41.8%、プラセボ群 0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定、 $p < 0.0001$ ）。また、いずれの部分集団（性別、年齢、人種、抗てんかん薬使用の有無）においても、エベロリムス群で腎血管筋脂肪腫に対する奏効率の改善が認められた。

中央画像判定による腎 AML の最良総合効果

	エベロリムス群 (n=79)	プラセボ群 (n=39)	奏効率差 [95%信頼区間]	p 値*
最良総合効果、n (%)				
奏効	33 (41.8)	0		
安定	32 (40.5)	31 (79.5)		
進行	1 (1.3)	2 (5.1)		
評価なし	13 (16.5)	6 (15.4)		
奏効率、n (%) [95%信頼区間]	33 (41.8) [30.8~53.4]	0 [0.0~9.0]	41.8 [23.5~58.4]	< 0.0001

*修正層別因子（酵素誘導作用性の抗てんかん薬使用の有無）を用いた Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定
（最終主要解析時データ：2011 年 6 月カットオフ）

5) 第Ⅱ相海外臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験：C2485 試験）⁹⁾

上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）を有する結節性硬化症患者を対象に、本剤（開始用量 3.0mg/m²を 1 日 1 回又は隔日投与、トラフ濃度を測定し 5~15ng/mL を目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した。

合計 28 例に本剤が投与された。年齢の中央値は 11.0（範囲：3~34）歳であった。主要評価項目である SEGA の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値 1.74（範囲：0.49~14.23）cm³であったのに対し、6 ヶ月時点は中央値 0.93（範囲：0.31~7.98）cm³であり、中央値で 0.80（範囲：0.06~6.25）cm³の有意な縮小が認められた（片側 Wilcoxon signed rank 検定 $p < 0.001$ ）。

6) 第Ⅲ相海外臨床試験（世界 10 ヶ国で実施された二重盲検比較試験：M2301 試験）^{10) 11)}

長径 1cm 以上の上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）を有する結節性硬化症患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠 1mg（開始用量 4.5mg/m²/日、本剤の血中トラフ濃度を測定し 5~15ng/mL を目標に投与量を調節）を食後すぐに連日経口投与を行った。

合計 117 例がエベロリムス群（78 例）又はプラセボ群（39 例）に無作為割付けされた。年齢の中央値はエベロリムス群で 9.5（範囲：1.0~23.9）歳、プラセボ群で 7.1（0.8~26.6）歳であった。主要評価項目である SEGA に対する奏効率は、エベロリムス群 34.6%、プラセボ群 0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定、 $p < 0.0001$ ）。また、いずれの部分集団（性別、年齢、抗てんかん薬使用の有無）においても、エベロリムス群で上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率の改善が認められた。ただし、90%以上の被験者が白人であったため、人種による部分集団解析は実施していない。

注意：本試験で使用された臨床試験錠 1mg とアフィニートール錠との薬物動態を比較する試験は実施されていない。

中央画像判定による SEGA の最良総合効果

	エベロリムス群 (n=78)	プラセボ群 (n=39)	奏効率差 [95%信頼区間]	p 値*
最良総合効果、n (%)				
奏効	27 (34.6)	0		
安定	49 (62.8)	36 (92.3)		
進行	0	3 (7.7)		
評価不能	2 (2.6)	0		
奏効率、n (%) [95%信頼区間]	27 (34.6) [24.2～46.2]	0 [0.0～9.0]	34.6 [15.1～52.4]	<0.0001

* 修正層別因子（酵素誘導作用性の抗てんかん薬使用の有無）を用いた Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定
（最終主要解析時データ：2011 年 3 月カットオフ）

(3) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相臨床試験（1101 試験）¹²⁾

<試験デザイン>多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>進行性固形癌患者 9 例

<試験方法>エベロリムス 1 日 1 回、2.5、5 及び 10mg を連日経口投与した。

<試験結果>

エベロリムスの耐容性は 10mg/日まで確認された。全被験者 9 例のうち、最も多くみられた副作用は血小板減少症（5 例）で、次いで食欲不振及び発疹（各 4 例）、白血球減少症（3 例）の順に多かった。いずれの用量においても、初回投与後 28 日以内に用量制限毒性 (DLT)* に該当する有害事象及び臨床検査値異常の発現は認められなかった。

全被験者 9 例の有効性の内訳は、Partial Response (PR) が 1 例（10mg 投与群）、Stable Disease (SD) が 5 例（5mg 投与群が 1 例、2.5mg 及び 10mg 投与群が各 2 例）、Progression Disease (PD) が 1 例（5mg 投与群）、不明が 2 例（2.5mg 及び 5mg 投与群が各 1 例）であった。

*DLT の定義：血液毒性基準（グレード 3 以上の基準毒性：Hb 値<8.0g/dL、血小板数<50000/mm³、好中球数<1000/mm³）、非血液毒性基準（標準的な制吐剤を使用したにもかかわらず嘔吐、悪心がグレード 3 以上の場合、標準的な高脂血症治療薬を使用したにもかかわらず高脂血症がグレード 3 以上の場合）。なお、グレードは National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse event (NCI-CTCAE) の第 3.0 版に従う。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

2) 海外第 I 相臨床試験（海外データ、2101/02 試験）¹³⁾

<試験デザイン>多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>進行性固形癌患者 92 例

<試験方法>エベロリムス 5～70mg を週 1 回、又は 5、10mg を 1 日 1 回、経口投与した。

<試験結果>

週 1 回は 70mg まで、1 日 1 回は 10mg までの耐容性が確認された。最も多く認められた有害事象は、悪心（44.6%）、疲労（43.5%）、食欲不振（39.1%）、頭痛（30.4%）、粘膜の炎症（29.3%）であった。また、20mg/週を超える用量では投与期間を通じて p70S6 キナーゼ（S6K1）活性が阻害され、癌の動物モデルで認められた結果と同様に、末梢血単核球由来の S6K1 活性が阻害された。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

3) 海外第 I 相臨床試験（海外データ、2107 試験）¹⁴⁾

<試験デザイン>多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>進行性固形癌患者 55 例

<試験方法>エベロリムス 20、50、70mg を週 1 回、又は 5、10mg を 1 日 1 回、4 週間経口投与した。

<試験結果>

週 1 回は 50mg まで、1 日 1 回は 10mg まで耐容であった。グレード 3 以上の副作用は 11.3%に認められた。その内訳は 20mg/週が 11 例中 1 例、70mg/週が 6 例中 4 例、10mg/日が 12 例中 1 例であった。また、グレード 4 の副作用は認められなかった。

さらに、腫瘍及び皮膚細胞におけるエベロリムスの分子薬力学的効果を免疫組織学的手法で評価したとき、mTOR のリン酸化の下流バイオマーカーである S6 (p70S6)、eIF-4G (eukaryotic initiation factor 4G)、4E-BP1 (4E-binding protein1) のリン酸化を完全に阻害するには、10mg/日の投与が必要であることが示唆された。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

4) 海外第 I b 相臨床試験（海外データ、C2108 試験）¹⁵⁾

<試験デザイン>多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>転移性又は局所進行性の閉経後乳癌患者 18 例

<試験方法>エベロリムス 5 又は 10mg をレトロゾール 2.5mg とともに連日経口投与した。

<試験結果>

dose limiting toxicity (DLT) はエベロリムス 10mg 併用群で 1 名に認められた (Grade 3 の血小板減少症) のみであったことから、エベロリムスの耐容性は 10mg/日まで確認された。副作用は全被験者で認められ、5 名以上に認められた副作用は口内炎 (9 名)、疲労 (8 例)、食欲不振及び下痢 (各 6 例)、頭痛及び発疹 (各 5 例) であった。

全被験者の有効性の内訳は、complete response が 1 例 (10mg 投与群)、stable disease が 9 例 (5mg 投与群 4 例、10mg 投与群 5 例) であった。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

5) 心機能に関する海外第 I 相臨床試験（海外データ、2118 試験）¹⁶⁾

<試験デザイン>

Part1：単施設、ランダム化、プラセボ及び実薬対照、単回クロスオーバー試験

Part2：単回投与、ランダム化、二重盲検（エベロリムス、プラセボ）、4 期クロスオーバー、実薬（モキシフロキサシン、非盲検）及びプラセボ対照試験

<対象>健康成人 Part1：24 例、Part2：64 例（完了 59 例）

<試験方法>Part1 は Part2 で用いる最大耐容量を決定するため、エベロリムス 20mg、30mg、50mg の各群 8 例を、エベロリムス群とプラセボ群（6：2）にランダムに割り付け、モキシフロキサシンとともに空腹時に投与した。また、Part2 では、心伝導と心再分極に対するエベロリムスの 20mg 及び 50mg の影響を検討するため、心電図の解析を行った。

<試験結果>

Part1の有害事象発現例数は20mg群1例、30mg群1例、50mg群2例、プラセボ群1例で、エベロリムス投与群の有害事象はすべて薬剤との関連が疑われたが、重症度はグレード1又は2で一過性であり、最終観察日まで回復した。Part2の主要評価項目は、QTcF（Fridericia式で算出した心拍数補正QT間隔）の時間平均ベースラインからの変化量であり、プラセボ群との群間差（各エベロリムス群－プラセボ群）の最大値 [90%CI] は、エベロリムス20mg群で4.1 [2.3～6.0] msec、エベロリムス50mg群で4.3 [2.4～6.1] msecであった。これらの値は事前に設定した基準値 (5msec) を下回ることから、エベロリムスはQTcFには影響しないと考えられた。また、心拍数及びその他の心機能パラメータにも臨床的に有意な変化はみられなかった。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

(4) 探索的試験

V-3. 臨床成績 (3) 臨床薬理試験の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行
用量反応試験1) 海外第Ⅱ相臨床試験（海外データ、2239 試験）¹⁷⁾

実施地域：アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、米国の世界11ヵ国
 目的：化学療法が無効であった膵神経内分泌腫瘍患者を対象に、エベロリムスの有効性を、RECIST（version 1.0）に基づく奏効率を指標に評価した。

試験デザイン		多施設共同、非盲検試験
対象		組織学的に確認された進行性（切除不能又は転移性）の膵神経内分泌腫瘍患者160例（Stratum1：115例、Stratum2：45例）
主な登録基準		・組織学的に確認された進行性（切除不能又は転移性）の膵神経内分泌腫瘍患者で、高分化型又は中分化型（低悪性度～中悪性度）の膵神経内分泌腫瘍であることが確認されている患者 ・化学療法実施中又は実施後に病勢進行を認めた患者 ・RECIST による測定可能病変を有する患者 ・WHO Performance Status が 0～2 である患者
主な除外基準		低分化型の神経内分泌腫瘍
試験方法		被験者を以下の 2 つの stratum に組み入れた。 ・Stratum1：定期的なオクトレオチド LAR 投与を受けていない患者を対象に、エベロリムス 10mg/日を投与 ・Stratum2：本試験の組み入れ前に少なくとも 3 ヶ月連続でオクトレオチド LAR の前治療を受け、オクトレオチド LAR 投与中に病勢進行が認められた患者を対象に、エベロリムス 10mg/日及び前治療と同用量のオクトレオチド LAR を投与
主評価項目		独立中央画像判定に基づく奏効率（Stratum1）
副次評価項目		独立中央画像判定に基づく奏効率（Stratum2）、PFS、OS、奏効期間、安全性
結 果	有効性 (Stratum1 115 例、 Stratum2 45 例、 2008 年 11 月データ カットオフ)	・主評価項目 奏効率（Stratum1） Stratum1 の 115 例のうち、PR は 11 例（9.6%）、SD は 78 例（67.8%）、PD は 16 例（13.9%）に認められ、奏効率は 9.6%（95%信頼区間 4.9～16.5）であった。
		・副次評価項目 ①奏効率（Stratum2） Stratum2 の 45 例のうち、PR は 2 例（4.4%）、SD は 36 例（80.0%）に認められ、PD は認められなかった。奏効率は 4.4%（95%信頼区間 0.5～15.1）であった。 ②PFS（Stratum1、2） PFS 中央値は、Stratum1 で 9.7 ヶ月、Stratum2 で 16.7 ヶ月であった。 ③OS（Stratum1、2） Stratum1 では、データカットオフ時点での OS 中央値は 24.9 ヶ月であった。Stratum2 では、データカットオフ時点では、OS 中央値には到達しなかった。 ④奏効期間（Stratum1、2） Stratum1 では、奏効した被験者 11 例における奏効期間の中央値は 10.6 ヶ月であった。Stratum2 では、奏効した被験者数が少なかったため、奏効期間に関する解析は行われていない。
	安全性	Stratum1 における主な副作用は口内炎（45.2%）、発疹（40.0%）、下痢（39.1%）、疲労（31.3%）、及び悪心（29.6%）であった。Stratum2 における主な副作用は口内炎（48.9%）、発疹（44.4%）、疲労（35.6%）、悪心（33.3%）及び下痢（31.1%）であった。

2) 海外第Ⅱ相医師主導臨床試験（海外データ、C2485 試験）⁹⁾

実施地域：米国

目的：結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、上衣下巨細胞性星細胞腫に対するエベロリムスの安全性を評価する。

試験デザイン	非盲検、非対照、医師主導臨床試験
対象	結節性硬化症と診断され、画像検査で上衣下巨細胞性星細胞腫病変の増大が確認された患者 28 例
主な登録基準	・画像検査で上衣下巨細胞性星細胞腫と診断され、2 回以上の MRI スキャンで病変サイズの連続した増大が確認された患者 ・修正 Gomez 基準に基づき、又は遺伝子検査によって、結節性硬化症と確定診断された患者 ・3 歳以上の患者 ・妊娠可能な女性患者の場合、登録前の妊娠検査で陰性である患者
主な除外基準	・重篤な合併症やその他のコントロール不良の疾患を有する患者。ただし、コントロール不良のてんかんを伴う患者は除外しない ・エベロリムス投与開始 1 ヶ月以内に腎血管筋脂肪腫に対する塞栓療法を受けた患者、又は 2 ヶ月以内にその他の外科処置を受けた患者
試験方法	エベロリムスは、3.0mg/m ² /日（連日又は隔日投与）を開始用量として経口投与し、トラフ濃度 5～15ng/mL を目標に、忍容性を確認しながら 1 日用量で 25% ずつ増量した。各被験者は、毎日同じ時刻にエベロリムスの必要錠数を服用した。
主評価項目	上衣下巨細胞性星細胞腫病変の体積変化
副次評価項目	てんかん発作頻度、QOL 評価 等
結 果	有効性 (全被験者 28 例 エベロリムス 投与、2010 年 12 月データカ ットオフ) ・主評価項目 6 ヶ月の投与期間において、28 名中 21 名 (75.0%) で 30% 以上の体積縮小が認められ、9 例 (32.1%) で 50% 以上の体積縮小が認められた。投与開始 6 ヶ月後の最大上衣下巨細胞性星細胞腫病変の体積縮小の中央値（範囲）は、0.80cm³ (0.06～6.25) であり、有意な縮小が認められた (p<0.001、片側 Wilcoxon signed rank 検定)。 ・副次評価項目 ①てんかん発作頻度 投与 6 ヶ月後、評価可能であった 16 例のうち、9 例 (56.3%) でてんかん発作頻度の減少が認められ、6 例 (37.5%) は変化がなく、1 例 (6.3%) で増加が認められた。 ②QOL 評価 QOL 総合スコアの平均±標準偏差 (SD) は、ベースライン時は 58.04±14.34、3 ヶ月後は 63.76±12.70、6 ヶ月後は 62.37±14.47 であり、改善がみられた。
	安全性 エベロリムスを投与した 28 例中、副作用は 28 例 (100.0%) にみられた。主な副作用は、感染症 27 例 (96.4%)、口内炎（口腔内潰瘍を含む）24 例 (85.7%)、ざ瘡様皮膚炎 7 例 (25.0%)、発熱 7 例 (25.0%)、下痢 6 例 (21.4%) 等であった。

2) 比較試験

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

1) 日本人を含むⅢ相国際共同臨床試験（2240 試験）^{1) 2)}

実施地域：日本、オーストラリア、カナダ、アメリカ、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、スペイン、オランダの世界10ヵ国

目的：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、無増悪生存期間（PFS）について、至適支持療法の併用下でエベロリムスを投与した患者と至適支持療法の併用下でプラセボを投与した患者で比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	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416例（エベロリムス群：277例、プラセボ群：139例）。なお、このうち日本人24例が含まれていた（エベロリムス群：18例、プラセボ群：6例）。（中止時解析）
主な登録基準	・転移性腎細胞癌の患者で、淡明細胞型腎細胞癌が組織学的又は細胞学的に確認されている患者 ・スニチニブ又はソラフェニブの投与中又は投与中止後に病勢が進行した患者で、かつ投与中止後6ヵ月以内の患者 ・ベースラインの身体検査、CT スキャン又は MRI で RECIST による測定可能病変を1つ以上有する患者 ・Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$
主な除外基準	・mTOR 阻害剤の投与を受けたことがある患者 ・副腎皮質ステロイド又は別の免疫抑制薬の長期投与を受けている患者
試験方法	エベロリムス 10mg/日又はプラセボを1日1回空腹時に投与した。病勢進行、許容できない毒性の発現、死亡又は試験を中止するまで服薬を継続した。
主評価項目	無増悪生存期間（PFS）
副次評価項目	全生存期間（OS）、奏効率、奏効期間、患者報告に基づくアウトカム（PRO）、安全性
結 果	有効性 (エベロリムス群 272 例、プラセボ群 138 例：2 回目中間解析 Full analysis set：データカットオフ 2007 年 10 月) ・主評価項目 PFS 中央値は、エベロリムス群 4.01 ヶ月、プラセボ群 1.87 ヶ月であり、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片側ログランク検定 $p < 0.001$）。またいずれの部分集団（年齢、性別、前治療の VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、MSKCC リスク分類及び実施地域）においても、エベロリムス群で有意な PFS の延長が認められた。 ・副次評価項目 ①OS エベロリムス群で 272 例中 42 例（15.4%）、プラセボ群で 138 例中 26 例（18.8%）の死亡が確認された。両群間で有意差は認められなかった（ハザード比 0.83、95%信頼区間 0.50～1.37；MSKCC リスク分類を層とした層別片側ログランク検定 $p = 0.233$）。 ②奏効率 RECIST に基づく奏効率は、エベロリムス群で PR を 1.1%（3 例）に認めた。また、標的病変の最長径の和がベースラインより減少した被験者の割合は、プラセボ群で 8.4%であったのに対し、エベロリムス群は 49.8%であった。 ③PRO FKSI-DRS、EORTC QLQ-C30（PF 尺度、QOL 尺度）のいずれの項目も、明らかな悪化までの期間に投与群間で有意な差は認められなかった。
	安全性 エベロリムスを投与した 274 例中、副作用は 244 例（89.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）116 例（42.3%）、発疹 77 例（28.1%）、貧血 69 例（25.2%）、疲労 63 例（23.0%）等であった。また、プラセボを投与した 137 例中、副作用は 80 例（58.4%）にみられた。比較的頻度の高かった副作用は、疲労 23 例（16.8%）であった。

＜膵神経内分泌腫瘍＞

2) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験（2324 試験）^{3) 4)}

実施地域：日本、スウェーデン、ベルギー、タイ、ブラジル、スロバキア、カナダ、スペイン、イギリス、ギリシャ、米国、フランス、韓国、台湾、ドイツ、イタリア、オランダ、スイスの世界18カ国

目的：進行性膵神経内分泌腫瘍患者を対象に、PFS を指標として、至適支持療法の併用下でエベロリムスを投与した場合と至適支持療法の併用下でプラセボを投与した場合を比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	組織学的に確認された進行性（切除不能又は転移性）の膵神経内分泌腫瘍患者410例（エベロリムス群：207例、プラセボ群：203例）。なお、このうち日本人40例が含まれていた（エベロリムス群：23例、プラセボ群：17例）。
主な登録基準	・組織学的に確認された進行性（切除不能又は転移性）の膵神経内分泌腫瘍患者で、高分化型又は中分化型（低悪性度～中悪性度）の膵神経内分泌腫瘍であることが確認されている患者 ・ランダム割付け前 12 ヶ月以内に疾患の病勢進行が、画像上確認されている患者。過去 12 ヶ月以内に抗腫瘍療法を受けた患者は、その治療中あるいは治療後に病勢進行したことが画像上確認されていること ・RECIST（version 1.0）による評価可能病変を有する患者 ・WHO Performance Status が 0～2 である患者
主な除外基準	・低分化型の神経内分泌腫瘍、高悪性度の神経内分泌腫瘍、腺カルチノイド、杯細胞カルチノイド及び小細胞癌の患者 ・mTOR 阻害薬による前治療歴のある患者 ・ステロイド剤又は他の免疫抑制剤による長期治療施行患者 ・過去 6 ヶ月以内に肝動脈塞栓術を受けたか（他の部位に測定可能病変がある場合は 1 ヶ月以内）、ランダム割付け前 2 ヶ月以内に肝転移巣のクライオアブレーション／高周波アブレーションを受けた患者
試験方法	エベロリムス 10mg/日又はプラセボを 1 日 1 回空腹時もしくは食後に投与した。病勢進行、許容できない毒性の発現、死亡又はその他の理由で試験を中止するまでのいずれか最も早い時点まで継続した。
主評価項目	無増悪生存期間（PFS）
副次評価項目	全生存期間（OS）、抗腫瘍効果（奏効率、腫瘍縮小効果）
結 果	有効性 (エベロリムス群:207例、プラセボ群:203例：最終主要解析のデータ:2010年2月カットオフ) ・主評価項目 PFS 中央値は、エベロリムス群 11.04 ヶ月、プラセボ群 4.60 ヶ月であり、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 $p<0.001$）。またいずれの部分集団（年齢、性別、人種、実施地域、WHO PS、肝転移、組織学的分化度、持続性ソマトスタチンアナログによる前治療、化学療法による前治療）においても、エベロリムス群で PFS の延長が認められた。
	・副次評価項目 ①OS エベロリムス群で 207 例中 51 例（24.6%）、プラセボ群で 203 例中 50 例（24.6%）の死亡が確認された。両群間で有意差は認められなかった（ハザード比 1.05、95%信頼区間 0.71～1.55、層別片側ログランク検定 $p=0.594$） ②抗腫瘍効果 RECIST に基づく奏効率は、エベロリムス群で PR を 4.8%（10 例）に、プラセボ群で PR を 2.0%（4 例）に認めた。両群間で有意差は認められなかった（exact Cochran-Mantel-Haenszel 法 $p=0.091$）。また、標的病変の最長径の和がベースラインより減少した被験者の割合は、エベロリムス群で 64.4%、プラセボ群で 20.6%であり、エベロリムス群の方が高かった。

	安全性	・副作用 エベロリムスを投与した 204 例中、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%）等であった。また、プラセボを投与した 203 例中、副作用は 151 例（74.4%）にみられた。主な副作用は悪心 29 例（14%）、疲労 29 例（14%）、口内炎（口腔内潰瘍、アフタ性口内炎を含む）34 例（17%）、発疹 21 例（10%）等であった。
--	-----	--

<手術不能又は再発乳癌>

3) 海外第Ⅱ相臨床試験（C2222 試験）^{18) 19)}

実施地域：スペイン、オーストリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、ロシア、イギリス、米国の世界10カ国

目的：エストロゲン受容体陽性の閉経後原発性乳癌患者における、エベロリムスをレトロゾールとともに術前併用投与した際の有効性の増強を、Modified WHO 規準に基づき評価する。

試験デザイン		多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照
対象		原発性でエストロゲン受容体（ER）陽性の閉経後乳癌（乳癌手術前）患者 270例
主な登録基準		・原発腫瘍が ER 陽性である患者 ・臨床病期が M0 の患者 ・組織学的に浸潤性乳癌と診断され、過去に治療を受けたことがない 18 歳以上の女性患者 ・乳房温存術又は乳腺切除術の適応となる患者 ・触診可能で、画像診断での直径が 2cm 超の原発性乳癌患者 ・WHO Performance Status が 0 もしくは 1 の患者
主な除外基準		・多中心性の浸潤性の乳癌患者 ・両側又は炎症性の乳癌患者 ・化学療法等の他の抗癌剤治療を受けている患者 ・コントロール不良の感染症患者 ・重度又はコントロール不良の病態を有する患者
試験方法		エベロリムス 10mg/日又はプラセボをレトロゾール 2.5mg/日併用下で1日1回空腹時もしくは食後に投与した。これを4ヵ月間又は病勢進行、許容できない毒性の発現、死亡又はその他の理由で試験を中止するまでのいずれか最も早い時点まで継続した。
主評価項目		Modified WHO 規準に基づく奏効率
副次評価項目		治験責任医師判定に基づく奏効率 等
結 果	有効性 (エベロリムス+レトロゾール群：129 例、 プラセボ+レトロゾール群：122 例：最終主要解析のデータ：2007 年 4 月カットオフ)	・主評価項目 Modified WHO 規準に基づく奏効率は、エベロリムス+レトロゾール群で 68.2%、プラセボ+レトロゾール群で 59.8%であり、統計学的な有意差が認められた（χ^2 二乗検定 $p=0.0832$）。 ・副次評価項目 治験責任医師判定に基づく奏効率は、エベロリムス+レトロゾール群で 66.7%、プラセボ+レトロゾール群で 54.9%（χ^2 二乗検定 $p=0.0283$）、超音波による評価では、エベロリムス+レトロゾール群で 59.7%、プラセボ+レトロゾール群で 47.5%であり（χ^2 二乗検定 $p=0.0268$）、プラセボ+レトロゾール群に比べエベロリムス+レトロゾール群で高かった。
	安全性	エベロリムス+レトロゾールを投与した 128 例中、副作用は 89.8%にみられた。エベロリムス+レトロゾール群において比較的頻度の高かった副作用は、口内炎 36.7%、発疹 18.8%、血小板減少症 17.2%、高コレステロール血症 15.6%等であった。 また、プラセボ+レトロゾールを投与した 122 例中、副作用は 43.4%にみられ、比較的頻度の高かった副作用は、ほてり 14.8%であった。

4) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験 (Y2301 試験)^{5) 6)}

実施地域：日本、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、エジプト、フランス、ドイツ、イタリア、ハンガリー、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、スペイン、オランダ、スウェーデン、タイ、トルコ、香港、韓国、イギリス、米国の世界24ヵ国

目的：エストロゲン受容体陽性で非ステロイド性アロマターゼ阻害剤抵抗性の閉経後乳癌患者に、エベロリムスとエキセメスタンを用いた併用投与した場合の PFS を、エキセメスタンの単独投与時と比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	エストロゲン受容体 (ER) 陽性かつHER2 陰性で非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (レトロゾール又はアナストロゾール) に抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者724例
主な登録基準	- 手術又は放射線療法による根治的な治療の適用でない転移性又は局所進行性乳癌の18歳以上の女性患者 - ER 陽性の乳癌が組織学的又は細胞学的に確認されている患者 - 閉経後の女性患者 - 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (NSAI) に抵抗性を示す患者 - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が0~2である患者
主な除外基準	- ヒト上皮増殖因子受容体2 (HER2) の過剰発現が認められた患者 - 骨転移以外の測定不能病変 (例：胸水・腹水) のみ有する患者 - 進行性乳癌に対する化学療法を2レジメン以上受けた患者 - エキセメスタン又はmTOR阻害剤による前治療歴がある患者 - 重度又はコントロール不良の病態を有する患者
試験方法	エベロリムス10mg/日又はプラセボをエキセメスタン25mg/日併用下で、1日1回食後に投与した。病勢進行、許容できない毒性の発現又はその他の理由で試験を中止するまでのいずれか最も早い時点まで継続した。
主評価項目	治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間 (PFS)
副次評価項目	全生存期間 (OS)、奏効率、クリニカルベネフィット率 等
結 果	有効性 (エベロリムス+エキセメスタン群：485例、プラセボ+エキセメスタン群：239例：中間解析時のデータ：2011年2月カットオフ、OSの最終解析時のデータ：2013年10月カットオフ) ・主評価項目 治験責任医師判定に基づく PFS 中央値は、エベロリムス+エキセメスタン群 6.93 ヶ月、プラセボ+エキセメスタン群 2.83 ヶ月であり、プラセボ+エキセメスタン群と比較しエベロリムス+エキセメスタン群で有意な PFS の延長が認められた (ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.35~0.54；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p<0.0001$)。また、いずれの部分集団 (内分泌療法に対する感受性、内臓転移、ECOG PS、ベースラインの測定可能病変、年齢、人種、日本人、実施地域、化学療法による前治療、前治療の数、転移部位の数、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤以外の内分泌療法による前治療、プロゲステロン受容体) においても、エベロリムス+エキセメスタン群で治験責任医師判定に基づく PFS の延長が認められた。 ・副次評価項目 ①奏効率及びクリニカルベネフィット率 RECIST に基づく奏効率は、エベロリムス+エキセメスタン群で 9.5% (46 例)、プラセボ+エキセメスタン群で 0.4% (1 例) であった。また、クリニカルベネフィット率 (CR、PR 又は 24 週間以上持続する SD) は、エベロリムス+エキセメスタン群で 33.4% (162 例)、プラセボ+エキセメスタン群で 18.0% (43 例) であった。奏効率及びクリニカルベネフィット率ともに、両群間で有意差が認められた (いずれも Cochran-Armitage 法を用いた exactCochran-Mantel-Haenszel 検定 $p<0.0001$)。 ②OS OS 中央値は、エベロリムス+エキセメスタン群 30.98 ヶ月、プラセボ群 26.55 ヶ月であった (ハザード比 0.89、95%信頼区間 0.73~1.10；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p=0.1426$)。

	安全性	・ 副作用 エベロリムス+エキセメスタンを投与した 482 例中、副作用は 465 例（96.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）309 例（64.1%）、発疹 163 例（33.8%）、疲労 115 例（23.9%）等であった。また、プラセボ+エキセメスタンを投与した 238 例中、副作用は 148 例（62.2%）にみられた。主な副作用は疲労 40 例（16.8%）、悪心 36 例（15.1%）、ほてり 26 例（10.9%）、口内炎 26 例（10.9%）などであった。
--	-----	--

＜結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫＞

5) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験（M2302 試験）^{7) 8)}

実施地域：日本、米国、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ロシア、ポーランド、スペイン、イギリスの世界11ヵ国

目的：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て、腎血管筋脂肪腫に対するエベロリムスの奏効率をプラセボと比較する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症（LAM）に伴う腎血管筋脂肪腫患者118例（エベロリムス群：79例、プラセボ群：39例）。なお、このうち日本人10例が含まれていた（エベロリムス群：7例、プラセボ群：3例）。
主な登録基準	・修正 Gomez 基準による結節性硬化症、又は孤発性リンパ脈管筋腫症（生検により確定される、又は胸部 CT スキャンに矛盾しない）の臨床上的診断をされた 18 歳以上の患者。修正 Gomez 基準に準じた結節性硬化症の臨床上的確定診断は、以下のいずれかによって定義した。 a. 主要特性が 2 つ認められる患者 b. 主要特性が 1 つ認められ、かつ副次的特性が 2 つ認められる患者 ・腎血管筋脂肪腫と臨床的に確定診断された患者 ・CT/MRI において、最長径 3cm 以上の腎血管筋脂肪腫を 1 つ以上認める患者（治験責任医師評価に基づく）
主な除外基準	・ランダム化の時点で外科的手術を要すると治験責任医師により判断された腎血管筋脂肪腫を有する患者 ・mTOR 阻害剤の投与を受けたことがある患者
試験方法	エベロリムス 10mg/日又はプラセボを 1 日 1 回食後すぐに投与した。腎血管筋脂肪腫の進行、死亡又はその他の理由で試験を中止するまでのいずれか最も早い時点まで継続した。
主評価項目	腎血管筋脂肪腫に対する奏効率
副次評価項目	腎血管筋脂肪腫進行までの期間、皮膚病変に対する奏効率 等
結 果	有効性 （エベロリムス群：79 例、プラセボ群：39 例、最終主要解析時データ：2011 年 6 月カットオフ） ・主評価項目 腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群 41.8%、プラセボ群 0% であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（ランダム化時の酵素誘導性抗てんかん薬の使用の有無により層別化した Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定 $p < 0.0001$）。また、いずれの部分集団（性別、年齢、抗てんかん薬使用の有無）においても、エベロリムス群で腎血管筋脂肪腫に対する奏効率の改善が認められた。 ・副次評価項目 ①腎血管筋脂肪腫進行までの期間（中央値） エベロリムス群 3 例（3.8%）、プラセボ群 8 例（20.5%）に腎血管筋脂肪腫進行が認められた。エベロリムス群でプラセボ群に対する統計学的に有意な腎血管筋脂肪腫進行までの期間延長が認められた（ハザード比：0.08、95% 信頼区間：0.02～0.37、層別片側ログランク検定 $p < 0.0001$）。 ②皮膚病変に対する奏効率 全被験者のうち 114 例（エベロリムス群 77 例、プラセボ群 37 例）が皮膚病変を有し、これらの被験者での皮膚病変の奏効率はエベロリムス群で 26.0（16.6～37.2）%、プラセボ群で 0（0.0～9.5）%であり、統計学的有意差が認められた（Cochran-Mantel-Haenszel の片側正確検定 $p = 0.0002$）。
	安全性 ・副作用 エベロリムスを投与した 79 例中、副作用は 76 例（96.2%）にみられた。主な副作用は口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59 例（74.7%）、感染症 33 例（41.8%）、高コレステロール血症 18 例（22.8%）等であった。また、プラセボを投与した 39 例中、副作用は 25 例（64.1%）にみられ、比較的頻度が高かった副作用は好中球減少症 4 例（10.3%）であった。

注意：孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認

＜結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫＞

6) 海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ、M2301 試験）^{10) 11)}

実施地域：米国、オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、ロシア、イギリスの世界10ヵ国

目的：結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、上衣下巨細胞性星細胞腫に対するエベロリムスの奏効率をプラセボと比較する。

試験デザイン		多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象		結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）と診断され、ランダム化前に以下の3つの条件のうち、1つ以上の画像所見が認められた患者 117例（エベロリムス群 78例、プラセボ群 39例） 1. 上衣下巨細胞性星細胞腫病変の連続的な増大 2. 新たな上衣下巨細胞性星細胞腫病変の発現 3. 水頭症の新たな発現又は悪化
主な登録基準		・年齢を問わない男女 ・修正 Gomez 基準により、結節性硬化症の臨床上の確定診断をされた患者 臨床上の確定診断は、以下のいずれかによって定義した。 a. 主要特性が2つ認められる患者 b. 主要特性が1つ認められ、かつ副次的特性が2つ認められる患者 ・MRIにおいて、最長径 1.0cm 以上の上衣下巨細胞性星細胞腫病変が1つ以上存在する患者 ・ランダム化前 4 週間（28 日）以内に実施した直近の脳 MRI を、ベースライン以前に実施した脳 MRI と比較し、以下のうち1つ以上が示される患者 a. 上衣下巨細胞性星細胞腫体積の 25%以上の増加として定義される、連続的な増大 b. 最長径 1.0cm 以上の上衣下巨細胞性星細胞腫の新病変の発現 c. 脳室の形状変化の評価、ventricular cap の徴候（脳室周囲浮腫）、及び脳脊髄液（cerebrospinal fluid、CSF）流動性定性的評価によって確認された、水頭症の新たな発現又は悪化
主な除外基準		・治験責任医師の判断で、上衣下巨細胞性星細胞腫に関連した手術を要する患者 ・mTOR 阻害剤の投与を受けたことがある患者
試験方法		エベロリムス又はプラセボ 4.5mg/m ² /日を開始用量として 1 日 1 回食後すぐに投与した。エベロリムスのトラフ濃度が 5～15ng/mL の範囲になるよう用量調節した。
主評価項目		上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率
副次評価項目		てんかん発作の頻度（24 時間あたり）のベースラインから 24 週時点での変化、上衣下巨細胞性星細胞腫進行までの期間、皮膚病変に対する奏効率 等
結 果	有効性 （エベロリムス群：78 例、プラセボ群：39 例、最終主要解析時 データ：2011 年 3 月カットオフ）	・主評価項目 上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群で34.6%（95%信頼区間：24.2～46.2）、プラセボ群で0%（95%信頼区間：0.0～9.0）であり、エベロリムス群で有意に高かった（p<0.0001、ランダム化時の酵素誘導性抗てんかん薬の使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの片側正確検定）。 ・副次評価項目 ①てんかん発作の頻度（24時間あたり）のベースラインから24週時点での変化 24時間ビデオ脳波検査によるてんかん発作頻度は、ベースラインと比較して、両治療群とも24週時点（LOCF法）で減少は認められず（中央値：0.00、95%信頼区間：0.00～0.00）、投与群間での統計学的な有意差は認められなかった（p=0.2004、順位ANCOVA片側検定）。 ②上衣下巨細胞性星細胞腫進行までの期間 上衣下巨細胞性星細胞腫進行が認められた被験者は、プラセボ群6例（15.4%）のみであった（p=0.0002、層別片側ログランク検定）。上衣下巨細胞性星細胞腫進行までの期間は、両投与群とも中央値に達しなかった。p値は0.025以下であったが、閉手順に従い、正式な統計学的有意差を示すことはできなかった。 ③皮膚病変に対する奏効率 110例（エベロリムス群72例、プラセボ群38例）が皮膚病変を有し、これらの被験者での皮膚病変の奏効率はエベロリムス群で41.7%（30/72例）、プラセボ群で10.5%（4/38例）であった（p=0.0004、Cochran-Mantel-Haenszelの片側正確検定）。p値は0.025以下であったが、閉手順に従い、皮膚病変に対する奏効率について正式な統計学的有意差を示すことができなかった。

