

適正使用ガイド

結節性硬化症

抗悪性腫瘍剤
(mTOR阻害剤)
エベロリムス錠

アフィニール[®]錠2.5mg
アフィニール[®]錠5mg

劇薬、処方箋医薬品 薬価基準収載
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

抗悪性腫瘍剤
(mTOR阻害剤)
エベロリムス錠

アフィニール[®]分散錠2mg
アフィニール[®]分散錠3mg

劇薬、処方箋医薬品 薬価基準収載
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告 (抜粋)

1.2 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。
[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 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。
[8.2、9.1.3、11.1.2 参照]

EXIST-2試験:

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

C2485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Ⅱ相海外臨床試験 (医師主導臨床試験)

EXIST-1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

EXIST-3試験:

結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験

X2201試験:

結節性硬化症に伴うリンパ脈管筋腫症 (LAM) 又は孤発性LAM*患者を対象とした第Ⅱa相海外臨床試験

*孤発性リンパ脈管筋腫症は未承認

適正使用に関するお願い

アフィニートル(以下、本剤)は、腫瘍の増殖、成長及び血管新生の調節因子である mTOR*を持続的に阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤です。また、本剤は、TSC1 遺伝子及び TSC2 遺伝子変異によって活性化している mTOR を阻害することにより、結節性硬化症に伴う過誤腫の形成を抑制します。

*mTOR (mammalian target of rapamycin)、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質

本邦においては、錠 5mg が 2010 年 1 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として製造販売が承認され、2011 年 12 月に「腓神経内分泌腫瘍」の効能・効果が承認されました。2012 年 8 月には、錠 2.5mg の製造販売が承認され、2012 年 11 月に錠 2.5mg・5mg において「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」の効能・効果が承認されました。2012 年 12 月には分散錠 2mg・3mg が「結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫」を効能・効果として製造販売が承認されました。また、2014 年 3 月には「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果が承認され、2016 年 8 月には消化管又は肺神経内分泌腫瘍に対する第Ⅲ相国際共同臨床試験の結果に基づき、「腓神経内分泌腫瘍」から「神経内分泌腫瘍」の効能・効果に一部変更承認されました。さらに 2019 年 8 月には、結節性硬化症の患者を対象とした複数の臨床試験の結果に基づき、「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」から、「結節性硬化症」の効能・効果に一部変更承認されました。

本剤の国内における使用経験は限られており、また、これまで実施された臨床試験においては間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等)、感染症等の重大な副作用も報告されていることから、使用に際しては十分な注意が必要となります。

本冊子は、本剤の結節性硬化症症例に対する適正使用推進のため、対象患者の選択、投与方法、治療期間中の注意事項、特に注意を要する副作用とその対策等について解説したものです。本剤の適正使用と患者さんの安全性確保の一助としてお役立ていただきますようお願いいたします。

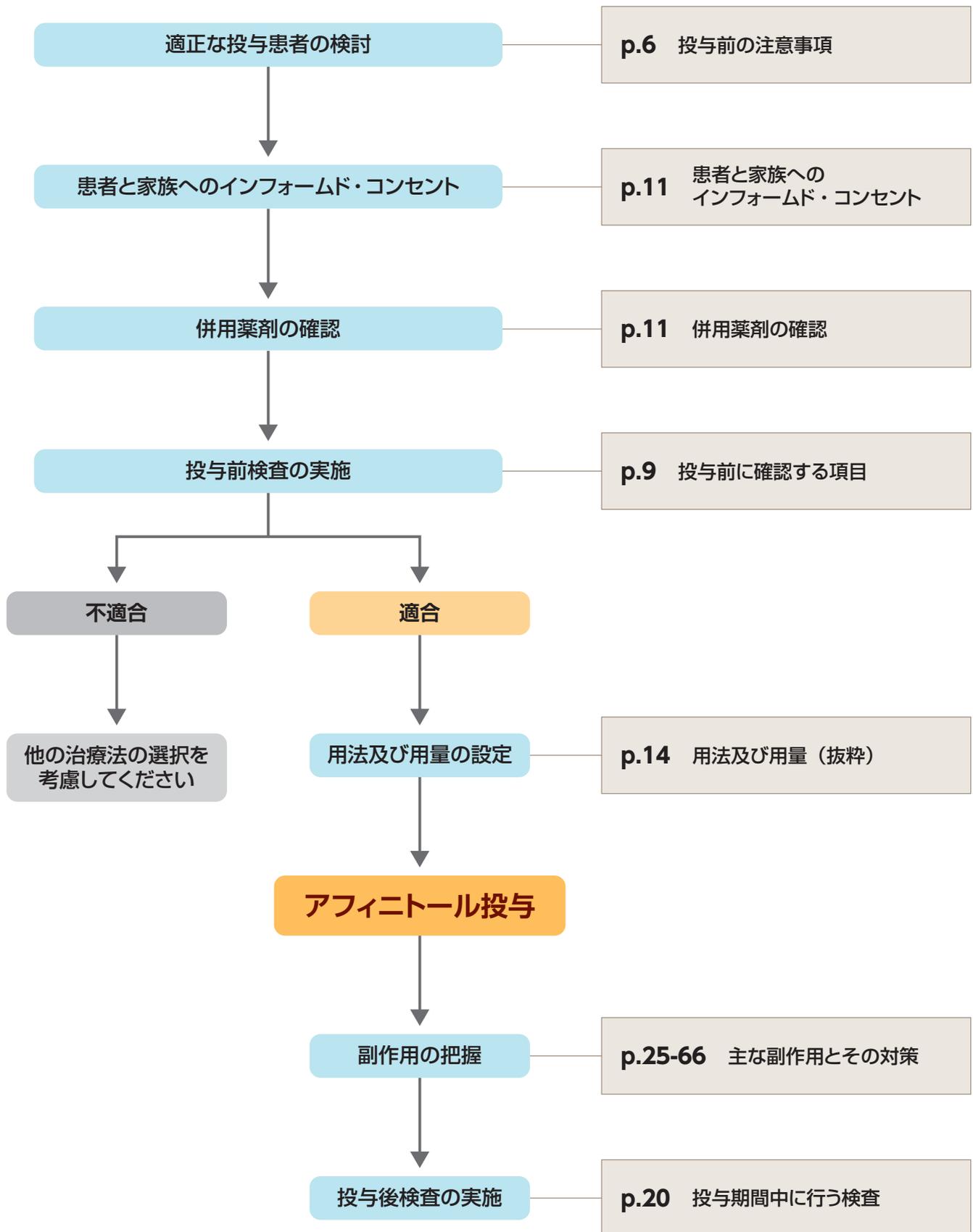
なお、本剤の投与を受ける患者さん又はそのご家族に対しては、投与前に本剤の効果とともに、発現する可能性のある副作用及びその対策等について十分にご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

本剤をご使用いただく際には、最新の製品添付文書と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

本剤の適応症である「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「神経内分泌腫瘍」「手術不能又は再発乳癌」については、本冊子では取り上げておりませんので、適正使用ガイド(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、手術不能又は再発乳癌編)にてご確認くださいませようお願いいたします。

1.治療の流れ	5
2.投与にあたって	6
投与前の注意事項	6
①適正な患者選択	6
②患者と家族へのインフォームド・コンセント	11
③併用薬剤の確認	11
投与方法・投与期間中の注意事項	14
①用法及び用量(抜粋)	14
②血中濃度測定	16
③アフィニール分散錠の調製方法	18
④投与期間中に行う検査	20
⑤投与量の調節	22
3.主な副作用とその対策	25
間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等)	26
感染症	34
[参考] 免疫抑制により発症するB型肝炎の対策	40
腎障害	46
口内炎	48
高血糖、糖尿病	52
脂質異常	54
皮膚障害	56
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	60
その他注意すべき副作用	66
4.Q & A	68
5.臨床試験成績	90
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試験)	90
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)	98
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試験)	102
結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(EXIST-3試験)	110
結節性硬化症に伴うリンパ脈管筋腫症又は孤発性リンパ脈管筋腫症患者を対象とした 第Ⅱa相海外臨床試験(X2201試験)	118
別 添	121
1.投与前チェックリスト	122
2.臨床試験副作用一覧	124
①EXIST-2試験(結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫)	124
②C2485試験(結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫)	128
③EXIST-1試験(結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫)	130
④EXIST-3試験(結節性硬化症に伴うてんかん部分発作)	132
⑤各試験の時期別副作用発現率	137
● EXIST-2試験(国内症例含む)における時期別副作用発現率	137
● C2485試験における時期別副作用発現率	143
● EXIST-1試験における時期別副作用発現率	146
● EXIST-3試験(国内症例含む)における時期別副作用発現率	150
3.結節性硬化症に関する診断基準	154

1. 治療の流れ



治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 投与にあたって

投与前の注意事項

① 適正な患者選択

本剤の臨床試験成績 (p.90~120)を確認・理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与が適切な患者を選択してください。

◎投与前チェックリストも参照してください⇒別添1 (p.122)

【警告】【禁忌】

(錠2.5mg・5mg)

警告

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

(分散錠2mg・3mg)

警告

- ・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、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。
- ・アフィニートールの投与により、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。
- ・肝炎ウイルスキャリアの患者で、アフィニートール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。
- ・本剤とアフィニートール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。

(錠2.5mg・5mg、分散錠2mg・3mg共通)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- ・本剤の成分、シロリムス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
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- ・生ワクチンを接種しないこと

- 国内で承認されているシロリムス誘導体:テムシロリムス

【特定の背景を有する患者に関する注意】

対象患者	想定されるリスク等
肺に間質性陰影を認める患者	肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等の間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。
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ので、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。
肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者	<ul style="list-style-type: none">・免疫抑制により肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあります。・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ります。 ◎B型肝炎の対策について⇒p.40参照
肝機能障害患者	<ul style="list-style-type: none">・血中濃度が上昇するおそれがあります。・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)及び重度(Child-Pugh分類クラスC)の肝機能障害患者でエベロリムスのAUC_{0-inf}が肝機能の正常な被験者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ります。そのため、成人の肝機能障害患者では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してください。・結節性硬化症患者では、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節してください。・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おりません。 ◎Q&A Q14(p.76)も参照してください。 ◎Child-Pugh分類について⇒p.10参照
生殖能を有する者	妊娠可能な女性には、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してください。
妊婦	<ul style="list-style-type: none">・妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。・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ます。
授乳婦	<ul style="list-style-type: none">・授乳しないことが望ましいです。・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ます。
小児等	結節性硬化症患者において、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していません。 ◎Q&A Q27(p.86)も参照してください。 ◎感染症について⇒p.34参照
高齢者	患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に生理機能が低下しています。

2. 投与にあたって

【効能又は効果】

錠2.5mg・5mg

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 神経内分泌腫瘍
- 手術不能又は再発乳癌
- 結節性硬化症

分散錠2mg・3mg

結節性硬化症

- 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、臨床試験成績の項 (p.90~120) 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ってください。
- 結節性硬化症に伴うてんかん部分発作に対する治療選択肢としては、抗てんかん薬による治療、外科的な焦点切除による治療、迷走神経刺激療法、ケトン食による治療等もあります。
- 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮してください。なお、本剤の結節性硬化症患者に対する有効性及び安全性は、以下の臨床試験により評価されました。
 - ・ 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 (EXIST-2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Ⅱ相海外臨床試験 (医師主導臨床試験; C2485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 (EXIST-1試験)
 - ・ 結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (EXIST-3試験)
 - ・ 結節性硬化症に伴うリンパ脈管筋腫症 (LAM) 又は孤発性LAM*患者を対象とした第Ⅱa相海外臨床試験 (X2201試験)

*孤発性リンパ脈管筋腫症は未承認

- てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していません。

◎結節性硬化症の診断基準について⇒別添3 (p.154) 参照

◎5.臨床試験成績⇒p.90~120参照

【投与前に確認する項目】

本剤の投与前には胸部CT検査の実施、感染症罹患の有無の確認、及び下表の検査項目について確認してください。

基準を満たしていない場合には、本剤の投与について再検討をお願いいたします。

これらの検査等は、副作用を早期に把握するためのベースラインにおける確認としても必要です。

◎投与前チェックリストも参照してください⇒別添1 (p.122)

- 胸部CT検査を行い、間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等）の陰影の有無について確認してください。

⇒肺に間質性陰影を認める場合には、臨床症状の有無と併せて投与の可否について、慎重に検討してください。

- ・ 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してください。
- ・ 間質性肺疾患の項も参照してください。⇒p.26

- 感染症に罹患していないか確認してください。

⇒感染症に罹患している場合は、本剤投与開始前に適切な処置を行ってください。

◎肝炎ウイルスについては感染又は既往の有無についても確認してください。

- ・ **B型肝炎の対策**については、「B型肝炎治療ガイドライン」も参考に検査・治療等をご検討ください。⇒p.40
- ・ 「B型肝炎治療ガイドライン」では、HBs抗原陽性例における抗ウイルス剤（核酸アナログ）の投与について、以下のとおり記載されています。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」2022年6月, P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2022年12月参照)
 注) 本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