安全性	・副作用 エベロリムスを投与した 78 例中、副作用は 65 例 (83.3%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍を含む) 47 例 (60.3%)、感染症 23 例 (29.5%) 等であった。 また、プラセボを投与した 39 例中、副作用は 17 例 (43.6%) にみられ、比較的頻度の高かった副作用は口内炎 5 例 (12.8%) であった。
-----	---

3) 安全性試験 | 1) 日本人進行性胃癌患者を対象とした第Ⅱ相試験 (1201 試験)²⁰⁾

試験デザイン	多施設共同、single-arm、非盲検試験
対象	進行性胃癌患者 53 例
主な登録基準	・組織学的に胃の腺癌であることが確認された進行性病変を有する患者、もしくは胃領域に 50%以上広がった胃－食道接合部位の腺癌であることが組織学的に示されている進行性病変を有する患者 ・進行性胃癌に対して前治療として 3 レジメン未満の全身的な化学療法で治療した患者 ・ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 0 もしくは 1 の患者
主な除外基準	・ステロイドや他の免疫抑制薬による長期治療施行患者 ・侵襲的な治療を必要とする癌性腹水を有する患者 (たとえば、腹水ドレナージ)
試験方法	エベロリムス 10mg/日を 1 日 1 回投与した。病勢進行、許容できない毒性の発現、死亡又は試験を中止するまで服薬を継続した。
主評価項目	疾患コントロール率 (DCR)
副次評価項目	奏効率、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、安全性
結 果	投与期間の中央値 (範囲) : 57.0 (11~196) 日 年齢中央値 (範囲) : 63.0 (30~77) 歳 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。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「腭神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、腭神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

4) 患者・病態別試験 | 該当資料なし

(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・ 特定使用成績調査（特別調査）・ 製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	該当資料なし
2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した試験の概要	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 承認条件により、特定使用成績調査（全例調査）を実施 膵神経内分泌腫瘍 承認条件により、特定使用成績調査（全例調査）を実施中
	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 小児に対して特定使用成績調査を実施中

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤
sirolimus (シロリムス) : 国内未発売、temsirolimus (テムシロリムス)

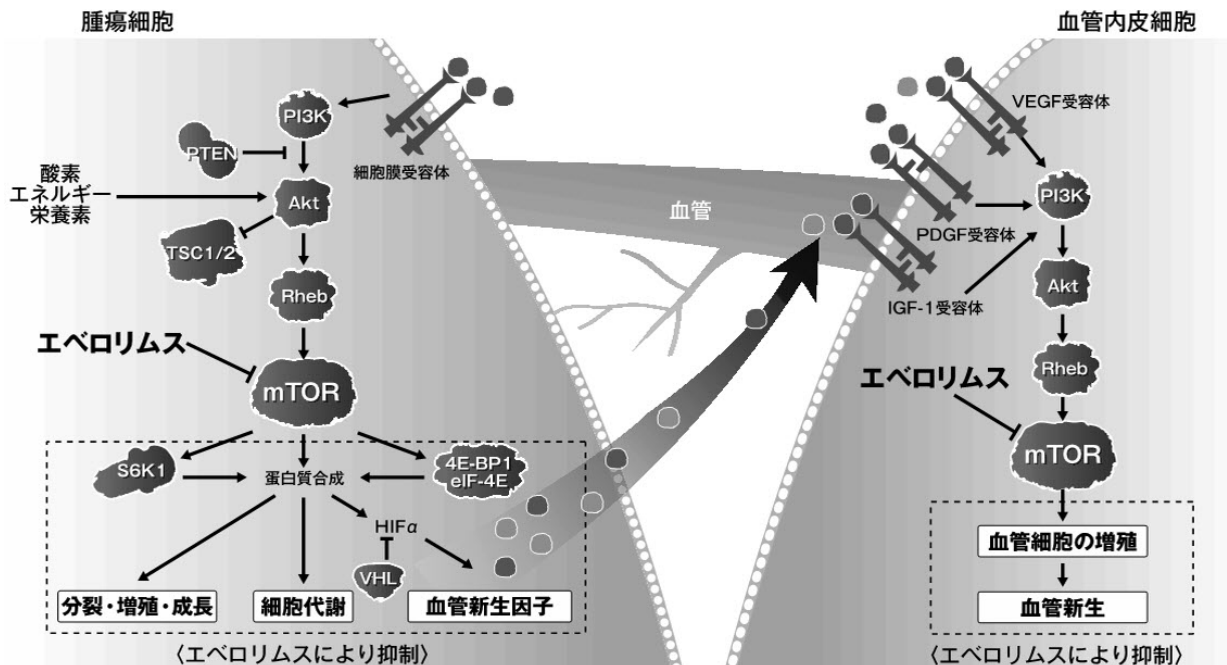
VI-2. 薬理作用
(1) 作用部位・作用機序

エベロリムスはシロリムスの新規誘導体であり、セリン・スレオニンキナーゼの一種であるmTORを選択的に阻害する。mTORは、栄養素のセンサー及び細胞代謝のモニターとして機能し、蛋白質の合成を調節することによって、細胞の成長、増殖及び生存の調節に中心的な役割を果たしている。mTORは、Akt及びTSC1/2を介し、主にPI3キナーゼ経路により活性化され、PI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路を構成する。PI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路を構成する種々の分子の機能異常は、多数のヒト癌の病態生理と関連付けられており、種々の非臨床モデルにおいてもmTORシグナル伝達経路の腫瘍発生における重要性が示されている。

エベロリムスは細胞内でFKBP12と複合体を形成し、この複合体がmTORの機能を選択的に阻害する。それにより、腫瘍細胞のシグナル伝達を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する直接的な作用機序及び腫瘍細胞からのVEGFの産生とVEGFによる血管内皮細胞の増殖を抑制し、血管新生を抑制する間接的な作用機序により抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

結節性硬化症は、TSC1/2の機能不全によるmTORの活性上昇が細胞の成長や増殖を亢進させ、様々な病態過程に関与する可能性が考えられている。エベロリムスは、結節性硬化症にみられるmTORの恒常的な活性化を阻害することにより、下流に位置するS6K1及び4E-BP1のリン酸化が抑制され、細胞の成長、増殖、生存に関わる蛋白質の翻訳が抑制されることから結節性硬化症に対し改善効果を発揮すると考えられている。

エベロリムスによる腫瘍細胞成長抑制と血管新生阻害



mTOR : mammalian target of rapamycin
PI3K : phosphatidylinositol 3 kinase
PTEN : phosphatase and tensin homologue
Akt : v-akt murine thymoma viral oncogene homolog
TSC 1/2 : tuberous sclerosis complex1/2
Rheb : Ras homologue enriched in brain
S6K1 : S6 kinase 1
4E-BP1 : 4E-binding protein1

eIF-4E : eukaryotic initiation factor 4E
HIF α : hypoxia-inducible factor α
VHL : vonHippel-Lindau 蛋白
VEGF : vascular endothelial growth factor
PDGF : platelet-derived growth factor
IGF-1 : insulin-like growth factor-1

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. FKBP12 に対する結合 (IC_{50} 値) (*in vitro*)²¹⁾

エベロリムスは FKBP12 と複合体を形成することで mTOR 阻害作用を発揮すると考えられている。FKBP12 とタクロリムスの結合に対する 50%阻害濃度 (IC_{50} 値) を検討したところ、エベロリムスの IC_{50} 値はシロリムス*と同程度であった。

FKBP12 に対する結合 (IC_{50} 値)

薬 剤	IC_{50} 値 [実験回数]
シロリムス*	3.3 ± 1.2 [3]
エベロリムス	5.3 ± 1.2 [3]

平均値±標準偏差

*国内未発売

〔試験方法〕

FKBP12 の結合性は、マイクロタイタープレートを用いた競合的結合アッセイ法を用いて測定した。エベロリムス又はシロリムスの存在下で、ビオチン化組み換えヒト FKBP12 を固相化したタクロリムスに結合させ、基質である p-ニトロフェニルリン酸塩とインキュベーション後 405nm の吸光度を測定した。タクロリムスに対するビオチン化 FKBP12 の結合を 50%減少させる濃度を、 IC_{50} とした。

2. FKBP12 との複合体の mTOR に対する結合 (*in vitro*)²²⁾

エベロリムスと FKBP12 の複合体の mTOR に対する結合能を検討したところ、エベロリムスの 50%有効濃度 (EC_{50} 値) は、シロリムス*と同程度であり、テムシロリムスよりも低濃度であった。

FKBP12 との複合体の mTOR に対する結合 (EC_{50} 値)

薬 剤	EC_{50} 値 [実験回数]
シロリムス*	5 ± 1 [3]
テムシロリムス	56 ± 12 [3]
エベロリムス	6 ± 2 [3]

平均値±標準誤差

*国内未発売

〔試験方法〕

エベロリムスと FKBP12 の複合体の mTOR に対する結合は、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移法により測定した。各薬物を GFP (green fluorescent protein)-FKBP12 (GFP と FKBP12 の融合蛋白質)、 Tb^{3+} (terbium) 標識抗 GST (glutathione S-transferase) 抗体及び GST-mTOR (GST と mTOR の融合蛋白質) と 60 分間インキュベートした。本薬と複合体を形成した GFP-FKBP12 が mTOR に結合し、さらに Tb^{3+} 標識抗 GST 抗体が GST タグに接近するとエネルギー転移が生じ、アクセプターである GFP の蛍光 (520nm) が増加してドナーである Tb^{3+} の蛍光 (495nm) が減少する。インキュベート後の反応液の蛍光を測定し、アクセプターとドナーの蛍光シグナルの比 (520nm/495nm) から、それぞれの薬物の EC_{50} 値を算出した。

3. 各種プロテインキナーゼに対する阻害作用 (*in vitro*)²³⁾

mTOR 以外の 10 種のプロテインキナーゼ (HER-1、HER-2、KDR、IGF1-R、c-met、c-abl、c-Src、c-Kit、FGFR-1 及び CDK1/Cyclin B) に対し、エベロリムス (濃度: 10 μ M) はほとんど阻害作用を示さなかった。

各種プロテインキナーゼに対する阻害作用

酵 素	エベロリムス 10 μ M の阻害率 (%)
HER-1	5 $\pm$ 4
HER-2	19 $\pm$ 6
KDR	13 $\pm$ 7
IGF1-R	0
c-met	0
c-abl	14 $\pm$ 6
c-Src	0
c-Kit	32 $\pm$ 5
FGFR-1	8 $\pm$ 4
CDK1/CyclinB	0

5 回の実験結果の平均値 $\pm$ 標準誤差

〔試験方法〕

各プロテインキナーゼを精製後、10 μ M エベロリムス存在下におけるこれらプロテインキナーゼの γ -[³³P]-ATP の取り込み量の変化を測定した。

4. 腫瘍増殖抑制作用

(1) 腎細胞癌細胞株 (Caki-1 など) に対する腫瘍増殖抑制作用 (IC₅₀ 値) (*in vitro*)²⁴⁾

各ヒト腎細胞癌細胞株について、エベロリムスの腫瘍増殖抑制作用を評価したところ、Caki-1 細胞株以外の 7 細胞株に対するエベロリムスの IC₅₀ 値は 0.2~2.8nM で、腫瘍増殖抑制作用を示した。

ヒト腎細胞癌の増殖に対するエベロリムスの IC₅₀ 値

細胞株	IC ₅₀ 値 (nM)	〔実験回数〕
786-O	0.4	[2]
SKRC01	0.5	[3]
SKRC52	0.4	[3]
A498	2.8	[4]
769-P	0.2	[4]
G402	0.3	[3]
RCC4	1.4	[3]
Caki-1	> 2,500	[3]

平均値

〔試験方法〕

エベロリムスの存在下、細胞を 3~4 日間培養した後、メチレンブルー染色を行い、細胞に 0.3%塩酸を作用させ、吸光度を測定することによって、結合色素量 (生存細胞数に比例) を測定した。

(2) 腎細胞癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (IC₅₀ 値) (*in vitro*)²⁵⁾

各ヒト腎細胞癌細胞株において、エベロリムスの腫瘍増殖抑制作用を検討したところ、RXF1393 を除く腎細胞癌の細胞株が IC₅₀ 値 0.1 μ M 以下を示した。

ヒト腎細胞癌の増殖に対するエベロリムスの IC₅₀ 値

細胞株	IC ₅₀ 値 (μ M)
RXF1220	0.005
RXF1393	10
RXF393	0.021
RXF423	0.006
RXF486	0.003
RXF631	0.002

平均値

〔試験方法〕

細胞株にエベロリムスを添加し、6～21 日間培養した後、測定 24 時間前にコロニーを固定し、コロニー形成数を測定した。IC₅₀ 値が 0.1 μ M 以下の場合をエベロリムスに感受性ありとした。

(3) 膵神経内分泌腫瘍細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (EC₅₀ 値) (*in vitro*)²⁶⁾

ヒトの膵神経内分泌腫瘍細胞である BON 細胞株において、エベロリムスの腫瘍増殖抑制作用を検討したところ、EC₅₀ (50% of maximum inhibition) は <1nM であった。

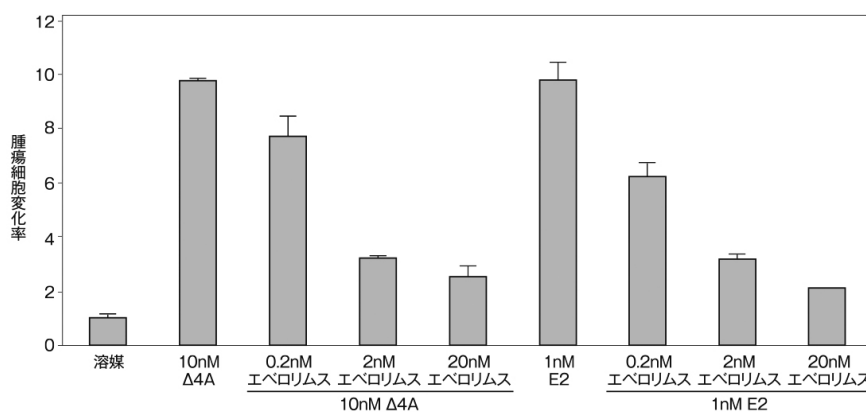
〔試験方法〕

細胞株にエベロリムスを添加して 72 時間培養し、生細胞を測定した。

(4) エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (*in vitro*)²⁷⁾

アロマターゼを発現させたエストロゲン受容体陽性乳癌細胞である MCF-7/Aro において、エストラジオール (E2) 及びアンドロステンジオン (Δ 4A) によって誘導される細胞増殖作用に対するエベロリムスの増殖抑制作用について検討したところ、エベロリムスは濃度依存的に E2 及び Δ 4A による増殖を抑制した。

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 (MCF-7/Aro) に対するエベロリムスの腫瘍増殖抑制作用



平均値 ± 標準偏差

〔試験方法〕

E2 枯渇条件下、MCF-7/Aro 細胞を溶媒又は、10 nM の Δ 4A 及び 1nM の E2 を単独で、又は、エベロリムス 0.2、2、20 nM 存在下で隔日に 6 日間培養した。細胞数は細胞計測器で測定した。

5. 腎細胞癌モデルに対する効果

(1) ヒト腎細胞癌異種移植モデルに対する効果（マウス）²⁸⁾

6 種類のヒト腎細胞癌について、ヌードマウスに皮下移植し確立した腎細胞癌モデルに対し、エベロリムス 10mg/kg/日を反復経口投与したところ、エベロリムス群の最終腫瘍体積変化量／コントロール群の最終腫瘍体積変化量（T/C 値）は 0.01～0.58 の範囲にあり、腫瘍増殖抑制作用が認められた。

また、RXF393 異種移植モデルにおいて、コントロール群では腫瘍体積の増加及び体重の低下がみられたのに対し、エベロリムス群では腫瘍体積及び体重に変化はみられなかった。

（各群 n=6）

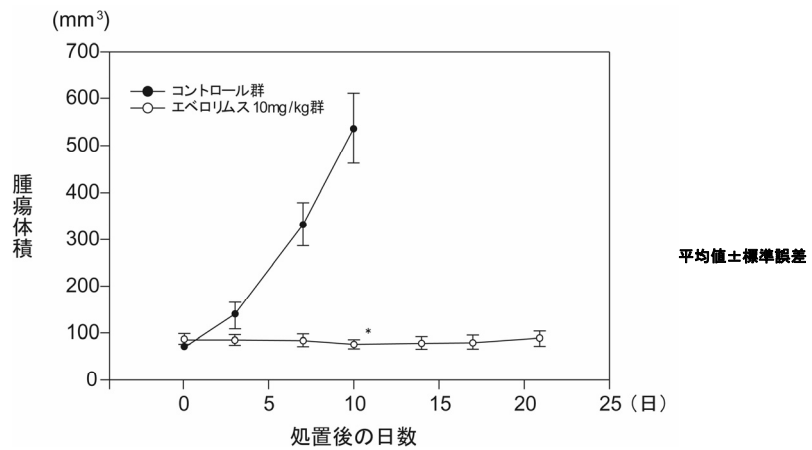
腫瘍	処置群	最終腫瘍体積変化量	T/C 値
RXF1220	エベロリムス群	156	0.58
	コントロール群	268	
RXF1393	エベロリムス群	66	0.42
	コントロール群	157	
RXF393	エベロリムス群	2	0.01
	コントロール群	461	
RXF423	エベロリムス群	82	0.25
	コントロール群	329	
RXF486	エベロリムス群	33	0.04
	コントロール群	938	
RXF631	エベロリムス群	704	0.36
	コントロール群	1942	

最終腫瘍体積変化量：平均値

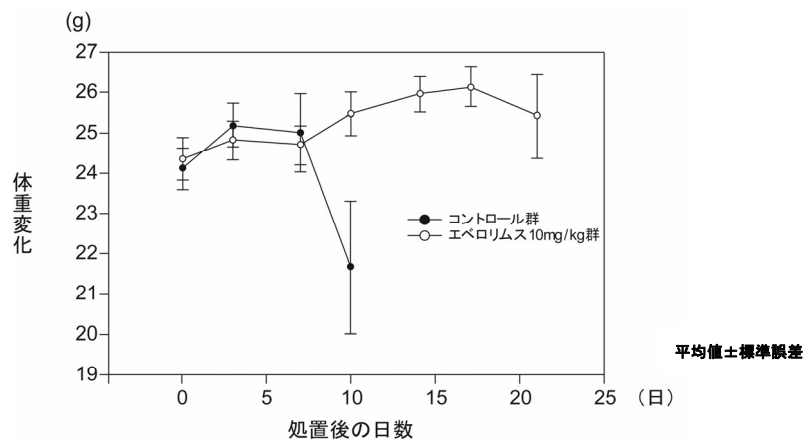
T/C 値：エベロリムス群の最終腫瘍体積変化量／コントロール群の最終腫瘍体積変化量

ヒト腎細胞癌異種移植モデル（RXF393）に対する抗腫瘍作用（マウス）

腫瘍体積の経時的変化



体重変化の経時的変化

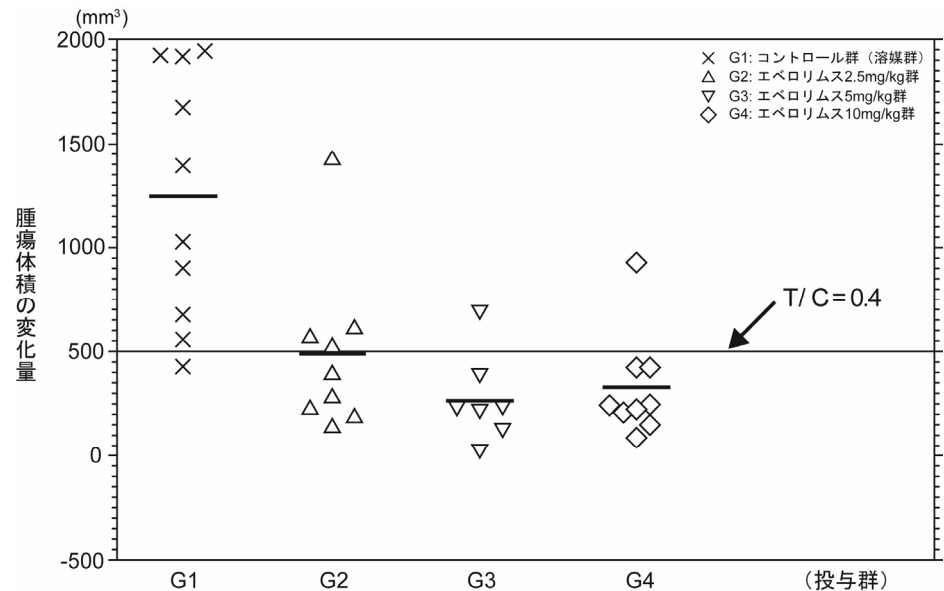


〔試験方法〕

6種のヒト腎細胞癌（RXF1220、RXF1393、RXF393、RXF423、RXF486及びRXF631）をヌードマウスに皮下移植し、腎細胞癌モデル（RXF1220、RXF1393、RXF393、RXF423、RXF486及びRXF631）を確立した。腫瘍体積が約75mm³に達した時点で、エベロリムス 10mg/kg/日の反復経口投与を行い、10、14もしくは21日間経口投与し、腫瘍体積の変化量及び治療係数としてT/C値を検討した。

(2) エベロリムス非感受性ヒト腎細胞癌 Caki-1 モデルに対する効果 (マウス)²⁹⁾
in vitro 試験ではエベロリムス非感受性であった、ヒト腎細胞癌由来の Caki-1 細胞株をヌードマウスに異種移植した腎細胞癌モデルに対し、エベロリムスの有効性を検討した。その結果、エベロリムス 5 及び 10mg/kg/日群では、多くが薬物の治療効果水準である T/C 値 0.4 (Delta TV として 498mm³) 未満の値を占めた。

エベロリムス投与による腫瘍増殖抑制作用



エベロリムス又はコントロール群の腫瘍体積変化量の個別値を示した。各群の平均値はバー (横棒) で示した。矢印は、溶媒群の最終腫瘍体積変化量 (平均値) 1245mm³ を基準としたときの T/C=0.4 (Delta TV として 498mm³) の水準。

〔試験方法〕

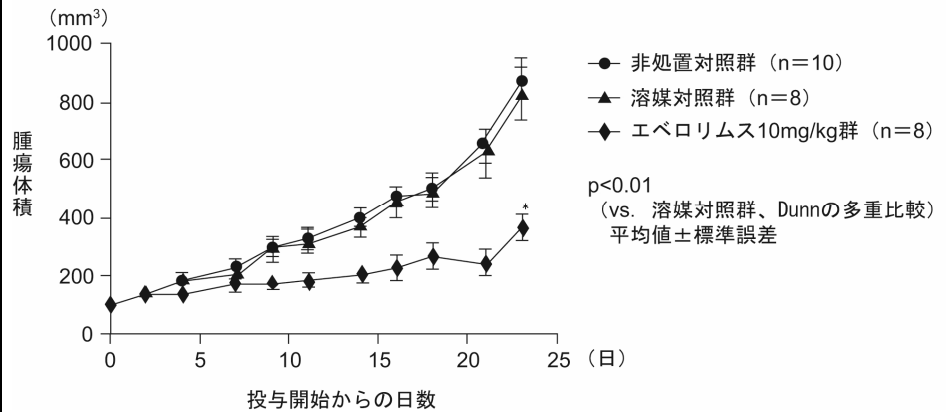
ヒト腎細胞癌 Caki-1 細胞を移植したヌードマウス (Harlan *nu/nu*) にエベロリムス (2.5、5、10mg/kg/日) を 1 日 1 回反復経口投与し、腫瘍体積を測定した。

6. 膵神経内分泌腫瘍モデルに対する効果

(1) ヒト膵神経内分泌腫瘍 BON 異種移植モデルに対する効果 (マウス)³⁰⁾

ヒト膵神経内分泌腫瘍細胞である BON 細胞株をヌードマウスに皮下移植した膵神経内分泌腫瘍モデルに対し、エベロリムス 10mg/kg を 5 日間連続投与・2 日間休薬というサイクルで経口投与したところ、エベロリムス群の腫瘍体積は溶媒対照群と比較して有意に低値を示し、腫瘍増殖抑制作用が認められた。

BON ヒト膵神経内分泌細胞異種移植系動物モデルに対する作用



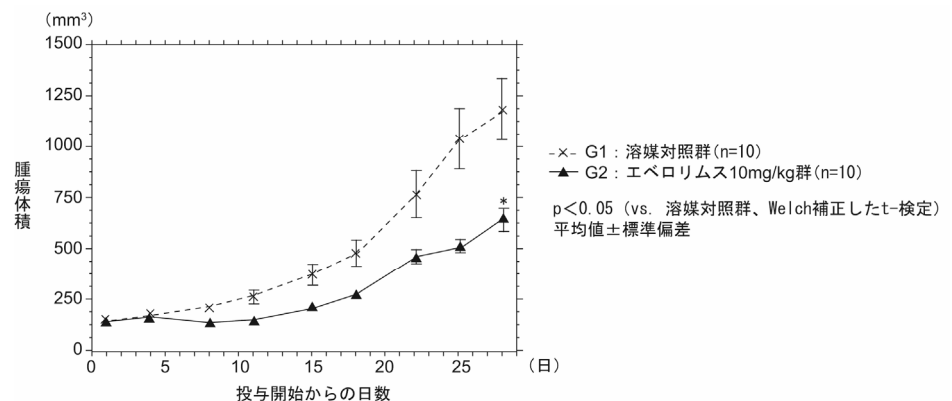
〔試験方法〕

ヒト膵神経内分泌腫瘍 BON 細胞をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍体積が約 120mm³ に達した時点から、エベロリムス 10mg/kg (5 日間連続経口投与・2 日間休薬) の反復投与を行い、投薬開始 24 日目の腫瘍体積を、溶媒コントロール群とエベロリムス投与群とで比較した。

(2) ヒト気管支カルチノイド異種移植モデルに対する効果 (マウス)³¹⁾

ヒト気管支カルチノイド細胞である NCI-H727 細胞株をヌードマウスに皮下移植したヒト気管支カルチノイドモデルに対し、エベロリムス 10mg/kg を反復経口投与したところ、エベロリムス群の腫瘍体積は溶媒対照群と比較して有意に低値を示し、腫瘍増殖抑制作用が認められた。

気管支カルチノイドモデルマウスにおける腫瘍増殖に対する作用



〔試験方法〕

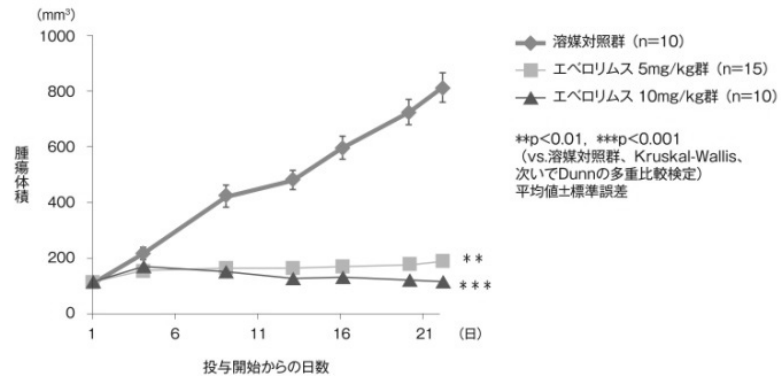
ヒト気管支カルチノイド NCI-H727 細胞株をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍体積が約 140mm³ に達した時点から、エベロリムス 10mg/kg の反復投与を行い、投薬開始 28 日目の腫瘍体積を、溶媒対照群とエベロリムス投与群とで比較した。

7. 乳癌モデルに対する効果

(1) エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 MCF-7 移植モデルに対する効果 (マウス) ³²⁾

エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 MCF-7 を雌性無胸腺マウス (ヌードマウス) に異種移植した乳癌モデルに対し、溶媒またはエベロリムス 5、10mg/kg を 21 日間連日経口投与したところ、エベロリムスは用量の増加に伴って溶媒群と比較して有意な腫瘍増殖抑制効果を示した。

エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 (MCF-7) に対するエベロリムスの腫瘍増殖抑制作用



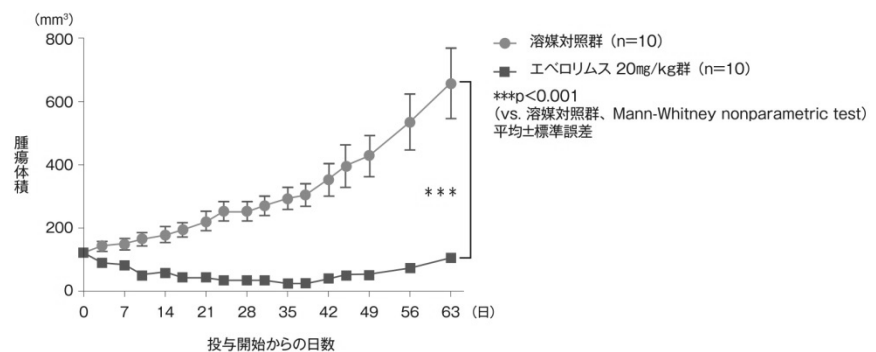
〔試験方法〕

MCF-7 (1×10^7 個) をヌードマウスの右脇腹の皮下に移植し、75~162 mm³ の体積に達した時点で投薬を開始した。溶媒又はエベロリムス (5、10 mg/kg) を 1 日 1 回、21 日間経口投与した。統計処理は、Kruskal-Wallis、次いでDunnの多重比較検定を実施。

(2) エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 HBCx3 移植モデルに対する効果 (マウス) ³³⁾

エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 HBCx3 を雌性ヌードマウスに異種移植した乳癌モデルに対し、エベロリムス 20mg/kg を 35 日間連続経口投与したところ、観察終了日 (63 日目) には、エベロリムスは溶媒対照群と比較して有意な腫瘍体積の増加抑制、退縮効果が認められた。

エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 (HBCx3) に対するエベロリムスの腫瘍増殖抑制作用



〔試験方法〕

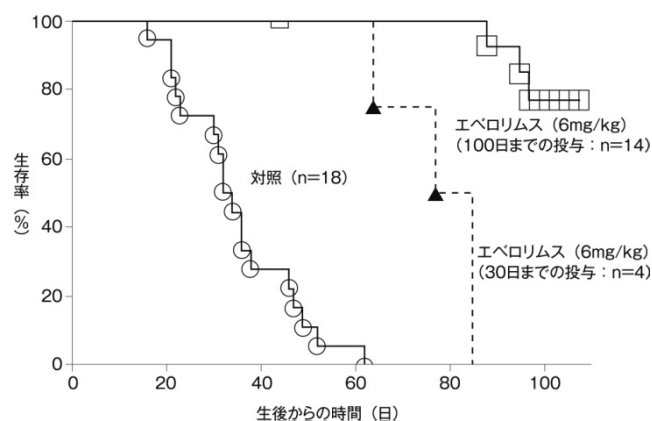
エストロゲン受容体陽性乳癌細胞である HBCx3 細胞をヌードマウスの背部に異種移植し、腫瘍体積が 75~171mm³ に達した時点から投薬を開始した。エベロリムス (20mg/kg) を 1 日 1 回、35 日間経口投与した。溶媒対照群には溶媒を投与していない。統計はコントロール群と比較しており Mann-Whitney nonparametric test を用いた。

8. 結節性硬化症モデルに対する効果³⁴⁾

(1) *Tsc1*^{null-neuron} マウス

神経細胞の *Tsc1* 遺伝子（結節性硬化症原因遺伝子）を欠損させたマウスに生後 7～9 日から 100 日までエベロリムス（6mg/kg）、またはシロリムス（6mg/kg）を腹腔内投与したところ、対照群では生後 20 日目から死亡がみられ、生後 60 日後には全例が死亡したが、エベロリムス投与群は全例が 80 日を超えても生存し、100 日までの死亡数は 14 例中 3 例だった。類薬であるシロリムスも生存率の低下を阻止した。

Tsc1^{null-neuron} マウスの生存率に関するエベロリムスの作用

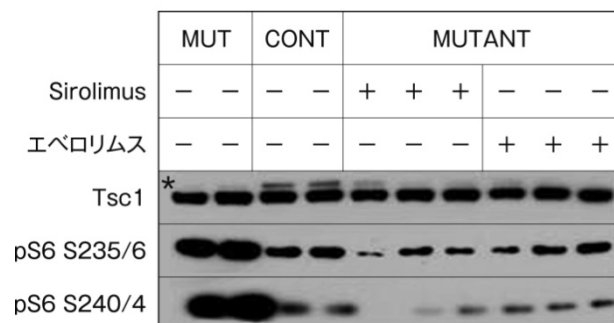


〔試験方法〕

Tsc1^{null-neuron} マウスに生後 7～9 日目より 30 日まで（30 日の時点で投薬中止）、または生後 7～9 日目より 100 日までエベロリムス（6mg/kg）を 2 日に 1 回、腹腔内投与した。同様にシロリムスを腹腔内に投与した群も設定した。

エベロリムスもしくはシロリムスを生後 30 日まで投与した *Tsc1*^{null-neuron} マウスについて、薬物最終投与の 24 時間後に脳試料を採取し、*Tsc1* 及び 2 種類のリン酸化 S6（pS6 S235/6、pS6 S240/4）をイムノブロット法により解析したところ、*Tsc1* 欠損のない対照マウス（CONT）と比較して、*Tsc1*^{null-neuron} マウス（MUT）では、*Tsc1* の消失（*）とともに、pS6 S235/6 と pS6 S240/4 のリン酸化の亢進がみられた。一方、エベロリムス及びシロリムスで処置した *Tsc1*^{null-neuron} マウス（MUTANT）では、*Tsc1* がほぼ消失する一方で、pS6 S235/6 及び pS6 S240/4 のリン酸化の程度は対照マウスと同程度、もしくはそれ以下であった。

Tsc1^{null-neuron} マウスにおける生後 30 日の *Tsc1* 蛋白質及び pS6 S235/6 と pS6 S240/4 のイムノブロット解析



*は、対照マウス（CONT：*Tsc1* 正常）で検出される *Tsc1* 蛋白質が *Tsc1*^{null-neuron} マウス（MUT）で検出されないことを示す。

〔試験方法〕

エベロリムスまたはシロリムスの最終投与 24 時間後の脳試料より *Tsc1* 蛋白質、pS6 S235/6 及び pS6 S240/4 をイムノブロット解析した。

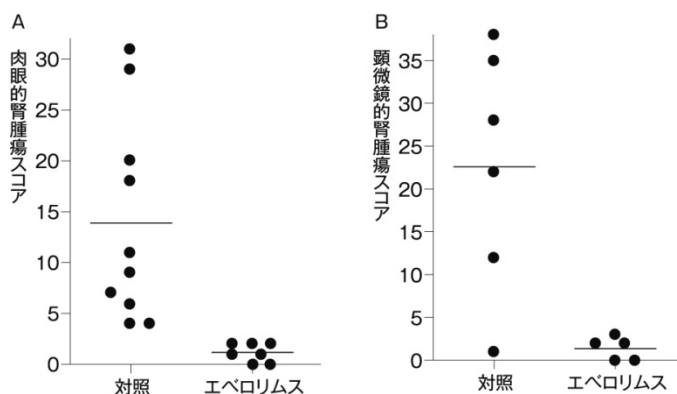
(2) $Tsc2^{+/-}$ マウス³⁵⁾

結節性硬化症原因遺伝子である $Tsc2$ ヘテロ欠損マウス ($Tsc2^{+/-}$ マウス) に ENU を投与して腎腫瘍を形成させた後、エベロリムス (10mg/kg、週 5 回) を投与して腎腫瘍スコア*を検討したところ、対照群と比較してエベロリムス群の腎腫瘍スコアは、肉眼的にも顕微鏡的にも低値であった。