◎結核等の感染又は既往の有無についても確認してください。

投与前に確認する項目（実施した臨床試験の基準を参考に設定）

検査項目		基準	
骨髄機能検査	好中球数	≥1,000/mm ³	基準値を下回る/上回る場合には、治療上の有益性が危険性を上回るかを含め、投与を検討してください。
	血小板数	≥80,000/mm ³	
	ヘモグロビン	≥9g/dL	
腎機能検査	血清クレアチニン	≤1.5×ULN	
肝機能検査	トランスアミナーゼ濃度	≤2.5×ULN	肝機能障害が認められる場合には、Child-Pugh分類のクラスについても併せて評価してください。 ◎Child-Pugh分類⇒p.10参照
	血清ビリルビン	≤1.5×ULN	

2. 投与にあたって

検査項目		基準	投与を開始する前に適切にコントロールしてください。
脂質代謝検査	空腹時血清コレステロール	$\leq 300\text{mg/dL}$ 又は $\leq 7.75\text{mmol/L}$	
	空腹時トリグリセリド濃度	$\leq 2.5 \times \text{ULN}$	
糖代謝検査	空腹時血糖値	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$	

ULN:施設基準値上限

参考

Child-Pugh分類

臨床所見・生化学検査	スコア			総スコア	クラス	重症度
	1	2	3			
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡	5～6	A	軽度
腹水	ない	少量	中等量	7～9	B	中等度
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2.0	2.0～3.0	>3.0	10～15	C	重度
血清アルブミン値 (g/dL)	>3.5	2.8～3.5	<2.8			
プロトロンビン活性値 (%)	>70	40～70	<40			

日本肝癌研究会編: 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約2009年6月(第5版補訂版)金原出版, 15, 2009より引用

②患者と家族へのインフォームド・コンセント

- アフィニール錠を服用される患者さんやご家族の方に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。
- 本剤投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。
- 本剤の投与を適切かつ安全に行っていただくために、各種資材を用意しています。患者さんにご家族の方へのインフォームド・コンセントにご利用ください。

③併用薬剤の確認

■併用禁忌（併用しないこと）

- 以下の薬剤とは併用しないでください。

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、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

■併用注意（併用に注意すること）

- 本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はP糖蛋白(Pgp)に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられます。
- 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てください。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、やむを得ず併用する場合には以下の点に注意してください。
- 結節性硬化症患者では、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量の調節を行ってください。

●CYP3A4又はPgp阻害剤との併用

本剤の血中濃度が上昇することがあります。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し、患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意してください。

●CYP3A4又はPgp誘導剤との併用

本剤の血中濃度が低下することがあります。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してください。

◎CYP3A4又はPgp誘導剤併用について⇒Q&A Q29(p.88)参照

2. 投与にあたって

■CYP3A4又はPgpを阻害する薬剤等との併用

併用する薬剤名等	影響等
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	<ul style="list-style-type: none"> 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と考えられます。 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してください。
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、ホスアンブレナビル、リトナビル等	<ul style="list-style-type: none"> 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と考えられます。 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	<ul style="list-style-type: none"> リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されます。 本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7倍に上昇したとの報告があります。やむを得ない場合を除き併用は避けてください。
シクロスポリン	<ul style="list-style-type: none"> 代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されと考えられます。 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ります。
グレープフルーツジュース	<ul style="list-style-type: none"> 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り、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。 本剤投与時は飲食を避けてください。

■CYP3A4又はPgpを誘導する薬剤等との併用

併用する薬剤名等	影響等
リファンピシン、リファブチン	<ul style="list-style-type: none"> 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と考えられます。 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してください。
抗てんかん薬 フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ、ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン、プレドニゾン等	<ul style="list-style-type: none"> 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と考えられます。 本剤の血中濃度が低下するおそれがあります。
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	<ul style="list-style-type: none"> 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、本剤の血中濃度が低下するおそれがあります。 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でください。

■その他の併用に注意すべき薬剤等

併用する薬剤名等	影響等
ミダゾラム (経口剤:国内未販売) 等	<ul style="list-style-type: none"> 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ります。 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Cmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告があります。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の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ります。

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 投与にあたって

投与方法・投与期間中の注意事項

① 用法及び用量 (抜粋)

用法及び用量	 アフィニール錠の場合	 アフィニール分散錠の場合
	<p>成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合</p> <p>通常、エベロリムスとして1日1回10mgを経口投与してください。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減してください。</p> <p>上記以外の場合</p> <p>通常、エベロリムスとして3.0mg/m²を1日1回経口投与してください。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減してください。</p>	<p>成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合</p> <p>通常、エベロリムスとして10mgを1日1回、用時、水に分散して経口投与してください。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減してください。</p> <p>上記以外の場合</p> <p>通常、エベロリムスとして3.0mg/m²を1日1回、用時、水に分散して経口投与してください。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減してください。</p>
用法及び用量に関連する注意 (抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告があります。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してください。 ・アフィニール錠とアフィニール分散錠の生物学的同等性は示されていないため、アフィニール錠とアフィニール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定してください。 ・血中トラフ濃度は、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してください。 ・<アフィニール分散錠>結節性硬化症に伴う成人腎血管筋脂肪腫及び上衣下巨細胞性星細胞腫に対し、アフィニール分散錠を使用する場合は、原則として、アフィニール錠の服用ができない場合としてください。 <p>◎血中濃度測定について⇒p.16参照</p> <p>成人腎血管筋脂肪腫の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節してください。 <p>成人腎血管筋脂肪腫以外の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節してください。 	

- 1日1回食後又は空腹時のいずれかの一定条件で投与してください。臨床試験では、下表の条件で投与されました。

<各臨床試験における投与方法>

EXIST-2試験	1日1回	毎日同じ時刻、食後すぐに服用
EXIST-1試験	1日1回	毎日同じ時刻、食後すぐに服用
C2485試験	1日1回又は隔日	毎日同じ時刻
EXIST-3試験	1日1回	朝食後

◎5.臨床試験成績⇒p.90～120参照

■食事の影響

- 健康成人にアフィニール錠を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延しました。これに伴い、Cmaxは54%低下し、AUC_{0-inf}は22%低下しました。一方、低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、AUC_{0-inf}は32%低下しました。なお、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ませんでした。
- 健康成人にアフィニール分散錠を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて2.5時間遅延し、Cmaxは60%低下し、AUC_{0-inf}は12%低下しました。一方、低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて2時間遅延し、Cmaxは50%低下、AUC_{0-inf}は30%低下しました。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31.1、30.6及び31.5時間であり、食事による差はみられませんでした。

◎グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウ等の飲食物の影響については併用薬剤の確認(p.11)も参照してください。

◎Q&A Q4(p.70)も参照してください。

■クリアランスへの影響

- 外国人のデータでは、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)にアフィニール錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量(1.5~14.6mg/m²)と血中トラフ濃度(0.5~20.8ng/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と報告されています。
- 外国人のデータでは、小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者(2~57歳)にアフィニール分散錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高年齢層(12歳以上)の小児に比べて低年齢層(12歳未満)の方が低かったことから、体表面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高年齢層より高いことが示唆されたと報告されています。

◎Q&A Q3(p.69)も参照してください。

■アフィニール錠とアフィニール分散錠の生物学的同等性

- 外国人のデータでは、健康成人に分散錠5mg又はアフィニール錠5mg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の範囲内でしたが、分散錠のAUC_{0-144h}は10%低く、分散錠のCmaxは20%低かったことが報告されています。
- アフィニール錠とアフィニール分散錠の生物学的同等性は示されていないことから、アフィニール錠からアフィニール分散錠へ、又はアフィニール分散錠からアフィニール錠へ剤形を切り換えて投与する際は、必ず血中濃度モニタリングを実施してください。

◎Q&A Q1、2(p.68~69)も参照してください。

2. 投与にあたって

②血中濃度測定

結節性硬化症の患者に対して本剤を投与する場合は、以下のタイミングを目安に全血中濃度を測定してください。なお、成人の腎血管筋脂肪腫の患者に本剤を投与する場合は、必要に応じて全血中濃度を測定してください。①本剤投与開始2週間後、②本剤の投与量を変更した2週間後、③本剤の投与剤形を切り換えた2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定し、5~15ng/mLを目標に用量を調節してください。また、肝機能障害を有する患者や併用薬を変更又は中止する場合など本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて、適宜血中トラフ濃度の測定を検討してください。

◎成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合の血中濃度測定について⇒Q&A Q8(p.73)

◎「併用薬剤の確認」(p.11)、Q&A(p.68~88)も参照してください。

参考

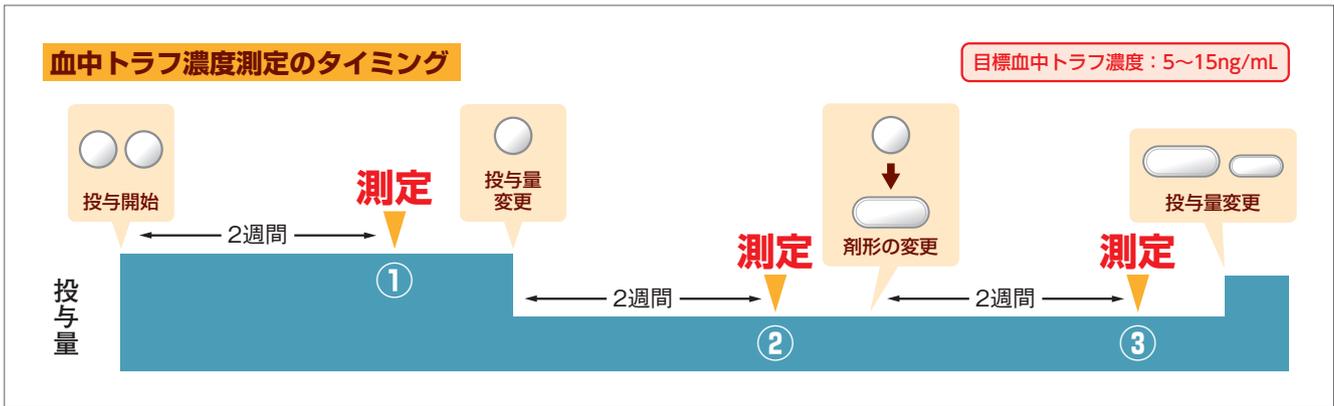
EXIST-1試験では、1日用量4.5mg/m²から開始し、血中トラフ濃度を確認しながら表1の用量調節を行いました。実際の血中トラフ濃度の推移は表2のとおりでした。

表1 EXIST-1試験における用量調節

用量	本剤の1日量 (mg/m ²)
3段階減量 (用量段階-2の-50%)	2.53 (隔日)
2段階減量 (用量段階-1の-25%)	2.53
1段階減量 (開始用量の-25%)	3.38
開始用量	4.50
1段階増量 (開始用量の+33%)	6.00
2段階増量 (用量段階+1の+33%)	8.00
3段階増量 (用量段階+2の+33%)	10.67
4段階増量 (用量段階+3の+33%)	14.22

表2 EXIST-1試験における本剤の血中トラフ濃度 (Cmin)

Week	Cmin (ng/mL)	
	n	平均値±標準偏差 (中央値)
2	67	4.24 ± 2.71 (3.7)
4	62	4.59 ± 3.21 (3.7)
6	64	5.80 ± 3.68 (4.9)
8	64	6.46 ± 4.45 (5.4)
12	58	6.48 ± 4.02 (5.4)
18	67	6.27 ± 4.04 (5.4)
24	64	6.59 ± 3.43 (6.0)
36	48	6.79 ± 3.41 (6.2)
48	23	7.28 ± 3.11 (7.1)



一方、C2485試験では1日用量3.0mg/m²から開始し、血中トラフ濃度を確認しながら1日用量で25%ずつの増量を行いました。実際の血中トラフ濃度の推移は表3のとおりでした。

表3 C2485試験における本剤の血中トラフ濃度 (C_{min})

Month	C _{min} (ng/mL)	
	n	平均値±標準偏差 (中央値)
1	24	3.44 ± 2.14 (3.3)
2	20	4.14 ± 2.32 (3.7)
3	21	4.75 ± 2.86 (3.9)
4	22	5.06 ± 3.72 (3.5)
5	24	5.65 ± 4.15 (4.3)
6	19	5.56 ± 3.57 (4.5)

EXIST-3試験では、表4の用量で開始し、血中トラフ濃度を確認しながらCYP3A4又はPgp誘導剤の投与がない場合は体表面積に関係なく1錠 (2mg) ずつ増量し、CYP3A4又はPgp誘導剤の投与がある場合は体表面積に関係なく2錠 (4mg) ずつ増量しました。実際の血中トラフ濃度の推移は表5のとおりでした。なお、投与開始から6週間は漸増期間とし、その後の12週間は維持期間としました。

表4 EXIST-3試験の開始用量

年齢	CYP3A4/Pgp誘導剤	
	併用なし	併用あり
10歳未満の患者	6.0mg/m ² /日	9.0mg/m ² /日
10歳以上18歳未満の患者	5.0mg/m ² /日	8.0mg/m ² /日
18歳以上の患者	3.0mg/m ² /日	5.0mg/m ² /日

表5 EXIST-3試験における血中トラフ濃度

Week	C _{min} (ng/mL)			
	低トラフ群 (3 ~ 7ng/mL)		高トラフ群 (9 ~ 15ng/mL)	
	n	平均値±標準偏差 (中央値)	n	平均値±標準偏差 (中央値)
1	92	6.83 ± 4.89 (5.58)	109	5.68 ± 2.45 (5.30)
3	94	5.94 ± 3.62 (5.13)	108	6.07 ± 3.19 (5.43)
5	103	5.42 ± 3.54 (4.40)	107	7.52 ± 6.51 (6.31)
10	101	5.34 ± 3.58 (4.39)	111	7.45 ± 3.75 (6.76)
14	100	5.96 ± 4.82 (4.75)	110	9.06 ± 12.65 (6.81)
18	95	5.67 ± 3.32 (5.05)	102	8.81 ± 4.55 (8.32)