*腎腫瘍スコア：下記スコアを個体ごとに全ての腫瘍について評価。顕微鏡的腎スコア化もサイズに応じ実施したが、乳頭様腫瘍を認める場合はスコアを 2 倍、固形線腫を認める場合はスコアを 4 倍とした。

スコア 1	スコア 2	スコア 5	スコア 10
1mm 以下	1~1.5mm	1.5~2mm	2mm 以上

$Tsc2^{+/-}$ マウスの腎腫瘍組織に対するエベロリムスの効果



〔試験方法〕

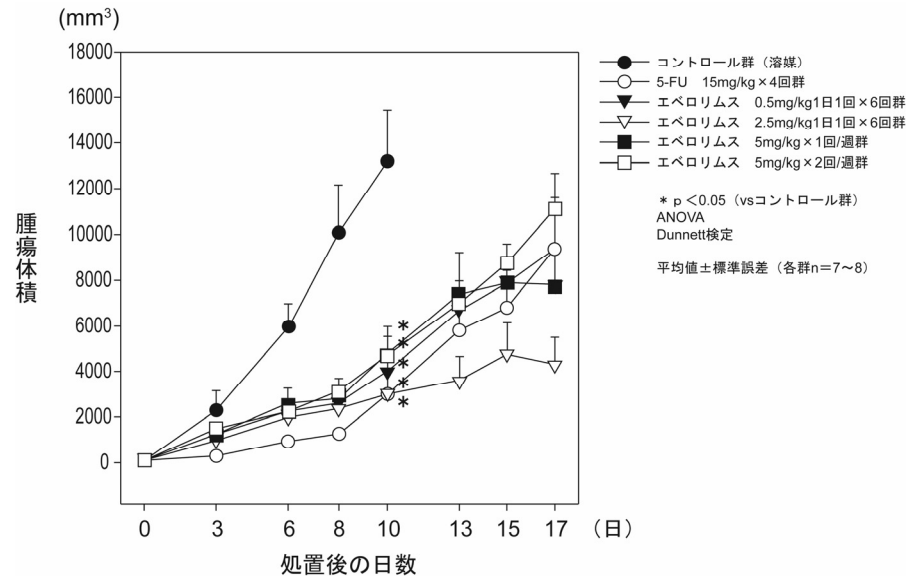
ENU (60mg/kg、腹腔内投与) 処置をした 24 週齢 $Tsc2^{+/-}$ マウスに、溶媒またはエベロリムス 10mg/kg を週 5 日間、4 週間経口投与した。肉眼的腎腫瘍スコア (A) 及び顕微鏡的腎腫瘍スコア (B) の平均値を示すとともに個体ごとの値もプロットした。

9. 血管新生過剰腫瘍モデルに対する作用

(1) 膵臓癌 CA20948 担癌ラット³⁶⁾

血管新生が過剰な腫瘍モデルである膵臓癌 CA20948 担癌ルイスラット (CA20948 モデル) に対し、エベロリムス 0.5、2.5mg/kg を 1 日 1 回経口投与、及びエベロリムス 5mg/kg を週 1 回又は 2 回経口投与したところ、いずれの投与方法によってもエベロリムスは腫瘍増殖抑制作用を示した。

CA20948 腫瘍モデルに対する抗腫瘍作用



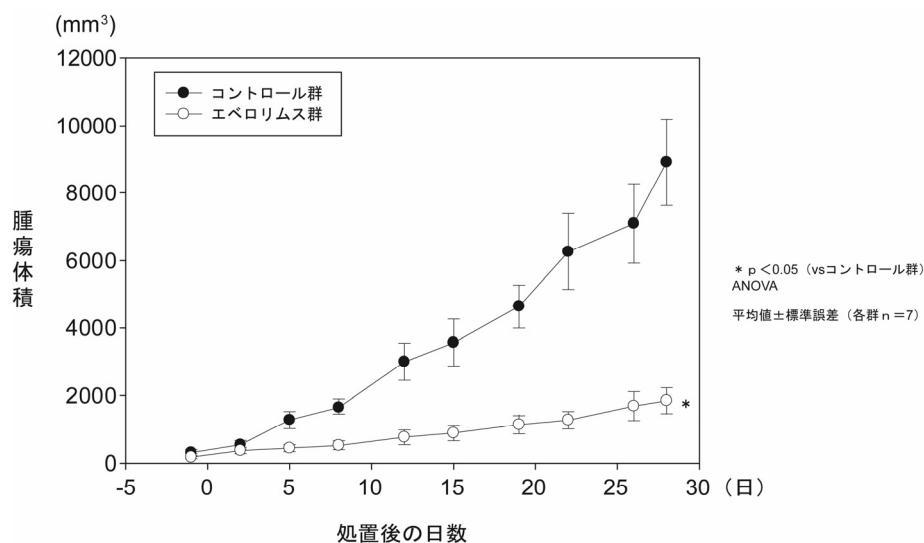
〔試験方法〕

ラット膵臓癌 CA20948 細胞をルイスラットに皮下移植し、4 日後から溶媒 (5% グルコースを含むネオオールの媒体、2mL/kg を 1 日 1 回 5 日間経口)、5-FU (15mg/kg を週 4 回、静脈内) 又はエベロリムス (0.5 又は 2.5mg/kg を 1 日 1 回 6 日間、5mg/kg を週 1 回又は 2 回経口) を投与し、腫瘍体積を測定した。

(2) 下垂体腫瘍 GH3 担癌ラット³⁷⁾

血管新生が過剰な腫瘍モデルである下垂体腫瘍 GH3 担癌 Wistar-Furth ラットに対して、エベロリムス 5mg/kg を経口投与したところ、エベロリムスは腫瘍増殖抑制作用を示した。

GH3 腫瘍モデルに対する抗腫瘍効果



〔試験方法〕

下垂体腫瘍 GH3 細胞をラットに皮下移植し、2～3 週間後、腫瘍を形成した後（腫瘍体積 > 200mm³）、エベロリムス 5mg/kg を週 3 回、4 週間経口投与し、腫瘍体積を測定した。

10. 血管新生阻害作用

(1) VEGF 誘発内皮細胞に対する作用 (*in vitro*)³⁸⁾

VEGF 及び bFGF により誘発されるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 増殖に対するエベロリムスの IC₅₀ 値は、0.120nM と 0.842nM であった。一方、bFGF により誘発される正常ヒト線維芽細胞 (NHDF) の増殖に対し、エベロリムスは 10nM まで作用を示さなかった。

エベロリムスの細胞増殖に対する作用

細胞型		増殖因子 IC ₅₀ 値 (nM)		
		VEGF	bFGF	ウシ胎仔血清
HUVEC	実験回数	3	3	3
	平均値	0.120	0.842	> 10
	標準誤差	0.022	0.396	
NHDF		—	> 10	—

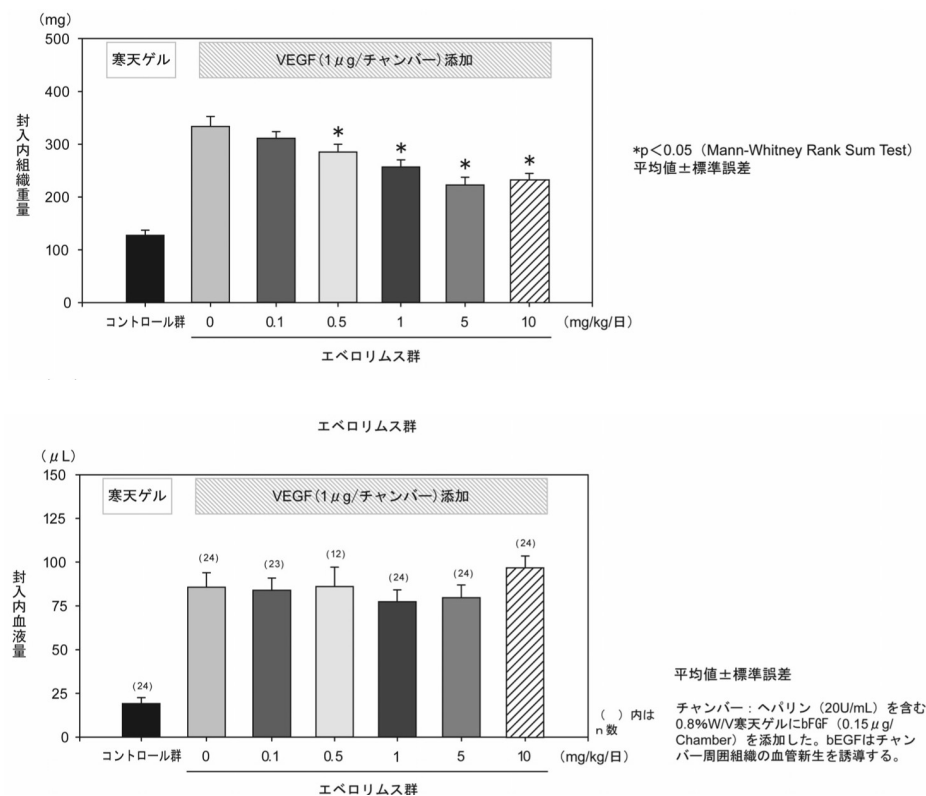
〔試験方法〕

血清入りのヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC : human umbilical vein endothelial cells) をウシ胎仔血清 (FCS) を含む培地で培養した後、エベロリムス又は溶媒の存在下、VEGF (10ng/mL)、bFGF (0.5ng/mL) を含む 1.5%FCS 基礎培地、又は 5%血清 FCS 増殖培地で刺激培養した。正常ヒト線維芽細胞 (NHDF : human normal dermal fibroblasts) は同様の方法で bFGF (0.5ng/mL) を含む 1.5%FCS 基礎培地で刺激培養した。各反応 24 時間培養終了後に、BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine) を添加してさらに 24 時間インキュベーションし、分光光度計で DNA 合成中に取り込まれる BrdU 量を測定した。また、エベロリムス非存在下の BrdU の取り込みを 50%抑制する濃度より IC₅₀ 値を算出した。

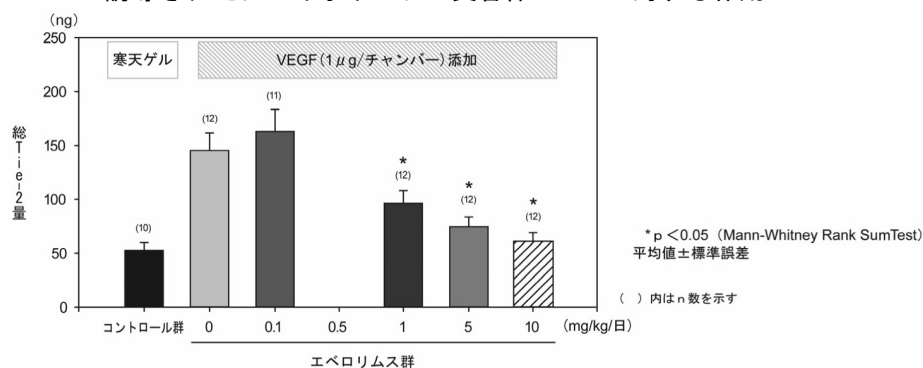
(2) VEGF 依存性血管新生に対する抑制作用 (マウス)³⁹⁾

VEGF を封入したチャンバーをマウス背部皮下に移植し、エベロリムスの血管新生抑制作用を検討した。エベロリムスは、チャンバー内の組織重量、ヘモグロビン量及び Tie-2 (内皮細胞に特異的に発現する受容体チロシンキナーゼ) 濃度の増加を抑制した。一方、エベロリムスは bFGF 依存性の血管新生は抑制しなかった。

VEGF 依存性の血管新生に対する作用



VEGF に誘導されたアンギオポエチン受容体 Tie-2 に対する作用

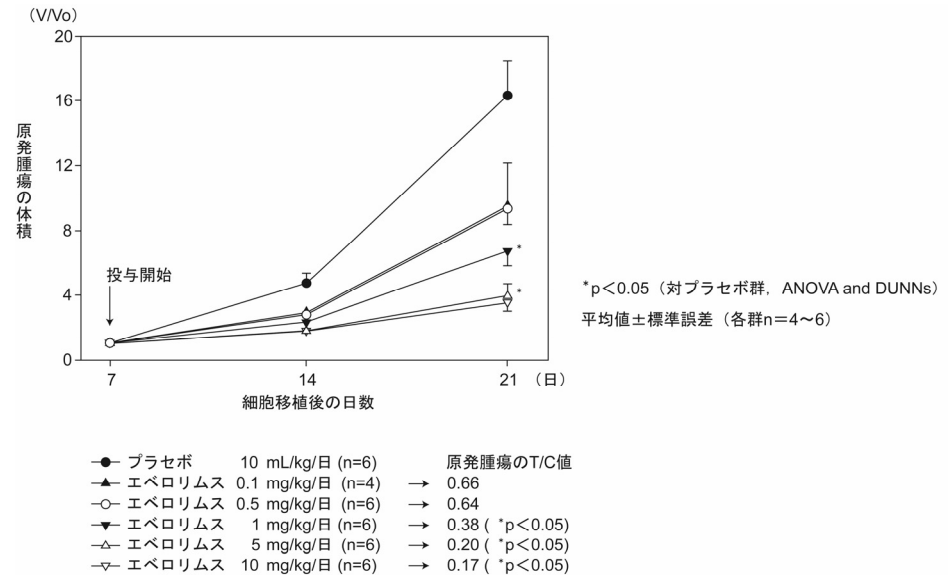


〔試験方法〕

チャンバー内に VEGF を封入し、マウス (Tiflbn:MAG) の背部皮下に移植した。エベロリムス 0.1~10mg/kg/日をチャンバー移植 4~6 時間前及び移植後 4 日間反復経口投与した。最終投与 24 時間後にチャンバーを除去し、チャンバー内の組織重量、ヘモグロビン及び Tie-2 などを測定した。

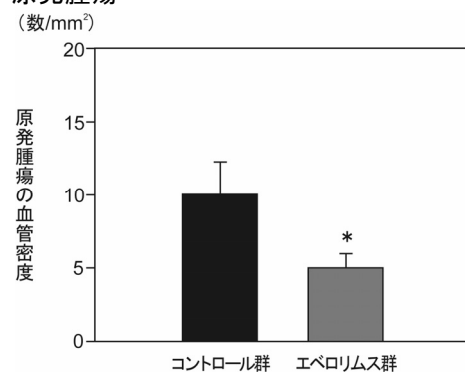
(3) メラノーマ B16/BL6 細胞株移植マウスにおける血管新生抑制作用⁴⁰⁾
マウスのメラノーマ B16/BL6 細胞を C57BL/6 マウスに移植したモデルは、VEGF と bFGF の発現が増加することから、血管新生抑制作用の評価に用いられる。この腫瘍モデルを用いて、エベロリムス 0.1~10mg/kg/日を反復経口投与したところ、腫瘍増殖が用量依存的に抑制され、5mg/kg 群で原発腫瘍及び転移腫瘍の血管密度が有意に低下した。

エベロリムスの腫瘍増殖抑制作用

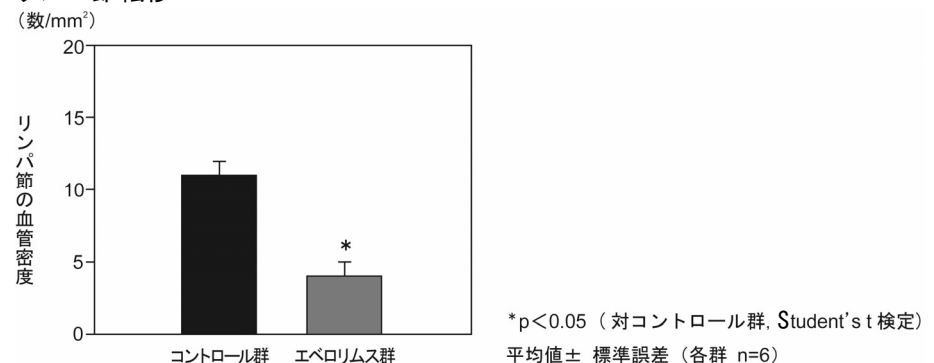


T/C 値：エベロリムス群の最終腫瘍体積変化量/プラセボ群の最終腫瘍体積変化量

原発腫瘍



リンパ節転移



〔試験方法〕

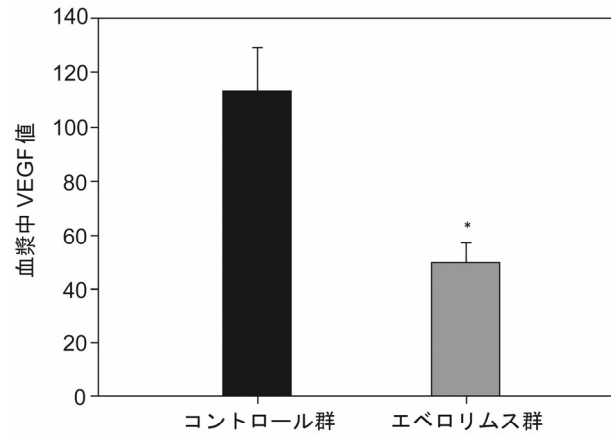
マウスのメラノーマB16/BL6細胞 (5×10⁴個) をC57BL/6マウスの両耳に皮内移植し、7日後からエベロリムス (0.1~10mg/kg) を1日1回経口投与した。核染色色素dye Hoechst 33342を静脈内投与した後、腫瘍と頸部リンパ節を摘出し、血管密度を測定した。

(4) メラノーマ B16/BL6 細胞株移植マウスにおける血管新生関連パラメータへの影響⁴⁰⁾

マウスのメラノーマ B16/BL6 細胞をヌードマウスに移植し、エベロリムス 5mg/kg/日を反復経口投与後、血管新生関連パラメータを検討したところ、VEGF 産生は抑制され、血管成熟のマーカーである平滑筋アクチンも減少した。

血漿中 VEGF 値

(pg/mL)



*p<0.05 (対コントロール群, ANOVA with Tukey)
平均値 ± 標準誤差

〔試験方法〕

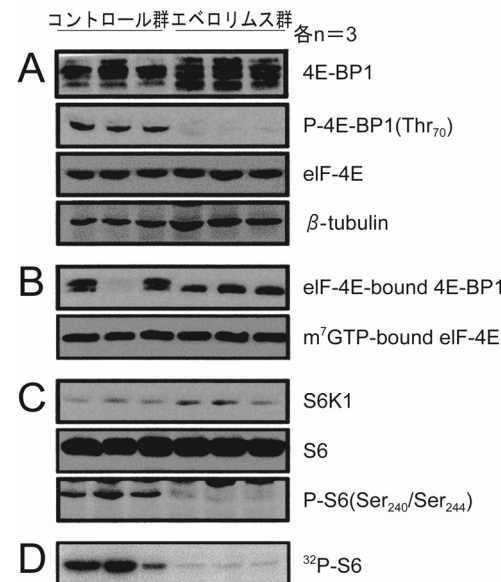
マウスのメラノーマB16/BL6細胞（ 5×10^4 個）をC57BL/6マウスの両耳に皮内移植し、移植7日後からエベロリムス（5mg/kg）を1日1回経口投与した。21日目に血漿中VEGF濃度はELISA法により測定し、平滑筋アクチンは、抗マウス平滑筋アクチン抗体を用いた免疫組織染色で検出した。

11. バイオマーカー4E-BP1、S6 のリン酸化阻害作用

(1) 膵臓癌 CA20948 担癌ラット³⁶⁾

膵臓癌 CA20948 の同系移植ラットモデルに対し、エベロリムス 5mg/kg を経口投与したところ、腫瘍組織において、mTOR の下流に位置する eIF-4E 結合蛋白質 [4E-BP1] 及び 40S リボソーム S6 蛋白質 (S6) のリン酸化が阻害された。

4E-BP1 及び S6 のリン酸化阻害作用



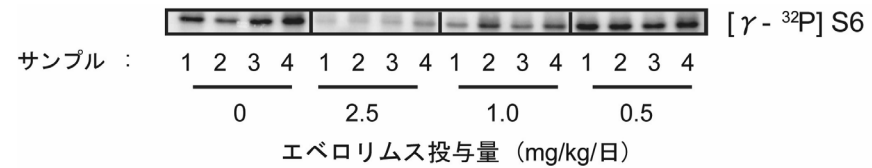
〔試験方法〕

CA20948 腫瘍細胞をルイスラットに皮下移植し、腫瘍を形成させた後、エベロリムス 5mg/kg を単回経口投与した。投与 24 時間後、腫瘍を採取し、蛋白質を抽出した。なお、A、B 及び C は免疫ブロット法 (B は 7-Methyl-GTP セファロースに形成した 4E-BP1/eIF-4E 結合体を使用)、D は 40S リボソーム S6 蛋白質へのリン酸の取り込み (³²P-S6) を PhosphorImager で測定することにより検討した。

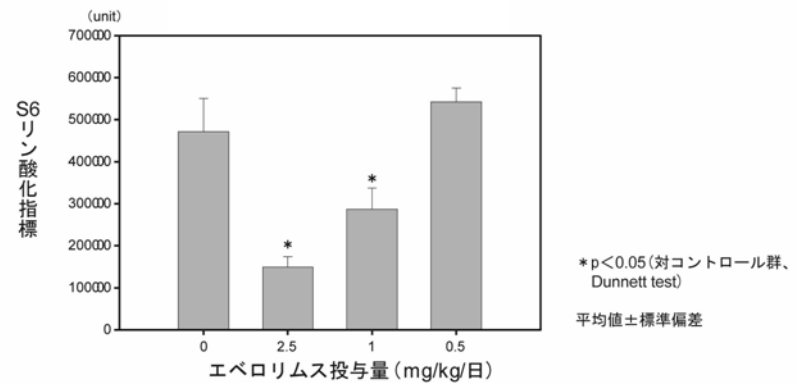
(2) KB-31 担癌マウス⁴¹⁾

KB-31の異種腫瘍移植モデルマウスに対し、エベロリムス0.5～2.5mg/kg/日を反復経口投与したところ、最終投与1時間後の腫瘍組織内の40SリボソームS6蛋白質 (S6) のリン酸化が阻害された。

S6 キナーゼ活性:



腫瘍における S6 タンパク質へのリン酸基の取り込み



〔試験方法〕

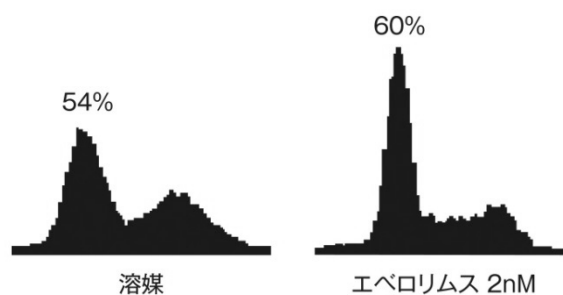
ヒト類上皮腫KB-31を移植したヌードマウス (BALB/c *nu/nu*) に、移植後10日から35日までエベロリムス (0.5、1、2.5 mg/kg/日) を反復経口投与した。最終投与の1時間後、腫瘍を速やかに採取し、S6K1活性を測定した。S6K1活性は、蛋白質抽出液にM6 S6K1特異的ポリクローナル抗体を加え、プロテインAセファロースを用いて精製したS6K1に、[γ -³²P]ATPを含む混合液を加えてキナーゼ反応を行い、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動後、S6蛋白質 (S6) へのリン酸基 (γ -³²P) の取り込みを測定した。

12. 細胞周期に対する作用

(1) エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞の細胞周期に対する作用 (*in vitro*)⁴²⁾

アンドロステンジオン ($\Delta 4A$) で増殖刺激したアロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 MCF-7/Aro において、エベロリムスによる細胞周期に対する作用を検討したところ、エベロリムス 2nM の処理により、G1 期に存在する細胞比率が増加した (G1 期細胞比率: 試験 1; 溶媒 54%、エベロリムス 60%、試験 2; 溶媒 47%、エベロリムス 71%)。

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性ヒト乳癌細胞 (MCF-7/Aro) におけるエベロリムス投与後の細胞周期の分布



〔試験方法〕

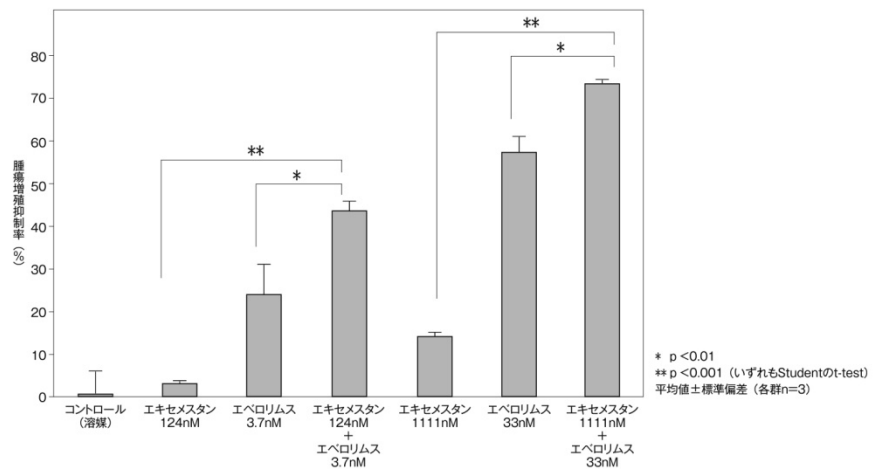
$\Delta 4A$ の 10nM 存在下、MCF-7/Aro 細胞の細胞代謝回転に対するエベロリムスの効果を検討した。細胞を 24 時間培養後フローサイトメトリーで細胞周期の分布を解析し、G1 に存在する細胞の比率 (%) を求めた。2 回の試験のうち、試験 1 の結果を表示する。

13. アロマターゼ阻害剤との併用効果

(1) 細胞増殖に対するステロイド系アロマターゼ阻害剤との併用効果 (*in vitro*)⁴³⁾

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 MCF-7/Aro において、アンドロステンジオン ($\Delta 4A$) による細胞増殖に対し、エベロリムス (3.7、33nM) 及びエキセメスタン (124、1111nM) はそれぞれ濃度の増加に伴って細胞増殖抑制作用が認められた。また、両者を併用することにより、エベロリムス単剤と比較して有意な細胞増殖抑制作用が認められた (抑制率: エベロリムス 3.7nM 21%、33nM 57%、エキセメスタン 124nM 3%、エキセメスタン 1111nM 13%、エベロリムス 3.7nM + エキセメスタン 124nM 45%、エベロリムス 33nM + エキセメスタン 1111nM 73%)。

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 (MCF-7/Aro) に対するエベロリムスとエキセメスタンの併用効果



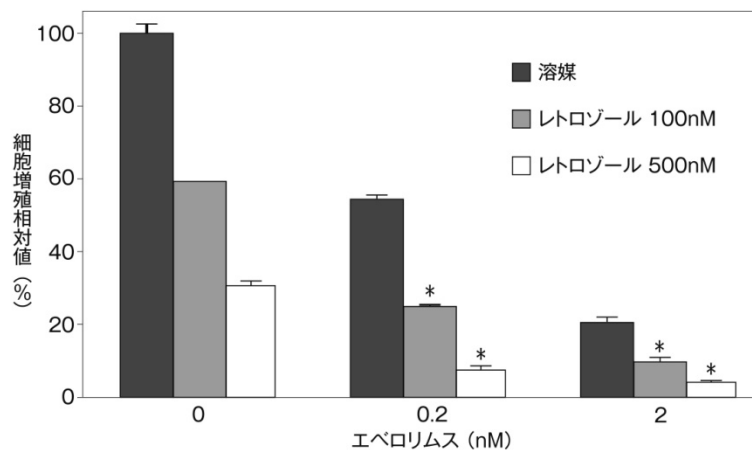
〔試験方法〕

エベロリムスとエキセメスタンの併用による増殖抑制作用を検討した。MCF-7/Aro 細胞を E2 枯渇状態で培養後、エベロリムス及びエキセメスタンの存在下に $\Delta 4A$ で増殖を刺激し 5 日間培養した。生細胞数を CellTiter-Gloassay にて計測し、腫瘍増殖抑制率 (%) を求めた。

(2) 細胞増殖に対するアロマターゼ阻害剤との併用効果 (*in vitro*)⁴²⁾

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 MCF-7/Aro において、アンドロステンジオン ($\Delta 4A$) による細胞増殖に対し、エベロリムス (0.2、2nM) 及びレトロゾール (IC_{50} : 約 100nM、最大作用は 500 ~ 1000nM) はそれぞれ濃度の増加に伴って細胞増殖抑制作用が認められた。また、両者を併用することにより、エベロリムス単剤と比較して有意な細胞増殖抑制作用が認められた (抑制率: エベロリムス 0.2nM 45%、2nM 80%、レトロゾール 100nM 41%、レトロゾール 500nM 70%、エベロリムス 0.2nM+レトロゾール 100nM 76%、エベロリムス 2nM+レトロゾール 500nM 96%)。

アロマターゼ発現エストロゲン受容体陽性乳癌細胞 (MCF-7/Aro) に対するエベロリムスとレトロゾールの併用効果



〔試験方法〕

$\Delta 4A$ により細胞増殖を刺激した MCF-7/Aro 細胞に対する、エベロリムス及びレトロゾールの増殖抑制作用を検討した。E2 枯渇条件下培養後、MCF-7/Aro 細胞に、レトロゾール及びエベロリムス存在下、 $\Delta 4A$ で増殖を刺激し 6 日間培養した。細胞計測器にて測定した。

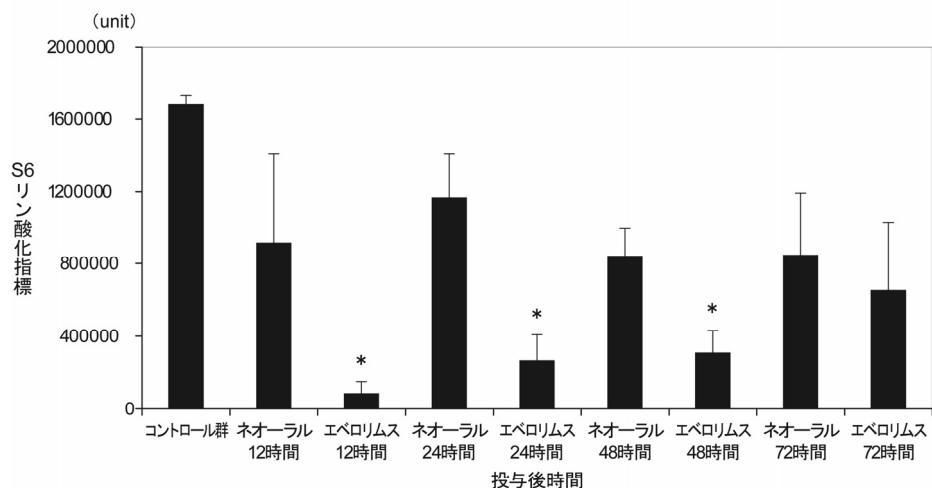
(3) 作用発現時間・
持続時間

膵臓癌CA20948細胞の移植モデルラットにエベロリムス5mg/kgを経口投与したところ、腫瘍組織における40SリボソームS6蛋白質（S6）のリン酸化が、それぞれ投与後48時間及び72時間まで持続的に阻害された³⁶⁾。

S6 キナーゼ活性:



腫瘍組織



* p < 0.05 (対コントロール群、Dunnett test)
平均値 ± 標準偏差

〔試験方法〕

CA20948腫瘍細胞をルイスラットに皮下移植し、腫瘍を形成させた後、溶媒（ネオオーラルの媒体）又はエベロリムス5mg/kgを単回経口投与した。投与12、24、48及び72時間後に腫瘍を採取し、蛋白質抽出液のS6K1活性を測定した。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

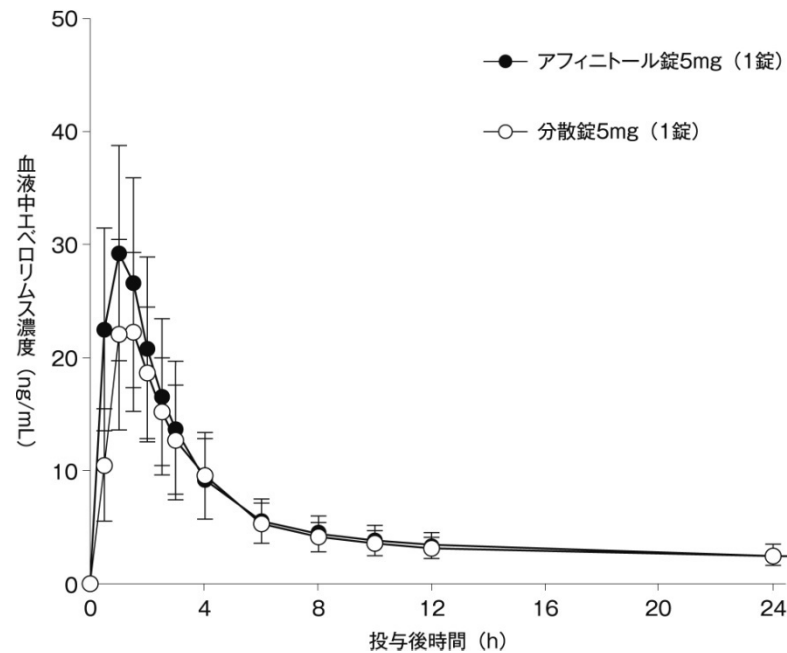
1. 単回経口投与（1101 試験）¹²⁾

日本人進行性固形癌患者 3 例に本剤 10mg を投与したとき、投与初日の最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）の中央値は 2.00 時間（範囲 1.92～2.00 時間）であった。

2. 本剤（アフィニートール錠）と分散錠の比較（海外データ、X2106 試験）⁴⁴⁾

健康成人 53 名に本剤 5mg または分散錠 5mg（国内における承認規格は 2 及び 3mg である。）を単回経口投与したところ、本剤または分散錠を投与後の T_{max} の中央値は、それぞれ 1.0 時間（範囲 0.5～3.0 時間）または 1.5 時間（範囲 0.5～4.0 時間）であった。

健康成人に本剤 5mg 又は分散錠 5mg を単回経口投与したときの血中濃度推移



健康成人に本剤（アフィニートール錠）5mg 又は分散錠 5mg を単回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	アフィニートール錠 (n=53)	分散錠 (n=53)
T_{max} (h)	1.00 (0.5～3.0)	1.50 (0.5～4.0)
C_{max} (ng/mL)	33.1±9.7	26.6±6.8
AUC_{0-inf} (hr・ng/mL)	262.6±82.4	238.2±59.3 ^{a)}

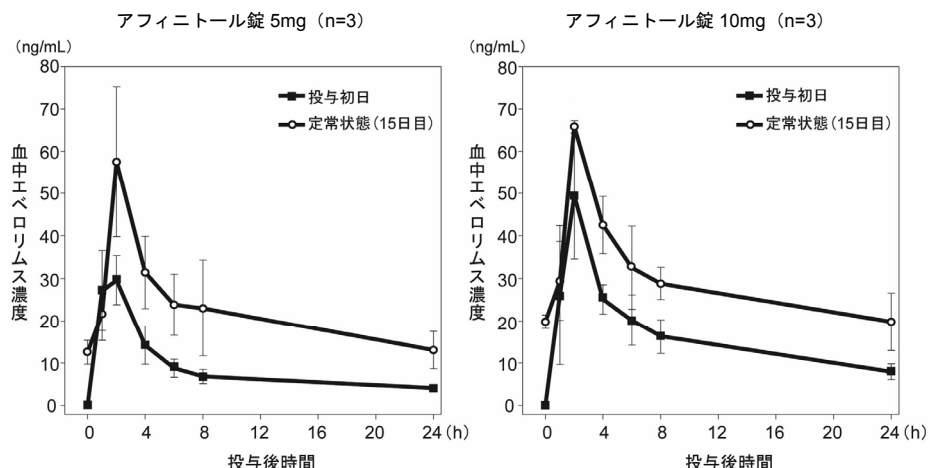
T_{max} は中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差
a) : n=52

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 反復経口投与（1101 試験）¹²⁾

日本人進行性固形癌患者 9 例に本剤 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 C_{max} 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。