2. 投与にあたって

③アフィニートール分散錠の調製方法

■コップを使用する場合

用意するもの：コップ(100mL以下の小さいもの)、スプーン、飲料水

注：分散錠を調製する際は、手を洗い、乾かしてから始めてください。

<手順>



①小さなコップ(最大容量：100mL)に約25mLの水を入れます。必要分の分散錠を包装から取り出し、コップの中に入れ、分散錠が崩壊するまで3分間放置します。

完全に崩壊していない錠剤がコップの中に残らないように、必ず3分以上経過してから次のステップに進んでください。



②清潔なスプーンでコップの内容物をやさしくかき混ぜてから、すべて飲み干します。



③確実にすべての薬剤が投与されるように、もう一度コップに同量の水(約25mL)を入れ、同じスプーンでかき混ぜて残った粒を溶かし、すべて飲み干します。

④コップとスプーンを水でよく洗います。コップは清潔なペーパータオルで拭き、次回投与時まで乾燥した清潔な場所に保管します。

●保存に関して

調製後、直ちに投与してください。投与が遅れた場合、調製した懸濁液はコップ内で1時間までは安定しています。

■経口注射器を使用する場合

用意するもの：経口注射器(10mL程度のもの)、コップ、飲料水

注：分散錠を調製する際は、手を洗い、乾かしてから始めてください。

<手順>



- ①経口注射器からプランジャーを抜き取ります。必要な数の分散錠を包装から取り出し、速やかに注射器の中に入れてプランジャーを注射器に再び挿入し、分散錠と触れるまで内側に押し込みます。



- ②コップに水を入れ、プランジャーをゆっくりと引き上げて、注射器に約5mLの水を吸い上げます。先端が上を向くように注射器を逆さに持ち、空気を数mL吸います。薬液の入った注射器を、ピストンを下に(先端を上)に向けてグラスの中に置き、分散錠が崩壊するまで、そのまま3分間放置します。

注射器に吸い取る水の量は正確に5mLでなくても構いませんが、すべての分散錠が水に浸るようにします。乾燥した注射器の上部に分散錠が留まってしまった場合は、やさしく軽くたたいて水の中に入れてください。



- ③注意深く注射器を上下に5回程度転倒させて混ぜます。注射器をまっすぐに上に向け、ゆっくりと余分な空気を押し出し、すぐに注射器内にある薬剤すべてを患者さんの口の中にゆっくりとやさしく投与します。

先端から懸濁液がこぼれる可能性がありますので、注射器を振らないでください。



- ④もう一度、プランジャーをゆっくりと引き上げて注射器に水を吸い上げ、先端が上を向くように注射器を持ち、空気を数mL吸います。シリンジの中に残ったお薬を溶かすために円を描くように振り混ぜます。注射器をまっすぐに上に向け、ゆっくりと余分な空気を押し出し、すぐに注射器内にある薬剤すべてを患者さんの口の中にゆっくりとやさしく投与します。

- ⑤注射器を分解し、各部品を水でよく洗い流して次回の投与まで、乾燥した清潔な場所に保管します。

●保存に関して

調製後、直ちに投与してください。投与が遅れた場合、調製した懸濁液は経口注射器内で1時間までは安定しています。

2. 投与にあたって

④ 投与期間中に行う検査

- 本剤の投与により、注意を要する副作用として、間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等）、腎障害、高血糖・糖尿病等が報告されています。
- 本剤の投与期間中は下記の表を参考に、患者の状態を十分に観察してください。

注意を要する副作用	注意すべき症状/検査項目	観察期間/方法
間質性肺疾患 (肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等)	・咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状 ・胸部CT検査による肺の異常所見の有無	・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してください。 ・小児に対する胸部CT検査実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮してください。 ・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してください。 ◎間質性肺疾患の診断・治療について ⇒p.26～32、Q&A Q22(p.82)参照
腎障害	腎機能検査、尿検査	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ってください。
高血糖、糖尿病	血糖値	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ってください。
ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少	ヘモグロビン量、リンパ球数、好中球数、血小板数	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ってください。
感染症 (肝炎ウイルスの再活性化)	肝機能検査	定期的に肝機能検査を行ってください。

◎〈その他注意すべき副作用〉の項(心嚢液貯留)も参照してください。(p.66)

参考

EXIST-2、EXIST-1、EXIST-3試験における検査スケジュール (左記の表に関連する項目を抜粋)

● EXIST-2試験

主な検査・観察項目	投与前	投与初日	2週後	4週後	6週後	8週後	12週後	18週後	24週後	以降12週ごと
生化学検査/血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○		○		○	○	○	○	○
胸部CTスキャン	臨床的に必要な場合に実施									
HBV-DNA、HBs Ag、 HBs Ab、HBc Ab	○									
HCV RNA-PCR	○					○		○		○

● EXIST-1試験

主な検査・観察項目	投与前	投与初日	2週後	4週後	6週後	8週後	12週後	18週後	24週後	以降12週ごと
生化学検査/血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○		○		○	○	○	○	○
胸部CTスキャン	臨床的に必要な場合に実施									
HBV-DNA、HBs Ag、 HBs Ab、HBc Ab	○									
HCV RNA-PCR	○			○			○	○		○

● EXIST-3試験

主な検査・観察項目	投与前	投与初日	2週後	3週後	4週後	5週後	6週後	10週後	14週後	18週後	19週後	20週後	22週後	26週後	30週後	以降12週ごと
生化学検査/血液学的検査	○		○		○		○	○	○	○		○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○	○	○	○		○	○	○	○	○
胸部X線又はCT/MRIスキャン	臨床的に必要な場合に実施															
HBV-DNA、HBs Ag、 HBc Ab、HBs Ab、 HCV RNA	○				○			○	○	○			○	○	○	○

◎その他の主な検査スケジュールについてはp.94、106、114を参照してください。

2. 投与にあたって

⑤ 投与量の調節

■ 間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等）

→ 投与再開後の用法及び用量の調節等の詳細はp.29を参照してください。

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
間質性肺疾患 (肺臓炎、 間質性肺炎、 肺浸潤等)	[症状がなく、画像所見のみ] 投与継続 ・特別な治療や用量調節は原則不要	[症状あり、日常生活に支障なし] 症状が改善するまで休薬 ・投与再開の場合は、半量を投与する	[症状があり、日常生活に支障あり;酸素吸入を要する] 投与中止 ・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、半量で投与再開可能とする。	[生命を脅かす;人工呼吸を要する] 投与中止 ・本剤の再投与は行わない

■ 口内炎

→ 投与再開後の用法及び用量の調節等の詳細はp.50を参照してください。

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
口内炎	投与継続	グレード1以下に回復するまで休薬 ・投与再開の場合は、同量で開始 ・2回目以降の場合、半量に減量して投与再開	グレード1以下に回復するまで休薬 ・投与再開の場合は、半量で投与開始	投与中止

■ 非血液毒性（口内炎、代謝関連事象を除く）

→ 投与再開後の用法及び用量の調節等の詳細はp.39(感染症)、p.47(腎障害)、p.58(皮膚障害)を参照してください。

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
感染症※、 腎障害、 皮膚障害等	投与継続	[許容可能] 投与継続 [許容不可] グレード1以下に回復するまで休薬 ・投与再開の場合は、同量で開始 ・2回目以降の場合、半量に減量して投与再開	グレード1以下に回復するまで休薬 ・投与再開の場合は、半量で投与開始	投与中止

※ 感染症

- ・ 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してください。この場合は、本剤の投与は再開しないでください。
- ・ 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HBc抗体陽性又は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、肝臓専門医にご相談ください。

■代謝関連事象

→投与再開後の用法及び用量の調節等の詳細はp.53(高血糖、糖尿病)、p.55(脂質異常)を参照してください。

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
高血糖、糖尿病、脂質異常	投与継続	投与継続	一時的に休薬 ・投与を再開する場合は、半量で投与開始	投与中止

■血液学的毒性

→投与再開後の用法及び用量の調節等の詳細はp.62を参照してください。

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
血小板減少	[血小板数<LLN-75,000/mm ³] 投与継続	[血小板数<75,000-50,000/mm ³] グレード1以下に回復するまで休薬 ・投与再開の場合は同量で開始 ・2回目以降の場合、投与再開は半量に減量して再開	[血小板数<50,000-25,000/mm ³] グレード1以下に回復するまで休薬 ・投与再開の場合は半量投与で開始 ・再開後、グレード3が発現した場合は投与中止	[血小板数<25,000/mm ³] 投与中止
好中球減少	[好中球数<LLN-1,500/mm ³] 投与継続	[好中球数<1,500-1,000/mm ³] 投与継続	[好中球数<1,000-500/mm ³] グレード1以下に回復するまで休薬 ・投与再開の場合は同量で開始 ・投与再開後に再度グレード3となった場合はグレード1以下に回復するまで本剤を休薬したのち、半量に減量して本剤を再開 ・3度グレード3が発現した場合は投与中止	[好中球数<500/mm ³] グレード1以下に回復するまで休薬 ・半量に減量して本剤の投与を再開する。 ・減量にもかかわらずグレード3/4が発現した場合、本剤の投与中止
発熱性好中球減少症			[生命を脅かさない] 好中球数が1,500/mm ³ 以上になり、なおかつ発熱が消失するまで本剤を休薬 ・半量で本剤の投与を再開 ・発熱性好中球減少症が再発した場合には本剤の投与中止	[生命を脅かす] 投与中止

LLN:施設基準値下限

副作用の重症度評価は、NCI (National Cancer Institute) のCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver. 4.0のグレード分類に準じています。

有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版 [JCOG Webサイト <http://www.jcog.jp/doctor/tool/index3.html>]

2. 投与にあたって

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

3. 主な副作用とその対策

間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等)

p.26

感染症

p.34

腎障害

p.46

口内炎

p.48

高血糖、糖尿病

p.52

脂質異常

p.54

皮膚障害

p.56

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

p.60

その他注意すべき副作用

p.66

EXIST-2試験:

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
(コア期終了時解析:データカットオフ2011年6月、継続期終了時解析:データカットオフ2015年2月)

EXIST-1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
(コア期終了時解析:データカットオフ2011年3月、試験終了時解析:データカットオフ2014年10月)

EXIST-3試験:

結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験
(コア期終了時解析:データカットオフ2015年10月、試験終了時解析:データカットオフ2017年10月)

■臨床試験の副作用の重症度評価

EXIST-2試験及びEXIST-1試験では、NCI(National Cancer Institute)のCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver. 3.0、EXIST-3試験では、CTCAEのVer.4.0のグレード分類に準じています。

有害事象共通用語規準v.3.0, v.4.0日本語訳JCOG版[JCOG Webサイト <http://www.jcog.jp/doctor/tool/index3.html>]

*孤発性リンパ脈管筋腫症は未承認

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等)

〈特徴〉

- 本剤の投与により、間質性肺炎をはじめとする間質性肺疾患があらわれることがあります。重症度は症例により異なり、未回復のまま死亡に至った例が報告されています。
- 臨床症状としては、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められていますが、画像上の異常所見のみで臨床症状が認められない場合もあります。
- コア期終了時までには発現した症例は以下のとおりでした。
 - ・ EXIST-2試験では、エベロリムス群の1例にグレード2の間質性肺疾患(肺臓炎)の副作用がみられました。
患者情報 年齢:40代 性別:女性(外国症例)
症例概要 左右胸膜の切除歴があり、生体組織検査で孤発性リンパ脈管筋腫症と診断された。本剤投与後29日目にグレード2の肺臓炎が発現し、本剤を5mg/日に減量後、発現から15日で消失した。
 - ・ EXIST-1試験では、エベロリムス群の1例にグレード2の間質性肺疾患(肺臓炎)の副作用がみられました。
患者情報 年齢:10歳未満 性別:女性(外国症例)
症例概要 本剤投与開始197日目にグレード2の肺臓炎が発現し、本剤を8mg/日から6mg/日に減量して継続し、その他の処置はなく肺臓炎は8週間後に消失した。
 - ・ EXIST-3試験では、エベロリムス高トラフ群で1例にグレード2の肺臓炎がみられましたが、処置を要さずに消失し、エベロリムスとの関連は否定されました。
- 本剤10mg/日による単剤療法を検討した国内外の臨床試験(n=681)では、臨床症状を伴わないグレード1の間質性肺疾患は19例に認められました。そのうち4例がグレード2に悪化しましたが、グレード3へ悪化した症例は認められませんでした。(腎細胞癌承認時までのデータ)
- mTOR阻害剤の間質性肺疾患は、一般的に副腎皮質ホルモン剤による治療に対して反応性が高いことが報告されています。
Champion, L. et al.:Ann. Intern. Med. 2006; 144(7): 505-509

〈本剤の投与にあたって〉

- 肺に間質性陰影を認める患者は、肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等の間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがあるため、本剤を注意して投与してください。
- 本剤投与開始前は、胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱、倦怠感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してください。
- 本剤投与中は、新規又は悪化した呼吸器系の症状が認められた場合、速やかに担当医に連絡するよう患者にご指導ください。
- 本剤投与開始後は、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してください。また、臨床症状についても観察を十分に行ってください。
- 小児に対する胸部CT検査実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮してください。
- 画像検査を頻回に行うことが難しい場合には、本剤投与前及び投与中に酸素飽和度(SpO₂)や呼吸数の測定、肺機能検査、KL-6やSP-D等のバイオマーカーの測定を行うことで、間質性肺疾患を診断する際の参考となります。
- 本剤は免疫抑制作用を有するため、特に感染性の肺炎(ニューモシスチス肺炎等)については注意して鑑別してください。
- 異常が認められた場合には、【診断指針】の項(p.28)を参考に必要に応じて肺機能検査及び追加の画像検査を行ってください。また、【減量・休薬基準/治療指針】の項(p.29)を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。
- 適切な治療を行うために、「間質性肺疾患と鑑別すべき疾患」の項(p.28)を参考に、必要に応じて追加の検査を検討・実施し、感染症や原疾患(腫瘍)等に起因する症状と鑑別してください。

*Q&A Q22参照(p.82)

間質性肺疾患とは:

- 間質性肺疾患とは、肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤などの事象名で報告される、本剤投与によって発現した非感染性の肺障害の総称です。
- EXIST-2試験、EXIST-1試験、EXIST-3試験では、本剤の投与によって起こりうる肺障害が、画像上・臨床上の所見から様々な事象名で報告される可能性が考えられました。各試験において実際に発現した事象で間質性肺疾患として包括的に評価したものは、肺臓炎のみです。

【発現状況】

- EXIST-2試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験において、副作用として報告された間質性肺疾患のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりでした。

EXIST-2試験

コア期終了時解析:全症例(n=79、日本人n=7を含む)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
肺臓炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
合計	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0

継続期終了時解析:全症例(n=112、日本人n=10を含む)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
肺臓炎	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	0
合計	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	0

EXIST-1試験

コア期終了時解析:全症例(n=78)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
肺臓炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
合計	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0

試験終了時解析:全症例(n=111)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
肺臓炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0
合計	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0

EXIST-3試験

コア期終了時解析:全症例(n=247、日本人n=24を含む)

副作用として報告された間質性肺疾患はありませんでした。

試験終了時解析:全症例(n=361、日本人n=35を含む)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0
合計	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0

本事象は、国内において認められており、国内症例における発現率は1/35例(2.9%)でした。

参考

他の適応症における副作用として報告された間質性肺疾患の発現頻度は、以下のとおりでした。また、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「膵神経内分泌腫瘍」症例を対象とした特定使用成績調査において、間質性肺疾患の副作用による死亡が各々12例及び1例報告されています。

試験名	対象疾患	発現例数	発現頻度
RECORD-1試験	腎細胞癌	32/274例	11.7%
RADIANT-3試験	膵神経内分泌腫瘍	34/204例	16.7%
RADIANT-4試験	消化管又は膵神経内分泌腫瘍	32/202例	15.8%
BOLERO-2試験	乳癌	87/482例	18.0%
国内第II相臨床試験	胃癌	8/53例	15.1%
特定使用成績調査*1	腎細胞癌	470/1,694例	27.7%
特定使用成績調査*2	膵神経内分泌腫瘍	64/306例	20.9%

*1:2018年1月17日データカットオフ(間質性肺疾患、肺浸潤、肺臓炎、アレルギー性細胞隔炎、肺線維症を含む)

*2:2018年1月18日データカットオフ(間質性肺疾患、肺臓炎を含む)

3. 主な副作用とその対策

【診断指針】

- 臨床症状が認められた場合には、異常所見の有無を問わず〈臨床所見に基づくフローチャート〉を参考にしてください。
- 画像上の異常所見が認められるものの、臨床症状が認められない場合には、〈画像所見に基づくフローチャート〉を参考にしてください。

〈臨床所見に基づくフローチャート〉

咳嗽（特に乾性咳嗽）、呼吸困難、発熱等の臨床症状がある。

胸部CT検査による評価
呼吸器専門医*に相談してください。

鑑別診断のため、呼吸器専門医*と以下の検査を検討・実施してください。

- ・ SpO₂、SaO₂等
- ・ HRCTによる画像評価
- ・ 血液検査（血算、血液像等）
- ・ KL-6、SP-D等
- ・ β-Dグルカン
- ・ サイトメガロウイルス抗原
- ・ 細菌塗沫・培養・DNA検査
- ・ 気管支鏡検査
- ・ 肺機能検査：肺活量、肺拡散能力（DLCO）

間質性肺疾患の診断

間質性肺疾患の治療へ

〈画像所見に基づくフローチャート〉

画像に異常所見が認められる。

呼吸器専門医*に相談してください。

咳嗽（特に乾性咳嗽）、呼吸困難、発熱等の臨床症状について注意深く観察してください。

臨床症状が認められた場合には、〈臨床所見に基づくフローチャート〉にしたがって診断してください。

**呼吸器専門医*と相談しながら、診断・治療を進めてください。
感染症と診断された場合には感染症の項（p.34）を確認してください。**

※小児の場合には、小児の間質性肺疾患の診断及び治療が可能な医師と相談してください。

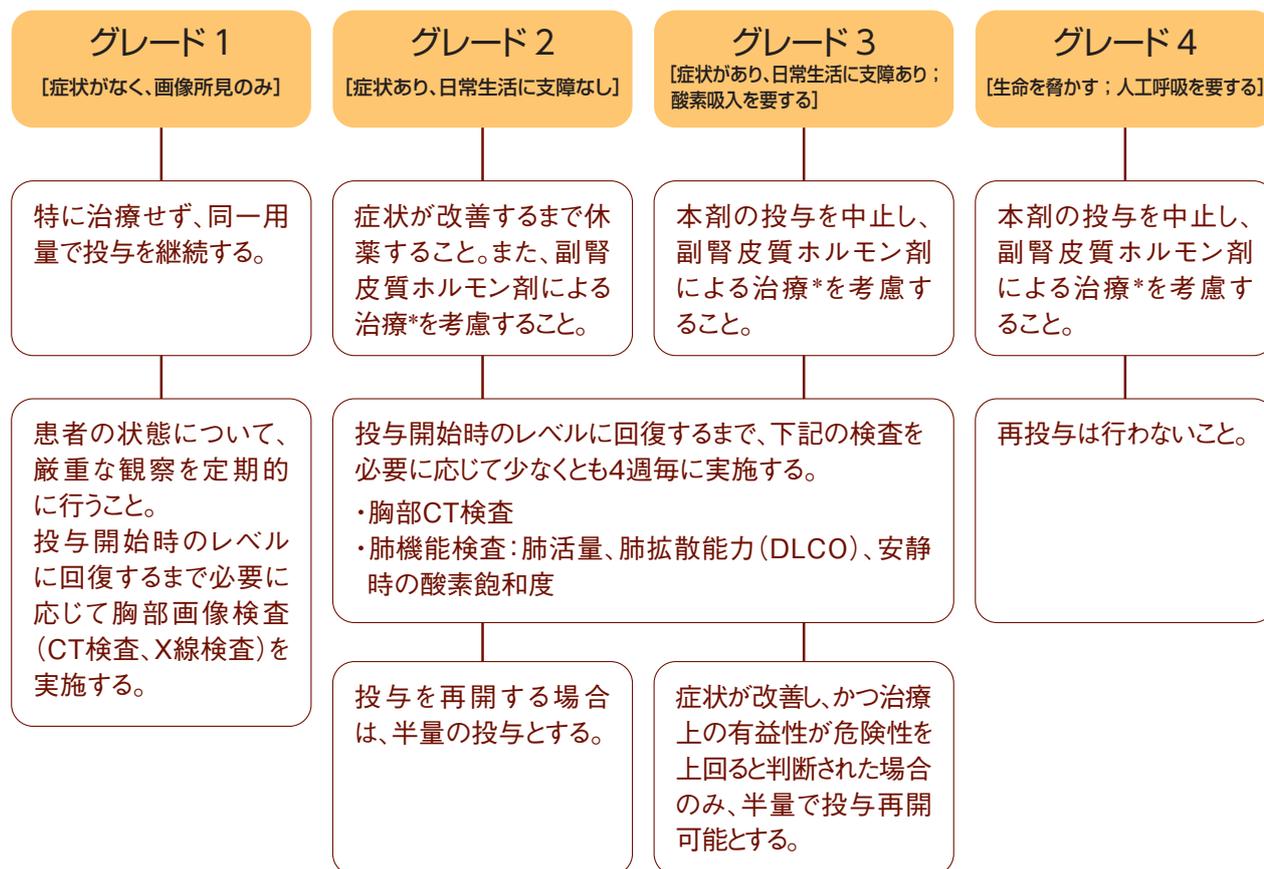
間質性肺疾患と鑑別すべき疾患

鑑別すべき疾患	検査法
原疾患の増悪	画像評価 血液検査（KL-6等） 経気管支肺生検（TBLB）
感染症	血液検査（血算、血液像等） KL-6、SP-D等 β-Dグルカン サイトメガロウイルス抗原 細菌塗沫・培養・DNA検査 喀痰培養 尿中レジオネラ抗原 気管支肺胞洗浄（BAL） 抗酸菌塗沫・培養・DNA検査
心疾患	心電図 心エコー
肺血栓症	血栓症検査 胸部造影CT

【減量・休薬基準/治療指針】

- 間質性肺疾患の確定診断後、呼吸器専門医に相談の上、下記フローチャートを参考に症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

◎臨床試験における減量・休薬基準⇒5.臨床試験成績(p.90~120)参照



《間質性肺疾患が発現した場合の経過観察について》

間質性肺疾患が認められた場合には、そのグレードによらず、患者の状態について嚴重に観察するため、通常を受診に加えてさらに頻回な受診を推奨する。また、投与開始時のレベルに回復するまで、胸部画像検査(CT、X線)を実施すること。

本剤については、グレード1の間質性肺疾患が発現した場合、投与は継続としている。したがって、患者の経過を嚴重に観察するため、少なくとも1ヵ月間は週1回以上の受診を推奨する。

- 肺に基礎疾患を持つ患者で、本剤の投与後に画像上の異常所見又は臨床症状が認められた場合には本剤の投与中止を検討してください。

*副腎皮質ホルモン剤による治療の例

- 中等症、細胞浸潤型非特異性間質性肺炎・器質化肺炎・好酸球性肺炎・過敏性肺炎などのパターンを呈する症例、非細胞傷害性の発症機序が考えられる場合：

プレドニゾン換算で0.5~1.0mg/kg/日を投与する。治療期間に定まった基準はないが、おおよその目安は2ヵ月程度で、改善があれば1ヵ月以内、改善が悪ければ3ヵ月以上を要することもある。中止する場合には漸減し中止する。

- 重症例、急性呼吸窮(促)迫症候群を呈する症例、胸部高分解能CT(HRCT)画像でびまん性肺胞傷害が示唆される場合：

パルス療法(メチルプレドニゾン500~1,000mg/日を3日間)を行い、プレドニゾン換算で0.5~1.0mg/kg/日で継続し、治療反応をみながら漸減する。

日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会(編)：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018、メディカルレビュー社、2018

3. 主な副作用とその対策

参考

「肺臓炎/肺線維症」のグレード分類 (CTCAE Ver4.0)

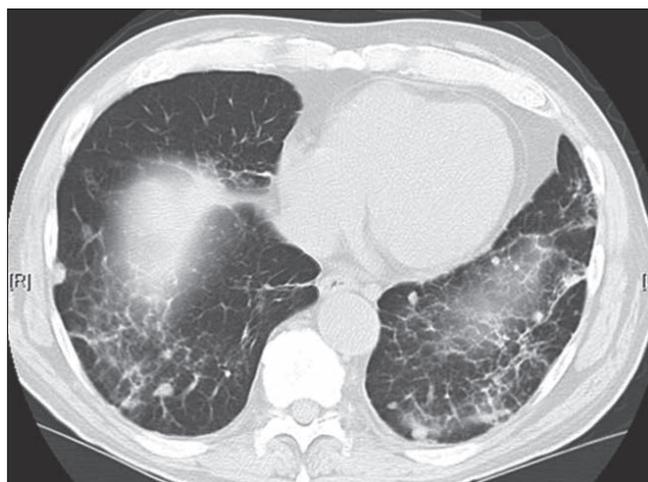
有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
肺臓炎	症状がない;臨床所見又は検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限;酸素を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:気管切開/挿管)
肺線維症	軽度の低酸素血症;画像所見上の線維化が総肺容積の<25%	中等度の低酸素血症;肺高血圧症;画像所見上の線維化が25 - 50%	高度の低酸素血症;右心不全;画像所見上の線維化が>50 - 75%	生命を脅かす(例:循環動態/肺合併症);人工呼吸を要する;画像所見上の線維化が>75%であり、高度な蜂巣状変化を伴う