日本人進行性固形癌患者に本剤 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血中濃度推移



日本人進行性固形癌患者に本剤 2.5～10mg 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	T_{max} (h)	1.98 (0.98～2.00)	1.00 (1.00～1.95)	2.00 (1.92～2.00)
	C_{max} (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 (Day15)	T_{max} (h)	1.92 (1.00～1.98)	1.98 (1.93～1.98)	2.02 (2.00～2.20)
	C_{max} (ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113

T_{max} は中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

2. 反復経口投与（海外データ、2240 試験）²⁾

外国人腎細胞癌患者 13 例に本剤 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与初日、投与開始 15 日目ともに、 T_{max} の中央値は 1 時間であった。投与開始 15 日目の C_{max} 及び CL/F は、それぞれ 76.7±39.3ng/mL（平均値±標準偏差）及び 15.4±5.3L/h であった。

外国人腎細胞癌患者に本剤 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	投与初日 (n=13)	定常状態 (Day15) (n=12)
T _{max} (h)	1.0 (1.0~2.0)	1.0 (1.0~5.0)
C _{max} (ng/mL)	68.1±29.8	76.7±39.3
C _{min} (ng/mL)	7.9±3.4	19.8±12.3
AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	455.0±168.5	729.1±262.7
CL/F (L/h)	NC	15.4±5.3

T_{max} は中央値 (最小値~最大値)、他は平均値±標準偏差、NC : 算出せず

3. 反復経口投与 (海外データ、2324 試験)⁴⁾

外国人腭神経内分泌腫瘍患者 8 例に本剤 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与開始 29 日目における T_{max} の中央値は 1.17 時間であり、C_{max}、C_{min} 及び CL/F の平均値はそれぞれ 56.3ng/mL、8.80 ng/mL 及び 24.0L/h であった。

外国人腭神経内分泌腫瘍患者に本剤 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	n=7	n=5 ^{a)}
T _{max} (h)	1.17 (0.5~24.0)	1.17 (0.5~2.0)
C _{max} (ng/mL)	62.4±18.5	56.3±11.8
C _{min} (ng/mL)	9.80±4.95	8.80±3.78
AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	554±311	430±79
CL/F (L/h)	20.2±7.7	24.0±4.9

頻回採血前に 1 日投与量を 5mg に減量した 1 例を除くデータ

a) 投与後 24 時間の濃度が異常高値であった 2 例を除外して算出。

T_{max} は中央値 (最小値~最大値)、他は平均値±標準偏差

4. 反復経口投与 (海外データ、Y2301 試験)⁶⁾

エストロゲン受容体 (ER) 陽性で非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (NSAI) に抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌の外国人患者 (日本人を含む) にエキセメスタン併用下で本剤 10mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、week4 におけるエベロリムスの C_{min} 及び C_{2h} の平均値はそれぞれ 16.0ng/mL、46.5ng/mL であった。

乳癌患者にエキセメスタン併用下で本剤 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

C _{min} (ng/mL)		C _{2h} (ng/mL)	
n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
22	16.0±9.4	24	46.5±18.0

5. 反復経口投与 (海外データ、C2485 試験)⁹⁾

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫病変の外国人患者にエベロリムス 3.0mg/m²/日を開始用量として経口投与し、トラフ濃度 (C_{min}) 5~15ng/mL を目標に用量調節したとき、C_{min} の中央値は CYP3A4 誘導薬を併用している被験者では 2.8~3.5ng/mL であり、CYP3A4 阻害/誘導薬を併用していない被験者 3.3~6.5ng/mL に比べて低かった。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者に

エベロリムスを 1 日 1 回反復経口投与したときのトラフ濃度 (ng/mL)

Month	全サンプル		CYP3A4 阻害/誘導薬を非併用		CYP3A4 誘導薬併用	
	N	平均値±標準偏差 (中央値)	N	平均値±標準偏差 (中央値)	N	平均値±標準偏差 (中央値)
1	24	3.44±2.14 (3.3)	8	4.05±3.04 (3.3)	14	2.87±1.49 (2.8)
2	20	4.14±2.32 (3.7)	8	5.03±3.07 (4.9)	12	3.55±1.54 (3.2)
3	21	4.75±2.86 (3.9)	6	6.85±3.16 (6.1)	14	4.00±2.40 (2.9)
4	22	5.06±3.72 (3.5)	9	7.39±4.71 (6.5)	12	3.33±1.60 (2.8)
5	24	5.65±4.15 (4.3)	9	6.92±4.76 (5.9)	14	4.96±3.83 (3.3)
6	19	5.56±3.57 (4.5)	8	6.20±2.81 (6.0)	10	5.23±4.29 (3.5)

6. 反復経口投与 (海外データ、M2301 試験)¹¹⁾

外国人結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者にエベロリムス 4.5mg/m²/日を開始用量として経口投与し、トラフ濃度 (C_{min}) 5~15ng/mL を目標に用量調節したとき、投与 2 時間後濃度 (C_{2h}) の中央値は Week2 及び 4 に約 20ng/mL であり、Week24 まで 22~34ng/mL に維持されていた。C_{min} の中央値は Week2 及び 4 には 3.7ng/mL であり、その後 5~7ng/mL に維持されていた。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者に

エベロリムスを 1 日 1 回反復経口投与したときの C_{min} 及び C_{2h}

Week	C _{min} (ng/mL)		C _{2h} (ng/mL)	
	N	平均値±標準偏差 (中央値)	N	平均値±標準偏差 (中央値)
2	67	4.24±2.71 (3.7)	66	21.97±11.05 (19.5)
4	62	4.59±3.21 (3.7)	11	22.96±15.77 (20.4)
6	64	5.80±3.68 (4.9)	37	27.52±15.24 (22.3)
8	64	6.46±4.45 (5.4)	21	28.50± 9.66 (28.0)
12	58	6.48±4.02 (5.4)	24	34.20±15.40 (31.1)
18	67	6.27±4.04 (5.4)	13	35.42±22.63 (29.1)
24	64	6.59±3.43 (6.0)	11	38.70±15.76 (34.0)
36	48	6.79±3.41 (6.2)	2	62.40±34.79 (62.4)
48	23	7.28±3.11 (7.1)	1	23.20 (23.2)

7. 反復経口投与 (海外データ、M2302 試験)⁸⁾

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にエベロリムス 10mg を 1 日 1 回経口反復投与したとき、C_{min} 及び投与 2 時間後 (C_{2h}) は、投与期間を通じてほぼ一定であった。

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に

エベロリムスを 1 日 1 回反復経口投与したときの C_{min} 及び C_{2h}

Week	C _{min} (ng/mL)				C _{2h} (ng/mL)			
	N	10mg 投与後	N	5mg 投与後	N	10mg 投与後	N	5mg 投与後
2	43	7.63±4.32 (6.6)			55	33.38±15.66 (31.5)		
4	41	7.85±4.49 (7.2)	3	6.04±0.22 (6.0)	46	31.44±15.28 (29.1)	3	22.47±3.29 (21.6)
12	42	9.40±7.03 (7.6)	5	4.89±2.82 (3.9)	45	37.39±14.76 (36.2)	9	19.40±6.26 (19.7)
24	39	10.13±9.34 (6.9)	5	4.57±1.92 (5.0)	39	44.18±22.55 (41.5)	9	19.93±6.69 (19.6)
48	11	13.10±13.69 (7.8)	3	5.30±0.93 (5.7)	10	36.54±21.03 (35.0)	4	24.88±4.34 (24.0)

*5mg に減量した症例が 3 例認められた。

注意：孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は国内未承認

8. アフィニートール錠と分散錠の比較（海外データ、X2106 試験）⁴⁴⁾

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、AUC_{0-144h}の幾何平均比の90%信頼区間は0.8～1.25の範囲であったが、分散錠のAUC_{0-144h}は10%低く、C_{max}は20%低かった。

健康成人に本剤 5mg 又は分散錠 5mg を単回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	アフィニートール錠 (N=53)	分散錠 (N=53)	幾何平均比※ (90%信頼区間)
C _{max} (ng/mL)	32.0	25.8	0.80 (0.75～0.86)
AUC _{0-144h} (ng・h/mL)	238.3	214.3	0.90 (0.85～0.95)

数値は幾何平均値

※アフィニートール錠に対する分散錠の幾何平均比

9. 肝機能障害患者における薬物動態（海外データ）⁴⁵⁾

成人において、エベロリムス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薬物動態を比較したところ、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倍に増加した。小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

肝機能障害患者にエベロリムス 10mg を単回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	軽度 (Child-Pugh 分類クラス A)	中等度 (Child-Pugh 分類クラス B)	重度 (Child-Pugh 分類クラス C)	肝機能正常
n	6	9	6	13
T _{max} (h)	1.5 (0.5～4.0)	1.5 (1.0～3.0)	2.25 (0.5～4.0)	1.0 (1.0～4.0)
C _{max} (ng/mL)	37.0±13.2	43.2±13.0	34.6±16.7	33.8±12.8
AUC _{0-inf} (hr・ng/mL)	539±212	1,056±298	1,297±747	317±55
CL/F (L/h)	21.6±9.8	10.2±2.9	10.0±5.2	32.6±6.7

T_{max}：中央値（最小値～最大値）、C_{max}、AUC_{0-inf}、CL/F：平均値±標準偏差

10. 腎機能障害患者における薬物動態（海外データ）

維持期腎移植患者4例に¹⁴C標識したエベロリムス3mgを単回経口投与したとき、放射能の尿中回収率は5%以下であり、また未変化体は尿中に検出されなかったことから、腎機能の低下はエベロリムスの薬物動態に影響しないと考えられる⁴⁶⁾。実際、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、エベロリムスのCL/Fに対するクレアチニンクリアランス（25～178mL/min）の有意な影響は認められなかった⁴⁷⁾。また、腎移植患者を対象とした臨床試験においても、エベロリムスのCL/Fとクレアチニンクリアランスとの間に有意な相関は認められなかった⁴⁸⁾。以上のことから、腎機能の低下している患者に対してエベロリムスの用量を調節する必要はないと考えられた。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

	11. 高齢者における薬物動態（海外データ） 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）により本剤のCL/Fに対する有意な影響は認められなかった⁴⁷⁾。また、腎移植患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果では、年齢（16～70歳）の影響はCL/Fに対して統計学的に有意であったが、成人の年齢範囲における1歳あたりのクリアランスの低下率は0.33%とわずかであった。さらに、Bayesian posthoc解析で推定した年齢65～70歳の患者18例のクリアランスは$8.4 \pm 2.3 \text{ L/h}$（平均値±標準偏差）であり、母集団の平均値8.8 L/hと同程度であった⁴⁹⁾。以上のことから、高齢者に対してエベロリムスの用量を調節する必要性はないと考えられた。
	12. 小児における薬物動態（海外データ、C2485試験）⁹⁾ 小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者（3～17歳）に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量（$1.5 \sim 14.6 \text{ mg/m}^2$）と血中トラフ濃度（$0.5 \sim 20.8 \text{ ng/mL}$）の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された。
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	1. 食事の影響（海外データ、2120試験）⁵⁰⁾ 食事の影響を検討するため、健康成人を対象に本剤10mgを空腹時、高脂肪食及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。その結果、高脂肪食摂取後に投与したときの$T_{\max}$は、空腹時に比べて1.75時間遅延した。また、$C_{\max}$は54%低下し、$\text{AUC}_{0-\infty}$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、$T_{\max}$は空腹時に比べて1時間遅延し、$C_{\max}$は42%低下、$\text{AUC}_{0-\infty}$は32%低下した。一方、$T_{1/2}$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。本剤の薬物動態は食事の影響を受けることから、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与する必要があると考えられた。

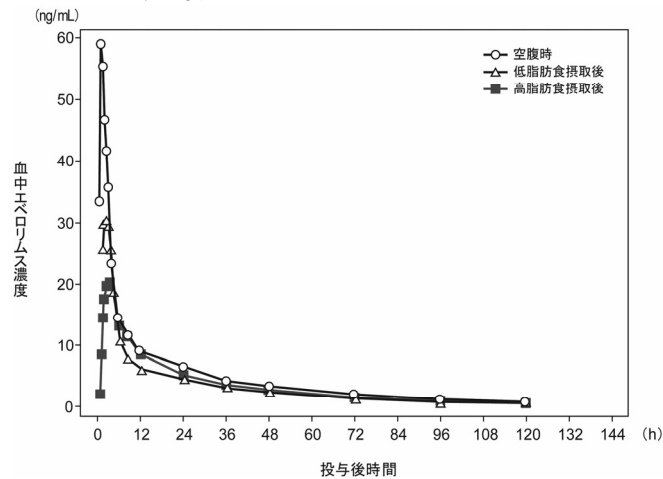
エベロリムスの薬物動態に対する食事の影響

薬物動態パラメータ	空腹時	高脂肪食摂取後	低脂肪食摂取後
n	20	19	22
$T_{\max}$ (h)	1.0 (0.5～3.0)	2.5 (0.5～8.0)	1.8 (0.5～4.0)
$C_{\max}$ (ng/mL)	71.8 ± 27.4	33.2 ± 11.4	43.8 ± 20.2
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	679.9 ± 189.1	529.0 ± 136.1	464.3 ± 94.7
$T_{1/2}$ (h)	35.6 ± 6.4	40.5 ± 8.2	39.6 ± 5.9
$C_{\max}$ の空腹時に対する比	—	0.46[0.39～0.56]	0.58[0.49～0.69]
$\text{AUC}_{0-\infty}$ の空腹時に対する比	—	0.78[0.73～0.85]	0.68[0.63～0.73]
$T_{\max}$ の空腹時に対する差	—	1.75 (－2～7.5)	1 (－1.5～2)

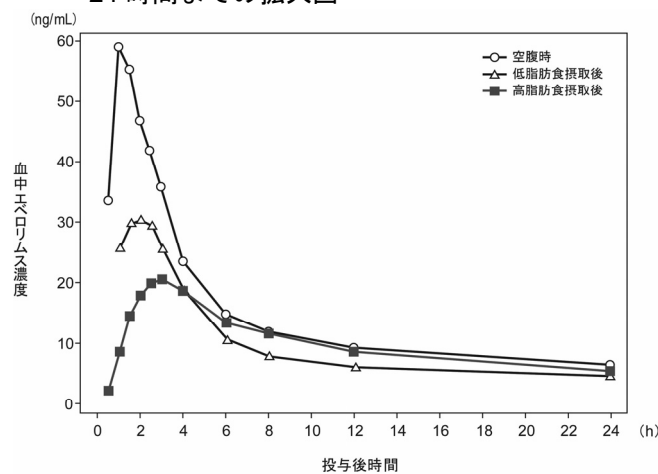
$T_{\max}$ 及び $T_{\max}$ の空腹時に対する差は中央値（最小値～最大値）。 $C_{\max}$ 、及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の空腹時に対する比は幾何平均比[90%信頼区間]。他は算術平均値±標準偏差。—：該当しない

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

エベロリムスの血中濃度推移に対する食事の影響 全測定時点



24 時間までの拡大図



2. 併用薬の影響（海外データ）

ゲムシタビン又はパクリタキセル（外国人進行性固形癌患者対象）、レトロゾール又はエキセメスタン（外国人進行性乳癌患者対象）、イマチニブ（外国人慢性期慢性骨髄性白血病患者対象）、オクトレオチド（外国人進行性膵神経内分泌腫瘍患者対象）をそれぞれエベロリムスと併用投与し、薬物間相互作用を検討した。その結果、これらの薬剤との併用により本剤の薬物動態はほとんど影響を受けなかった。併用により影響を及ぼす薬剤については「Ⅷ-7. 相互作用」を参照。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

1. 母集団薬物動態解析（海外データ）⁴⁷⁾

外国臨床試験 6 試験（2101 試験、2101/02 試験、2104 試験、X2106 試験、X2107 試験、X2108 試験）に組み入れられた固形癌患者 170 例のデータを用いて、母集団薬物動態解析を行った。血液中エベロリムス濃度推移を 2-コンパートメントモデルに当てはめて解析し、薬物動態に対する人口統計学的数値（年齢、体重、身長、体表面積、性別、人種）、臨床検査値（総ビリルビン、クレアチニンクリアランス）、エベロリムスの用量、併用薬（CYP3A4 の誘導剤及び阻害剤、ゲムシタビン、パクリタキセル、レトロゾール）、腫瘍の原発部位、及び代謝／排泄組織（肝臓、腎臓）への腫瘍の転移の影響をそれぞれ評価したところ、いずれの要因もエベロリムスの薬物動態に対する有意な共変量ではなかった。

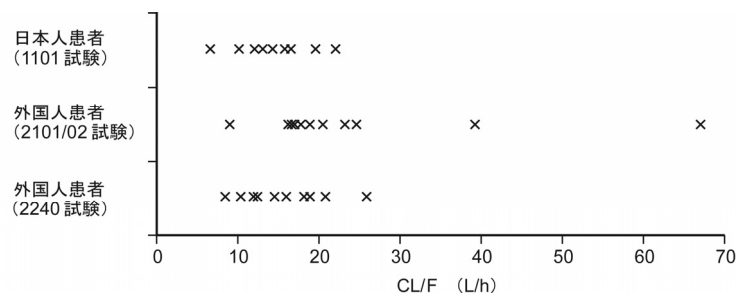
注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合、「通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、手術不能又は再発乳癌の場合、「内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合、「通常、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、患者の状態やトランプ濃度により適宜増減する。」である。

2. 日本人と外国人の比較⁵¹⁾

日本人進行性固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（1101試験）、海外で実施した進行性固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（2101/02試験）及び国際共同治験として実施した転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（2240試験）の外国人データで得られた見かけの全身クリアランス（CL/F）を比較した結果、2240試験で得られた外国人患者のCL/Fと日本人患者のCL/Fに差はなかった。

また、2101/02試験で得られた外国人患者のCL/Fの平均値は日本人患者に比べて1.7倍高かったものの、個別値で比較した場合、外国人患者（2101/02試験）では著しく高い患者1例が含まれており、これを除外するとCL/Fの分布は日本人と外国人で同様であった。以上のことから、癌患者にエベロリムスを反復経口投与したときのCL/Fに人種差はないものと考えられた。

固形癌患者にエベロリムスを反復経口投与したときの見かけの全身クリアランスの比較



VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし（耐容性が良好な静脈注射用製剤がないため、ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティは検討していない。）

(4) 消失速度定数

健康成人（海外データ）⁵⁰⁾

エベロリムス 10mg を空腹時（n=20）、低脂肪食摂取後（n=22）、高脂肪食摂取後（n=19）に単回経口投与したとき、消失速度定数はそれぞれ 0.020 ± 0.0032 、 0.018 ± 0.0027 、 $0.018 \pm 0.0031 \text{ h}^{-1}$ （算術平均値±標準偏差）であった。

(5) クリアランス

1. 健康成人⁵²⁾

日本人健康成人6例にエベロリムス2mgを単回経口投与したときの見かけの全身クリアランスは $16.3 \pm 6.2 \text{ L/h}$ （算術平均値±標準偏差）であった。

2. 進行性固形癌患者¹²⁾

日本人進行性固形癌患者 9 例にエベロリムスを反復経口投与したときの見かけの全身クリアランス（CL/F）は、 $14.4 \pm 4.7 \text{ L/h}$ （算術平均値±標準偏差）であった。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

3. 母集団薬物動態解析（海外データ）⁴⁷⁾

固形癌患者を対象とした外国臨床試験6試験に組み入れられた170例のデータを用いた母集団薬物動態解析における、見かけの全身クリアランス(CL/F)は19.1L/h（母集団平均の推定値）であった。

(6) 分布容積

健康成人⁵²⁾

日本人健康成人6例にエベロリムス2mgを単回経口投与したときの消失相分布容積は875±223L（算術平均値±標準偏差）であった。

(7) 血漿蛋白結合率

*ex vivo*試験（海外データ）⁵³⁾

健康成人及び中等度の肝機能障害患者における血漿蛋白結合率は約74%であった。

VII-3. 吸収

1) 吸収部位

該当資料なし

2) 吸収率

腎移植患者（海外データ）⁴⁶⁾

維持期腎移植患者4例に[¹⁴C]エベロリムス3mgを単回経口投与し、血液、尿及び糞中の放射能レベルをラジオHPLC法で測定した結果、エベロリムスは速やかに吸収され(T_{max}; 1~2時間)、T_{max}における放射能から算出した吸収率（血液容積を5Lと仮定）は11%以上であった。

3) 腸肝循環

該当資料なし

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

参考：動物データ（ラット）

雄性ラットに[³H]エベロリムス0.1~30mg/kgを静脈内投与し、2時間後の血液中及び脳中の放射能濃度及び未変化体濃度を測定し、脳/血液濃度比を検討した。0.1~1mg/kgでは放射能濃度比は0.3と低い値を示したが、30mg/kgにおける未変化体の脳/血液濃度比は3に上昇し、本剤が血液-脳関門を通過することが認められた。また、雄性ラットに[³H]エベロリムス1mg/kgを静脈内投与し、5分、2、8、24及び168時間後の[³H]エベロリムスの血液中及び脳中濃度を測定した結果、脳内に速やかに取り込まれたのち、緩徐に排泄されることが裏付けられた。なお、安全性薬理試験では、本薬に中枢神経系への著明な影響は認められなかった（「IX-1. (3) 安全性薬理試験」参照）。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

[³H]エベロリムス投与2時間後の血液中及び脳中の放射能及び未変化体濃度

放射能濃度 (ng·eq/g、平均値±標準偏差)						
試料	投与量 (mg/kg)					
	0.1	0.3	1	3	10	30
血液	11±0	34±1	102±14	367±8	1,803±239	7,793±377
脳	3±0	9±1	32±1	122±6	655±118	4,173±287
脳/血液比	0.2±0	0.3±0	0.3±0	0.3±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1
未変化体濃度 (ng/g、平均値±標準偏差)						
試料	投与量 (mg/kg)					
	0.1	0.3	1	3	10	30
血液	12±1	23±2	51±11	93±29	320±117	1,426±216
脳	3±0	9±2	26±2	107±23	628±218	4,173±991
脳/血液比	0.2±0	0.4±0.1	0.6±0.2	1.3±0.6	2.3±1.6	3.1±1.2
脳中未変化体/放射能比	0.9±0.2	1±0.1	0.8±0.1	0.9±0.2	0.9±0.2	1±0.1

(放射能：LSC法、未変化体濃度：LC-RID法)

[³H]エベロリムス 1mg/kg 投与後の経時的な血液中及び脳中の放射能及び未変化体濃度

放射能濃度 (ng·eq/g、平均値±標準偏差)					
試料	投与経過時間				
	5分	2時間	8時間	24時間	168時間
血液	727±36	164±17	90±5	37±8	3±0
血漿	1,078±90	194±24	111±10	39±1	2±0
血球	69±1	32±3	25±3	9±2	1±0
脳	48±4	34±4	35±3	28±3	15±1
未変化体濃度 (ng/g、平均値±標準偏差)					
試料	投与経過時間				
	5分	2時間	8時間	24時間	168時間
血液	305±24	77±20	25±7	7±1	0.2*
血漿	205±26	42±9	13±1	1±0.2	<LOQ
血球	63±4	28±4	18±4	5±1	0.2*
脳	48±5	27±2	24±10	23±7	6±2

LOQ：<2ng/mL、*：n=1（放射能：LSC法、未変化体濃度：LC-RID法）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

参考：動物データ（ラット）

妊娠ラットに[³H]エベロリムス 0.9mg/kg を単回経口投与し、胎盤通過を検討したところ、胎児への移行が認められた。

[³H]エベロリムス単回経口投与時の放射能濃度

試料	妊娠 13 日目の放射能濃度 (pmol/g)				妊娠 17 日目の放射能濃度 (pmol/g)			
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間
母獣血液	3	6	6	5	25	19	76	ND
胎児	2	2	3	3	ND	ND	66	T
胎盤	11	19	21	15	38	113	588	27
羊水	—	—	—	—	ND	ND	ND	ND
羊膜	—	—	—	—	ND	41	356	127

ND : 検出できず、T : 痕跡 (6~10pmol/g)、— : 未測定、1pmol/g=0.95825ng/g (LSC 法)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

参考：動物データ（ラット）

分娩後 9 日目のラットに [³H]エベロリムス 0.9mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中及び血液中の放射能濃度及び未変化体濃度を測定したところ、乳汁への移行が認められた。

[³H]エベロリムス単回経口投与時の放射能濃度

薬物動態パラメータ	放射能濃度		未変化体	
	血液	乳汁	血液	乳汁
T _{max} (h)	0.5	2	—	—
C _{max} (nmol/L)	21.3	25.7	—	—
AUC ₀₋₂₄ (nmol·h/L)	114	416	38.6	60.7
AUC ₀₋₉₆ (nmol·h/L)	191	634	46.9 ^a	73.2 ^a
T _{1/2} (h)	86	— ^b	—	—

1nmol/L=0.95825ng/mL (放射能 : LSC 法、未変化体 : HPLC 法)

a : 算出した範囲は 0~48 時間、b : 算出しなかったが血液と同程度、— : 算出せず

時間 (h)	放射能濃度 (nmol/L、平均値±標準偏差)								
	0 (n=8)	0.5 (n=4)	2 (n=4)	4 (n=4)	8 (n=4)	24 (n=4)	48 (n=4)	72 (n=4)	96 (n=4)
乳汁	0±0	9.21 ±3.47	25.66 ±8.73	—	22.02 ±3.97	8.49 ±0.37	2.20 ±0.43	2.06 ±0.95	1.15 ±0.12
血液	0±0	21.27 ±7.57	8.99 ±1.02	6.66 ±1.63	4.26 ±1.05	1.86 ±0.56	1.03 ±0.22	0.88 ±0.14	0.70 ±0.18

— : 算出せず (LSC 法)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

in vitro 試験⁵⁴⁾

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、5~5,000ng/mL の範囲では 27~83%であった。また、[³H]エベロリムスの血液成分への分布は以下のとおりであった。

血球移行率 (n=5)

[³ H]エベロリムス濃度 (ng/mL)	血球移行率 (%)
5	83
50	81
100	80
500	58
1,000	58
5,000	27

血液成分への分布率 (n=3)

[³ H]エベロリムス濃度 (ng/mL)	分画			
	血漿 (%)	リンパ球 (%)	好中球 (%)	赤血球 (%)
5	17	1.0	0.8	82
50	12	0.6	0.7	87
100	12	0.7	1.1	86
500	29	0.6	2.5	68
1,000	51	1.9	3.4	44
5,000	76	3.0	3.8	17

参考：動物データ（ラット）

雄性ラットに[¹⁴C]エベロリムス 1.5mg/kg を単回経口投与したときの臓器及び組織内放射能分布を下記に示す。経口投与後 2 時間に高血流臓器（心臓、肺、肝臓、腎臓）、脾臓、甲状腺、副腎に最も高濃度の放射能が検出された。ほとんどの組織の放射能濃度は、同時点に測定した血液中濃度に比べて高かったが、血液中濃度推移に伴い減衰した。

組織／臓器	放射能濃度 (pmol/g、平均値)			
	2 時間	8 時間	24 時間	144 時間
血液	38	16	5	1
血漿	37	14	5	1
唾液腺	296	220	91	15
甲状腺	471	324	81	19
食道	176	134	76	9
腸間膜リンパ節	463	390	131	13
胸腺	112	111	112	21
肺	751	302	84	12
心臓	513	213	71	8
大動脈	151	74	82	14
肝臓	1,402	621	133	22
脾臓	481	314	78	10
脾臓	802	391	124	18
副腎	682	328	102	18
腎臓	642	285	121	25
精巣	8	10	7	4
骨髄	218	128	58	1
皮膚	77	80	42	8
筋肉	91	72	37	6
眼	28	24	14	3
脳	3	4	3	8
腺胃	635	219	97	24
前胃	1,618	504	123	29
小腸	1,495	470	159	24
褐色脂肪	412	166	65	10
白色脂肪	105	83	35	7

1pmol/g=0.95825ng/g

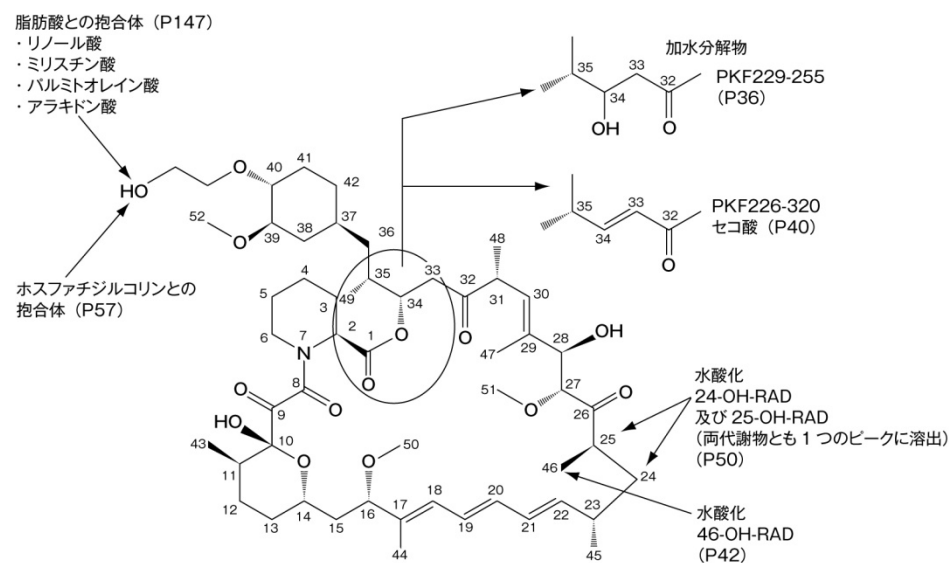
VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝臓で代謝されるが、腸管でも代謝される。

代謝経路：維持期腎移植患者（海外データ）に $[^{14}\text{C}]$ エベロリムス 3mg を単回経口投与後に採取した試料、及び動物より得られた試料から検討した主な代謝物及び推定代謝経路を下記に示す。

血液中では主に未変化体として存在したが、その他に 5 種類の主要な代謝物のピーク（P36、P40、P42、P50、P57）が同定された。このうち 2 種はエベロリムスの開環加水分解物（P36 ; PKF229-255）とセコ酸（P40 ; PKF226-320）で、P42 は 46-水酸化体（46-OH-エベロリムス）、P50 は分離できない 2 つの水酸化代謝物（24-/25-OH-エベロリムス）、P57 はホスファチジルコリンとの抱合体であった。また、ラット乳汁中及びラットの一部組織、サル及びヒトの糞中に脂溶性の高い P147（複数の脂肪酸との抱合体）が検出された。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主に CYP3A4 によって代謝される⁵⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

参考：動物データ（ラット）

1. 初回通過代謝⁵⁶⁾

腸間膜静脈モデル及び腸単回通過透過性モデルにエベロリムス 0.5mg/kg の低用量を経口投与したところ、吸収されたエベロリムスの約半分が腸で代謝され、約 5mg/kg の高用量を投与した場合には、代謝を受ける割合が 30%に低下した。この結果から、エベロリムスはラットで顕著な初回通過代謝を受けることが示された。

2. *in vitro* 試験⁵⁷⁾

Caco-2 細胞透過性モデルを用いた *in vitro* での輸送メカニズム試験において、本薬が膜貫通排出トランスポーターである P 糖蛋白 (Pgp) の基質であることが認められた。さらに、エベロリムスの排出は Pgp 阻害薬のベラパミルによって大きく阻害されたことから、Pgp がエベロリムスの腸管吸収に関する主要な膜貫通排出トランスポーターであることが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

腎移植患者（海外データ）⁴⁶⁾

シクロスポリンの投与を受けている維持期腎移植患者 4 例に、^[14C]エベロリムス 3mg を単回経口投与し、血液中の放射能、未変化体及び代謝物を測定した結果を下記に示す。

主要代謝物の薬物動態パラメータ（n=3）*

主要ピーク；化合物	T _{max} (h)	C _{max} (pmol/mL)	AUC _(0-24h) (pmol・h/mL)	放射能の AUC _(0-24h) に 対する%
P36；PKF229-255	2	4.49±4.67	21.5±12.6	4.1
P40；PKF226-320	2	6.27±4.92	34.1±8.7	6.5
P42；46-OH-RAD	3	4.93±0.60	65.7±8.2	12.6
P50；24-/25-OH-RAD	3	6.84±3.6	64.5±13.3	12.4
P57；P-Ch-RAD ^a	2	6.38±1.67	29.3±6.1	5.6
シロリムス	2	0.76±0.29	6.3±0.8	1.2
未変化体	2	33.14±13.53	207.5±26.3	39.9
放射能	2	69.28±14.27	520.7±54.1	100.0

平均値±標準偏差、1pmol=0.95825ng

a P-Ch-RAD；エベロリムスのホスファチジルコリン抱合体

*嘔吐により放射能の回収は不完全であったため、1 例のデータを除外した。

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

VII-6. 排泄
(1) 排泄部位及び経路
(2) 排泄率

主として糞中に排泄される。

腎移植患者（海外データ）⁴⁶⁾

シクロスポリンを投与している維持期腎移植患者4例に^[14C]エベロリムス3mgを単回経口投与し、尿中及び糞中の放射能を測定した結果を以下に示す。

^[14C]エベロリムス3mg投与後の放射能の累積排泄率（投与量に対する%）（n=3）*

排泄経路	尿	糞	合計
0～24h	2.1±0.6	0.07±0.13	2.2±0.5
24～48h	2.9±0.6	23.0±37.3	25.8±36.9
48～72h	3.5±1.1	25.9±42.2	29.4±41.5
72～96h	4.2±1.9	37.5±37.0	41.8±35.4
96～120h	4.6±2.0	66.5±13.5	71.0±13.2
120～240h	5.1±1.7	79.5±6.0	84.6±7.3

平均値±標準偏差

*嘔吐により放射能の回収が不完全であった1例のデータを除外した。

追記：尿及び糞中に未変化のエベロリムスは検出されなかったことから、代謝がエベロリムスの主な消失機序であることが示唆された。

参考：動物データ（マウス、ラット、サル）

^[3H]エベロリムス単回投与後7日目（168時間）までの排泄率（投与量に対する%、平均）

動物種	投与量 (mg/kg)	投与 経路	尿	糞	屍体	総回収率
マウス	0.9	経口	1.90	95.4	0.16	97.4
ラット	0.5	経口	1.1	72.8	ni	73.9
	1.5	経口	5.6	73.8	4.2	85.2
	15	経口	4.8	79.1	3.0	87.0
サル	5	経口	7.2	75.7	ni	84.5

ni：検討せず

(3) 排泄速度

腎移植患者（海外データ）⁴⁶⁾

シクロスポリンを投与している維持期腎移植患者4例に^[14C]エベロリムス3mgを単回経口投与したとき、放射能は10日目（240時間）までに投与放射能の約80%が糞中に、約5%が尿中に排泄された。

VII-7. トランスポーターに関する情報

エベロリムスはP糖蛋白の基質である。

VII-8. 透析等による除去率

該当資料なし

注意：本剤に対して承認されている効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「膵神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」「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」、用法・用量は腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

【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、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・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. 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＞、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用重大な副作用」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。（「重要な基本的注意」、「副作用重大な副作用」の項参照）
4. 本剤とアフィニートール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（＜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）

（解説）

1. がん化学療法又は結節性硬化症治療に対し十分な知識・経験を持つ医師により投与されるよう、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から設定した。また、間質性肺疾患の早期発見のためには、患者及びその家族に間質性肺疾患に関する情報を提供することが重要であることから設定した。
2. 臨床試験及び市販後の集積データにおいて、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患が認められた。また、国内市販後においても、本剤との関連が否定できない死亡例が報告されていることから、投与に際してはこれらの臨床症状に留意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、注意を喚起した。
3. 腓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（2324 試験）において、B 型肝炎感染歴のある患者で B 型肝炎ウイルスの再活性化による致死的な転帰をたどった症例が海外で 1 例報告された。また、国内市販後においても同様の症例が認められている。肝炎ウイルスキャリアの患者及び感染歴のある患者では、本剤の免疫抑制作用により、再活性化が起こるおそれがあることから、定期的に肝炎ウイルスマーカーや肝機能検査を行い、肝炎ウイルスの再活性化の徴候及び症状に対する注意を喚起した。
4. 健康成人で実施した生物学的同等性試験の結果から、本剤及びアフィニートール分散錠を投与したときの AUC_{0-14h} の幾何平均比は生物学的に同等な範囲内（90%信頼区間が 0.8～1.25）であったが、分散錠の AUC_{0-14h} は 10%低く C_{max} は 20%低かった。投与後 2 時間以降の濃度はほぼ同等であり、いずれの製剤を投与した場合でもトラフ濃度は同様と考えられるが、本剤とアフィニートール分散錠は体内動態が異なるおそれがある。そのため、本剤とアフィニートール錠の切り換えに際しては、切り換えから 2 週間後を目安にトラフ濃度を測定して大きな変動がないことを確認し、切り換え時の安全性に十分留意する必要があるため設定した。