【間質性肺疾患の画像所見】

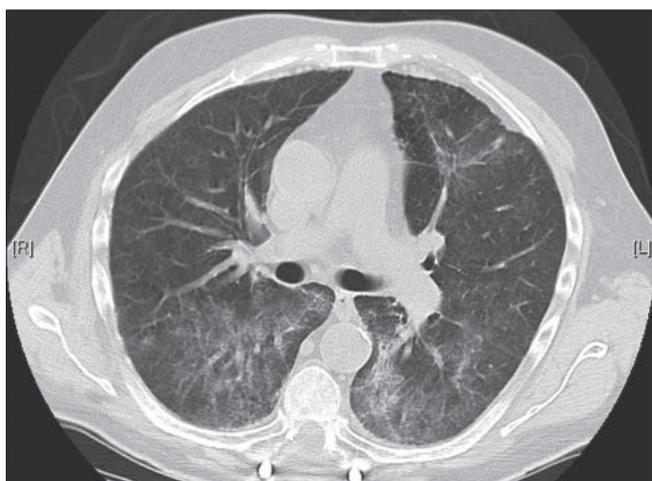
- 本剤の投与において認められた間質性肺疾患の画像所見を以下に示します。本剤においては、画像パターンA～Dの4種類の所見がみられました。



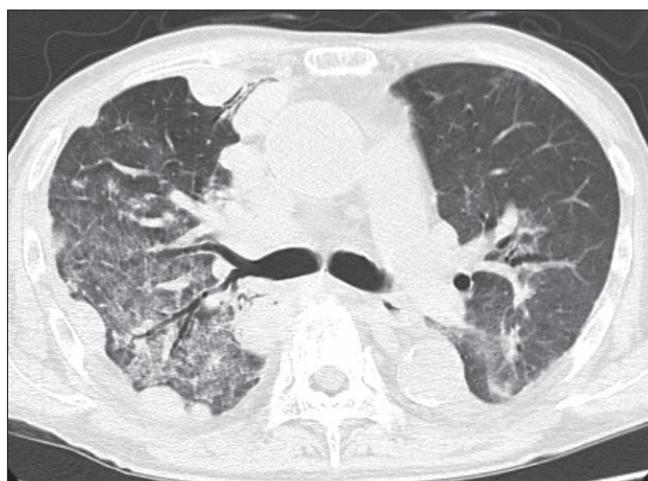
パターンA (非区域性のすりガラス陰影)



パターンB (肺野領域の多発性の浸潤)



パターンC (斑状の散在するすりガラス陰影)



パターンD (両側に広範囲に広がったすりガラス陰影)

【症例経過票】

症例の概要〈間質性肺疾患〉

副作用		患者		1日投与量(投与期間)	備考
事象(グレード)	転帰	性 年齢	使用理由(合併症)		
間質性肺疾患(グレード2)	回復	女性 60代	腎細胞癌(不眠症、うつ病、高コレステロール血症、便秘、リパーゼ異常、アミラーゼ異常)	10mg(152日間) 5mg(126日間)	国内症例

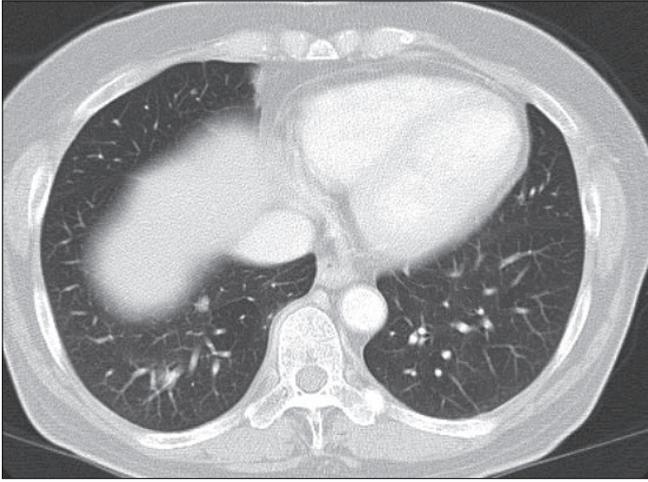
■症状・経過及び処置

約5年前	腎細胞癌指摘。左腎臓摘出術施行。
投与開始日	本剤10mg/日の投与開始。
投与323日目(中止翌日)	体動時に息切れが出現したため外来受診する。CTにて間質性肺炎が疑われ入院となる。入院後血液ガス所見は異常なくしばらく経過観察することになった。 採血で、肺サーファクタント蛋白質-Aが117.0ng/mLと高値であった。 〈胸部単純CT所見〉 ・両側肺下部に左右対称性に斑状のすりガラス陰影が多数出現している。HRCTで小葉隔壁の肥厚がみられる。すりガラス陰影内の細気管支壁の肥厚がみられる。病変の主座は間質と考える。治療経過から薬剤性の間質性肺炎を第一に考える。
中止2日後	39度の発熱あり。
中止4日後	発熱は持続した。酸素投与が必要になるような呼吸困難はなかったが、SpO ₂ は94%と入院時よりも若干低下してきた。CTにて肺の陰影の増悪を認め、間質性肺炎の悪化と診断、ステロイドパルス療法を開始した。細菌性肺炎も完全には否定できなかったため抗生剤(ドリペネム)も併用した。 パルス療法開始後発熱は全くなく、全身状態も徐々に回復していった。SpO ₂ も96%以上をキープするようになった。 〈胸部単純CT所見〉 ・両側肺底区のすりガラス陰影:大きな変化はないが、やや範囲が広がっている。
中止6日後	〈胸部単純撮影所見〉 ・間質性肺炎疑いの経過。 ・両側下肺野主体の間質影増強は前回と著変なし。(左下肺は若干改善) ・胸水(-)
中止7日後	抗生剤投与終了。
中止8日後	CTで肺陰影改善傾向に。ステロイドは漸減。 〈胸部単純CT所見〉 ・両側肺野、肺底区を主体とする線状、網状影及びすりガラス陰影、限局性のconsolidationに改善傾向を認める。
中止15日後	CTで肺陰影はさらに改善、中止17日後よりステロイドは内服に変更予定。 〈胸腹部造影CT所見〉 ・肺野のすりガラス陰影や網状影(drug induced IP: Interstitial Pneumonia)は改善傾向。
中止22日後	その後も症状の悪化はなく、軽快。退院する。
中止28日後	ステロイド投与終了。
中止34日後	CTで異常所見消失する。 〈CT報告書〉 ・肺野のすりガラス陰影や網状影(drug induced IP)は改善し、ほとんど消失。

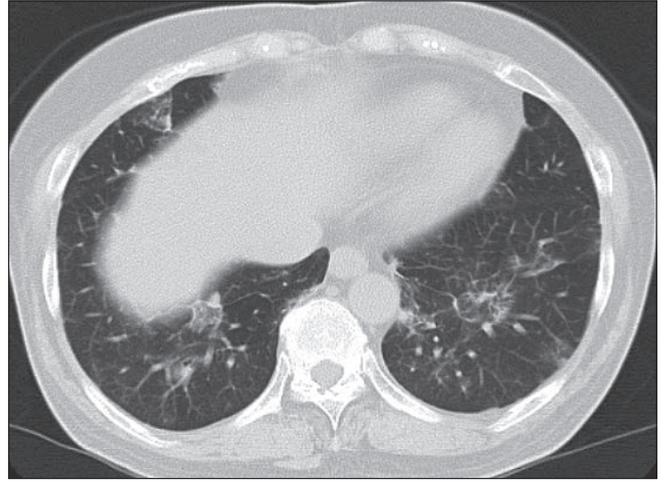
併用薬: センソジド、パロキセチン、リルマザホン、アトルバスタチンカルシウム、ポリカルボフィルカルシウム、クロタミン、オメプラゾール、ベタメタゾン・ゲンタマイシン、プロチゾラム

3. 主な副作用とその対策

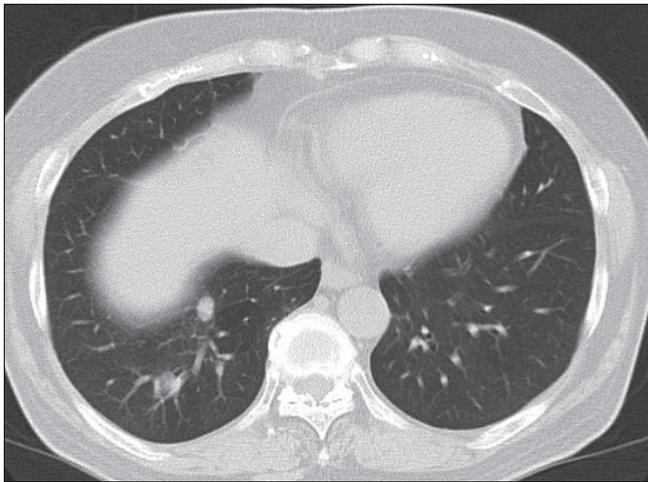
■画像所見



投与前



発現時



軽快後

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

3. 主な副作用とその対策

感染症

〈特徴〉

- 本剤の投与により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染があらわれることがあります。海外では未回復のまま死亡に至った例が報告されています。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告があります。
- 本剤は免疫抑制作用を有するため、易感染性、日和見感染、感染症増悪のリスクが示唆されます。
- コア期終了時解析における発現状況は以下のとおりでした。
 - EXIST-2試験では、感染症の副作用は33例（41.8%）に認められました。グレード3/4は認められませんでした。
 - EXIST-1試験では、感染症の副作用は23例（29.5%）に認められ、そのうちグレード3/4は4例（5.1%）に認められました。
 - EXIST-3試験では、感染症の副作用は全例で44例（17.8%）、低トラフ群で17例（14.5%）、高トラフ群で27例（20.8%）に認められました。グレード3/4は全例で8例（3.2%）、低トラフ群で4例（3.4%）、高トラフ群で4例（3.1%）に認められました。
- EXIST-2試験、C2485試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験の安全性併合解析において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告があります [グレード3/4の感染症の発現頻度：6歳未満の患者36%（49/137例）、6歳以上18歳未満の患者19%（53/272例）、18歳以上の患者13%（27/203例）]。
 - Q&A Q27(p.86)も参照してください。
 - 【その他投与に際して注意が必要な患者】について⇒p.7参照
- 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ります。

〈本剤の投与にあたって〉

- 本剤投与に先立って感染の有無を確認してください。
- 感染症に罹患している場合には本剤投与前に適切な処置を行ってください。
- 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してください。
- 本剤投与開始後に、感染症が認められた場合には、【減量・休薬基準】の項（p.39）を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。侵襲性の全身性真菌感染と診断された場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与してください。
- 対症療法の薬剤選択に際しては、本剤の相互作用（併用注意）について確認してください。
 - 併用注意（併用に注意すること）について⇒p.11参照

〈肝炎について〉

- 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ます。
- B型肝炎感染歴の確認については、「B型肝炎治療ガイドライン」（p.40～43）も参考にしてください。
- ガイドラインでは、HBs抗原陽性例における抗ウイルス剤（核酸アナログ）の投与について、以下のとおり記載されています。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」2022年6月、P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html（2022年12月参照）
注）本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

- 本剤投与中は、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Hbc抗体陽性又はHBs抗体陽性の患者）では、定期的に肝炎ウイルスマーカーや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してください。また、異常が認められた場合には、肝臓専門医にご相談ください。
- 小児でB型肝炎ウイルスキャリアまたは感染歴が疑われた場合は、肝臓専門医に相談してください。

【発現状況】

- EXIST-2試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験において、副作用として報告された主な感染症のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりでした。

◎感染症の全発現の報告⇒別添2(p.124~153)参照

EXIST-2試験

コア期終了時解析:全症例(n=79、日本人n=7を含む)* 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
尿路感染	7 (8.9)	0
鼻咽頭炎	6 (7.6)	0
上気道感染	5 (6.3)	0
中耳炎	4 (5.1)	0
副鼻腔炎	4 (5.1)	0
膿疱性皮膚疹	3 (3.8)	0
鼻炎	3 (3.8)	0
毛包炎	2 (2.5)	0
せつ	2 (2.5)	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (2.5)	0

コア期終了時解析:国内症例(n=7) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
四肢膿瘍	1 (14.3)	0
毛包炎	1 (14.3)	0
咽頭炎	1 (14.3)	0
皮膚感染	1 (14.3)	0

継続期終了時解析:全症例(n=112、日本人n=10を含む)* 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
上咽頭炎	24 (21.4)	0
尿路感染	18 (16.1)	0
上気道感染	13 (11.6)	0
副鼻腔炎	8 (7.1)	0
肺炎	7 (6.3)	3 (2.7)
中耳炎	6 (5.4)	0
気管支炎	5 (4.5)	0
せつ	5 (4.5)	0
膿疱性皮膚疹	5 (4.5)	0
毛包炎	4 (3.6)	0
口腔ヘルペス	4 (3.6)	0
気道感染	4 (3.6)	0
鼻炎	4 (3.6)	0
膀胱炎	3 (2.7)	0
歯肉炎	3 (2.7)	0
インフルエンザ	3 (2.7)	0
咽頭炎	3 (2.7)	0

継続期終了時解析:国内症例(n=10) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
皮膚感染	2 (20.0)	0
上咽頭炎	2 (20.0)	0
四肢膿瘍	1 (10.0)	0
膀胱炎	1 (10.0)	0
毛包炎	1 (10.0)	0
皮膚真菌感染	1 (10.0)	0
限局性感染	1 (10.0)	0
爪囲炎	1 (10.0)	0
咽頭炎	1 (10.0)	0
肺炎	1 (10.0)	0

*:2%以上の発現が報告されているもの

3. 主な副作用とその対策

EXIST-1 試験

コア期終了時解析:全症例(n=78)*

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
上気道感染	5 (6.4)	1 (1.3)
中耳炎	3 (3.8)	1 (1.3)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.6)	2 (2.6)
肺炎	2 (2.6)	1 (1.3)
鼻咽頭炎	2 (2.6)	0
ウイルス感染	2 (2.6)	0
耳感染	2 (2.6)	0

試験終了時解析:全症例(n=111)*

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
肺炎	15 (13.5)	10 (9.0)
上咽頭炎	12 (10.8)	0
上気道感染	11 (9.9)	2 (1.8)
中耳炎	10 (9.0)	2 (1.8)
レンサ球菌性咽頭炎	7 (6.3)	1 (0.9)
気管支炎	6 (5.4)	2 (1.8)
副鼻腔炎	6 (5.4)	0
耳感染	5 (4.5)	1 (0.9)
ウイルス性胃腸炎	4 (3.6)	3 (2.7)
咽頭炎	4 (3.6)	0
ウイルス性気道感染	4 (3.6)	1 (0.9)
ウイルス感染	4 (3.6)	0

※:2%以上の発現が報告されているもの

EXIST-3試験

コア期終了時解析:全症例(n=247、日本人n=24を含む)*

例数(%)

副作用	低トラフ群 (n=117)		高トラフ群 (n=130)		全症例 (n=247)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
鼻咽頭炎	3 (2.6)	0	4 (3.1)	0	7 (2.8)	0
肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.1)	2 (1.5)	5 (2.0)	3 (1.2)
胃腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.3)	0	4 (1.6)	1 (0.4)
上気道感染	2 (1.7)	0	3 (2.3)	0	5 (2.0)	0

コア期終了時解析:国内症例(n=24)*

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
鼻咽頭炎	3 (12.5)	0
胃腸炎	2 (8.3)	0
上気道感染	1 (4.2)	0
口角口唇炎	1 (4.2)	0
急性中耳炎	1 (4.2)	0

試験終了時解析:全症例(n=361、日本人n=35を含む)* 例数(%)

試験終了時解析:国内症例(n=35)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
上気道感染	30 (8.3)	0
肺炎	27 (7.5)	18 (5.0)
上咽頭炎	21 (5.8)	0
気管支炎	16 (4.4)	3 (0.8)
胃腸炎	16 (4.4)	3 (0.8)
咽頭炎	14 (3.9)	3 (0.8)
扁桃炎	13 (3.6)	2 (0.6)
鼻炎	10 (2.8)	0
蜂巣炎	9 (2.5)	2 (0.6)
副鼻腔炎	9 (2.5)	0
耳感染	8 (2.2)	1 (0.3)
尿路感染	8 (2.2)	2 (0.6)

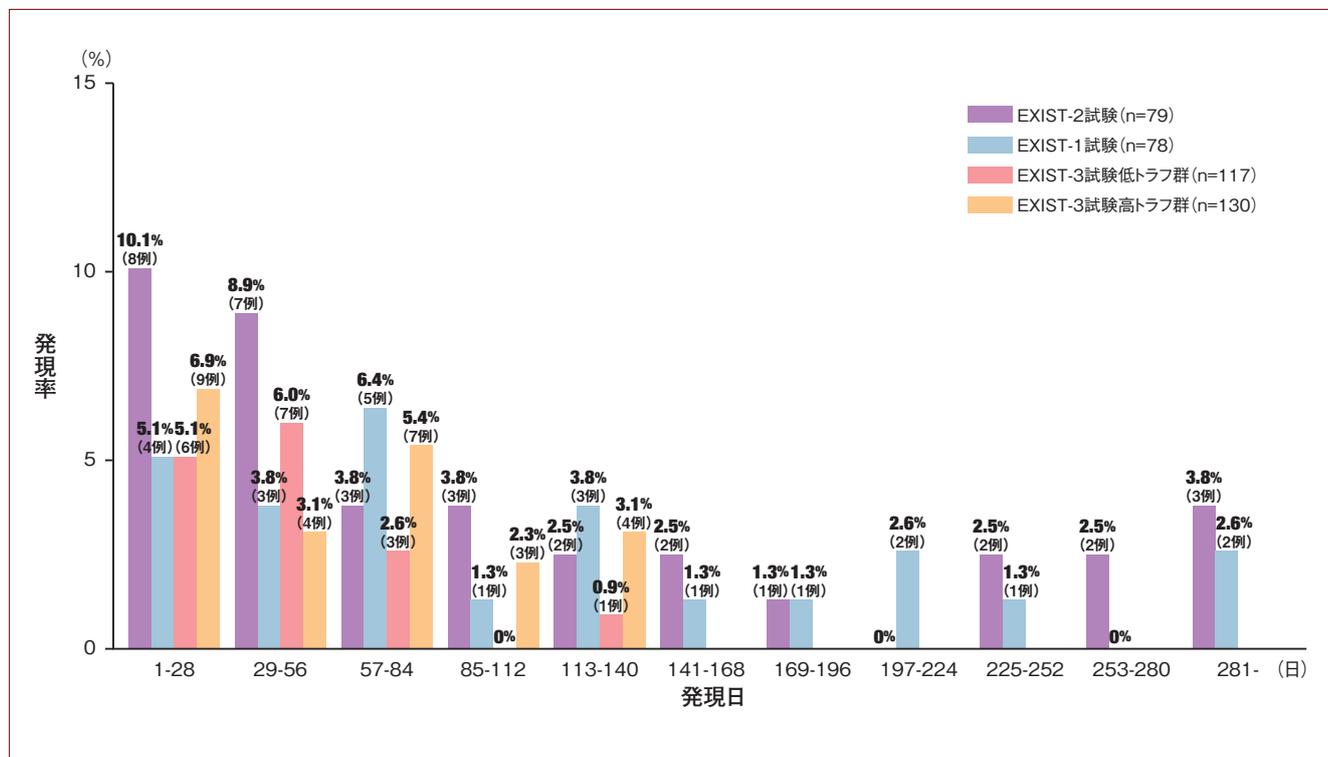
副作用	全グレード	グレード3/4
上咽頭炎	5 (14.3)	0
胃腸炎	4 (11.4)	1 (2.9)
肺炎	3 (8.6)	3 (8.6)
気管支炎	2 (5.7)	1 (2.9)
毛包炎	2 (5.7)	0
副鼻腔炎	2 (5.7)	0
上気道感染	2 (5.7)	0
口角口唇炎	1 (2.9)	0
虫垂炎	1 (2.9)	1 (2.9)
菌血症	1 (2.9)	1 (2.9)
感染性クレーブ	1 (2.9)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.9)	0
麦粒腫	1 (2.9)	0
膿痂疹	1 (2.9)	0
インフルエンザ	1 (2.9)	0
ムンプス	1 (2.9)	0
中耳炎	1 (2.9)	0
急性中耳炎	1 (2.9)	0
仮性クレーブ	1 (2.9)	1 (2.9)
扁桃炎	1 (2.9)	1 (2.9)
水痘	1 (2.9)	0

※:2%以上の発現が報告されているもの

3. 主な副作用とその対策

【発現時期】

- コア期終了時解析における感染症の発現時期は以下のとおりでした。

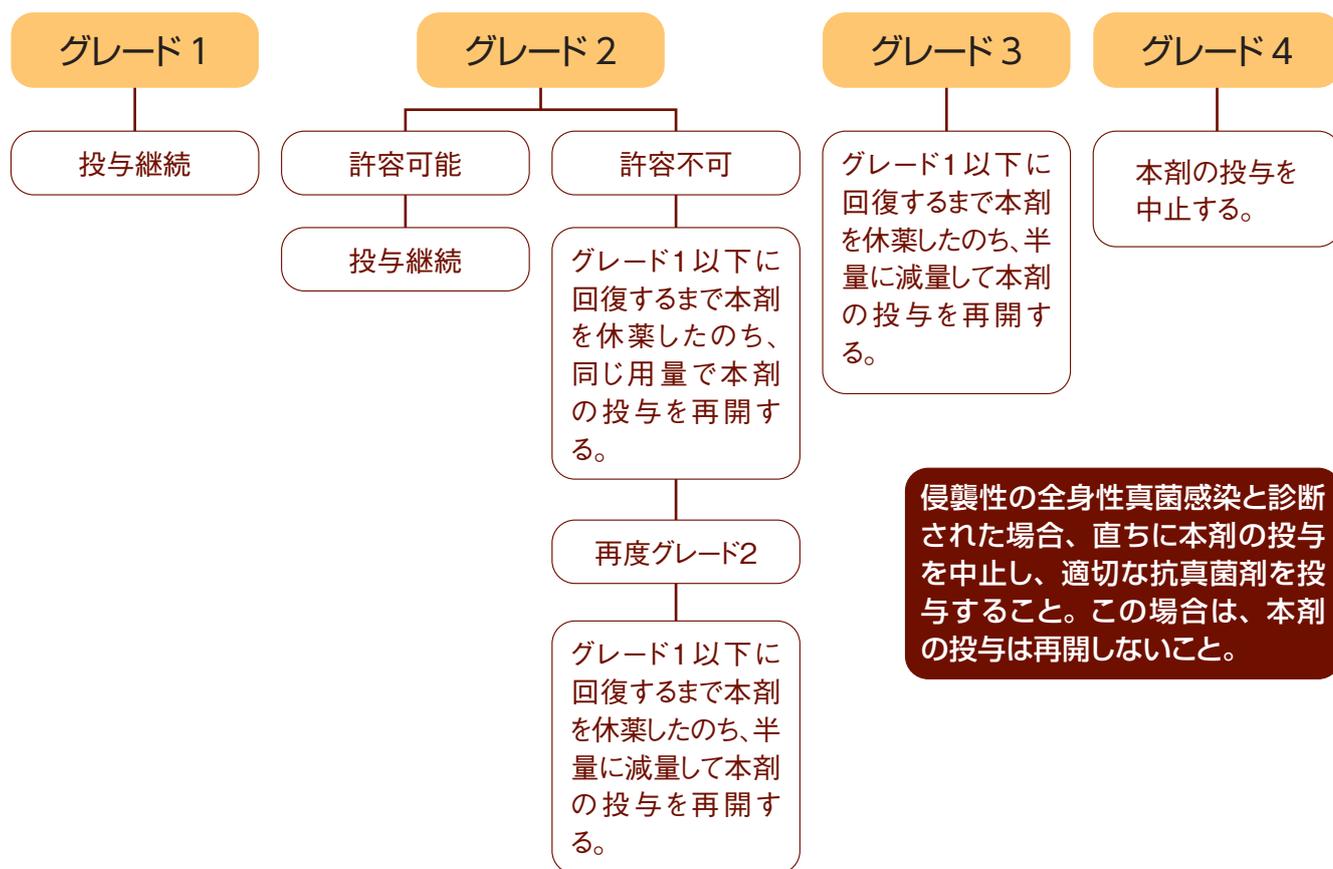


EXIST-3試験は18週間投与のデータ

【減量・休薬基準】

- 下記フローチャートを参考に症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。
- 侵襲性の全身性真菌感染症と診断された場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与してください。この場合は、本剤の投与を再開しないでください。
- 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HBc抗体陽性又は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、肝臓専門医にご相談ください。

◎臨床試験における減量・休薬基準⇒5.臨床試験成績 (p.90~120) 参照



治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

参考

「感染症及び寄生虫症、その他」「ウイルス性肝炎」のグレード分類 (CTCAE Ver4.0)

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
感染症及び寄生虫症、その他 (具体的に記載)	症状がない、又は軽度の症状がある; 臨床所見又は検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院又は入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する
ウイルス性肝炎	症状がない; 治療を要さない	—	症状がある肝障害; 生検で線維化を確認; 代償性肝硬変; 慢性肝炎の再活性化	非代償性肝硬変 (例: 腹水、凝固能異常、脳症、昏睡)

3. 主な副作用とその対策

参考

免疫抑制により発症するB型肝炎の対策

- HBs抗原陽性例（B型肝炎ウイルス（HBV）を有する患者；HBVキャリア）に免疫抑制・化学療法を実施した場合、急激な肝炎ウイルスの増殖（HBVの再活性化）が生じ、致命的な重症肝炎を生じることがあります。
- **HBVキャリアに対する化学療法時には、核酸アナログを投与してHBV再活性化を避けることが必要です。**
- HBs抗原陰性でHbc抗体陽性またはHBs抗体陽性症例は従来既往感染とされ、臨床的に治癒の状態と考えられていましたが、実際にはHBVを完全に排除することは困難であり、肝臓等にウイルスが存在していることが知られています。このような症例に対して免疫抑制・化学療法を行った場合、HBVの再活性化が起こること、及びHBs抗原陽性例におけるHBV再活性化に比べて劇症化率が高く、死亡率も高いことが報告されています。
- 日本肝臓学会が策定する「B型肝炎治療ガイドライン」では、このような状況を踏まえ、HBVの再活性化対策が定められています。
- p.42～43に「B型肝炎治療ガイドライン」より対処の要点を示します。
- ガイドラインにあるとおり、HBs抗原陽性例は、肝臓専門医にコンサルトしてください。また、核酸アナログの投与を検討するすべての症例については、投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトを検討してください。
- 免疫抑制・化学療法中にHBV再活性化がみられた場合には、免疫抑制作用のある抗腫瘍薬や免疫抑制薬は直ちに中止せず、対応を肝臓専門医と相談することを検討してください。

アフィニール投与を検討する際には、HBV再活性化リスク群の同定を目的に、投与開始前に**全例でHBs抗原を測定**してください。測定結果に従い、下記を参考に対応を検討・実施してください。

HBs抗原(+)の場合(キャリア、慢性肝炎、肝硬変例):