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	【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（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
	（解説） 1. 本剤はシロリムス（別名：ラパマイシン）から誘導された薬剤であることから、本剤の成分及びシロリムス誘導体（シロリムス：国内未承認、テムシロリムス）に対し過敏症のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから注意を喚起した。 2. 「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

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〔間質性肺疾患が発症、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。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（＜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（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

- (1) 国内外の臨床試験において、本剤による間質性肺疾患の発現が認められた。転移性腎細胞癌を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（2240 試験）において、本剤投与開始時の胸部画像に異常所見がみられた被験者群では、異常所見なしの被験者群に比べて、間質性肺疾患の発現頻度は同程度であったが、重症度の高い間質性肺疾患の発現が多くみられた。また、本剤投与開始時の胸部画像に異常所見ありの被験者群では、異常所見なしの被験者群に比べて高い割合で、本剤投与後に胸部 CT 検査又は胸部 X 線の画像所見にベースラインより悪化又は新たに異常が認められた。肺に間質性陰影を認める場合には、間質性肺疾患の発症、重症化を防ぐために、慎重に投与するよう注意を喚起した。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」の項参照）
- (2) 本剤は免疫抑制作用を有しており、患者は感染、特に日和見感染に罹患しやすくなる。感染症を合併している患者では、本剤の免疫抑制作用により、感染症の悪化がおこるおそれがあるため注意喚起した。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（2）」の項参照）
- (3) 外国において、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）又は重度（Child-Pugh分類クラスC）の成人肝機能障害患者でエベロリムスのAUC_{0-inf}が健康成人と比較してそれぞれ1.6倍、3.3倍及び3.6倍高値であったとの報告がある。成人の肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。なお、小児の肝機能障害のある患者に対する臨床成績は得られていない。したがって、小児の肝機能障害のある患者では、投与の可否について慎重に判断して頂き、本剤の全血中濃度を測定してトラフ濃度を5～15ng/mLとなるように投与量調節をする必要がある。（「V-2. 用法及び用量」及び「VII-1.（3）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (4) 本剤の臨床試験成績及び薬物動態における母集団解析では、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見は認められていないが、一般に高齢者では生理機能が低下していることから設定した。（「VIII-9. 高齢者への投与」及び「VII-1.（3）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者では、本剤の免疫抑制作用により、再活性化がおこるおそれがあることから設定した。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（2）」の項参照）

VIII-6. 重要な基本的注意
とその理由及び処
置方法

(1) 間質性肺疾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＞、「慎重投与」、「副作用重大な副作用」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、間質性肺疾患の診断を考慮し、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疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、小児に対する胸部 CT 検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。

(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り、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。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肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、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) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板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。

（解説）

(1) 臨床試験及び市販後の集積データにおいて、重症の間質性肺疾患の症例が報告された。このうち多くの症例で、投与開始時より画像上異常所見がみられたことから、投与開始時には必ず胸部 CT 検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状と併せて、投与開始の可否を慎重に判断する必要がある。さらに、投与開始後に定期的な画像検査を実施することによって、間質性肺疾患の早期発見、重症化の抑制に有用である可能性が考えられる。また、一般に、薬剤性肺障害の診断にあたっては、呼吸器症状等の臨床症状、胸部 CT スキャン又は胸部 X 線上の画像所見、その他の検査による評価とともに感染症、腫瘍の進行などとの鑑別が臨床上重要であることから記載した。

なお、小児については放射線に対する感受性が成人の数倍高いことや、体格が小さいため、成人と同様の撮影条件では、臓器あたりの被曝量は2倍から5倍になることなどから、CT 検査の実施にあたっては、適応を厳密に検討する必要があるとされている。そのため、胸部 CT 検査の実施にあたっては、診療上の有益性と被曝による不利益を十分考慮する必要がある。胸部 CT 検査の実施が困難な小児患者においては、必要に応じて就寝時あるいは安静時の脈拍数や呼吸数を確認し、間質性肺疾患を示唆する臨床症状（発熱、咳嗽、呼吸困難、脈拍数・呼吸数の増加等）の発現が認められた場合には、胸部画像検査（X 線、CT 検査）の必要性について検討することが推奨される。また、KL-6 や SP-D 等のバイオマーカーを投与前及び投与中に定期的に測定し、ベースライン時と比較することにより、間質性肺疾患を診断する際の参考となる。

- (2) 市販後及び臨床試験の集積データにおいて、重篤な感染症が認められ、B型肝炎ウイルスキャリアの患者において本剤投与後に、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。本剤は免疫抑制作用を有するため、HBs抗原陰性であってもB型肝炎に感染歴のある患者や、結核の感染歴のある患者等の再燃が懸念される感染症に感染歴のある患者では、肝炎ウイルス、結核等の病原体が再活性化するおそれがあり、注意が必要である。本剤投与に先立ち、肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、必要に応じて感染症の増悪について予防を講じること、また投与中の感染症の発現及び増悪に十分注意することが重要であることから記載した。なお、本剤投与中にリンパ球や好中球の減少が認められた場合には感染症の発現にも注意すること。
- (3) 市販後及び臨床試験の集積データにおいて、Grade3もしくはGrade4の腎不全（急性腎不全を含む）が報告されており、海外においては急性腎不全もしくは腎不全を合併したまま死亡したとの報告がある。本剤投与開始後は定期的に血清クレアチニン、尿蛋白あるいは血中尿素窒素等の腎機能検査の実施が必要と考え記載した。
- (4) 市販後及び臨床試験の集積データにおいて、本剤による重症の高血糖及び血中ブドウ糖増加が認められていることから設定した（「重大な副作用」の項参照）。また、本剤投与開始前に血糖値の管理を行うことが重要と考えられる。
- (5) 市販後及び臨床試験の集積データにおいて、本剤によるヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少が認められていることから記載した。

VIII-7. 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。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、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。

（解説）

本剤の免疫抑制作用により、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰が起こり、発症する可能性があると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

◆エベロリムスの血中濃度が低下する薬剤・食品

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 プレドニゾロン等	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。	
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。

(解説)

本剤は主にCYP3A4で代謝されるため、本酵素を誘導する薬剤や食品と併用した場合、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。

・リファンピシンとの相互作用⁵⁸⁾

健康成人にリファンピシンを反復投与した後に、エベロリムス 4mg を単回投与したところ、エベロリムスの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 58%及び 63%減少した。

◆エベロリムスの血中濃度が上昇する薬剤・食品

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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	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。	
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ため、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。

（解説）

本剤は主に CYP3A4 で代謝されること、及び Pgp 蛋白の基質となるため、CYP3A4 で代謝される薬剤や競合する薬剤と併用した場合、もしくは Pgp の基質となる薬剤と併用した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

・アゾール系抗真菌剤（参考：ケトコナゾール、経口剤は国内未販売）⁵⁹⁾

健康成人にケトコナゾールを反復投与した後、エベロリムス 1mg を単回投与したところ、本剤単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC はそれぞれ 3.9 倍及び 15 倍に増加し、半減期は 1.9 倍に延長した。

・マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン）⁶⁰⁾

健康成人にエリスロマイシン反復投与下でエベロリムス 2mg を単回経口投与したところ、本剤単独投与時と比較してエベロリムスの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.0 倍、4.4 倍に増加し、半減期は 1.4 倍延長した。

・ベラパミル ⁶¹⁾

健康成人にベラパミル併用下でエベロリムス 2mg を単回投与したところ、本剤単独投与時と比較してエベロリムスの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.3 倍、3.5 倍に増加した。一方、ベラパミルの C_{min} はエベロリムス併用により、2 倍増加した。

・シクロスポリン ⁶²⁾

健康成人にシクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤併用下で、エベロリムス 2mg を単回経口投与したところ、本剤単独投与時に比較してエベロリムスの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍、2.7 倍に増加した。

◆免疫抑制作用により相互作用を生じる薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤の免疫抑制作用によりワクチンに対する免疫が得られないことが考えられる。

◆併用により併用薬の血中濃度が上昇する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤は CYP3A4 で代謝されるため、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。

・ミダゾラム（経口剤は国内未販売）⁶³⁾

健康成人にエベロリムス反復投与下でミダゾラム4mgを単回経口投与したところ、本剤非併用時と比較してミダゾラムの C_{max} 及びAUCはそれぞれ25%、30%増加した。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）

腓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%）、高コレステロール血症21例（10.3%）、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）

エストロゲン受容体（estrogen receptor、ER）陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳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482例（日本人71例を含む）中、副作用は465例（96.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）309例（64.1%）、発疹163例（33.8%）、疲労115例（23.9%）、食欲減退96例（19.9%）、下痢94例（19.5%）、味覚異常92例（19.1%）、悪心85例（17.6%）、感染症77例（16.0%）、肺臓炎72例（14.9%）、体重減少66例（13.7%）、貧血55例（11.4%）、鼻出血54例（11.2%）、高血糖51例（10.6%）、血小板減少症50例（10.4%）、そう痒症48例（10.0%）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（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）

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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）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79例（日本人7例を含む）中、副作用は76例（96.2%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）59例（74.7%）、感染症33例（41.8%）、高コレステロール血症18例（22.8%）、ざ瘡12例（15.2%）、疲労10例（12.7%）、貧血8例（10.1%）、LDH増加8例（10.1%）、白血球減少症8例（10.1%）、悪心8例（10.1%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与78例中、副作用は67例（85.9%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）47例（60.3%）、感染症23例（29.5%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。

(2) 重大な副作用と初期症状

(解説)

日本を含む世界 10 カ国で実施された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 (2240 試験)^{1) 2)}、日本を含む世界 18 カ国で実施された腓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 (2324 試験)^{3) 4)}、日本を含む世界 24 カ国で実施された局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (Y2301 試験)^{5) 6)}、日本を含む世界 11 カ国で実施された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 (孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認) 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (M2302 試験)^{7) 8)}、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験 (M2301 試験)^{10) 11)} において、発現率が 10%以上の副作用を記載した。

また、日本人の転移性腎癌患者に対する本剤の安全性を補完する目的で、国内で実施した進行性胃癌患者 (進行性胃癌は未承認) を対象とした第Ⅱ相臨床試験 (1201 試験) において、発現率が 10%以上の副作用を記載した²⁰⁾。

これらの臨床試験で認められた副作用については、「Ⅷ-8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。

1) 間質性肺疾患 (15.0%) : 間質性肺疾患 (肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、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＞、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

重篤な間質性肺疾患が報告されており、間質性肺疾患を合併したまま死亡したとの報告がある。承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験 (2240 試験、2324 試験、Y2301 試験、M2302 試験) では、肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性が報告されており、また、非感染性肺関連事象として肺線維症、拘束性肺疾患が報告されている。本剤投与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の適切な処置を行うこと。

患者 性 年齢	1日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
男性 70代	10mg 39日間	間質性肺疾患、血糖値上昇 投与開始日 10mgにて本剤投与開始。 投与23日目 38度前後の発熱、咳嗽発現。 投与25日目 体温35.6度、胸部X-Pを実施するも異常は認められなかった。 WBC: 4,000/ μ L、好中球: 2,308/ μ L。 投与30日目 来院時体温35.3度、SpO ₂ : 97%、胸部X-Pでは異常を認めなかったが、発熱と軽い咳が続くとの訴えあり。 投与34日目 発熱が続くため胸部CTを撮影したところ間質性肺炎を疑う所見を認めた。 投与39日目（中止日） 呼吸器内科を対診し、入院にて精査となった。 中止翌日 本剤投与中止。 気管支鏡を実施するも出血が多く、気管支肺胞洗浄（BAL）のみ実施。好酸球29.3%と高く、また画像所見も考慮すると薬剤性の肺炎である可能性が極めて高いと判断され、プレドニゾン経口投与開始。胸部X-Pにて両下肺野中心に全肺野すりガラス陰影を認めた。 中止2日後 血糖値の上昇が認められ、経口血糖降下剤・インスリンによる血糖コントロール開始。気管支鏡による出血は消失。発熱、出血は回復。 中止4日後 胸部X-P上、すりガラス影は徐々に軽快。 中止6日後 胸部X-P上、すりガラス影は徐々に軽快。 中止8日後 プレドニゾン 20mg/日。 中止11日後 プレドニゾン 10mg/日に減量。 中止13日後 胸部X-P所見に変化なし。CRP、好酸球上昇を認め、再度プレドニゾン 20mg/日に増量。 咳嗽消失。 中止20日後 プレドニゾン 15mg/日に減量。 中止21日後 本剤投与は減量により継続可能と判断され、5mg/日にて再開。 中止40日後 胸部X-P所見に増悪がないことを確認し、退院。	国内症例
使用理由（病歴） ：転移性腎細胞癌（高血圧、高尿酸血症、甲状腺機能低下症） 併用薬 ：アロプリノール、レボチロキシン、セフカペンビボキシル、ゲンタマイシン、クロルヘキシジン、ロキソプロフェン、レバピミド、タムスロシン、デキストロメトルフアン、アンブロキソール			

2) 感染症（19.6%）：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】、「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

本剤の免疫抑制作用により、感染症の発症及び重症化、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与中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投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。またB型肝炎ウイルスキャリアの患者及び感染歴のある患者（HBs抗原陰性でHBe抗体陽性かつ／又は、HBs抗体陽性の患者）で、肝炎ウイルスマーカーや肝機能検査値に異常が認められた場合は、肝臓専門医に相談すること。

3) **腎不全 (1.1%)** : 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。（「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

国内外の市販後及び臨床試験の集積データにおいて、Grade3 もしくは Grade4 の腎不全（急性腎不全を含む）が報告されており、海外においては急性腎不全もしくは腎不全を合併したまま死亡したとの報告がある。そのため、腎機能検査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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) **高血糖 (10.0%)、糖尿病の発症又は増悪 (2.5%)** : 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。（「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

重篤な高血糖、血中ブドウ糖増加、糖尿病が報告されている。したがって、本剤投与後は定期的に空腹時血糖値の測定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。

5) **貧血 (16.8%)、ヘモグロビン減少 (2.6%)、白血球減少 (6.3%)、リンパ球減少 (5.3%)、好中球減少 (6.0%)、血小板減少 (11.6%)** : 貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板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。（「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

国内外の臨床試験及び市販後の集積データにおいて、貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少が報告されている。そのため、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うとともに、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の適切な処置を行うこと。

6) **口内炎 (59.6%)** : 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。

（解説）

重篤な口内炎が報告されており、また、口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍が高頻度に報告されている。本剤投与後には観察を十分に行い、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**（頻度不明）：アナフィラキシー（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**（0.5%）、**深部静脈血栓症**（0.1%）：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）**（0.1%）：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。

(3) その他の副作用

副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。

	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	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白 (LDL) 増加
精神・神経系	激越	味覚異常、頭痛	不眠症	味覚消失、攻撃性、痙攣
眼	—	—	眼瞼浮腫	結膜炎
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	喀血、咽頭の炎症
消化器	—	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸、便秘	胃炎
肝臓	—	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP の増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破碎性血管炎	発疹 (紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹)、そう痒症	皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	—
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
生殖器	無精子症	—	不規則月経	無月経、膣出血、月経過多、月経遅延、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)
全身症状	—	疲労、無力症、末梢性浮腫、体重減少	発熱、粘膜の炎症	胸痛、創傷治癒不良、易刺激性、歩行障害
その他	血中フィブリノーゲン減少、血中IgG 減少、高クレアチン血症	—	LDH 増加	出血 (網膜出血、メレナ、血尿等) ^{注)} 、APTT 延長

注) 出血の各事象の発現頻度は 1%未満であった。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	p.101～105 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（国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧 p.106～107 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の国内症例（n=15）における副作用の種類別発現状況一覧 p.108～113 腓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（国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧 p.114～116 腓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国内症例（n=23）における副作用の種類別発現状況一覧 p.117～122 エストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧 p.123～125 エストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の国内症例（n=71）における副作用の種類別発現状況一覧 p.126～129 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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧 p.130 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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の国内症例（n=7）における副作用の種類別発現状況一覧 p.131～132 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧 p.133～134 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧 p.135～136 進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照
Ⅷ-9. 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。 （解説） 高齢者は一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているので、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。 なお、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、本剤の全身クリアランスに対する年齢（27～85歳）の有意な影響は認められていない^{47) 49)}。

VIII-10. 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。〕 (解説) (1) 妊婦への投与に関する試験成績は得られていないが、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り、企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）においても、ヒトへのリスクは不明であるとし、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、妊婦に本剤を投与してはならないと明記されている。また、妊娠の可能性のある女性については、本剤の服用期間中及び投与中止後 8 週間は避妊をするよう推奨している。これらを踏まえて、妊婦並びに胎児に対する安全性の確保のため記載した（「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」を参照）。 (2) 本剤がヒトにおいて乳汁中に移行するかどうかは不明であるが、動物実験で本剤又はその代謝物が乳汁中に移行することが確認されている（「VII-4. (3) 乳汁への移行性」を参照）。授乳をすることによって、本剤の薬理作用が児に及ぶおそれがあることから、乳児に対する安全性を確保するため本剤投与中の患者には授乳を避けるよう指導すること。
VIII-11. 小児等への投与	腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、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）。 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 (解説) 腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、乳癌及び結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、小児に対する臨床試験は実施しておらず、小児等での安全性は確立していない。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない（使用経験がない）。なお、外国において、乳児又は小児に対する臨床試験が実施されている。
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
VIII-13. 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。 (解説) 海外臨床試験において、進行性固形癌患者に最大 70mg が単回投与されているが、過量による考えられる症状は特に認められなかった。 本剤の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こと。
VIII-14. 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） (解説) 「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が報告されているため注意を喚起した。

VIII-15. 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 以上の用量で精巣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。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

（解説）

動物実験（ラット）において、雄の授胎能に対する影響が認められたため記載した（「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」参照）。

VIII-16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験については呼吸器系、心血管系、中枢神経系、自律神経系、消化器系及び腎機能に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。モルモットの呼吸器系、ミニブタ及びカニクイザルの心血管系、マウス及びラットの中枢神経系、マウスの消化器系に対して、エベロリムスは最大用量で影響を及ぼさなかった。また、ヒツジ摘出プルキンエ線維に対する作用は認められず、hERG チャンネルを阻害しなかったことから、エベロリムスはQT延長に起因した有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。一方、エベロリムスは15mg/kgの用量で電解質の尿中排泄量増加が認められた。

動物種（試験項目）	投与経路	投与量	実験結果
呼吸器系に対する作用			
麻酔 Dunkin-Hartlkey モルモット （基礎肺機能及び気道反応）	静脈内	0.3, 3, 30mg/kg （単回）	基礎気管抵抗及び動的肺コンプライアンスに影響は認められず、肺機能に対する生物学的に重要な急性の影響は認められなかった。
心血管系に対する作用			
ヒツジプルキンエ線維	invitro	0.1～10 μ g/mL 0.5 時間灌流	QT 間隔延長を示唆する作用は認められなかった。
hERG をトランスフェクトした HEK293 細胞	invitro	100ng/mL 10 分灌流	hERG チャンネルの阻害は認められなかった。
ミニブタ（心電図）	静脈内	0.05, 0.1, 1mg/kg （2 週間）	心電図に重要な変化は認められなかった。
カニクイザル（心電図）	経口	5, 15, 45mg/kg （2 週間）	
カニクイザル（心電図）	経口	0.1, 0.25, 0.5mg/kg （4 週間）	
カニクイザル（心電図）	経口	0.1, 0.5, 1.5, 5mg/kg （26 週間）	
カニクイザル（心電図）	経口	エベロリムス/シクロスポリン（mg/kg） 0.25/0, 0.25/50, 0.25/100, 1.5/50, 1.5/100（4 週間）	
麻酔ブタ （心電図、血圧及び心拍数）	静脈内	0.01, 0.1, 1, 10mg/kg （単回）	心電図、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。
中枢神経系に対する作用			
マウス （ペントバルビタール麻酔に及ぼす作用、抗痙攣作用 [ペントトラゾール及び電撃誘発痙攣]、ペントトラゾール誘発痙攣協力作用）	経口	1.5, 5, 15, 50mg/kg （単回）	作用は認められなかった。
Sprague-Dawley ラット （primaryobservation test）	経口	2, 20, 50mg/kg （単回）	行動に重要と考えられる影響は認められなかった。
マウス	経口	2,000mg/kg（単回）	
Han Wistar ラット	経口	2,000mg/kg（単回）	

自律神経系に対する作用			
モルモット (摘出回腸収縮)	<i>ex vivo</i> 摘出回腸	$10^{-7} \sim 10^{-5} \text{M}$	塩化バリウム及びセロトニンによって誘発される摘出回腸の収縮を 10^{-5}M 濃度で阻害したが、ヒスタミン及びアセチルコリンによって誘発される収縮反応に著明な影響は認められなかった。
消化器系に対する作用			
マウス (腸管輸送能)	経口	1.5, 5, 15, 50mg/kg (単回)	腸管輸送能に影響は認められなかった。
腎機能に対する作用			
ラット (水分及び電解質代謝)	経口	1.5, 5, 15, 50mg/kg (単回)	15mg/kg 以上の用量で K^+ 及び Cl^- の尿中排泄量増加、尿量の増加傾向、50mg/kg で Na^+ の尿中排泄量増加が認められた。

(4) その他の薬理試験 該当資料なし

IX-2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験 マウス及びラットにおけるエベロリムスの単回経口投与による急性毒性は軽度であり、2,000mg/kg (最高用量) の投与により死亡や重度の毒性は観察されなかった。概略の致死量は 2,000mg/kg 超と考えられた。
- (2) 反復投与毒性試験 エベロリムスをマウス、ラット、ミニブタ及びサルに反復経口投与したところ、特記すべき一般状態の変化は認められなかった。全動物種の高用量 (マウス $\geq 5 \text{mg/kg}$ 、ラット $\geq 0.5 \text{mg/kg}$ 、ミニブタ $\geq 1.5 \text{mg/kg}$ 、サル $\geq 0.5 \text{mg/kg}$) で認められた体重増加抑制は、シロリムスで報告 (ラット) されている腸管吸収に対する本薬の抑制作用が関与している可能性が考えられた。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 [mg/kg/日]	無毒性量[mg/kg/日]
マウス	13 週	経口	0.15, 0.5, 1.5, 5, 15	雄 : 0.15 雌 : 0.5
ラット	2 週	経口	2.5, 10, 40	2.5 未満
	4 週+ 2 週回復	経口	0.5, 1.5, 5, 15	0.5 未満
	4 週+ 2 週回復	経口	0.1, 0.25, 0.5, 1.5	0.5
	26 週+ 4 週回復	経口	0.05, 0.1, 0.15, 0.5, 1.5	0.15
ミニブタ	2 週	経口	0.5, 1.5, 5	0.5 未満
	4 週+ 4 週回復	経口	1.5, 5, 15	1.5 未満
カニクイザル	2 週	経口	5, 15, 45	5 未満
	4 週+ 2 週回復	経口	1.5, 5, 15	1.5
	26 週	経口	0.1, 0.5, 1.5, 5	0.5
	39/52 週	経口	0.1, 0.3, 0.9	0.1
カニクイザル幼若	4 週+ 2 週回復	経口	0.1, 0.25, 0.5	0.5

・マウス

血液生化学的検査では、コレステロールの増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$)、クレアチニンの増加 (15mg/kg)、アルブミンの減少 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) 及びアルブミン／グロブリン比の減少 (15mg/kg) が認められた。器官重量の変化として、胸腺及び生殖器重量の低下が認められた。病理組織学的検査において、免疫抑制が示唆される胸腺萎縮及び皮膚病変が認められた。 5mg/kg 以上の群でみられた尿細管変性は免疫抑制による自然発生性腸炎の悪化に伴う二次的变化、もしくは腎病変の再生障害が関与している可能性が考えられた。毒性標的臓器は、肺 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$: 肺泡マクロファージ集簇) 及び雌雄の生殖器 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$: 精巣の生殖細胞減少及び生殖上皮の空胞化; $\geq 1.5\text{mg/kg}$: 精巣上体の精子減少、卵胞の発育低下及び子宮萎縮) であった。

・ラット

血液学的検査では、赤血球パラメータ (ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数) の増加 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$)、好中球数の増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) 及び血小板数の減少 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$) がみられ、血液生化学的検査では、コレステロールの増加 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) が認められた。器官重量の変化として、免疫系器官、生殖器及び下垂体重量の減少並びに肺重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、末梢のリンパ系細胞の減少を伴うリンパ系器官 (胸腺、脾臓及びリンパ節など) の萎縮性変化が認められた。 1.5mg/kg 以上の群で心筋変性もしくは慢性心筋炎がみられたが、全ての試験で認められた変化ではなかった。心臓病変の原因は不明であるが、シロリムスで報告された同様の所見は、既に存在していたパルボウイルスによるものと考えられている。毒性標的臓器は、肺 ($\geq 0.5\text{mg/kg}$: 肺泡マクロファージ集簇)、眼 ($\geq 5\text{mg/kg}$: 水晶体皮質線維の腫脹／断裂) 及び雌雄の生殖器 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$: 精巣の生殖細胞減少、精細管空胞化、精巣上体の精子減少、前立腺の分泌低下／萎縮、卵巣間質細胞の肥大／過形成、子宮萎縮) であった。なお、4週間投与試験の 5mg/kg 以上の群で大腿骨の皮質骨菲薄化がみられたが、がん原性試験 (0.9mg/kg を 104 週投与) において同所見は認められなかった。また、13週間投与試験の 5mg/kg 群で血漿中テストステロン濃度の減少がみられた。26週間投与試験の 0.5mg/kg 以上の群で加齢性変化である腎尿細管のリポフスチン沈着の投与量依存的な発現頻度の増加が認められた。

・ミニブタ

全ての群で腸コクシジウム症の発症に伴う一般状態の悪化がみられ、 15mg/kg 群では死亡又は瀕死例が認められた。血液学的検査では、好中球数の増加、血小板数の減少 (15mg/kg) がみられ、血液生化学的検査では、リン、アルカリホスファターゼ及びアルブミンの減少 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$) が認められた。病理組織学的検査では免疫系器官の萎縮性変化、精細管萎縮、精巣上体の精子減少 ($\geq 1.5\text{mg/kg}$)、膵外分泌腺細胞の空胞化 ($\geq 5\text{mg/kg}$)、並びに子宮及び膣の萎縮 (15mg/kg) が認められた。

・カニクイザル

血液学的検査において、赤血球系パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数）の減少、並びに好中球数、単球数及びフィブリノーゲン濃度の増加（ $\geq 1.5\text{mg/kg}$ ）がみられた。血液生化学的検査では、リンの減少（ $\geq 1.5\text{mg/kg}$ ）、アルブミンの減少及び α/β グロブリンの増加（ $\geq 5\text{mg/kg}$ ）がみられ、26週間投与試験ではコレステロールの増加（ $\geq 0.5\text{mg/kg}$ ）も認められた。病理組織学的検査では、免疫抑制に伴う免疫系器官の萎縮性変化が認められた。2週間投与試験（ $\geq 5\text{mg/kg}$ ）及び26週間投与試験（ $\geq 1.5\text{mg/kg}$ ）では、退行性の心筋病変が認められた。

26週間投与試験では健康状態不良のため、投与9～10週に 1.5mg/kg 群の雄2例及び 5mg/kg 群の全動物を早期に安楽死処分した。血漿を用いてウイルス学的検査を実施したところ、高用量（ 5mg/kg ）群ではコクサッキーウイルスB4の増加が認められた。抗コクサッキーウイルス抗体を用いて心臓、脾臓及びリンパ節の免疫組織化学的検査を実施したところ、 5mg/kg 群の心臓組織で陽性所見の増強が認められた。52週間投与試験では免疫抑制に伴う二次的変化と考えられる消化管の炎症性変化が認められ（ $\geq 0.3\text{mg/kg}$ ）、 0.9mg/kg 群ではこの炎症性変化に伴い一般状態が悪化したため、39週で投与を中止した。 0.3mg/kg 以上の群で用量依存的な精細管萎縮が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖試験	動物種 (投与経路)	投与期間	投与量 [mg/kg/日]	無毒性量 [mg/kg/日]
1. 授胎能用量設定試験 (雄投与)	ラット (経口)	交配の4週前～雌剖検終了日	0.15, 0.5, 1.5	雄親動物（一般）：0.5 雄親動物（生殖）：1.5
2. 13週授胎能試験及び 13週回復試験（雄投与）	ラット (経口)	交配の10週前～交配後までの 92日間	0.1, 0.5, 5.0	雄親動物（一般・生殖） ：0.1
3. 受胎能及び胚・胎児発生に関する 用量設定試験（雌投与）	ラット (経口)	交配の2週前～妊娠16日	0.15, 0.5, 1.5	母動物（一般）：0.5 母動物（生殖）・胎児 ：0.15
4. 受胎能及び胚・胎児発生に関する 試験（雌投与）	ラット (経口)	交配の2週前～妊娠16日	0.1, 0.3, 0.9	母動物（一般）：0.3 母動物（生殖）・胎児 ：0.1未満
5. 胚・胎児発生に関する 用量設定試験	ウサギ (経口)	妊娠6～18日	0.5, 1, 1.5, 5	母動物（一般）：0.5未満 母動物（生殖）・胎児：1
6. 胚・胎児発生に関する 試験	ウサギ (経口)	妊娠6～18日	0.05, 0.2, 0.8	母動物（一般・生殖） ：0.05 胎児：0.2
7. 出生前及び出生後の発生並びに 母体の機能に関する試験	ラット (経口)	妊娠6日～分娩後20日	0.03, 0.1, 0.3	母動物（一般・母胎機能） ：0.3 出生児（一般）：0.03 出生児（生殖）：0.3

1. 雄性ラット（0.15, 0.5, 1.5mg/kg/日、交配の4週前から交配後雌動物剖検終了まで経口投与）
1.5mg/kg 群で精子形成への影響が認められたが、雌の生殖能に影響は認められなかった。
2. 雄性ラット（0.1, 0.5, 5mg/kg/日、交配の10週前から交配後までの92日間経口投与、13週間の回復性試験）
 - ・ 0.1mg/kg群ではエベロリムスによる影響は認められなかった。
 - ・ 0.5mg/kg群で精巣に軽度の組織学的変化が認められたが、13週間の休薬後は回復した。生殖パラメータに影響は認められなかった。
 - ・ 5mg/kg群では雄授胎能に影響が認められ、交配した雌に妊娠は認められなかった。精巣（生殖細胞減少）及び精巣上体（精子減少～無精子）に組織学的変化が認められた。また、精子検査において運動精子率及び精子数が減少し、血漿中テストステロン濃度の低下が認められた。
 - ・ 13週間の休薬により半数例の組織学的変化に回復傾向が認められ、授胎率は65%に回復した。雄性ラットにエベロリムスを投与しても、胚・胎児に対する有害な影響は認められなかった。
3. 雌性ラット（0.15, 0.5, 1.5mg/kg/日、交配の2週前から妊娠16日まで経口投与）
≥0.5mg/kg 群で体重増加抑制、着床後死亡率増加、1.5mg/kg 群で摂餌量減少、全着床胚の吸収が認められた。
4. 雌性ラット（0.1, 0.3, 0.9mg/kg/日、交配の2週前から妊娠16日まで経口投与）
 - ・ ≥0.1mg/kg群で着床前及び着床後死亡率の増加、骨化遅延が認められた。
 - ・ ≥0.3mg/kg群で体重増加抑制（胚・胎児毒性の二次的影響として）、胎児体重減少、自然発生性異常胎児の発現率増加が認められた。
 - ・ 0.9mg/kg群で摂餌量減少、14肋骨胎児の出現率増加、胸骨裂（2例）が認められた。
5. 雌性ウサギ（0.5, 1, 1.5, 5mg/kg/日、妊娠6日から18日まで経口投与）
≥0.5mg/kg 群で体重・摂餌量・摂水量の減少、胎盤・子宮内膜の出血、変性・壊死、うっ血が認められた。≥1.5mg/kg 群で着床後死亡率増加が認められた。
6. 雌性ウサギ（0.05, 0.2, 0.8mg/kg/日、妊娠6日から18日まで経口投与）
 - ・ 0.2mg/kg及び0.8mg/kg群で母動物死亡（各1例）が認められた。
 - ・ ≥0.2mg/kg群で体重増加抑制、0.8mg/kg群で体重減少、摂餌量減少及び後期胚吸収率の増加が認められた。
7. 雌性ラット（0.03, 0.1, 0.3mg/kg/日、妊娠6日後から分娩後20日まで経口投与）
≥0.1mg/kg 群で F1 出生児の体重及び生存率の軽度低下が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1. 抗原性試験

モルモットにおける能動全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応試験、ラットにおける受身皮膚アナフィラキシー反応試験のいずれの試験においても抗原性は認められなかった。

2. 局所刺激性試験

・皮膚一次刺激性

ウサギ皮膚にエベロリムスを半閉塞状態で4時間貼付(500mg/6cm²)したところ、皮膚刺激性及び腐食性変化は認められなかった。

・皮膚感作性 (Maximization 試験)

モルモット皮膚にエベロリムスを投与(感作: 皮内 0.2%、塗布 50%、惹起: 塗布 50%)した結果、皮膚反応は認められず、皮膚感作性はないものと考えられた。

・静脈内投与時の刺激性

ウサギ耳介辺縁静脈にエベロリムス 0.066 及び 0.2% 溶液を 0.5mL/分の速度で4分間灌流したところ、局所刺激性は認められなかった。

3. 遺伝毒性試験

下記の試験において、遺伝毒性は認められなかった。

・ *in vitro* 試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

V79 チャイニーズハムスター細胞を用いた染色体異常誘発試験

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞チミジンキナーゼ (tk) 遺伝子座における遺伝子突然変異試験

・ *in vivo* 試験

雌雄 CD-1 マウスを用いた骨髓小核試験 (経口)

4. がん原性試験

マウス及びラットに最大 0.9mg/kg/日を 104 週反復経口投与したところ、がん原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	製 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 有効成分：エベロリムス 毒薬
X-2.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験の結果に基づく） 包装に表示の使用期限内に使用すること
X-3.	貯法・保存条件	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
X-4.	薬剤取扱い上の注意点	
	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	光に不安定であるため、また湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。
	(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
	(3) 調剤時の留意点について	特記事項なし
X-5.	承認条件等	本剤の適応のうち、「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫」及び「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」は希少疾病として指定されている。 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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。 手術不能又は再発乳癌 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。 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 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。

X-6.	包装	アフィニトール錠2.5mg 30錠（両面アルミニウム PTP） アフィニトール錠 5mg 30錠（両面アルミニウム PTP）												
X-7.	容器の材質	PTP シート：ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔												
X-8.	同一成分・同効薬	同一成分薬： アフィニトール分散錠（エベロリムス 2mg、3mg 含有製剤として、「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」の効能又は効果に対して承認されている） 免疫抑制剤であるサーティカン錠（エベロリムス 0.25mg、0.5mg、0.75mg 含有製剤として、「心移植における拒絶反応の抑制」「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能又は効果に対して承認されている） 同効薬：スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、テムシロリムス、アキシチニブ												
X-9.	国際誕生年月日	2009 年 3 月												
X-10.	製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日： 2.5mg 2012 年 8 月 24 日 5mg 2010 年 1 月 20 日 承認番号： 2.5mg 22400AMX01370000 5mg 22200AMX00246000												
X-11.	薬価基準収載年月日	2.5mg 2012 年 11 月 30 日 5mg 2010 年 4 月 16 日												
X-12.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	効能・効果追加：2011 年 12 月 22 日（膵神経内分泌腫瘍） 2012 年 11 月 21 日（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 17 日（手術不能又は再発乳癌）												
X-13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない												
X-14.	再審査期間	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： 2010 年 1 月 20 日～2018 年 1 月 19 日 膵神経内分泌腫瘍： 2011 年 12 月 22 日～2018 年 1 月 19 日 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： 2012 年 11 月 21 日～2022 年 11 月 20 日 手術不能又は再発乳癌： 2014 年 3 月 17 日～2018 年 1 月 19 日												
X-15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。												
X-16.	各種コード	<table><tr><td>販売名</td><td>厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</td><td>レセプト 電算処理 コード</td><td>HOT 番号</td></tr><tr><td>アフィニトール錠 2.5mg</td><td>4291023F2027</td><td>622216801</td><td>1221688010101</td></tr><tr><td>アフィニトール錠 5mg</td><td>4291023F1020</td><td>621980901</td><td>1198096010101</td></tr></table>	販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算処理 コード	HOT 番号	アフィニトール錠 2.5mg	4291023F2027	622216801	1221688010101	アフィニトール錠 5mg	4291023F1020	621980901	1198096010101
販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算処理 コード	HOT 番号											
アフィニトール錠 2.5mg	4291023F2027	622216801	1221688010101											
アフィニトール錠 5mg	4291023F1020	621980901	1198096010101											
X-17.	保険給付上の注意	特になし												