- HBe抗原、HBe抗体、HBV DNA定量検査を実施してください。
- HBs抗原陽性例ではキャリアだけでなく、慢性肝炎、肝硬変例が含まれる可能性があるため、肝臓専門医にコンサルトしてください。
- 再活性化のリスクは大きいので、基本的に核酸アナログの予防投与を実施してください。核酸アナログの投与を検討するすべての症例については、投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトを検討してください。

HBs抗原(-)の場合:

- HBc抗体、HBs抗体を測定してください。

HBs抗原(-)でHBc抗体(+)またはHBs抗体(+)の場合(感染既往例):

- HBV DNA定量検査を実施し、HBV DNAが20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上の場合は核酸アナログの予防投与を行ってください。
- HBV DNAが20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 未満の場合は、治療開始後及び治療内容の変更後少なくとも6ヵ月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングを行ってください。6ヵ月以降は、治療内容を考慮して1~3ヵ月の範囲で検査間隔を検討してください。HBV DNAが20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログを投与してください。
- 核酸アナログの投与を検討するすべての症例については、投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトを検討してください。

HBs抗原(-)でHBc抗体(-)かつHBs抗体(-)の場合:

- HBV感染のない症例として、通常に対応を行ってください。

核酸アナログ製剤について:

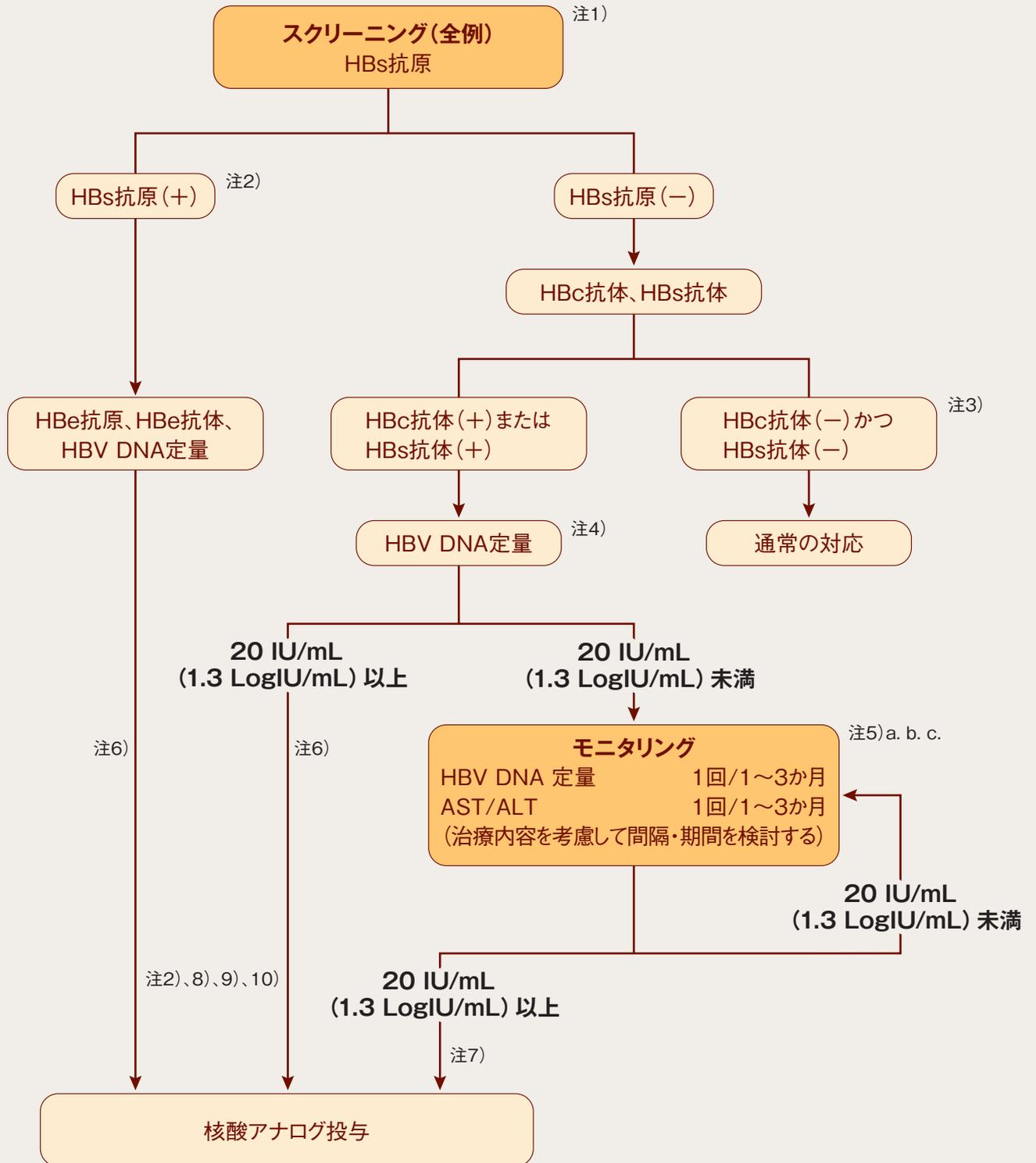
- ガイドラインではエンテカビル(ETV)、テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩(TDF)、テノホビル・アラフェナミド(TAF)の使用が推奨されています。
- 投与開始時期については、次ページの図の注6)、注7)、投与終了時期については、注9)、注10)を参照してください。

アフィニールの治療について:

- 肝障害等副作用が発現した場合や、本剤投与中にHBV再活性化がみられた場合には、本剤は直ちに中止せず、対応を肝臓専門医と相談することを検討してください。

3. 主な副作用とその対策

B型肝炎治療ガイドライン(第4版) 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

補足

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、Hbc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、Hbc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・Hbc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHbc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHbc抗体、HBs抗体未測定の場合の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5) a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(ヒステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合: 頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
- c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法: HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1 log U/mL)で代用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。
- 注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
- ①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHbc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

3. 主な副作用とその対策

【症例経過票】

症例の概要〈感染症〉

副作用		患者		1日投与量 (投与期間)	備考
事象 (グレード)	転帰	性 年齢	使用理由 (合併症)		
B型肝炎再燃 (グレード5) 肝壊死 (グレード3)	B型肝炎再燃: 死亡 肝壊死: 未回復	男性 50代	膵神経内分泌腫瘍 (B型肝炎ウイルス (HBV) キャリア、2型糖尿病、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、粘膜炎、胃炎、消化性潰瘍、腎結石)	不明 (167日間)	外国症例

■症状・経過及び処置

投与開始34日前	B型肝炎ウイルス抗原 (HBs抗原) は陽性であり、IgM-HBc抗体は陰性であった。
投与開始日	本剤投与開始。
投与113日目	肝機能検査値が上昇し始めた (ALT: 42 IU/L、AST: 53 IU/L、総ビリルビン: 6 μ mol/L (0.35mg/dL))。
投与141日目	肝機能検査値は更に上昇 (ALT: 74 IU/L、AST: 97 IU/L、総ビリルビン: 6 μ mol/L (0.35mg/dL))。
投与167日目 (中止日)	本剤投与は中止となった。
中止2日後	ALT: 263 IU/L、AST: 698 IU/L、総ビリルビン: 28 μ mol/L (1.64mg/dL) となり急性肝壊死を認める。
中止16日後	B型肝炎ウイルス負荷量は>100,000,000 IU/mLであった。
中止24日後	試験から離脱。ALT: 210 IU/L、AST: 548 IU/L、総ビリルビン: 32 μ mol/L (1.87mg/dL)。
中止40日後	患者は急性肝不全を伴うB型肝炎ウイルスの再活性化により肝性脳症を呈し、入院。肝性脳症を合併した急性非代償性肝不全が疑われ、エンテカビル、ラクツロース及びラミブジンによる治療が行われた。
中止45日後	ALT: 552 IU/L、AST: 1730 IU/L。
中止56日後	アンモニア: 211 μ g/dL。
中止61日後	状態が悪化したため、ICUへ搬送された。
中止63日後	死亡。剖検は実施されなかった。

併用薬: インスリン、ランソプラゾール

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

3. 主な副作用とその対策

腎障害

- 本剤投与により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ます。
- 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実施してください。
- 異常が認められた場合には【減量・休薬基準】の項 (p.47) を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

- EXIST-2試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験において、副作用として報告された腎障害のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりでした。

EXIST-2試験

コア期終了時解析:全症例 (n=79、日本人n=7を含む) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	3 (3.8)	0
血尿	1 (1.3)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中クレアチニン増加	1 (1.3)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.3)	0

継続期終了時解析:全症例 (n=112、日本人n=10を含む) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	10 (8.9)	2 (1.8)
尿中蛋白陽性	2 (1.8)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	0
血尿	1 (0.9)	0
腎機能障害	1 (0.9)	1 (0.9)

継続期終了時解析:国内症例 (n=10) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	1 (10.0)	0

EXIST-1試験

コア期終了時解析:全症例 (n=78)

副作用として報告された腎障害はありませんでした

試験終了時解析:全症例 (n=111) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	1 (0.9)	0

EXIST-3試験

コア期終了時解析:全症例 (n=247、日本人n=24を含む) 例数 (%)

副作用	低トラフ群 (n=117)		高トラフ群 (n=130)		全症例 (n=247)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	0	0	2 (1.5)	0	2 (0.8)	0

試験終了時解析:全症例 (n=361、日本人n=35を含む) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	5 (1.4)	0
急性腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0
血尿	1 (0.3)	0

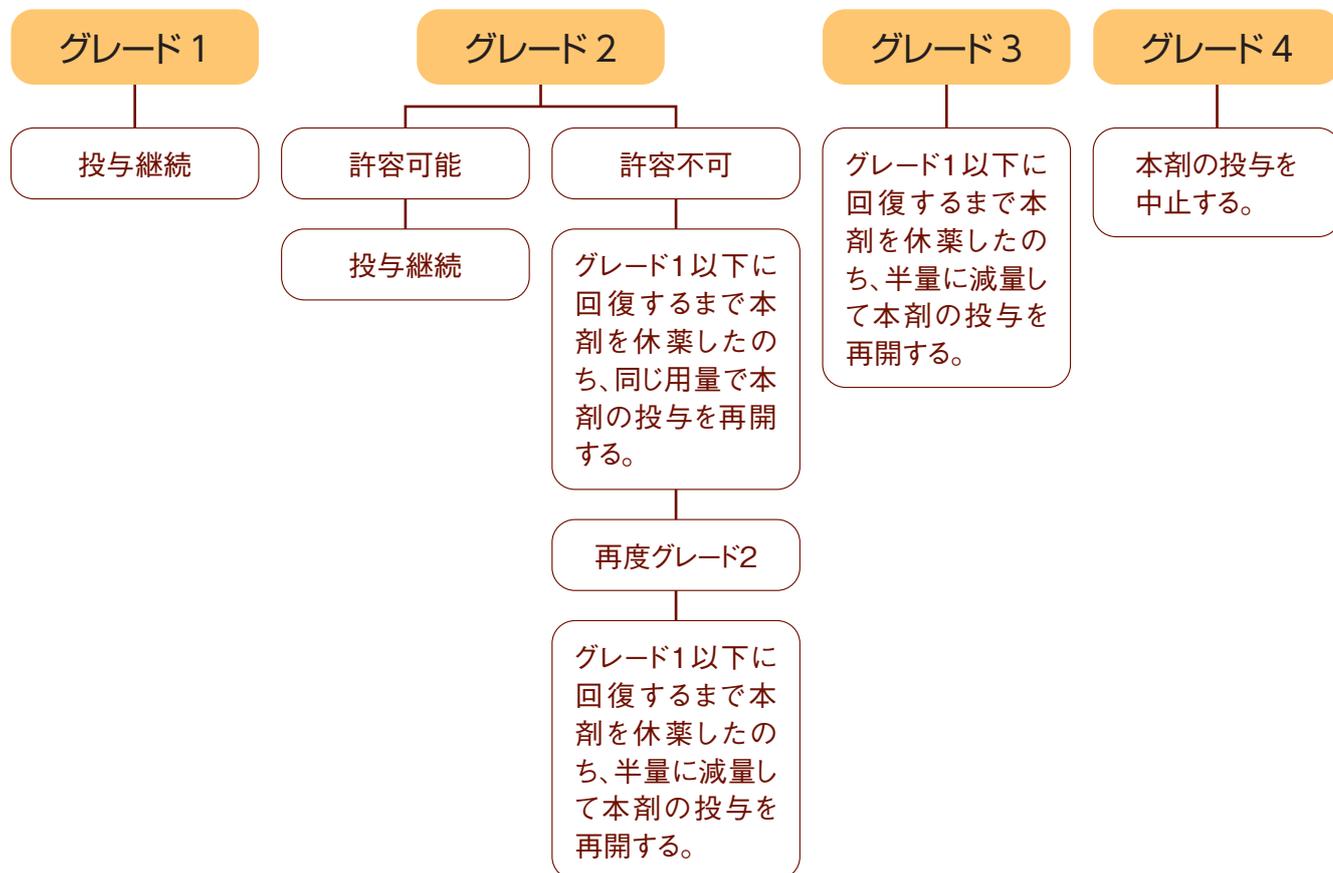
試験終了時解析:国内症例 (n=35) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	2 (5.7)	0
血尿	1 (2.9)	0