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) Motzer, R. J. et al.: Lancet 372(9637), 449, 2008 [CERM00841]
- 2) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2240 試験) [CERU00028]
- 3) Yao, J. C. et al.: N. Engl. J. Med. 364(6), 514, 2011 [CERM01678]
- 4) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2324 試験) [CERU00055]
- 5) Baselga, J. et al.: N. Engl. J. Med. 366(6), 520, 2012 [CERF00080]
- 6) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (Y2301 試験) [CERU00070]
- 7) Bissler, J. J. et al.: Lancet 381(9869), 817, 2013 [CERF00079]
- 8) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (M2302 試験) [CERU00063]
- 9) 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2485 試験) [CERU00065]
- 10) Franz, D.N. et al.: Lancet 381(9861), 125, 2013 [CERF00078]
- 11) 社内資料：海外臨床試験の結果 (M2301 試験) [CERU00064]
- 12) Okamoto, I. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1), 17, 2010 [CERJ00122]
- 13) O' Donnell, A. et al.: J. Clin. Oncol. 26(10), 1588, 2008 [CERM00774]
- 14) Tabernero, J. et al.: J. Clin. Oncol. 26(10), 1603, 2008 [CERM00775]
- 15) Awada, A. et al.: Eur. J. Cancer. 44(1), 84, 2008 [CERM00721]
- 16) 社内資料：心機能への影響 (2118 試験) [CERU00046]
- 17) Yao, J. C. et al.: J. Clin. Oncol. 28(1), 69, 2010 [CERF00016]
- 18) Baselga, J. et al.: J. Clin. Oncol. 27(16), 2630, 2009 [CERM01084]
- 19) 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2222 試験) [CERU00074]
- 20) 社内資料：進行性胃癌対象国内第Ⅱ相臨床試験の結果 (1201 試験) [CERU00047]
- 21) 社内資料：エベロリムスの FKBP12 に対する結合能 [CERU00044]
- 22) 社内資料：エベロリムスの mTOR に対する結合能 [CERU00048]
- 23) 社内資料：プロテインキナーゼ阻害作用 [CERU00049]
- 24) 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]
- 25) 社内資料：*in vitro* 腫瘍増殖抑制作用 (患者腫瘍組織をマウスに移植した異種移植腫瘍) [CERU00050]
- 26) 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) [CERU00056]
- 27) 社内資料：*in vitro* 腫瘍増殖抑制作用 (エストロゲン依存性乳癌 MCF-7 細胞株) [CERU00071]
- 28) 社内資料：*in vivo* 腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織) [CERU00039]
- 29) 社内資料：*in vivo* 腫瘍増殖抑制作用 (腎癌 Caki-1 細胞) [CERU00040]
- 30) 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) [CERU00057]
- 31) 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) [CERU00058]
- 32) 社内資料：*in vivo* 腫瘍増殖抑制作用 (エストロゲン依存性乳癌 MCF-7 細胞株) [CERU00073]
- 33) 社内資料：*in vivo* 腫瘍増殖抑制作用 (エストロゲン依存性乳癌 HBCx3 細胞株) [CERU00075]
- 34) Meikle, L. et al.: J Neurosci. 28(21), 5422, 2008 [CERM00816]
- 35) Pollizzi, K. et al.: Mol Cancer. 8:38, 2009 [CERM01073]
- 36) Boulay, A. et al.: Cancer Res. 64(1), 252, 2004 [CERM00235]
- 37) 社内資料：*in vivo* 腫瘍増殖抑制作用 (下垂体癌 GH3 細胞株) [CERU00041]
- 38) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 [CERU00042]
- 39) 社内資料：*in vivo* 血管新生阻害作用 [CERU00043]
- 40) Lane, H. A. et al.: Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009 [CERM00998]
- 41) 社内資料：腫瘍及び皮膚の mTOR 標的分子への影響 [CERU00045]
- 42) Boulay, A. et al.: Clin. Cancer Res. 11(14), 5319, 2005 [CERF00081]
- 43) 社内資料：*in vitro* 腫瘍増殖抑制作用 (アロマターゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌 MCF-7 細胞株) [CERU00072]
- 44) 社内資料：アフィニトール錠 5mg と分散錠の生物学的同等性試験 [CERU00066]

- 45) 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
[CERU00054]
- 46) 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]
- 47) 社内資料：母集団薬物動態解析 [CERU00027]
- 48) 社内資料：新規腎移植患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討
(1年の検討) [CERU00008]
- 49) 社内資料：新規腎移植患者における母集団薬物動態解析 [CERU00007]
- 50) 社内資料：食事の影響 (2120 試験) [CERU00025]
- 51) 社内資料：日本人と外国人の薬物動態の比較 [CERU00051]
- 52) 社内資料：健康成人 (日本人) に対する臨床第 I 相試験 (単回投与)
[CERU00001]
- 53) Kovarik, J. M. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 70(5), 425, 2001
[CERM00127]
- 54) 社内資料：^[3H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 55) 社内資料：*in vitro* 代謝 [CERU00026]
- 56) Crowe, A. et al.: Drug Metab. Dispos. 27(5), 627, 1999
[CERM00034]
- 57) Crowe, A. et al.: Pharm. Res. 15(11), 1666, 1998 [CERM00018]
- 58) Kovarik, J. M. et al.: Ann. Pharmacother. 36(6), 981, 2002
[CERM00145]
- 59) Kovarik, J. M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 45(5), 514, 2005
[CERM00358]
- 60) Kovarik, J. M. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 61(1), 35, 2005
[CERM00357]
- 61) Kovarik, J. M. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 60(4), 434, 2005
[CERM00419]
- 62) Kovarik, J. M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 42(1), 95, 2002
[CERM00137]
- 63) 社内資料：ミダゾラムの薬物動態に対するエベロリムスの影響
[CERU00059]

XI -2. その他の文献

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2014 年 2 月現在、アフィニートール錠は 100 カ国以上で承認されており、腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、ホルモン受容体（HR）陽性/HER2 陰性閉経後乳癌などに対する治療薬として使用されている。

なお、本邦におけるアフィニートール錠の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2. 膵神経内分泌腫瘍
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

【用法及び用量】

腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、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、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って適宜増減する。

国名	米国
会社名	ノバルティスファーマ
販売名	AFINITOR® (everolimus tablets for oral administration) AFINITOR® DISPERZ (everolimus tablets for oral suspension)
剤形・規格	錠剤・2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg 分散錠・2mg, 3mg, 5mg
発売年	2009 年
効能又は効果	レトロゾールまたはアナストロゾールに不応の閉経後ホルモン受容体陽性・HER2 陰性進行性乳癌（エキセメスタンと併用） 切除不能・局所進行性又は転移性の進行性膵神経内分泌腫瘍 スニチニブ又はソラフェニブに不応の進行性腎細胞癌 直ちに外科的手術を必要としない結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 外科的切除の適応とならない上衣下巨細胞性星細胞腫を有する結節性硬化症
用法及び用量	アフィニートールには、錠剤（AFINITOR Tablets）と経口懸濁用の分散錠（AFINITOR DISPERZ）の2種類の剤形がある。分散錠の使用は、薬物血中濃度モニタリング併用下での上衣下巨細胞性星細胞腫及び結節性硬化症を有する患者の治療においてのみ推奨される。 HR 陽性/HER2 陰性閉経後乳癌・膵神経内分泌腫瘍・腎細胞癌・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 推奨用量は1 日1 回10mg である。1 日1 回毎日同じ時間に、食後又は空腹時のいずれかに一貫して投与する。本剤は水と一緒に飲むこと。錠剤を噛むこと、粉砕して服用することは避けること。治療は、臨床的な有益性が認められる限り、もしくは許容できない有害作用が生じるまで継続すること。 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 推奨用量は4.5mg/m ² を1 日1 回である。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する患者及び中等度の CYP3A4 及び/又は PgP 阻害剤の併用を要する患者の推奨用量は、2.5mg/m ² の1 日1 回投与である。強力な CYP3A4 誘導剤の併用を要する患者の推奨用量は、9mg/m ² の1 日1 回投与である。錠剤又は分散錠の最も近い含量に用量を丸める。 以降は、薬物血中濃度モニタリングに基づいて投与を行う。5-15ng/mL のトラフ濃度を達成し、維持することを目標に、必要に応じて用量を2 週間隔で調節する。臨床的な有益性が認められる限り、もしくは許容できない有害作用が生じるまで継続すること。至適な治療期間は不明である。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫における薬物血中濃度モニタリング

すべての患者でエベロリムスの全血トラフ濃度をルーチンにモニタリングする。可能であれば、薬物血中濃度モニタリングには投与期間を通して同じ測定方法及び検査室を使用すること。

投与開始、用量変更、CYP3A4 又は PgP 誘導剤又は阻害剤の併用投与の変更、肝機能の変化、又は錠剤と分散錠の間の剤形変更から約 2 週間後にトラフ濃度を測定する。安定した用量が達成された後は、投与期間中に体表面積に変化がみられる患者では 3～6 カ月ごと、体表面積が安定している患者では 6～12 カ月ごとにトラフ濃度をモニタリングする。

5～15ng/mL のトラフ濃度が達成されるように用量を調節する。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫における錠剤の投与

望ましい用量を達成するために 2 つの剤形（錠剤と分散錠）を併用してはならない。いずれか一方の剤形を使用すること。1 日 1 回毎日同じ時間に、食後又は空腹時のいずれかに一貫して投与する。本剤は水と一緒に飲むこと。錠剤を噛むこと、粉碎して服用することは避けること。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫における分散錠の調整及び投与

望ましい用量を達成するために 2 つの剤形（錠剤と分散錠）を併用してはならない。いずれか一方の剤形を使用すること。必ず懸濁液として投与すること。1 日 1 回毎日同じ時間に、食後又は空腹時のいずれかに一貫して投与する。懸濁液は調整後すぐに投与する。調整後 60 分以内に投与しない場合は懸濁液を破棄すること。

ーシリンジを使用する場合ー

10mL のシリンジに処方された分散錠の服用量を入れる。シリンジ 1 本あたりの用量が 10mg を超えないこと。これより高用量が必要な場合はシリンジをもう 1 本用意する。分散錠は割ったり粉碎しないこと。

- ・シリンジに約 5mL の水と約 4mL の空気を吸引する。
- ・先端を上にして、懸濁液になるまで 3 分間静置する。
- ・投与直前に、おだやかにシリンジを 5 回転倒する。
- ・懸濁液の投与後、同じシリンジ内に、約 5mL の水と約 4mL の空気を入れて懸濁する。シリンジの全内容物を投与する。

ーグラスを使用する場合ー

最大でも 100mL までのグラスに約 25mL の水を入れ、処方された分散錠の服用量を入れる。グラス 1 つあたりの用量が 10mg を超えないこと。これより高用量が必要な場合はグラスをもう 1 つ用意する。分散錠は割ったり粉碎しないこと。

- ・懸濁液になるまで、3 分間静置する。
- ・おだやかにスプーンで攪拌する。
- ・投与後、グラスに 25mL の水を加え同じスプーンで攪拌し、懸濁する。グラスの全内容物を投与する。

用量調節（HR 陽性/HER2 陰性閉経後乳癌・腓神経内分泌腫瘍・腎細胞癌・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫）

重度又は許容できない副作用があらわれた場合には、一時的に本剤を減量又は休業する場合がある。減量が必要な場合に推奨される 1 日用量は、それまでの 1 日用量の約半量である。

肝機能障害患者：

軽度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類クラス A）は 1 日 7.5mg に減量する。もし、許容されない場合には 5mg に減量すること。

中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類クラス B）は 1 日 5mg に減量する。もし、許容されない場合には 2.5mg に減量すること。

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス C）は、ベネフィットがリスクを上回る場合では 1 日 2.5mg の投与を行っても良いが、この用量を超えないこと。

治療中に肝機能障害（Child-Pugh 分類）の程度が変わった場合は、用量調節すること。

CYP3A4 及び/又は P 糖蛋白（Pgp）阻害剤：

強力な CYP3A4 阻害剤（例：イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル等）の併用を避けること。

中等度の CYP3A4 阻害剤及び/又は中等度の Pgp 阻害剤（例：エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル等）と併用する際は注意が必要である。中等度の CYP3A4 又は Pgp 阻害剤を併用しなければならない場合は、アフィニトールを 2.5mg/日に減量すること。患者の忍容性に応じて、アフィニトールを 1 日用量を 2.5 mg から 5 mg に増量することを検討してもよい。中等度の阻害剤の投与を中止する場合は、アフィニトールを増量する前に約 2～3 日のウォッシュアウト期間を設けるのが望ましい。また、アフィニトールの用量は、中等度の CYP3A4 又は Pgp 阻

	害剤の投与開始前に使用していた用量に戻すこと。 強力な CYP3A4 誘導剤との併用： CYP3A4 誘導剤（例：フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン等）との併用は避けること。併用が必要な場合は、AFINITOR の 1 日用量を 5mg 刻みで 10mg から 20mg に増量することを検討する。強力な誘導剤の投与を中止する場合は、AFINITOR を強力な CYP3A4 誘導剤の投与開始前に使用していた用量に戻すこと。 セント・ジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）はエベロリムスの曝露量を予想外に減少させる可能性があるため、本剤の投与中の摂取は避けること。 （結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星状細胞腫） 肝機能障害患者： 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス C）には、開始用量を約 50%減量する。軽度（Child-Pugh 分類クラス A）または、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する患者には開始用量の調節は不要だが、開始後の投与量は血中濃度のモニタリングに基づいて行うこと。投与開始時や肝機能障害の程度が変わった場合には、2 週間後にトラフ濃度を測定すること。 CYP3A4 及び/又は P 糖蛋白（Pgp）阻害剤： 強力な CYP3A4 阻害剤（例：イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等）の使用を避けること。 中等度の CYP3A4 阻害剤及び/又は中等度の Pgp 阻害剤（例：エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル等）と併用する際はアフィニトールの 1 日用量をおよそ半量にし、2 週後にトラフ濃度を測定すること。中等度の阻害剤の投与を中止する場合は、投与中止後 2～3 日後に中等度の CYP3A4 又は Pgp 阻害剤の投与開始前に使用していた用量に戻して再開し、2 週後を目安にトラフ濃度を測定すること。 CYP 又は Pgp の活性を阻害する食品やサプリメントの摂取は避けること。 強力な CYP3A4 誘導剤との併用： 代替療法が可能な場合、CYP3A4 誘導剤（例：フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン等）との併用は避けること。 併用が必要な場合はアフィニトールの服用量を 2 倍にする。増量後は、2 週間後を目安に血中濃度を測定し、トラフ濃度を 5～15ng/mL に保つように投与量を調節する。 強力な CYP3A4 誘導剤を中止する場合は、併用する前に服用していた用量に戻して約 2 週間後に血中濃度を測定する。 CYP の活性を誘導する食品やサプリメントの摂取は避けること。 (2013 年 11 月改訂)
国名	EU (27 カ国)
会社名	ノバルティスファーマ
販売名	Afinitor®5 mg 錠 Afinitor®10 mg 錠
剤形・規格	錠剤・5mg, 10mg
発売年	2009 年
効能又は効果	非ステロイド型アロマトーゼ阻害薬で進行・再発した閉経後ホルモン受容体陽性・HER2 陰性進行性乳癌（エキセメスタンと併用） 切除不能又は転移性の高分化型又は中分化型の膵臓原発神経内分泌腫瘍 VEGF を標的とした治療薬による治療中又は治療後に、疾患の進行が認められた進行性腎細胞癌
用法及び用量	本剤の投与を開始する際には、抗悪性腫瘍剤による治療経験を有する医師が治療を行い、監督すること。 推奨用量 推奨用量は10mg/日である。治療は臨床的な有益性が認められる限り、もしくは許容できない有害作用が生じるまで継続すること。 服薬方法 本剤は1日1回、空腹時、食後のいずれかの条件下で一貫して、毎日同じ時間に経口投与する。本剤は水と一緒に飲むこと。口の中で噛み砕いたりしない。服用し忘れた場合、追加で服薬してはならない。次の服薬は処方されたとおりに行うこと。 用量調節 因果関係が疑われる重度ないし許容できない副作用が発現した場合には、用量の調節を考慮する必要がある。アフィニトールを減量するかもしくは投与を一時的（例：1週間）に休薬してもよく、休薬した場合はその後の1日の用量を5mgにして投与を再開すること。減量が必要な場合の1日の推奨用量は5mgである。 肝機能障害患者： 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類クラスB）は1回5mgに減量する。

	本剤の重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスC）への影響については評価されていないため、このような患者への使用は推奨されない。 高齢患者（65歳以上）・腎障害を有する患者： 用量調節の必要はない。 CYP3A4/Pgp阻害剤： 強力なCYP3A4/Pgp阻害剤との併用投与は推奨されない。 中等度のCYP3A4/Pgp阻害剤とやむを得ず併用投与する場合は注意して行うこと。 中程度のCYP3A4又はPgp阻害剤を患者に投与する必要がある場合は、1日の用量を5mgに減量するか、もしくは5mgを1日おきに投与することを考慮すること。なお、この用量調節を行った場合の臨床データは得られていない。 強力なCYP3A4誘導剤： 強力なCYP3A4誘導剤の併用は避けること。
	(2014年1月改訂)

国名	EU（27カ国）
会社名	ノバルティスファーマ
販売名	Votubia® Votubia®dispersible tablets
剤形・規格	錠剤・2.5mg, 5mg, 10mg 分散錠・2mg, 3mg, 5mg
発売年	2011年
効能又は効果	成人の直ちに手術を必要としない合併症のリスク（腫瘍サイズ、動脈瘤の有無、腫瘍が複数か両側かなどの要因に基づく）を有する結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫【錠剤のみ】 外科的切除の適応とならない、治療介入の必要な結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星状細胞腫【錠剤・分散錠】
用法及び用量	本剤の投与を開始する際には、結節性硬化症治療と薬物血中濃度モニタリングの経験を有する医師が開始すること。 推奨用量 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 推奨用量は1日1回10mgである。 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星状細胞腫 推奨用量は4.5mg/m²である。投与開始2週間後に血中トラフ値を測定すること。トラフ濃度が5～15ng/mLになるように投与量を調節する。 服薬方法 【錠剤】 本剤は1日1回、空腹時、食後のいずれかの条件下で一貫して、毎日同じ時間に経口投与する。本剤は水と一緒に飲むこと。口の中で噛み砕いたりしない。飲み込むことができない患者に対しては、服用直前に本剤を1杯の水（約30mL）で十分に溶解させて服用すること。錠剤を確実に服用するため、同量の水でコップをすすぎ、すべて服用すること。 【分散錠】 本剤は1日1回、空腹時、食後のいずれかの条件下で一貫して、毎日同じ時間に経口投与する。本剤は懸濁して服用すること。懸濁せずにそのまま服用したり、口の中で噛み砕いたりしない。懸濁は水を用いて経口用シリンジ又はコップで行うこと。本剤は懸濁後すぐに服用すること。懸濁後60分以上たってしまった場合には廃棄すること。 小児患者 0～18歳の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の小児患者における安全性及び有効性は確立していない。 1歳未満の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星状細胞腫の小児患者におけるVotubiaの安全性並びに有効性は確立していない。 長期治療により、発達及び成長遅延を引き起こす可能性は不明である。 高齢患者（65歳以上） 用量を調節する必要はない。

	腎障害患者 用量を調節する必要はない。 肝機能障害患者： （結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫） 軽度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類クラスA）：推奨用量は1日7.5mgである。 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類クラスB）：推奨用量は1日5mgである。 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスC）：ベネフィットがリスクを上回る場合では1日2.5mgの投与を行っても良いが、増量することはできない。 治療中に肝機能障害（Child-Pugh分類）の程度が変わった場合には、その都度、投与量を調節すること。 （結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星状細胞腫） 18歳以上の患者 軽度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類クラスA）：体表面積から算出した用量の75%（最も近い規格を選択する） 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類クラスB）：体表面積から算出した用量の25%（最も近い規格を選択する） 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスC）：推奨されない 治療中に肝機能障害（Child-Pugh分類）の程度が変わった場合には、2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。 18歳未満の患者 18歳未満の上衣下巨細胞性星状細胞腫と肝障害を合併する結節性硬化症患者には推奨されない。 （2014年1月改訂）
--	--

XII-2. 海外における臨床
支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、ADEC）

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌である。使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類や豪 ADEC 分類とは異なる。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【使用上の注意】
(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。〕

	分 類
FDA Pregnancy Category	D（2009 年 3 月）
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C（2011 年 5 月）

参考：分類の概要

FDA Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類（Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

XIII-1.	その他の関連資料	特になし
---------	----------	------

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（国内症例を含む）における
副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	248 (90.5)	107 (39.1)	13 (4.7)
感染症および寄生虫症	39 (14.2)	7 (2.6)	6 (2.2)
肺炎	7 (2.6)	2 (0.7)	2 (0.7)
鼻咽頭炎	4 (1.5)	0	0
口腔ヘルペス	4 (1.5)	0	0
毛包炎	3 (1.1)	0	0
肺感染	3 (1.1)	1 (0.4)	0
爪囲炎	3 (1.1)	0	0
尿路感染	3 (1.1)	0	0
带状疱疹	2 (0.7)	0	0
感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0
限局性感染	2 (0.7)	0	0
鼻炎	2 (0.7)	0	0
四肢膿瘍	1 (0.4)	0	0
気管支炎	1 (0.4)	0	0
気管支肺炎アスペルギルス症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
カンジダ症	1 (0.4)	0	0
大腸菌感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)
眼感染	1 (0.4)	0	0
胃腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
クレブシエラ感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
クレブシエラ性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
大葉性肺炎	1 (0.4)	0	0
爪真菌症	1 (0.4)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0	0
口腔ウイルス感染	1 (0.4)	0	0
中耳炎	1 (0.4)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
敗血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)
敗血症性ショック	1 (0.4)	0	1 (0.4)
副鼻腔炎	1 (0.4)	0	0
股部白癬	1 (0.4)	0	0
足部白癬	1 (0.4)	0	0
歯感染	1 (0.4)	0	0
腔感染	1 (0.4)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリーブを含む）	2 (0.7)	1 (0.4)	0
基底細胞癌	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腫瘍疼痛	1 (0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	106 (38.7)	37 (13.5)	1 (0.4)
貧血	77 (28.1)	21 (7.7)	1 (0.4)
リンパ球減少症	24 (8.8)	11 (4.0)	0
血小板減少症	16 (5.8)	4 (1.5)	0
白血球減少症	8 (2.9)	1 (0.4)	0
好中球減少症	5 (1.8)	1 (0.4)	0
白血球増加症	2 (0.7)	1 (0.4)	0
小球性貧血	1 (0.4)	0	0
汎白血球減少症	1 (0.4)	0	0
内分泌障害	3 (1.1)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (0.7)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	128 (46.7)	31 (11.3)	2 (0.7)
食欲減退	57 (20.8)	1 (0.4)	0
高コレステロール血症	54 (19.7)	7 (2.6)	0
高トリグリセリド血症	44 (16.1)	3 (1.1)	0
高血糖	25 (9.1)	13 (4.7)	0
低リン酸血症	16 (5.8)	5 (1.8)	0
高脂血症	6 (2.2)	1 (0.4)	0
脱水	5 (1.8)	2 (0.7)	0
糖尿病	4 (1.5)	3 (1.1)	0
高カリウム血症	4 (1.5)	0	1 (0.4)
低カルシウム血症	4 (1.5)	0	0
脂質異常症	3 (1.1)	0	0
低ナトリウム血症	3 (1.1)	1 (0.4)	0
低アルブミン血症	2 (0.7)	0	0
低マグネシウム血症	2 (0.7)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	1 (0.4)
成長障害	1 (0.4)	0	0
低血糖症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
低カリウム血症	1 (0.4)	0	0
食欲亢進	1 (0.4)	0	0
2型糖尿病	1 (0.4)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	248 (90.5)	107 (39.1)	13 (4.7)
精神障害	13 (4.7)	1 (0.4)	0
不眠症	10 (3.6)	0	0
錯乱状態	1 (0.4)	1 (0.4)	0
うつ病	1 (0.4)	0	0
リビドー減退	1 (0.4)	0	0
睡眠障害	1 (0.4)	0	0
神経系障害	65 (23.7)	2 (0.7)	0
味覚異常	28 (10.2)	0	0
頭痛	24 (8.8)	0	0
錯感覚	6 (2.2)	0	0
浮動性めまい	4 (1.5)	1 (0.4)	0
味覚消失	3 (1.1)	0	0
平衡障害	2 (0.7)	0	0
知覚過敏	2 (0.7)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.7)	0	0
健忘	1 (0.4)	0	0
無嗅覚	1 (0.4)	0	0
失声症	1 (0.4)	0	0
灼熱感	1 (0.4)	0	0
異常感覚	1 (0.4)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0
味覚減退	1 (0.4)	0	0
意識消失	1 (0.4)	1 (0.4)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.4)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.4)	0	0
感覚障害	1 (0.4)	0	0
傾眠	1 (0.4)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0	0
振戦	1 (0.4)	0	0
眼障害	21 (7.7)	0	0
眼瞼浮腫	10 (3.6)	0	0
結膜炎	4 (1.5)	0	0
流涙増加	3 (1.1)	0	0
眼刺激	2 (0.7)	0	0
霰粒腫	1 (0.4)	0	0
眼乾燥	1 (0.4)	0	0
眼傍結合組織炎	1 (0.4)	0	0
網膜出血	1 (0.4)	0	0
霧視	1 (0.4)	0	0
視力障害	1 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	4 (1.5)	0	0
回転性めまい	3 (1.1)	0	0
耳痛	1 (0.4)	0	0
心臓障害	11 (4.0)	3 (1.1)	1 (0.4)
うつ血性心不全	2 (0.7)	2 (0.7)	0
心不全	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
頻脈	2 (0.7)	0	0
右室不全	1 (0.4)	0	0
拡張機能障害	1 (0.4)	0	0
左室機能不全	1 (0.4)	0	0
心筋症	1 (0.4)	0	0
心障害	1 (0.4)	0	0
心嚢液貯留	1 (0.4)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0	0
動悸	1 (0.4)	0	0
洞性頻脈	1 (0.4)	0	0
血管障害	10 (3.6)	2 (0.7)	0
高血圧	5 (1.8)	2 (0.7)	0
ほてり	2 (0.7)	0	0
潮紅	1 (0.4)	0	0
低血圧	1 (0.4)	0	0
末梢冷感	1 (0.4)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	248 (90.5)	107 (39.1)	13 (4.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	104 (38.0)	15 (5.5)	3 (1.1)
咳嗽	41 (15.0)	0	0
鼻出血	34 (12.4)	0	0
呼吸困難	28 (10.2)	6 (2.2)	0
肺臓炎	24 (8.8)	6 (2.2)	0
肺障害	9 (3.3)	2 (0.7)	0
労作性呼吸困難	7 (2.6)	1 (0.4)	0
間質性肺疾患	7 (2.6)	2 (0.7)	0
胸水	5 (1.8)	1 (0.4)	0
肺浸潤	4 (1.5)	2 (0.7)	0
口腔咽頭痛	4 (1.5)	0	0
咯血	3 (1.1)	1 (0.4)	0
胸膜炎	3 (1.1)	0	0
呼吸不全	3 (1.1)	0	1 (0.4)
鼻漏	3 (1.1)	0	0
急性呼吸不全	2 (0.7)	0	2 (0.7)
無気肺	2 (0.7)	0	0
低酸素症	2 (0.7)	1 (0.4)	0
鼻潰瘍	2 (0.7)	0	0
湿性咳嗽	2 (0.7)	0	0
胞隔炎	1 (0.4)	0	0
発声障害	1 (0.4)	0	0
下気道の炎症	1 (0.4)	0	0
鼻粘膜障害	1 (0.4)	0	0
口腔咽頭水疱形成	1 (0.4)	0	0
口腔咽頭腫脹	1 (0.4)	0	0
嚥下性肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肺胞出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肺水腫	1 (0.4)	0	0
肺毒性	1 (0.4)	0	0
上気道の炎症	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	199 (72.6)	20 (7.3)	0
口内炎	102 (37.2)	10 (3.6)	0
下痢	65 (23.7)	5 (1.8)	0
悪心	53 (19.3)	1 (0.4)	0
嘔吐	48 (17.5)	3 (1.1)	0
アフタ性口内炎	26 (9.5)	0	0
便秘	20 (7.3)	0	0
口内乾燥	18 (6.6)	0	0
腹痛	12 (4.4)	2 (0.7)	0
消化不良	7 (2.6)	0	0
嚥下障害	7 (2.6)	1 (0.4)	0
口腔内痛	6 (2.2)	0	0
腹部膨満	5 (1.8)	0	0
上腹部痛	5 (1.8)	1 (0.4)	0
痔核	5 (1.8)	0	0
口唇炎	4 (1.5)	0	0
口唇浮腫	4 (1.5)	0	0
口腔内潰瘍形成	4 (1.5)	0	0
口唇腫脹	3 (1.1)	0	0
舌潰瘍	3 (1.1)	0	0
歯肉痛	2 (0.7)	0	0
歯肉炎	2 (0.7)	0	0
口腔障害	2 (0.7)	0	0
歯周炎	2 (0.7)	0	0
レッチング	2 (0.7)	0	0
舌浮腫	2 (0.7)	0	0
空気嚥下	1 (0.4)	0	0
肛門の炎症	1 (0.4)	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.4)	0	0
大腸炎	1 (0.4)	0	0
心窩部不快感	1 (0.4)	0	0
変色便	1 (0.4)	0	0
鼓腸	1 (0.4)	0	0
胃腸出血	1 (0.4)	0	0
胃腸の炎症	1 (0.4)	0	0
舌痛	1 (0.4)	0	0
口唇水疱	1 (0.4)	0	0
口唇障害	1 (0.4)	0	0
口唇痛	1 (0.4)	0	0
口唇潰瘍	1 (0.4)	0	0
メレナ	1 (0.4)	0	0
嚥下痛	1 (0.4)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.4)	0	0
唾液管の炎症	1 (0.4)	0	0
歯の知覚過敏	1 (0.4)	0	0
亜イレウス	1 (0.4)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	248 (90.5)	107 (39.1)	13 (4.7)
肝胆道系障害	5 (1.8)	1 (0.4)	0
肝機能異常	2 (0.7)	0	0
肝毒性	1 (0.4)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肝障害	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	160 (58.4)	7 (2.6)	0
発疹	81 (29.6)	3 (1.1)	0
そう痒症	39 (14.2)	1 (0.4)	0
皮膚乾燥	36 (13.1)	1 (0.4)	0
爪の障害	20 (7.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (4.7)	1 (0.4)	0
爪破損	11 (4.0)	0	0
紅斑	10 (3.6)	1 (0.4)	0
皮膚病変	10 (3.6)	1 (0.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	9 (3.3)	0	0
寝汗	6 (2.2)	0	0
皮膚剥脱	5 (1.8)	1 (0.4)	0
皮膚潰瘍	5 (1.8)	0	0
斑状丘疹状皮疹	4 (1.5)	0	0
丘疹	4 (1.5)	0	0
脱毛症	3 (1.1)	0	0
湿疹	3 (1.1)	0	0
剥脱性発疹	3 (1.1)	0	0
毛髪変色	3 (1.1)	0	0
過角化	3 (1.1)	0	0
乾皮症	3 (1.1)	0	0
ざ瘡	2 (0.7)	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (0.7)	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.7)	0	0
皮膚色素過剰	2 (0.7)	0	0
蕁麻疹	2 (0.7)	0	0
血管浮腫	1 (0.4)	0	0
皮膚炎	1 (0.4)	0	0
薬疹	1 (0.4)	0	0
全身紅斑	1 (0.4)	0	0
毛髪成長異常	1 (0.4)	0	0
多汗症	1 (0.4)	0	0
多毛症	1 (0.4)	0	0
爪床の炎症	1 (0.4)	0	0
爪変色	1 (0.4)	0	0
爪甲離床症	1 (0.4)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.4)	0	0
光線過敏性反応	1 (0.4)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.4)	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.4)	0	0
皮膚亀裂	1 (0.4)	0	0
顔面腫脹	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	40 (14.6)	1 (0.4)	0
関節痛	14 (5.1)	1 (0.4)	0
四肢痛	9 (3.3)	0	0
筋痙縮	7 (2.6)	0	0
背部痛	5 (1.8)	0	0
筋骨格痛	3 (1.1)	0	0
筋肉痛	3 (1.1)	0	0
側腹部痛	2 (0.7)	0	0
骨痛	1 (0.4)	0	0
筋力低下	1 (0.4)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	20 (7.3)	4 (1.5)	0
夜間頻尿	5 (1.8)	0	0
頻尿	5 (1.8)	0	0
腎不全	4 (1.5)	3 (1.1)	0
多尿	3 (1.1)	0	0
血尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0
蛋白尿	1 (0.4)	0	0
急性腎不全	1 (0.4)	0	0
腎機能障害	1 (0.4)	0	0
尿閉	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	4 (1.5)	0	0
性器紅斑	1 (0.4)	0	0
骨盤痛	1 (0.4)	0	0
精巣腫脹	1 (0.4)	0	0
陰出血	1 (0.4)	0	0
陰の炎症	1 (0.4)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	248 (90.5)	107 (39.1)	13 (4.7)
全身障害および投与局所様態	169 (61.7)	27 (9.9)	2 (0.7)
疲労	68 (24.8)	12 (4.4)	1 (0.4)
無力症	63 (23.0)	9 (3.3)	0
粘膜の炎症	48 (17.5)	3 (1.1)	0
末梢性浮腫	46 (16.8)	1 (0.4)	0
発熱	17 (6.2)	1 (0.4)	0
顔面浮腫	8 (2.9)	1 (0.4)	0
悪寒	5 (1.8)	0	0
倦怠感	4 (1.5)	0	0
非心臓性胸痛	4 (1.5)	1 (0.4)	0
胸痛	3 (1.1)	0	0
冷感	3 (1.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.7)	0	0
萎縮	1 (0.4)	0	0
腋窩痛	1 (0.4)	0	0
胸部不快感	1 (0.4)	0	0
嚢胞	1 (0.4)	0	0
顔面痛	1 (0.4)	0	0
異常感	1 (0.4)	0	0
全身健康状態低下	1 (0.4)	0	1 (0.4)
低体温	1 (0.4)	0	0
治癒不良	1 (0.4)	0	0
限局性浮腫	1 (0.4)	0	0
粘膜乾燥	1 (0.4)	0	0
浮腫	1 (0.4)	0	0
疼痛	1 (0.4)	0	0
活動状態低下	1 (0.4)	0	0
乾燥症	1 (0.4)	0	0
臨床検査	62 (22.6)	15 (5.5)	0
体重減少	18 (6.6)	0	0
血中クレアチニン増加	16 (5.8)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (5.1)	8 (2.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (2.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.2)	0	0
血中トリグリセリド増加	6 (2.2)	2 (0.7)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.8)	0	0
血中コレステロール増加	5 (1.8)	0	0
血中ブドウ糖増加	4 (1.5)	2 (0.7)	0
ヘモグロビン減少	3 (1.1)	0	0
血小板数減少	3 (1.1)	1 (0.4)	0
血中重炭酸塩減少	2 (0.7)	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.4)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0
血中リン減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0
呼吸音異常	1 (0.4)	0	0
駆出率減少	1 (0.4)	0	0
体重増加	1 (0.4)	0	0
白血球数増加	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.5)	0	0
食道熱傷	1 (0.4)	0	0
挫傷	1 (0.4)	0	0
皮膚裂傷	1 (0.4)	0	0
眼の擦過傷	1 (0.4)	0	0

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の国内症例（n=15）における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	15 (100.0)	8 (53.3)	0
感染症および寄生虫症	9 (60.0)	1 (6.7)	0
肺炎	3 (20.0)	1 (6.7)	0
鼻咽頭炎	3 (20.0)	0	0
爪囲炎	2 (13.3)	0	0
気管支炎	1 (6.7)	0	0
帯状疱疹	1 (6.7)	0	0
爪真菌症	1 (6.7)	0	0
口腔カンジダ症	1 (6.7)	0	0
口腔ヘルペス	1 (6.7)	0	0
中耳炎	1 (6.7)	0	0
鼻炎	1 (6.7)	0	0
股部白癬	1 (6.7)	0	0
足部白癬	1 (6.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	8 (53.3)	4 (26.7)	0
貧血	4 (26.7)	2 (13.3)	0
血小板減少症	3 (20.0)	2 (13.3)	0
白血球減少症	1 (6.7)	1 (6.7)	0
リンパ球減少症	1 (6.7)	0	0
内分泌障害	1 (6.7)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (6.7)	0	0
代謝および栄養障害	10 (66.7)	3 (20.0)	0
高血糖	4 (26.7)	1 (6.7)	0
高脂血症	4 (26.7)	1 (6.7)	0
食欲減退	4 (26.7)	0	0
高コレステロール血症	3 (20.0)	0	0
低リン酸血症	2 (13.3)	1 (6.7)	0
低ナトリウム血症	1 (6.7)	1 (6.7)	0
精神障害	1 (6.7)	0	0
不眠症	1 (6.7)	0	0
神経系障害	7 (46.7)	0	0
味覚異常	7 (46.7)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (6.7)	0	0
傾眠	1 (6.7)	0	0
眼障害	4 (26.7)	0	0
眼瞼浮腫	3 (20.0)	0	0
眼傍結合組織炎	1 (6.7)	0	0
心臓障害	1 (6.7)	0	0
右室不全	1 (6.7)	0	0
血管障害	1 (6.7)	0	0
末梢冷感	1 (6.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (73.3)	0	0
鼻出血	5 (33.3)	0	0
咳嗽	4 (26.7)	0	0
間質性肺疾患	3 (20.0)	0	0
肺臓炎	2 (13.3)	0	0
呼吸困難	1 (6.7)	0	0
胸水	1 (6.7)	0	0
湿性咳嗽	1 (6.7)	0	0
上気道の炎症	1 (6.7)	0	0
胃腸障害	13 (86.7)	1 (6.7)	0
口内炎	9 (60.0)	0	0
下痢	7 (46.7)	1 (6.7)	0
嘔吐	3 (20.0)	1 (6.7)	0
口唇炎	3 (20.0)	0	0
便秘	3 (20.0)	0	0
悪心	3 (20.0)	0	0
痔核	2 (13.3)	0	0
歯周炎	2 (13.3)	0	0
舌潰瘍	2 (13.3)	0	0
腹部膨満	1 (6.7)	0	0
上腹部痛	1 (6.7)	0	0
アフタ性口内炎	1 (6.7)	0	0
口内乾燥	1 (6.7)	0	0
胃腸出血	1 (6.7)	0	0
嚥下痛	1 (6.7)	0	0
唾液管の炎症	1 (6.7)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	15 (100.0)	8 (53.3)	0
肝胆道系障害	3 (20.0)	0	0
肝機能異常	2 (13.3)	0	0
肝障害	1 (6.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	15 (100.0)	0	0
発疹	10 (66.7)	0	0
爪の障害	5 (33.3)	0	0
そう痒症	3 (20.0)	0	0
ざ瘡	2 (13.3)	0	0
薬疹	1 (6.7)	0	0
皮膚乾燥	1 (6.7)	0	0
湿疹	1 (6.7)	0	0
毛髪成長異常	1 (6.7)	0	0
過角化	1 (6.7)	0	0
爪破損	1 (6.7)	0	0
皮膚病変	1 (6.7)	0	0
蕁麻疹	1 (6.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (26.7)	0	0
背部痛	2 (13.3)	0	0
関節痛	1 (6.7)	0	0
筋痙縮	1 (6.7)	0	0
筋骨格硬直	1 (6.7)	0	0
四肢痛	1 (6.7)	0	0
腎および尿路障害	1 (6.7)	0	0
腎機能障害	1 (6.7)	0	0
全身障害および投与局所様態	10 (66.7)	0	0
疲労	4 (26.7)	0	0
末梢性浮腫	4 (26.7)	0	0
顔面浮腫	3 (20.0)	0	0
発熱	3 (20.0)	0	0
胸部不快感	1 (6.7)	0	0
悪寒	1 (6.7)	0	0
低体温	1 (6.7)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (6.7)	0	0
倦怠感	1 (6.7)	0	0
非心臓性胸痛	1 (6.7)	0	0
臨床検査	6 (40.0)	2 (13.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	1 (6.7)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	0	0
体重減少	2 (13.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.7)	1 (6.7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (6.7)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (6.7)	0	0

副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（国内症例を含む）における
副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	195 (95.6)	83 (40.7)	10 (4.9)
感染症および寄生虫症	49 (24.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
肺炎	8 (3.9)	1 (0.5)	0
膀胱炎	3 (1.5)	0	0
毛包炎	3 (1.5)	0	0
鼻咽頭炎	3 (1.5)	0	0
尿路感染	3 (1.5)	0	0
蜂巣炎	2 (1.0)	1 (0.5)	0
带状疱疹	2 (1.0)	0	0
インフルエンザ	2 (1.0)	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.0)	0	0
口腔ヘルペス	2 (1.0)	0	0
爪囲炎	2 (1.0)	0	0
咽頭炎	2 (1.0)	0	0
上気道感染	2 (1.0)	0	0
膣感染	2 (1.0)	0	0
四肢膿瘍	1 (0.5)	0	0
細菌性関節炎	1 (0.5)	0	0
菌血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0
気管支炎	1 (0.5)	0	0
カンジダ症	1 (0.5)	0	0
大腸菌感染	1 (0.5)	0	0
真菌感染	1 (0.5)	0	0
せつ	1 (0.5)	0	0
B型肝炎	1 (0.5)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)	0	0
肝膿瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0
大葉性肺炎	1 (0.5)	0	0
限局性感染	1 (0.5)	0	0
肺感染	1 (0.5)	0	0
爪真菌症	1 (0.5)	0	0
処置後蜂巣炎	1 (0.5)	0	0
術後創感染	1 (0.5)	0	0
肺結核	1 (0.5)	0	0
膿疱性皮膚疹	1 (0.5)	0	0
気道感染	1 (0.5)	0	0
鼻炎	1 (0.5)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.5)	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.5)	0	0
皮膚感染	1 (0.5)	0	0
ブドウ球菌菌感染	1 (0.5)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
足部白癬	1 (0.5)	0	0
歯感染	1 (0.5)	0	0
ウイルス感染	1 (0.5)	0	0
外陰部腔カンジダ症	1 (0.5)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.5)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.0)	0	0
脂肪腫	1 (0.5)	0	0
舌の良性新生物	1 (0.5)	0	0
血液およびリンパ系障害	68 (33.3)	26 (12.7)	3 (1.5)
貧血	35 (17.2)	10 (4.9)	2 (1.0)
血小板減少症	27 (13.2)	7 (3.4)	1 (0.5)
リンパ球減少症	13 (6.4)	5 (2.5)	0
好中球減少症	13 (6.4)	6 (2.9)	0
白血球減少症	12 (5.9)	2 (1.0)	0
赤芽球癆	1 (0.5)	1 (0.5)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	195 (95.6)	83 (40.7)	10 (4.9)
代謝および栄養障害	102 (50.0)	24 (11.8)	2 (1.0)
食欲減退	41 (20.1)	0	0
高血糖	28 (13.7)	12 (5.9)	0
高コレステロール血症	21 (10.3)	0	0
糖尿病	17 (8.3)	5 (2.5)	0
低リン酸血症	14 (6.9)	6 (2.9)	0
高脂血症	11 (5.4)	0	0
高トリグリセリド血症	7 (3.4)	1 (0.5)	0
脱水	5 (2.5)	2 (1.0)	0
低カリウム血症	5 (2.5)	1 (0.5)	0
低カルシウム血症	4 (2.0)	0	1 (0.5)
低血糖症	4 (2.0)	1 (0.5)	0
低マグネシウム血症	2 (1.0)	0	0
脂質異常症	1 (0.5)	0	0
水分過負荷	1 (0.5)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
高クレアチニン血症	1 (0.5)	0	0
低鉄血症	1 (0.5)	0	0
代謝性アルカローシス	1 (0.5)	0	0
多飲症	1 (0.5)	0	0
精神障害	10 (4.9)	0	1 (0.5)
不眠症	6 (2.9)	0	0
不安	1 (0.5)	0	0
錯乱状態	1 (0.5)	0	1 (0.5)
情動障害	1 (0.5)	0	0
初期不眠症	1 (0.5)	0	0
リビド消失	1 (0.5)	0	0
神経系障害	78 (38.2)	3 (1.5)	0
頭痛	40 (19.6)	0	0
味覚異常	35 (17.2)	0	0
浮動性めまい	9 (4.4)	1 (0.5)	0
嗜眠	4 (2.0)	1 (0.5)	0
末梢性ニューロパチー	4 (2.0)	0	0
記憶障害	2 (1.0)	0	0
運動失調	1 (0.5)	0	0
カタブレキシー	1 (0.5)	0	0
脳血管発作	1 (0.5)	1 (0.5)	0
知覚過敏	1 (0.5)	0	0
片頭痛	1 (0.5)	0	0
錯感覚	1 (0.5)	0	0
感覚障害	1 (0.5)	0	0
傾眠	1 (0.5)	0	0
振戦	1 (0.5)	0	0
視野欠損	1 (0.5)	0	0
眼障害	12 (5.9)	0	0
流涙増加	3 (1.5)	0	0
眼乾燥	2 (1.0)	0	0
眼瞼浮腫	2 (1.0)	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (1.0)	0	0
乾性角結膜炎	1 (0.5)	0	0
眼充血	1 (0.5)	0	0
眼部腫脹	1 (0.5)	0	0
眼瞼炎	1 (0.5)	0	0
視力障害	1 (0.5)	0	0
耳および迷路障害	3 (1.5)	0	0
回転性めまい	1 (0.5)	0	0
耳痛	1 (0.5)	0	0
耳鳴	1 (0.5)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	195 (95.6)	83 (40.7)	10 (4.9)
心臓障害	9 (4.4)	3 (1.5)	0
動悸	2 (1.0)	0	0
頻脈	2 (1.0)	0	0
徐脈	1 (0.5)	0	0
心不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0
心拡大	1 (0.5)	1 (0.5)	0
心筋梗塞	1 (0.5)	0	0
右室機能不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0
右室不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0
心室性期外収縮	1 (0.5)	0	0
血管障害	18 (8.8)	1 (0.5)	0
高血圧	12 (5.9)	1 (0.5)	0
潮紅	3 (1.5)	0	0
血腫	1 (0.5)	0	0
ほてり	1 (0.5)	0	0
蒼白	1 (0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	88 (43.1)	12 (5.9)	2 (1.0)
鼻出血	36 (17.6)	0	0
肺臓炎	25 (12.3)	3 (1.5)	0
咳嗽	23 (11.3)	0	0
呼吸困難	15 (7.4)	3 (1.5)	0
口腔咽頭痛	9 (4.4)	0	0
間質性肺疾患	5 (2.5)	2 (1.0)	0
発声障害	4 (2.0)	0	0
労作性呼吸困難	4 (2.0)	0	0
肺浸潤	4 (2.0)	0	0
胸水	4 (2.0)	1 (0.5)	0
肺塞栓症	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
鼻粘膜障害	2 (1.0)	0	0
鼻潰瘍	2 (1.0)	0	0
湿性咳嗽	2 (1.0)	0	0
鼻漏	2 (1.0)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5)	0	1 (0.5)
喘息	1 (0.5)	0	0
咯血	1 (0.5)	0	0
低酸素症	1 (0.5)	1 (0.5)	0
肺障害	1 (0.5)	0	0
鼻閉	1 (0.5)	0	0
鼻乾燥	1 (0.5)	0	0
器質性肺炎	1 (0.5)	0	0
胸膜痛	1 (0.5)	0	0
肺線維症	1 (0.5)	0	0
肺高血圧症	1 (0.5)	1 (0.5)	0
拘束性肺疾患	1 (0.5)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	195 (95.6)	83 (40.7)	10 (4.9)
胃腸障害	174 (85.3)	27 (13.2)	1 (0.5)
口内炎	108 (52.9)	10 (4.9)	0
下痢	70 (34.3)	7 (3.4)	0
悪心	41 (20.1)	3 (1.5)	0
嘔吐	31 (15.2)	0	0
アフタ性口内炎	22 (10.8)	1 (0.5)	0
口内乾燥	16 (7.8)	0	0
腹痛	12 (5.9)	2 (1.0)	0
口腔内潰瘍形成	12 (5.9)	3 (1.5)	0
上腹部痛	9 (4.4)	0	0
口唇炎	9 (4.4)	0	0
腹部膨満	8 (3.9)	0	0
舌炎	8 (3.9)	0	0
歯肉炎	7 (3.4)	0	0
舌潰瘍	7 (3.4)	0	0
消化不良	6 (2.9)	0	0
舌痛	6 (2.9)	0	0
口腔内痛	6 (2.9)	0	0
便秘	4 (2.0)	0	0
鼓腸	4 (2.0)	0	0
口唇のひび割れ	3 (1.5)	0	0
嚥下障害	3 (1.5)	0	0
歯痛	3 (1.5)	0	0
腹部不快感	2 (1.0)	0	0
腹水	2 (1.0)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.0)	0	0
口唇潰瘍	2 (1.0)	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.5)	0	0
肛門直腸潰瘍	1 (0.5)	0	0
唾液欠乏	1 (0.5)	0	0
大腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
腸炎	1 (0.5)	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
胃腸の炎症	1 (0.5)	0	0
消化器痛	1 (0.5)	0	0
歯肉出血	1 (0.5)	0	0
歯肉痛	1 (0.5)	0	0
歯肉腫脹	1 (0.5)	0	0
歯肉潰瘍	1 (0.5)	0	0
吐血	1 (0.5)	0	0
痔核	1 (0.5)	0	0
胃酸過多	1 (0.5)	0	0
イレウス	1 (0.5)	1 (0.5)	0
口唇乾燥	1 (0.5)	0	0
メレナ	1 (0.5)	0	0
嚥下痛	1 (0.5)	0	0
食道炎	1 (0.5)	0	0
膝炎	1 (0.5)	0	0
口の錯感覚	1 (0.5)	0	0
出血性消化性潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0
歯周病	1 (0.5)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.5)	0	0
直腸裂	1 (0.5)	0	0
直腸出血	1 (0.5)	0	0
舌浮腫	1 (0.5)	0	1 (0.5)
上部消化管出血	1 (0.5)	0	0
肝胆道系障害	7 (3.4)	3 (1.5)	0
肝機能異常	4 (2.0)	2 (1.0)	0
胆管炎	1 (0.5)	0	0
肝壊死	1 (0.5)	1 (0.5)	0
高ビリルビン血症	1 (0.5)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	195 (95.6)	83 (40.7)	10 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	150 (73.5)	4 (2.0)	0
発疹	99 (48.5)	1 (0.5)	0
そう痒症	30 (14.7)	0	0
爪の障害	26 (12.7)	1 (0.5)	0
皮膚乾燥	21 (10.3)	0	0
ざ瘡	13 (6.4)	0	0
爪破損	10 (4.9)	0	0
脱毛症	8 (3.9)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	8 (3.9)	0	0
皮膚剥脱	7 (3.4)	0	0
皮膚病変	6 (2.9)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (2.9)	2 (1.0)	0
紅斑	6 (2.9)	0	0
湿疹	5 (2.5)	0	0
そう痒性皮疹	5 (2.5)	0	0
皮膚炎	4 (2.0)	0	0
紅斑性皮疹	4 (2.0)	0	0
全身性皮疹	3 (1.5)	0	0
寝汗	3 (1.5)	0	0
丘疹	3 (1.5)	0	0
蕁麻疹	2 (1.0)	0	0
皮膚潰瘍	2 (1.0)	0	0
斑	2 (1.0)	0	0
点状出血	2 (1.0)	0	0
全身性そう痒症	2 (1.0)	0	0
色素沈着障害	2 (1.0)	0	0
丘疹性皮疹	2 (1.0)	0	0
冷汗	1 (0.5)	0	0
貧毛症	1 (0.5)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.5)	0	0
皮膚亀裂	1 (0.5)	0	0
皮膚異常臭	1 (0.5)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.5)	0	0
爪軟化症	1 (0.5)	0	0
男性型多毛症	1 (0.5)	0	0
多汗症	1 (0.5)	0	0
脂漏	1 (0.5)	0	0
硬化性苔癬	1 (0.5)	0	0
光線過敏性反応	1 (0.5)	0	0
顔面腫脹	1 (0.5)	0	0
肝斑	1 (0.5)	0	0
乾皮症	1 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	30 (14.7)	0	0
筋痙縮	11 (5.4)	0	0
四肢痛	8 (3.9)	0	0
関節痛	5 (2.5)	0	0
筋肉痛	5 (2.5)	0	0
筋力低下	2 (1.0)	0	0
筋骨格痛	2 (1.0)	0	0
背部痛	1 (0.5)	0	0
関節腫脹	1 (0.5)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	0	0
筋炎	1 (0.5)	0	0
腎および尿路障害	14 (6.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
蛋白尿	5 (2.5)	0	0
頻尿	2 (1.0)	0	0
腎機能障害	2 (1.0)	0	0
排尿困難	1 (0.5)	0	0
血尿	1 (0.5)	0	0
夜間頻尿	1 (0.5)	0	0
多尿	1 (0.5)	1 (0.5)	0
腎不全	1 (0.5)	0	0
急性腎不全	1 (0.5)	0	1 (0.5)

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	195 (95.6)	83 (40.7)	10 (4.9)
生殖系および乳房障害	10 (4.9)	2 (1.0)	0
不規則月経	5 (2.5)	0	0
勃起不全	2 (1.0)	0	0
射精障害	1 (0.5)	0	0
性器潰瘍形成	1 (0.5)	0	0
陰茎痛	1 (0.5)	0	0
膣の炎症	1 (0.5)	1 (0.5)	0
膣裂傷	1 (0.5)	0	0
膣潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0
外陰膣不快感	1 (0.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (55.4)	6 (2.9)	0
疲労	66 (32.4)	3 (1.5)	0
末梢性浮腫	45 (22.1)	1 (0.5)	0
無力症	26 (12.7)	2 (1.0)	0
発熱	24 (11.8)	0	0
悪寒	3 (1.5)	0	0
全身性浮腫	3 (1.5)	0	0
粘膜の炎症	2 (1.0)	1 (0.5)	0
温度変化不耐症	2 (1.0)	0	0
口渇	2 (1.0)	0	0
胸痛	1 (0.5)	0	0
顔面浮腫	1 (0.5)	0	0
歩行障害	1 (0.5)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	0	0
限局性浮腫	1 (0.5)	0	0
倦怠感	1 (0.5)	0	0
粘膜乾燥	1 (0.5)	0	0
浮腫	1 (0.5)	0	0
臨床検査	59 (28.9)	13 (6.4)	0
体重減少	34 (16.7)	0	0
ヘモグロビン減少	13 (6.4)	5 (2.5)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.4)	1 (0.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.9)	1 (0.5)	0
血中リン減少	6 (2.9)	1 (0.5)	0
血中クレアチニン増加	5 (2.5)	1 (0.5)	0
血中コレステロール増加	4 (2.0)	1 (0.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (2.0)	0	0
ヘマトクリット減少	4 (2.0)	0	0
好中球数減少	4 (2.0)	1 (0.5)	0
白血球数減少	4 (2.0)	2 (1.0)	0
血小板数減少	3 (1.5)	0	0
血中ブドウ糖増加	2 (1.0)	2 (1.0)	0
二酸化炭素減少	2 (1.0)	0	0
好酸球数減少	2 (1.0)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.0)	1 (0.5)	0
アンモニア増加	1 (0.5)	0	0
血中アルブミン減少	1 (0.5)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	0	0
血中铁減少	1 (0.5)	0	0
血中リン増加	1 (0.5)	0	0
血中カリウム減少	1 (0.5)	0	0
血圧上昇	1 (0.5)	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血中尿酸減少	1 (0.5)	0	0
心雑音	1 (0.5)	0	0
好酸球数増加	1 (0.5)	0	0
尿中ブドウ糖	1 (0.5)	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	0
単球数減少	1 (0.5)	0	0
尿蛋白	1 (0.5)	0	0
赤血球数減少	1 (0.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.0)	0	0
挫傷	2 (1.0)	0	0
サンバーン	2 (1.0)	0	0

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の国内症例（n=23）における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	23 (100.0)	15 (65.2)	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	15 (65.2)	1 (4.3)	1 (4.3)
鼻咽頭炎	3 (13.0)	0	0
四肢膿瘍	1 (4.3)	0	0
カンジダ症	1 (4.3)	0	0
蜂巣炎	1 (4.3)	1 (4.3)	0
膀胱炎	1 (4.3)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (4.3)	0	0
肝膿瘍	1 (4.3)	1 (4.3)	0
限局性感染	1 (4.3)	0	0
爪真菌症	1 (4.3)	0	0
口腔カンジダ症	1 (4.3)	0	0
爪囲炎	1 (4.3)	0	0
咽頭炎	1 (4.3)	0	0
肺炎	1 (4.3)	0	0
術後創感染	1 (4.3)	0	0
肺結核	1 (4.3)	0	0
気道感染	1 (4.3)	0	0
副鼻腔炎	1 (4.3)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (4.3)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (4.3)	0	1 (4.3)
外陰部腔カンジダ症	1 (4.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	14 (60.9)	7 (30.4)	0
貧血	7 (30.4)	2 (8.7)	0
好中球減少症	7 (30.4)	4 (17.4)	0
白血球減少症	6 (26.1)	2 (8.7)	0
血小板減少症	4 (17.4)	1 (4.3)	0
リンパ球減少症	3 (13.0)	1 (4.3)	0
赤芽球癆	1 (4.3)	1 (4.3)	0
鉄欠乏性貧血	1 (4.3)	0	0
代謝および栄養障害	19 (82.6)	2 (8.7)	0
高脂血症	7 (30.4)	0	0
食欲減退	6 (26.1)	0	0
高血糖	6 (26.1)	1 (4.3)	0
糖尿病	5 (21.7)	1 (4.3)	0
高コレステロール血症	3 (13.0)	0	0
脱水	2 (8.7)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (4.3)	0	0
低血糖症	1 (4.3)	0	0
低リン酸血症	1 (4.3)	1 (4.3)	0
神経系障害	13 (56.5)	0	0
味覚異常	8 (34.8)	0	0
頭痛	7 (30.4)	0	0
カタブレキシ-	1 (4.3)	0	0
眼障害	3 (13.0)	0	0
眼瞼炎	1 (4.3)	0	0
眼瞼浮腫	1 (4.3)	0	0
乾性角結膜炎	1 (4.3)	0	0
心臓障害	3 (13.0)	0	0
頻脈	2 (8.7)	0	0
徐脈	1 (4.3)	0	0
動悸	1 (4.3)	0	0
血管障害	7 (30.4)	0	0
高血圧	6 (26.1)	0	0
潮紅	1 (4.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	23 (100.0)	15 (65.2)	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (78.3)	2 (8.7)	1 (4.3)
鼻出血	10 (43.5)	0	0
肺臓炎	7 (30.4)	1 (4.3)	0
間質性肺疾患	2 (8.7)	1 (4.3)	0
口腔咽頭痛	2 (8.7)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (4.3)	0	1 (4.3)
喘息	1 (4.3)	0	0
咳嗽	1 (4.3)	0	0
発声障害	1 (4.3)	0	0
呼吸困難	1 (4.3)	0	0
労作性呼吸困難	1 (4.3)	0	0
胸水	1 (4.3)	0	0
湿性咳嗽	1 (4.3)	0	0
拘束性肺疾患	1 (4.3)	0	0
胃腸障害	22 (95.7)	2 (8.7)	0
口内炎	17 (73.9)	0	0
舌炎	8 (34.8)	0	0
嘔吐	7 (30.4)	0	0
下痢	6 (26.1)	0	0
口唇炎	5 (21.7)	0	0
歯肉炎	5 (21.7)	0	0
悪心	5 (21.7)	0	0
腹部膨満	3 (13.0)	0	0
上腹部痛	2 (8.7)	0	0
腹水	2 (8.7)	0	0
便秘	2 (8.7)	0	0
口内乾燥	2 (8.7)	0	0
腹痛	1 (4.3)	1 (4.3)	0
口唇のひび割れ	1 (4.3)	0	0
胃炎	1 (4.3)	0	0
歯肉出血	1 (4.3)	0	0
歯肉腫脹	1 (4.3)	0	0
胃酸過多	1 (4.3)	0	0
イレウス	1 (4.3)	1 (4.3)	0
メレナ	1 (4.3)	0	0
歯痛	1 (4.3)	0	0
上部消化管出血	1 (4.3)	0	0
肝胆道系障害	4 (17.4)	2 (8.7)	0
肝機能異常	4 (17.4)	2 (8.7)	0
皮膚および皮下組織障害	21 (91.3)	0	0
発疹	20 (87.0)	0	0
爪の障害	12 (52.2)	0	0
そう痒症	4 (17.4)	0	0
点状出血	2 (8.7)	0	0
色素沈着障害	2 (8.7)	0	0
肝斑	1 (4.3)	0	0
皮膚乾燥	1 (4.3)	0	0
湿疹	1 (4.3)	0	0
乾皮症	1 (4.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (26.1)	0	0
関節痛	2 (8.7)	0	0
筋肉痛	2 (8.7)	0	0
筋骨格硬直	1 (4.3)	0	0
四肢痛	1 (4.3)	0	0
腎および尿路障害	3 (13.0)	0	0
蛋白尿	2 (8.7)	0	0
腎機能障害	1 (4.3)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (13.0)	0	0
不規則月経	3 (13.0)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード 3	グレード 4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	23 (100.0)	15 (65.2)	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (56.5)	0	0
疲労	8 (34.8)	0	0
発熱	6 (26.1)	0	0
末梢性浮腫	4 (17.4)	0	0
口渇	2 (8.7)	0	0
悪寒	1 (4.3)	0	0
歩行障害	1 (4.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (4.3)	0	0
臨床検査	8 (34.8)	2 (8.7)	0
ヘモグロビン減少	3 (13.0)	1 (4.3)	0
血小板数減少	3 (13.0)	0	0
血中リン減少	2 (8.7)	1 (4.3)	0
体重減少	2 (8.7)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (4.3)	0	0
血中カリウム減少	1 (4.3)	0	0
血圧上昇	1 (4.3)	0	0
二酸化炭素減少	1 (4.3)	0	0
好酸球数増加	1 (4.3)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (4.3)	0	0
尿蛋白	1 (4.3)	0	0

エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	465 (96.5)	169 (35.1)	16 (3.3)
感染症および寄生虫症	73 (15.1)	10 (2.1)	3 (0.6)
膀胱炎	8 (1.7)	0	0
尿路感染	8 (1.7)	1 (0.2)	0
鼻咽頭炎	6 (1.2)	0	0
口腔ヘルペス	6 (1.2)	0	0
爪囲炎	5 (1.0)	0	0
肺炎	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道感染	5 (1.0)	0	0
気管支炎	4 (0.8)	0	0
毛包炎	3 (0.6)	0	0
真菌感染	3 (0.6)	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	3 (0.6)	0	0
丹毒	2 (0.4)	0	0
胃腸炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
単純ヘルペス	2 (0.4)	0	0
咽頭炎	2 (0.4)	0	0
原発性異型肺炎	2 (0.4)	2 (0.4)	0
四肢膿瘍	1 (0.2)	0	0
細菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0
細気管支炎	1 (0.2)	0	0
気管支肺炎	1 (0.2)	0	0
眼感染	1 (0.2)	0	0
歯肉感染	1 (0.2)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0
帯状疱疹	1 (0.2)	0	0
限局性感染	1 (0.2)	0	0
肺感染	1 (0.2)	0	0
爪感染	1 (0.2)	0	0
日和見感染	1 (0.2)	0	0
外耳炎	1 (0.2)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
扁桃周囲炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0	0
気道感染	1 (0.2)	0	0
鼻炎	1 (0.2)	0	0
敗血症	1 (0.2)	0	1 (0.2)
泌尿生殖器細菌感染	1 (0.2)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.6)	2 (0.4)	0
悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)	0
転移部痛	1 (0.2)	0	0
腫瘍出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	125 (25.9)	36 (7.5)	3 (0.6)
貧血	55 (11.4)	15 (3.1)	2 (0.4)
血小板減少症	50 (10.4)	9 (1.9)	1 (0.2)
好中球減少症	33 (6.8)	11 (2.3)	0
白血球減少症	25 (5.2)	2 (0.4)	0
リンパ球減少症	12 (2.5)	4 (0.8)	0
鉄欠乏性貧血	5 (1.0)	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.2)	1 (0.2)	0
リンパ節症	1 (0.2)	0	0
小球性貧血	1 (0.2)	0	0
汎血球減少症	1 (0.2)	0	0
代謝および栄養障害	172 (35.7)	28 (5.8)	2 (0.4)
食欲減退	96 (19.9)	3 (0.6)	0
高血糖	51 (10.6)	22 (4.6)	1 (0.2)
高コレステロール血症	36 (7.5)	1 (0.2)	0
高トリグリセリド血症	24 (5.0)	1 (0.2)	0
低カリウム血症	10 (2.1)	2 (0.4)	0
脱水	8 (1.7)	0	1 (0.2)
高脂血症	6 (1.2)	0	0
糖尿病	4 (0.8)	0	0
低アルブミン血症	3 (0.6)	1 (0.2)	0
低マグネシウム血症	2 (0.4)	0	0
高カリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
高尿酸血症	1 (0.2)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.2)	0	0
低リン酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	465 (96.5)	169 (35.1)	16 (3.3)
精神障害	28 (5.8)	0	0
不眠症	20 (4.1)	0	0
うつ病	4 (0.8)	0	0
不安	1 (0.2)	0	0
無感情	1 (0.2)	0	0
食物嫌悪	1 (0.2)	0	0
気分変化	1 (0.2)	0	0
涙ぐむ	1 (0.2)	0	0
神経系障害	146 (30.3)	2 (0.4)	0
味覚異常	92 (19.1)	1 (0.2)	0
頭痛	47 (9.8)	0	0
浮動性めまい	11 (2.3)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.0)	0	0
味覚消失	4 (0.8)	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (0.6)	0	0
錯感覚	3 (0.6)	0	0
感覚鈍麻	2 (0.4)	0	0
脳神経障害	1 (0.2)	0	0
すくみ現象	1 (0.2)	0	0
知覚過敏	1 (0.2)	0	0
嗜眠	1 (0.2)	0	0
記憶障害	1 (0.2)	0	0
片頭痛	1 (0.2)	0	0
神経系障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0
多発ニューロパチー	1 (0.2)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	0
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	0
眼障害	29 (6.0)	1 (0.2)	0
眼乾燥	7 (1.5)	0	0
眼瞼浮腫	7 (1.5)	0	0
流涙増加	5 (1.0)	0	0
結膜炎	4 (0.8)	1 (0.2)	0
眼球浮腫	3 (0.6)	0	0
眼刺激	2 (0.4)	0	0
霧視	2 (0.4)	0	0
眼毒性	1 (0.2)	0	0
視力障害	1 (0.2)	0	0
眼球乾燥	1 (0.2)	0	0
耳および迷路障害	9 (1.9)	0	0
難聴	4 (0.8)	0	0
回転性めまい	3 (0.6)	0	0
耳痛	2 (0.4)	0	0
耳鳴	2 (0.4)	0	0
心臓障害	10 (2.1)	0	0
動悸	3 (0.6)	0	0
不整脈	2 (0.4)	0	0
頻脈	2 (0.4)	0	0
心筋症	1 (0.2)	0	0
心嚢液貯留	1 (0.2)	0	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0	0
頻脈性不整脈	1 (0.2)	0	0
血管障害	39 (8.1)	3 (0.6)	1 (0.2)
ほてり	13 (2.7)	0	0
高血圧	13 (2.7)	1 (0.2)	0
リンパ浮腫	5 (1.0)	0	1 (0.2)
潮紅	2 (0.4)	0	0
高血圧クリーゼ	2 (0.4)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腹腔内血腫	1 (0.2)	0	0
起立性低血圧	1 (0.2)	0	0
末梢冷感	1 (0.2)	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	0
血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	465 (96.5)	169 (35.1)	16 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	176 (36.5)	24 (5.0)	1 (0.2)
肺臓炎	72 (14.9)	15 (3.1)	0
鼻出血	54 (11.2)	0	0
咳嗽	43 (8.9)	2 (0.4)	0
呼吸困難	43 (8.9)	11 (2.3)	0
間質性肺疾患	15 (3.1)	2 (0.4)	0
口腔咽頭痛	8 (1.7)	0	0
胸水	7 (1.5)	0	0
肺障害	5 (1.0)	0	0
湿性咳嗽	5 (1.0)	1 (0.2)	0
発声障害	4 (0.8)	0	0
労作性呼吸困難	3 (0.6)	1 (0.2)	0
肺浸潤	3 (0.6)	0	0
咽頭の炎症	3 (0.6)	0	0
無気肺	2 (0.4)	0	0
咯血	2 (0.4)	1 (0.2)	0
鼻部不快感	2 (0.4)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
上気道分泌増加	1 (0.2)	0	0
喉頭の炎症	1 (0.2)	0	0
鼻閉	1 (0.2)	0	0
鼻乾燥	1 (0.2)	0	0
鼻潰瘍	1 (0.2)	0	0
起坐呼吸	1 (0.2)	0	0
咽頭潰瘍	1 (0.2)	0	0
胸膜痛	1 (0.2)	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肺出血	1 (0.2)	0	0
ラ音	1 (0.2)	0	0
扁桃潰瘍	1 (0.2)	0	0
上気道うっ血	1 (0.2)	0	0
上気道の炎症	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	391 (81.1)	52 (10.8)	2 (0.4)
口内炎	277 (57.5)	38 (7.9)	0
下痢	94 (19.5)	6 (1.2)	1 (0.2)
悪心	85 (17.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
嘔吐	34 (7.1)	2 (0.4)	1 (0.2)
口内乾燥	32 (6.6)	0	0
便秘	28 (5.8)	0	0
口腔内潰瘍形成	21 (4.4)	2 (0.4)	0
アフタ性口内炎	18 (3.7)	0	0
消化不良	14 (2.9)	0	0
上腹部痛	12 (2.5)	1 (0.2)	0
口腔内痛	10 (2.1)	0	0
口唇炎	8 (1.7)	0	0
腹痛	7 (1.5)	0	0
舌痛	5 (1.0)	0	0
嚥下障害	4 (0.8)	0	1 (0.2)
鼓腸	4 (0.8)	0	0
舌炎	4 (0.8)	0	0
口唇潰瘍	4 (0.8)	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (0.6)	0	0
口唇乾燥	3 (0.6)	0	0
歯周炎	3 (0.6)	0	0
腹部不快感	2 (0.4)	0	0
肛門の炎症	2 (0.4)	0	0
胃炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0
胃腸障害	2 (0.4)	1 (0.2)	0
歯肉炎	2 (0.4)	0	0
痔核	2 (0.4)	0	0
口唇痛	2 (0.4)	0	0
口唇腫脹	2 (0.4)	0	0
口腔粘膜紅斑	2 (0.4)	0	0
歯周病	2 (0.4)	0	0
腹部膨満	1 (0.2)	0	0
裂肛	1 (0.2)	0	0
大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
おくび	1 (0.2)	0	0
便失禁	1 (0.2)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.2)	0	0
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0
歯肉出血	1 (0.2)	0	0
歯肉増殖	1 (0.2)	0	0
歯肉痛	1 (0.2)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	465 (96.5)	169 (35.1)	16 (3.3)
胃腸障害	391 (81.1)	52 (10.8)	2 (0.4)
痔出血	1 (0.2)	0	0
腸潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0
嚥下痛	1 (0.2)	0	0
口腔内不快感	1 (0.2)	0	0
口腔障害	1 (0.2)	0	0
直腸出血	1 (0.2)	0	0
レッチング	1 (0.2)	0	0
舌腫脹	1 (0.2)	0	0
歯痛	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	3 (0.6)	1 (0.2)	0
胆管結石	1 (0.2)	1 (0.2)	0
胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肝機能異常	1 (0.2)	0	0
脂肪肝	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	272 (56.4)	10 (2.1)	1 (0.2)
発疹	163 (33.8)	6 (1.2)	0
そう痒症	48 (10.0)	0	0
爪の障害	35 (7.3)	0	0
脱毛症	32 (6.6)	0	0
皮膚乾燥	27 (5.6)	0	0
紅斑	15 (3.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
ざ瘡	12 (2.5)	0	0
皮膚炎	7 (1.5)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (1.5)	0	0
皮膚剥脱	7 (1.5)	0	0
皮膚病変	6 (1.2)	0	0
多汗症	5 (1.0)	0	0
全身性皮疹	5 (1.0)	0	0
湿疹	4 (0.8)	0	0
そう痒性皮疹	4 (0.8)	0	0
顔面腫脹	4 (0.8)	0	0
爪破損	3 (0.6)	0	0
爪甲離床症	3 (0.6)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.6)	1 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (0.6)	0	0
皮膚色素過剰	3 (0.6)	0	0
蕁麻疹	3 (0.6)	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.4)	0	0
剥脱性発疹	2 (0.4)	0	0
爪変色	2 (0.4)	0	0
爪ジストロフィー	2 (0.4)	0	0
紅斑性皮疹	2 (0.4)	0	0
毛孔性皮疹	2 (0.4)	0	0
斑状皮疹	2 (0.4)	1 (0.2)	0
丘疹性皮疹	2 (0.4)	0	0
皮膚潰瘍	2 (0.4)	1 (0.2)	0
蝶形皮疹	1 (0.2)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.2)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.2)	0	0
発汗障害	1 (0.2)	0	0
爪床の炎症	1 (0.2)	0	0
爪毒性	1 (0.2)	0	0
寝汗	1 (0.2)	0	0
爪痛	1 (0.2)	0	0
色素沈着障害	1 (0.2)	0	0
皰瘡疹	1 (0.2)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.2)	0	0
乾癬	1 (0.2)	0	0
痂皮	1 (0.2)	0	0
皮膚灼熱感	1 (0.2)	0	0
皮膚障害	1 (0.2)	0	0
皮膚毒性	1 (0.2)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	465 (96.5)	169 (35.1)	16 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	69 (14.3)	3 (0.6)	0
関節痛	26 (5.4)	1 (0.2)	0
筋肉痛	10 (2.1)	0	0
背部痛	9 (1.9)	0	0
四肢痛	6 (1.2)	1 (0.2)	0
骨痛	5 (1.0)	1 (0.2)	0
関節腫脹	4 (0.8)	0	0
筋骨格系胸痛	3 (0.6)	0	0
筋骨格痛	3 (0.6)	0	0
筋痙攣	2 (0.4)	0	0
変形性関節症	2 (0.4)	0	0
関節炎	1 (0.2)	0	0
側腹部痛	1 (0.2)	0	0
筋肉内出血	1 (0.2)	0	0
筋力低下	1 (0.2)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0
重感	1 (0.2)	0	0
腱鞘炎	1 (0.2)	0	0
腎および尿路障害	15 (3.1)	3 (0.6)	1 (0.2)
糖尿	4 (0.8)	0	0
腎不全	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)
頻尿	3 (0.6)	0	0
腎機能障害	2 (0.4)	0	0
排尿困難	1 (0.2)	0	0
尿意切迫	1 (0.2)	0	0
腎尿細管壊死	1 (0.2)	0	1 (0.2)
尿失禁	1 (0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	5 (1.0)	0	0
膣の炎症	2 (0.4)	0	0
子宮頸部紅斑	1 (0.2)	0	0
外陰膣不快感	1 (0.2)	0	0
外陰膣乾燥	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	191 (39.6)	23 (4.8)	2 (0.4)
疲労	115 (23.9)	12 (2.5)	2 (0.4)
無力症	38 (7.9)	5 (1.0)	0
末梢性浮腫	34 (7.1)	3 (0.6)	0
発熱	24 (5.0)	0	0
悪寒	5 (1.0)	1 (0.2)	0
粘膜乾燥	4 (0.8)	0	0
顔面浮腫	2 (0.4)	0	0
全身健康状態低下	2 (0.4)	2 (0.4)	0
全身性浮腫	2 (0.4)	0	0
倦怠感	2 (0.4)	0	0
乾燥症	2 (0.4)	0	0
腋窩痛	1 (0.2)	0	0
胸部不快感	1 (0.2)	0	0
顔面痛	1 (0.2)	0	0
異常高熱	1 (0.2)	1 (0.2)	0
局所腫脹	1 (0.2)	0	0
限局性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0	0
浮腫	1 (0.2)	0	0
圧痛	1 (0.2)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード 3	グレード 4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	465 (96.5)	169 (35.1)	16 (3.3)
臨床検査	154 (32.0)	32 (6.6)	6 (1.2)
体重減少	66 (13.7)	2 (0.4)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	43 (8.9)	13 (2.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43 (8.9)	13 (2.7)	0
血中クレアチニン増加	24 (5.0)	2 (0.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (5.0)	8 (1.7)	5 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	18 (3.7)	0	0
血小板数減少	15 (3.1)	0	0
血中トリグリセリド増加	12 (2.5)	1 (0.2)	0
ヘモグロビン減少	9 (1.9)	1 (0.2)	0
白血球数減少	9 (1.9)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (1.7)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.0)	1 (0.2)	0
血中コレステロール増加	4 (0.8)	1 (0.2)	0
血中尿酸増加	3 (0.6)	0	1 (0.2)
INR 増加	3 (0.6)	3 (0.6)	0
血中アルブミン減少	2 (0.4)	0	0
血中カリウム減少	2 (0.4)	1 (0.2)	0
血中尿素増加	2 (0.4)	0	0
全身健康状態異常	2 (0.4)	0	0
肝酵素上昇	2 (0.4)	0	0
肝機能検査異常	2 (0.4)	0	0
血小板数増加	2 (0.4)	0	0
プロトロンビン時間延長	2 (0.4)	1 (0.2)	0
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.2)	0	0
血中铁減少	1 (0.2)	0	0
血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.2)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1 (0.2)	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0	0
腎機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0
体重増加	1 (0.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.5)	0	0
挫傷	2 (0.4)	0	0
放射線皮膚損傷	1 (0.2)	0	0
骨格損傷	1 (0.2)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	0	0
創傷	1 (0.2)	0	0
創合併症	1 (0.2)	0	0

エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の国内症例 (n=71) における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	71 (100.0)	26 (36.6)	2 (2.8)
感染症および寄生虫症	20 (28.2)	2 (2.8)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	6 (8.5)	0	0
爪囲炎	5 (7.0)	0	0
膀胱炎	4 (5.6)	0	0
尿路感染	1 (1.4)	0	0
肺炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)
気管支炎	1 (1.4)	0	0
単純ヘルペス	1 (1.4)	0	0
咽頭炎	1 (1.4)	0	0
四肢膿瘍	1 (1.4)	0	0
細菌感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0
細気管支炎	1 (1.4)	0	0
带状疱疹	1 (1.4)	0	0
外耳炎	1 (1.4)	0	0
扁桃周囲炎	1 (1.4)	1 (1.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.4)	1 (1.4)	0
悪性胸水	1 (1.4)	1 (1.4)	0
血液およびリンパ系障害	17 (23.9)	6 (8.5)	1 (1.4)
貧血	8 (11.3)	2 (2.8)	1 (1.4)
血小板減少症	6 (8.5)	0	0
好中球減少症	6 (8.5)	2 (2.8)	0
白血球減少症	4 (5.6)	1 (1.4)	0
リンパ球減少症	1 (1.4)	1 (1.4)	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.4)	0	0
播種性血管内凝固	1 (1.4)	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害	21 (29.6)	3 (4.2)	0
食欲減退	10 (14.1)	0	0
低カリウム血症	4 (5.6)	1 (1.4)	0
高血糖	3 (4.2)	2 (2.8)	0
高コレステロール血症	3 (4.2)	0	0
低アルブミン血症	2 (2.8)	1 (1.4)	0
高トリグリセリド血症	1 (1.4)	0	0
高脂血症	1 (1.4)	0	0
糖尿病	1 (1.4)	0	0
精神障害	5 (7.0)	0	0
不眠症	5 (7.0)	0	0
神経系障害	37 (52.1)	0	0
味覚異常	24 (33.8)	0	0
頭痛	16 (22.5)	0	0
浮動性めまい	2 (2.8)	0	0
感覚鈍麻	1 (1.4)	0	0
知覚過敏	1 (1.4)	0	0
眼障害	2 (2.8)	0	0
眼瞼浮腫	2 (2.8)	0	0
耳および迷路障害	3 (4.2)	0	0
耳鳴	2 (2.8)	0	0
難聴	1 (1.4)	0	0
心臓障害	2 (2.8)	0	0
頻脈	2 (2.8)	0	0
血管障害	11 (15.5)	1 (1.4)	0
高血圧	6 (8.5)	1 (1.4)	0
ほてり	5 (7.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 (53.5)	5 (7.0)	1 (1.4)
肺炎	19 (26.8)	2 (2.8)	0
間質性肺疾患	11 (15.5)	1 (1.4)	0
鼻出血	11 (15.5)	0	0
咳嗽	8 (11.3)	2 (2.8)	0
呼吸困難	3 (4.2)	2 (2.8)	0
胸水	2 (2.8)	0	0
口腔咽頭痛	1 (1.4)	0	0
咽頭の炎症	1 (1.4)	0	0
鼻部不快感	1 (1.4)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	0	1 (1.4)

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	71 (100.0)	26 (36.6)	2 (2.8)
胃腸障害	70 (98.6)	9 (12.7)	1 (1.4)
口内炎	64 (90.1)	7 (9.9)	0
便秘	11 (15.5)	0	0
下痢	10 (14.1)	0	0
嘔吐	9 (12.7)	0	0
悪心	7 (9.9)	0	0
口唇炎	6 (8.5)	0	0
上腹部痛	4 (5.6)	0	0
舌炎	3 (4.2)	0	0
歯周炎	3 (4.2)	0	0
消化不良	2 (2.8)	0	0
腹部不快感	2 (2.8)	0	0
歯周病	2 (2.8)	0	0
口内乾燥	1 (1.4)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.4)	0	0
腹痛	1 (1.4)	0	0
舌痛	1 (1.4)	0	0
嚥下障害	1 (1.4)	0	1 (1.4)
胃炎	1 (1.4)	0	0
口唇腫脹	1 (1.4)	0	0
びらん性胃炎	1 (1.4)	0	0
胃腸出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0
腸潰瘍	1 (1.4)	1 (1.4)	0
直腸出血	1 (1.4)	0	0
歯痛	1 (1.4)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.4)	0	0
肝機能異常	1 (1.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	50 (70.4)	1 (1.4)	0
発疹	39 (54.9)	0	0
爪の障害	18 (25.4)	0	0
そう痒症	6 (8.5)	0	0
脱毛症	3 (4.2)	0	0
皮膚乾燥	3 (4.2)	0	0
皮膚剥脱	2 (2.8)	0	0
湿疹	2 (2.8)	0	0
皮膚潰瘍	2 (2.8)	1 (1.4)	0
ざ瘡	1 (1.4)	0	0
皮膚炎	1 (1.4)	0	0
多汗症	1 (1.4)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.4)	0	0
蕁麻疹	1 (1.4)	0	0
接触性皮膚炎	1 (1.4)	0	0
皰瘡疹	1 (1.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (23.9)	1 (1.4)	0
関節痛	11 (15.5)	0	0
筋肉痛	3 (4.2)	0	0
背部痛	3 (4.2)	0	0
骨痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0
変形性関節症	1 (1.4)	0	0
関節炎	1 (1.4)	0	0
筋骨格硬直	1 (1.4)	0	0
腎および尿路障害	2 (2.8)	1 (1.4)	0
腎不全	1 (1.4)	1 (1.4)	0
腎機能障害	1 (1.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (31.0)	0	0
発熱	12 (16.9)	0	0
疲労	10 (14.1)	0	0
末梢性浮腫	2 (2.8)	0	0
全身性浮腫	2 (2.8)	0	0
倦怠感	2 (2.8)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	71 (100.0)	26 (36.6)	2 (2.8)
臨床検査	24 (33.8)	5 (7.0)	0
体重減少	11 (15.5)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (11.3)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (9.9)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (9.9)	3 (4.2)	0
血小板数減少	6 (8.5)	0	0
血中クレアチニン増加	4 (5.6)	1 (1.4)	0
ヘモグロビン減少	2 (2.8)	0	0
血小板数増加	2 (2.8)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	0
白血球数減少	1 (1.4)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.4)	0	0
血中アルブミン減少	1 (1.4)	0	0
血中カリウム減少	1 (1.4)	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.8)	0	0
骨格損傷	1 (1.4)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.4)	0	0

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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（国内症例を含む）における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	76 (96.2)	16 (20.3)	0
感染症および寄生虫症	33 (41.8)	0	0
尿路感染	7 (8.9)	0	0
鼻咽頭炎	6 (7.6)	0	0
上気道感染	5 (6.3)	0	0
中耳炎	4 (5.1)	0	0
副鼻腔炎	4 (5.1)	0	0
膿疱性皮膚疹	3 (3.8)	0	0
鼻炎	3 (3.8)	0	0
毛包炎	2 (2.5)	0	0
せつ	2 (2.5)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (2.5)	0	0
四肢膿瘍	1 (1.3)	0	0
体部白癬	1 (1.3)	0	0
気管支炎	1 (1.3)	0	0
膀胱炎	1 (1.3)	0	0
消化管感染	1 (1.3)	0	0
細菌性性器感染	1 (1.3)	0	0
限局性感染	1 (1.3)	0	0
下気道感染	1 (1.3)	0	0
口腔カンジダ症	1 (1.3)	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.3)	0	0
咽頭炎	1 (1.3)	0	0
肺炎	1 (1.3)	0	0
皮膚感染	1 (1.3)	0	0
腔感染	1 (1.3)	0	0
ウイルス感染	1 (1.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.5)	0	0
線維腫	1 (1.3)	0	0
肺新生物	1 (1.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	17 (21.5)	1 (1.3)	0
貧血	8 (10.1)	0	0
白血球減少症	8 (10.1)	0	0
血小板減少症	6 (7.6)	0	0
好中球減少症	5 (6.3)	0	0
リンパ球減少症	4 (5.1)	1 (1.3)	0
免疫系障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0
過敏症	1 (1.3)	1 (1.3)	0
代謝および栄養障害	26 (32.9)	2 (2.5)	0
高コレステロール血症	18 (22.8)	1 (1.3)	0
低リン酸血症	7 (8.9)	0	0
高脂血症	6 (7.6)	0	0
食欲減退	4 (5.1)	1 (1.3)	0
鉄欠乏	4 (5.1)	0	0
高トリグリセリド血症	3 (3.8)	0	0
高リン酸塩血症	1 (1.3)	0	0
低カリウム血症	1 (1.3)	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.3)	0	0
精神障害	5 (6.3)	0	0
攻撃性	1 (1.3)	0	0
不眠症	1 (1.3)	0	0
リビドー減退	1 (1.3)	0	0
気分動揺	1 (1.3)	0	0
睡眠障害	1 (1.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	76 (96.2)	16 (20.3)	0
神経系障害	18 (22.8)	1 (1.3)	0
頭痛	6 (7.6)	0	0
浮動性めまい	4 (5.1)	0	0
味覚異常	3 (3.8)	0	0
片頭痛	3 (3.8)	0	0
味覚消失	1 (1.3)	0	0
複合性局所疼痛症候群	1 (1.3)	0	0
痙攣	1 (1.3)	0	0
知覚過敏	1 (1.3)	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (1.3)	0	0
失神寸前の状態	1 (1.3)	1 (1.3)	0
眼障害	1 (1.3)	0	0
眼部腫脹	1 (1.3)	0	0
血管障害	2 (2.5)	0	0
高血圧	2 (2.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (15.2)	1 (1.3)	0
咳嗽	4 (5.1)	0	0
鼻出血	3 (3.8)	0	0
口腔咽頭痛	3 (3.8)	0	0
気管支痙攣	1 (1.3)	1 (1.3)	0
発声障害	1 (1.3)	0	0
呼吸困難	1 (1.3)	0	0
肺臓炎	1 (1.3)	0	0
胃腸障害	66 (83.5)	6 (7.6)	0
口内炎	39 (49.4)	1 (1.3)	0
アフタ性口内炎	14 (17.7)	2 (2.5)	0
口腔内潰瘍形成	12 (15.2)	2 (2.5)	0
悪心	8 (10.1)	0	0
下痢	7 (8.9)	0	0
嘔吐	6 (7.6)	0	0
腹痛	5 (6.3)	0	0
鼓腸	5 (6.3)	0	0
便秘	2 (2.5)	0	0
腹部不快感	1 (1.3)	0	0
肛門の炎症	1 (1.3)	0	0
盲腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0
排便回数増加	1 (1.3)	0	0
胃炎	1 (1.3)	0	0
歯肉痛	1 (1.3)	0	0
歯肉炎	1 (1.3)	0	0
舌炎	1 (1.3)	0	0
血便排泄	1 (1.3)	0	0
口唇水疱	1 (1.3)	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (1.3)	0	0
口腔内痛	1 (1.3)	0	0
歯周炎	1 (1.3)	0	0
唾液腺結石	1 (1.3)	0	0
流涎過多	1 (1.3)	0	0
舌水疱形成	1 (1.3)	0	0
舌乾燥	1 (1.3)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0
胆管狭窄	1 (1.3)	1 (1.3)	0
胆道障害	1 (1.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード 3	グレード 4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	76 (96.2)	16 (20.3)	0
皮膚および皮下組織障害	32 (40.5)	1 (1.3)	0
ざ瘡	12 (15.2)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (7.6)	0	0
皮膚乾燥	6 (7.6)	0	0
丘疹	4 (5.1)	0	0
そう痒症	3 (3.8)	0	0
脱毛症	2 (2.5)	0	0
湿疹	2 (2.5)	0	0
紅斑	2 (2.5)	0	0
紅斑性皮疹	2 (2.5)	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (2.5)	0	0
皮膚潰瘍	2 (2.5)	0	0
血管浮腫	1 (1.3)	1 (1.3)	0
冷汗	1 (1.3)	0	0
皮膚炎	1 (1.3)	0	0
汗腺炎	1 (1.3)	0	0
発疹	1 (1.3)	0	0
斑状皮疹	1 (1.3)	0	0
丘疹性皮疹	1 (1.3)	0	0
そう痒性皮疹	1 (1.3)	0	0
皮膚剥脱	1 (1.3)	0	0
顔面腫脹	1 (1.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.1)	0	0
関節痛	1 (1.3)	0	0
関節滲出液	1 (1.3)	0	0
筋痙攣	1 (1.3)	0	0
筋力低下	1 (1.3)	0	0
腎および尿路障害	4 (5.1)	0	0
蛋白尿	3 (3.8)	0	0
血尿	1 (1.3)	0	0
生殖系および乳房障害	16 (20.3)	3 (3.8)	0
無月経	7 (8.9)	3 (3.8)	0
不規則月経	5 (6.3)	0	0
月経過多	3 (3.8)	0	0
膣出血	3 (3.8)	0	0
月経遅延	1 (1.3)	0	0
希発月経	1 (1.3)	0	0
卵巣嚢胞	1 (1.3)	0	0
多嚢胞性卵巣	1 (1.3)	0	0
子宮出血	1 (1.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (21.5)	3 (3.8)	0
疲労	10 (12.7)	1 (1.3)	0
末梢性浮腫	2 (2.5)	0	0
発熱	2 (2.5)	0	0
薬効低下	1 (1.3)	0	0
歩行障害	1 (1.3)	0	0
炎症	1 (1.3)	1 (1.3)	0
易刺激性	1 (1.3)	1 (1.3)	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	76 (96.2)	16 (20.3)	0
臨床検査	28 (35.4)	1 (1.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (10.1)	0	0
血中コレステロール増加	4 (5.1)	0	0
血中トリグリセリド増加	4 (5.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.8)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.8)	1 (1.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (3.8)	1 (1.3)	0
血中黄体形成ホルモン増加	3 (3.8)	0	0
体重減少	3 (3.8)	0	0
血中卵胞刺激ホルモン増加	2 (2.5)	0	0
血中リン減少	2 (2.5)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (2.5)	0	0
好中球数減少	2 (2.5)	0	0
血小板数減少	2 (2.5)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.3)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (1.3)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.3)	0	0
血中フィブリノゲン増加	1 (1.3)	0	0
血中リン増加	1 (1.3)	0	0
血中テストステロン減少	1 (1.3)	0	0
体温低下	1 (1.3)	0	0
一酸化炭素拡散能減少	1 (1.3)	0	0
好酸球数減少	1 (1.3)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0	0
ヘマトクリット減少	1 (1.3)	0	0
肝酵素上昇	1 (1.3)	0	0
低比重リボ蛋白増加	1 (1.3)	0	0
リンパ球数減少	1 (1.3)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (1.3)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (1.3)	0	0
白血球数減少	1 (1.3)	0	0

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（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の国内症例（n=7）における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	7 (100.0)	2 (28.6)	0
感染症および寄生虫症	3 (42.9)	0	0
四肢膿瘍	1 (14.3)	0	0
毛包炎	1 (14.3)	0	0
咽頭炎	1 (14.3)	0	0
皮膚感染	1 (14.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	0	0
白血球減少症	1 (14.3)	0	0
好中球減少症	1 (14.3)	0	0
代謝および栄養障害	3 (42.9)	1 (14.3)	0
食欲減退	2 (28.6)	1 (14.3)	0
高コレステロール血症	1 (14.3)	0	0
神経系障害	4 (57.1)	0	0
浮動性めまい	2 (28.6)	0	0
味覚異常	1 (14.3)	0	0
頭痛	1 (14.3)	0	0
血管障害	1 (14.3)	0	0
高血圧	1 (14.3)	0	0
胃腸障害	5 (71.4)	1 (14.3)	0
口内炎	5 (71.4)	0	0
嘔吐	2 (28.6)	0	0
腹部不快感	1 (14.3)	0	0
アフタ性口内炎	1 (14.3)	0	0
盲腸炎	1 (14.3)	1 (14.3)	0
便秘	1 (14.3)	0	0
下痢	1 (14.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (71.4)	0	0
皮膚乾燥	4 (57.1)	0	0
丘疹	4 (57.1)	0	0
冷汗	1 (14.3)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (14.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	0	0
関節痛	1 (14.3)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (14.3)	0	0
不規則月経	1 (14.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57.1)	1 (14.3)	0
疲労	2 (28.6)	1 (14.3)	0
発熱	2 (28.6)	0	0
歩行障害	1 (14.3)	0	0
臨床検査	4 (57.1)	0	0
体重減少	2 (28.6)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (14.3)	0	0
体温低下	1 (14.3)	0	0

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	67 (85.9)	14 (17.9)	0
感染症および寄生虫症	23 (29.5)	4 (5.1)	0
上気道感染	5 (6.4)	1 (1.3)	0
中耳炎	3 (3.8)	1 (1.3)	0
鼻咽頭炎	2 (2.6)	0	0
肺炎	2 (2.6)	1 (1.3)	0
ウイルス感染	2 (2.6)	0	0
耳感染	2 (2.6)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0
鼻炎	1 (1.3)	0	0
毛包炎	1 (1.3)	0	0
せつ	1 (1.3)	0	0
限局性感染	1 (1.3)	0	0
咽頭炎	1 (1.3)	0	0
細菌感染	1 (1.3)	0	0
気管支肺炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0
蜂巣炎	1 (1.3)	0	0
細菌性耳感染	1 (1.3)	1 (1.3)	0
熱性感染症	1 (1.3)	1 (1.3)	0
带状疱疹	1 (1.3)	0	0
膿痂疹	1 (1.3)	0	0
インフルエンザ	1 (1.3)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (1.3)	0	0
気道感染	1 (1.3)	0	0
ウイルス性気道感染	1 (1.3)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (1.3)	0	0
創傷感染	1 (1.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	8 (10.3)	3 (3.8)	0
好中球減少症	5 (6.4)	3 (3.8)	0
貧血	3 (3.8)	0	0
白血球減少症	1 (1.3)	0	0
代謝および栄養障害	10 (12.8)	1 (1.3)	0
高コレステロール血症	5 (6.4)	0	0
食欲減退	3 (3.8)	0	0
高脂血症	1 (1.3)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (1.3)	0	0
脱水	1 (1.3)	1 (1.3)	0
精神障害	2 (2.6)	0	0
攻撃性	1 (1.3)	0	0
不眠症	1 (1.3)	0	0
神経系障害	5 (6.4)	0	0
頭痛	2 (2.6)	0	0
痙攣	2 (2.6)	0	0
傾眠	1 (1.3)	0	0
眼障害	2 (2.6)	0	0
眼瞼紅斑	1 (1.3)	0	0
眼充血	1 (1.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.7)	0	0
咳嗽	4 (5.1)	0	0
鼻出血	1 (1.3)	0	0
口腔咽頭痛	1 (1.3)	0	0
肺臓炎	1 (1.3)	0	0
気道の炎症	1 (1.3)	0	0
鼻漏	1 (1.3)	0	0
喘鳴	1 (1.3)	0	0

グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	67 (85.9)	14 (17.9)	0
胃腸障害	51 (65.4)	7 (9.0)	0
口内炎	25 (32.1)	6 (7.7)	0
口腔内潰瘍形成	25 (32.1)	1 (1.3)	0
歯肉炎	3 (3.8)	0	0
口腔内痛	3 (3.8)	0	0
下痢	2 (2.6)	0	0
嘔吐	2 (2.6)	0	0
小腸炎	2 (2.6)	0	0
悪心	1 (1.3)	0	0
腹痛	1 (1.3)	0	0
便秘	1 (1.3)	0	0
胃炎	1 (1.3)	0	0
上腹部痛	1 (1.3)	0	0
肛門直腸障害	1 (1.3)	0	0
口唇潰瘍	1 (1.3)	0	0
口腔浮腫	1 (1.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (11.5)	0	0
発疹	3 (3.8)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (2.6)	0	0
皮膚乾燥	1 (1.3)	0	0
斑状皮疹	1 (1.3)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3)	0	0
おむつ皮膚炎	1 (1.3)	0	0
全身性皮疹	1 (1.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.8)	0	0
四肢痛	2 (2.6)	0	0
関節痛	1 (1.3)	0	0
背部痛	1 (1.3)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (3.8)	1 (1.3)	0
無月経	2 (2.6)	1 (1.3)	0
不規則月経	1 (1.3)	0	0
生殖器病変	1 (1.3)	0	0
性器潰瘍形成	1 (1.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (15.4)	1 (1.3)	0
疲労	5 (6.4)	0	0
発熱	4 (5.1)	1 (1.3)	0
易刺激性	4 (5.1)	0	0
歩行障害	1 (1.3)	0	0
顔面浮腫	1 (1.3)	0	0
治癒不良	1 (1.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.3)	0	0
臨床検査	14 (17.9)	2 (2.6)	0
血中コレステロール増加	5 (6.4)	0	0
好中球数減少	4 (5.1)	1 (1.3)	0
低比重リポ蛋白増加	4 (5.1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.6)	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (2.6)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0
血中黄体形成ホルモン増加	1 (1.3)	0	0
体重減少	1 (1.3)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.3)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (1.3)	0	0
白血球数減少	1 (1.3)	0	0
INR 増加	1 (1.3)	0	0
単球数減少	1 (1.3)	0	0

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	n=28		
グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	28 (100)	6 (21.4)	0
感染症及び寄生虫症	27 (96.4)	4 (14.3)	0
上気道感染	24 (85.7)	0	0
副鼻腔炎	13 (46.4)	1 (3.6)	0
中耳炎	10 (35.7)	0	0
蜂巣炎	8 (28.6)	0	0
胃腸炎	7 (25.0)	0	0
咽頭炎	7 (25.0)	0	0
外耳炎	6 (21.4)	0	0
皮膚感染	6 (21.4)	0	0
肺炎	4 (14.3)	1 (3.6)	0
体部白癬	4 (14.3)	0	0
胃感染	4 (14.3)	0	0
尿路感染	4 (14.3)	0	0
せつ	3 (10.7)	0	0
鼻咽頭炎	3 (10.7)	0	0
感染	2 (7.1)	0	0
四肢膿瘍	1 (3.6)	1 (3.6)	0
ウイルス性気管支炎	1 (3.6)	1 (3.6)	0
気管支炎	1 (3.6)	0	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (3.6)	0	0
膀胱炎	1 (3.6)	0	0
眼瞼感染	1 (3.6)	0	0
毛包炎	1 (3.6)	0	0
皮膚真菌感染	1 (3.6)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (3.6)	0	0
ヘリコバクター感染	1 (3.6)	0	0
膿痂疹	1 (3.6)	0	0
喉頭炎	1 (3.6)	0	0
リンパ節感染	1 (3.6)	0	0
膿疱性皮疹	1 (3.6)	0	0
鼻炎	1 (3.6)	0	0
歯膿瘍	1 (3.6)	0	0
歯感染	1 (3.6)	0	0
細菌性膣炎	1 (3.6)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (3.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (10.7)	0	0
貧血	2 (7.1)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (3.6)	0	0
代謝および栄養障害	3 (10.7)	0	0
高トリグリセリド血症	3 (10.7)	0	0
高コレステロール血症	1 (3.6)	0	0
精神障害	4 (14.3)	0	0
激越	1 (3.6)	0	0
怒り	1 (3.6)	0	0
不安	1 (3.6)	0	0
不眠症	1 (3.6)	0	0
神経系障害	3 (10.7)	0	0
前兆	1 (3.6)	0	0
頭痛	1 (3.6)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.6)	0	0
傾眠	1 (3.6)	0	0
眼障害	4 (14.3)	0	0
結膜炎	3 (10.7)	0	0
眼充血	1 (3.6)	0	0
耳および迷路障害	1 (3.6)	0	0
耳漏	1 (3.6)	0	0
心臓障害	1 (3.6)	0	0
洞性頻脈	1 (3.6)	0	0
血管障害	1 (3.6)	0	0
高血圧	1 (3.6)	0	0

対象例数	n=28		
グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	28 (100)	6 (21.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (25.0)	0	0
咳嗽	3 (10.7)	0	0
咽頭の炎症	2 (7.1)	0	0
上気道分泌増加	1 (3.6)	0	0
口腔咽頭痛	1 (3.6)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (3.6)	0	0
鼻漏	1 (3.6)	0	0
胃腸障害	26 (92.9)	2 (7.1)	0
口内炎	24 (85.7)	2 (7.1)	0
下痢	6 (21.4)	0	0
口腔内潰瘍形成	4 (14.3)	0	0
胃炎	2 (7.1)	0	0
嘔吐	2 (7.1)	0	0
口唇炎	1 (3.6)	0	0
嚥下障害	1 (3.6)	0	0
悪心	1 (3.6)	0	0
口腔内痛	1 (3.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (46.4)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (25.0)	0	0
ざ瘡	4 (14.3)	0	0
皮膚乾燥	1 (3.6)	0	0
ばら色秕糠疹	1 (3.6)	0	0
発疹	1 (3.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.6)	0	0
関節不安定	1 (3.6)	0	0
腎および尿路障害	3 (10.7)	0	0
蛋白尿	2 (7.1)	0	0
血尿	1 (3.6)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (3.6)	0	0
不規則月経	1 (3.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (28.6)	0	0
発熱	7 (25.0)	0	0
疲労	1 (3.6)	0	0
末梢性浮腫	1 (3.6)	0	0
臨床検査	13 (46.4)	2 (7.1)	0
血中コレステロール増加	4 (14.3)	0	0
血中トリグリセリド増加	4 (14.3)	0	0
好中球数減少	3 (10.7)	2 (7.1)	0
血中免疫グロブリンG減少	2 (7.1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.6)	0	0
胸部X線異常	1 (3.6)	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (3.6)	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (3.6)	0	0
血小板数減少	1 (3.6)	0	0
尿検査異常	1 (3.6)	0	0
白血球数減少	1 (3.6)	0	0

進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験における
副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	n=53		
	全グレードの合計	グレード3	グレード4
グレード	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	52 (98.1)	15 (28.3)	4 (7.5)
感染症及び寄生虫症	3 (5.7)	0	0
肺炎	2 (3.8)	0	0
歯膿瘍	1 (1.9)	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1 (1.9)	0	1 (1.9)
腫瘍出血	1 (1.9)	0	1 (1.9)
血液及びリンパ系障害	17 (32.1)	3 (5.7)	1 (1.9)
血小板減少症	8 (15.1)	0	0
貧血	5 (9.4)	2 (3.8)	0
好中球減少症	4 (7.5)	0	0
白血球減少症	2 (3.8)	0	0
リンパ球減少症	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
代謝及び栄養障害	32 (60.4)	9 (17.0)	0
食欲不振	25 (47.2)	2 (3.8)	0
高コレステロール血症	5 (9.4)	1 (1.9)	0
高血糖	5 (9.4)	2 (3.8)	0
高脂血症	4 (7.5)	0	0
低ナトリウム血症	4 (7.5)	4 (7.5)	0
脱水	3 (5.7)	0	0
低蛋白血症	3 (5.7)	0	0
低リン酸血症	2 (3.8)	1 (1.9)	0
糖尿病	1 (1.9)	1 (1.9)	0
高トリグリセリド血症	1 (1.9)	0	0
低アルブミン血症	1 (1.9)	0	0
精神障害	2 (3.8)	0	0
不眠症	2 (3.8)	0	0
神経系障害	10 (18.9)	0	1 (1.9)
味覚異常	9 (17.0)	0	0
脳梗塞	1 (1.9)	0	1 (1.9)
眼障害	3 (5.7)	0	0
結膜炎	1 (1.9)	0	0
角膜炎	1 (1.9)	0	0
オキュラースurface疾患	1 (1.9)	0	0
耳及び迷路障害	1 (1.9)	0	0
耳鳴	1 (1.9)	0	0
血管障害	1 (1.9)	0	0
高血圧	1 (1.9)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	13 (24.5)	0	0
肺炎	8 (15.1)	0	0
咳嗽	2 (3.8)	0	0
鼻出血	2 (3.8)	0	0
咽頭の炎症	1 (1.9)	0	0
湿性咳嗽	1 (1.9)	0	0
胃腸障害	45 (84.9)	4 (7.5)	0
口内炎	38 (71.7)	3 (5.7)	0
悪心	13 (24.5)	0	0
下痢	8 (15.1)	1 (1.9)	0
口唇炎	4 (7.5)	0	0
便秘	4 (7.5)	0	0
嘔吐	4 (7.5)	0	0
歯肉炎	2 (3.8)	0	0
腹部膨満	1 (1.9)	0	0
腹痛	1 (1.9)	0	0
上腹部痛	1 (1.9)	0	0
口唇症	1 (1.9)	0	0
歯周炎	1 (1.9)	0	0
胃不快感	1 (1.9)	0	0
肝胆道系障害	6 (11.3)	1 (1.9)	0
肝機能異常	4 (7.5)	0	0
高ビリルビン血症	1 (1.9)	0	0
門脈血栓症	1 (1.9)	1 (1.9)	0

対象例数	n=53		
グレード	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	52 (98.1)	15 (28.3)	4 (7.5)
皮膚及び皮下組織障害	29 (54.7)	0	0
発疹	23 (43.4)	0	0
そう痒症	10 (18.9)	0	0
皮膚乾燥	2 (3.8)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (3.8)	0	0
脱毛症	1 (1.9)	0	0
皮膚炎	1 (1.9)	0	0
爪の障害	1 (1.9)	0	0
全身性そう痒症	1 (1.9)	0	0
皮膚毒性	1 (1.9)	0	0
蕁麻疹	1 (1.9)	0	0
全身障害及び投与局所様態	28 (52.8)	2 (3.8)	0
疲労	22 (41.5)	2 (3.8)	0
発熱	6 (11.3)	0	0
末梢性浮腫	4 (7.5)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.9)	0	0
疼痛	1 (1.9)	0	0
臨床検査	10 (18.9)	2 (3.8)	1 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (5.7)	1 (1.9)	0
好中球数減少	3 (5.7)	1 (1.9)	0
体重減少	3 (5.7)	0	0
C-反応性蛋白増加	2 (3.8)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
血小板数減少	2 (3.8)	0	0
白血球数減少	2 (3.8)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)	0
ヘモグロビン減少	1 (1.9)	1 (1.9)	0
腎及び尿路障害	4 (7.5)	0	0
腎機能障害	2 (3.8)	0	0
頻尿	1 (1.9)	0	0
蛋白尿	1 (1.9)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	2 (3.8)	0	0
関節痛	1 (1.9)	0	0
頸部痛	1 (1.9)	0	0



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 〒106-8618

Z6AFI10 (N001) TP5EL
2014年3月作成