【減量・休薬基準】

- 下記フローチャートを参考に症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

◎臨床試験における減量・休薬基準⇒5.臨床試験成績(p.90~120)参照



参考

「クレアチニン増加」「蛋白尿」「急性腎不全」のグレード分類 (CTCAE Ver4.0)

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
クレアチニン増加	>ULN - 1.5×ULN	>1.5 - 3.0×ULN	>3.0 - 6.0×ULN	>6.0×ULN

ULN:施設基準値上限

CTCAE v4.0では、ベースラインからの変化を評価する規準が加わったが、JCOGでは、CTCAE v3.0を踏襲し、施設基準値上限を基準にして絶対値で評価する。

蛋白尿	蛋白尿1+; 尿蛋白 < 1.0g/24時間	成人:蛋白尿2+;尿蛋白 1.0 - <3.5g/24時間 小児:尿蛋白/クレアチニン比0.5 - 1.9	成人:尿蛋白≥3.5g/24時間 小児:尿蛋白/クレアチニン比>1.9	—
急性腎不全	クレアチニンが>0.3mg/dL増加; ベースラインの1.5 - 2倍に増加	クレアチニンがベースラインの>2 - 3倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも>3倍 又は >4.0mg/dL増加;入院を要する	生命を脅かす;人工透析を要する

3. 主な副作用とその対策

口内炎

- 本剤の投与により、口内炎、口腔粘膜炎、口腔内潰瘍等があらわれることがあります。
- コア期終了時解析における発現状況は以下のとおりでした。
 - EXIST-2試験では、口内炎の副作用は59例(74.7%)に認められ、そのうちグレード3/4は3例(3.8%)に認められました。
 - EXIST-1試験では、口内炎の副作用は47例(60.3%)に認められ、そのうちグレード3/4は7例(9.0%)に認められました。
 - EXIST-3試験では、口内炎の副作用は全例で137例(55.5%)、低トラフ群で58例(49.6%)、高トラフ群で79例(60.8%)に認められました。そのうちグレード3/4はそれぞれ9例(3.6%)、4例(3.4%)及び5例(3.8%)に認められました。
- 異常が認められた場合は、【減量・休薬基準/治療指針】の項(p.50)を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。
- アルコールあるいは過酸化水素を含む含嗽剤で処置をすると、状態を悪化させる可能性があるため避けてください。真菌感染症が診断されていない場合は、抗真菌剤を使用しないでください。

【発現状況】

- EXIST-2試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験において、副作用として報告された口内炎のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりでした。

EXIST-2試験

コア期終了時解析:全症例(n=79、日本人n=7を含む) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	39 (49.4)	1 (1.3)
アフタ性口内炎	14 (17.7)	2 (2.5)
口腔内潰瘍形成	12 (15.2)	2 (2.5)
歯肉痛	1 (1.3)	0
舌炎	1 (1.3)	0

コア期終了時解析:国内症例(n=7) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	5 (71.4)	0
アフタ性口内炎	1 (14.3)	0

継続期終了時解析:全症例(n=112、日本人n=10を含む) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	47 (42.0)	1 (0.9)
アフタ性口内炎	24 (21.4)	1 (0.9)
口腔内潰瘍形成	17 (15.2)	2 (1.8)
歯肉痛	1 (0.9)	0
舌炎	1 (0.9)	0

継続期終了時解析:国内症例(n=10) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	6 (60.0)	1 (10.0)
アフタ性口内炎	2 (20.0)	0

EXIST-1試験

コア期終了時解析:全症例(n=78) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	25 (32.1)	6 (7.7)
口腔内潰瘍形成	25 (32.1)	1 (1.3)
口唇潰瘍	1 (1.3)	0

試験終了時解析:全症例(n=111) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	48 (43.2)	12 (10.8)
口腔内潰瘍形成	36 (32.4)	4 (3.6)
アフタ性口内炎	4 (3.6)	0
舌潰瘍	2 (1.8)	0
口唇潰瘍	1 (0.9)	0

EXIST-3試験

コア期終了時解析:全症例(n=247、日本人n=24を含む)

例数(%)

副作用	低トラフ群 (n=117)		高トラフ群 (n=130)		全症例 (n=247)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
口内炎	28 (23.9)	2 (1.7)	40 (30.8)	3 (2.3)	68 (27.5)	5 (2.0)
口腔内潰瘍形成	28 (23.9)	2 (1.7)	25 (19.2)	0	53 (21.5)	2 (0.8)
アフタ性潰瘍	5 (4.3)	0	17 (13.1)	2 (1.5)	22 (8.9)	2 (0.8)
口唇潰瘍	1 (0.9)	0	2 (1.5)	0	3 (1.2)	0
舌潰瘍	1 (0.9)	0	2 (1.5)	0	3 (1.2)	0

コア期終了時解析:国内症例(n=24)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	16 (66.7)	1 (4.2)
アフタ性潰瘍	3 (12.5)	1 (4.2)

試験終了時解析:全症例(n=361、日本人n=35を含む) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	124 (34.3)	10 (2.8)
口腔内潰瘍形成	100 (27.7)	5 (1.4)
アフタ性口内炎	38 (10.5)	3 (0.8)
舌潰瘍	9 (2.5)	0
口唇潰瘍	6 (1.7)	0
舌炎	1 (0.3)	0

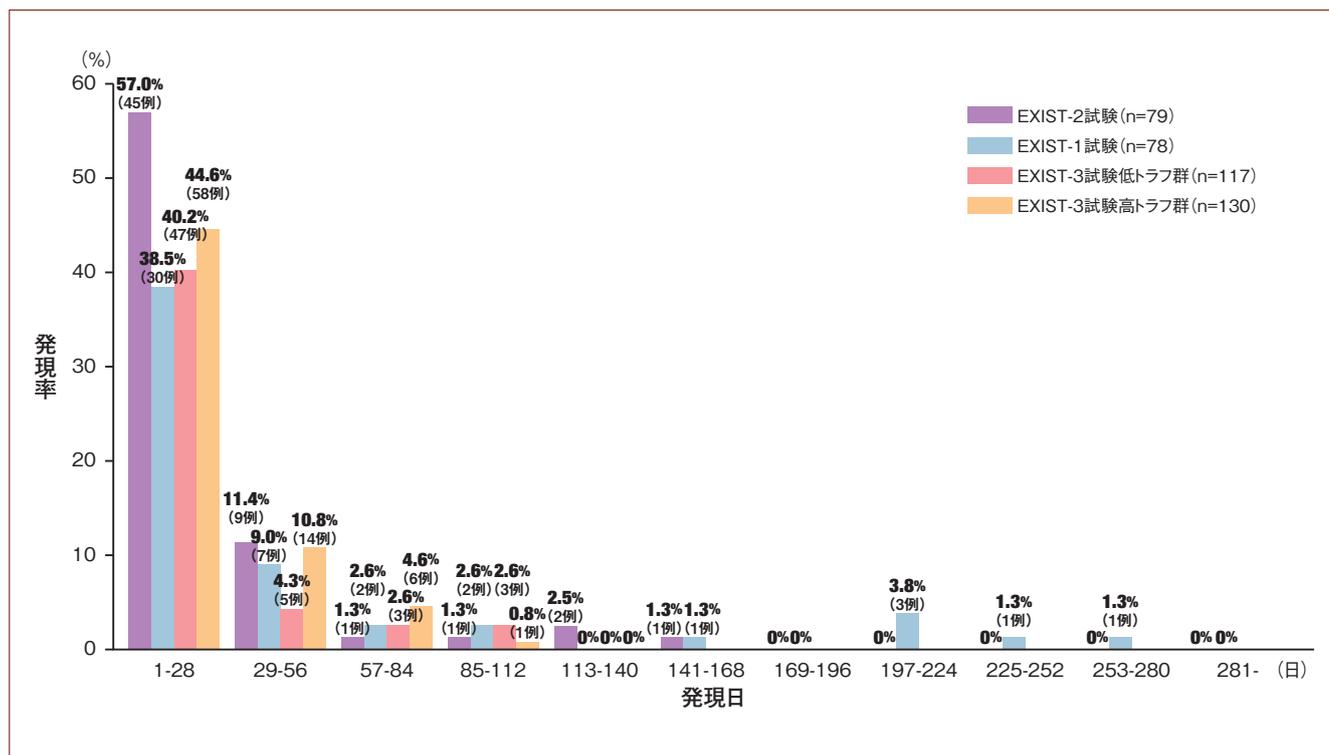
試験終了時解析:国内症例(n=35) 例数(%)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	26 (74.3)	3 (8.6)
アフタ性口内炎	3 (8.6)	1 (2.9)
口腔内潰瘍形成	1 (2.9)	0

【発現時期】

- コア期終了時解析における口内炎の発現時期は以下のとおりでした。
- 口内炎の多くが28日目までに発現していました。



EXIST-3試験は18週間投与のデータ

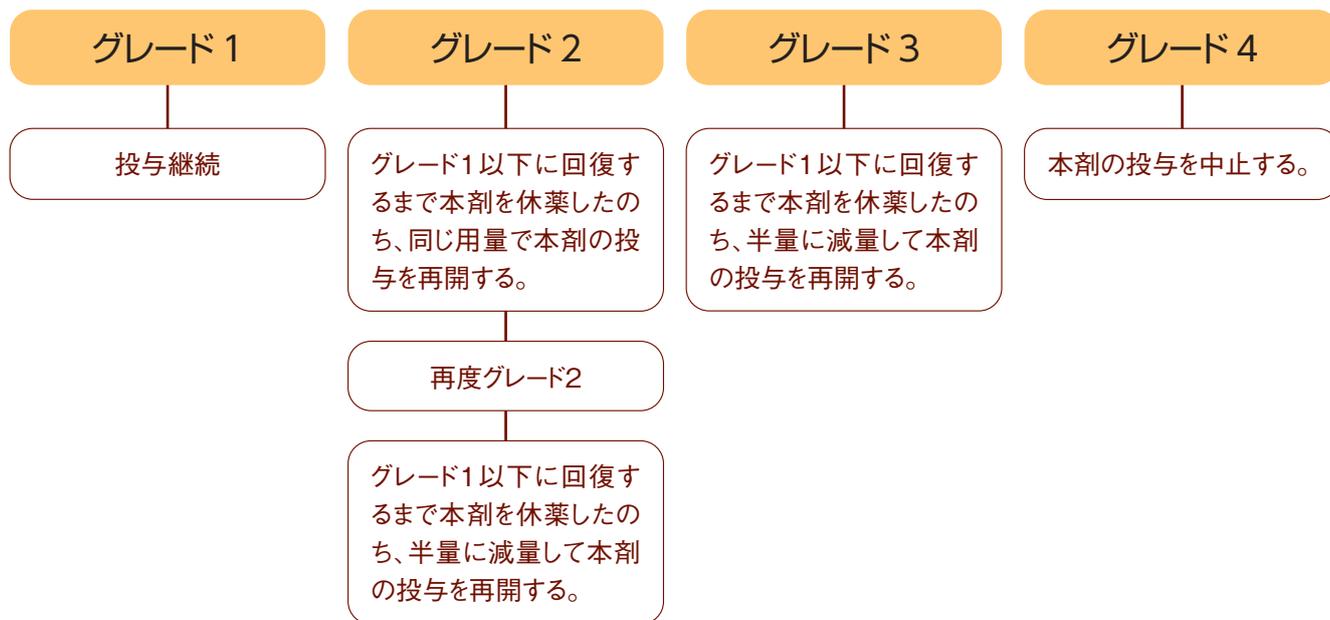
3. 主な副作用とその対策

【減量・休薬基準/治療指針】

- 下記フローチャートを参考に症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

用量の変更

◎臨床試験における減量・休薬基準⇒5. 臨床試験成績 (p.90~120) 参照

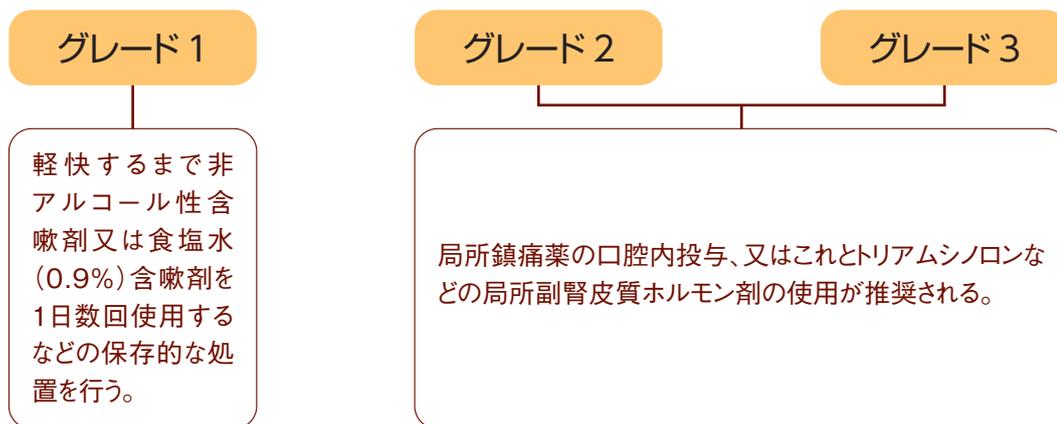


参考

「口腔粘膜炎」「口腔知覚不全」「口腔内出血」「口腔内痛」のグレード分類 (CTCAE Ver4.0)

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
口腔粘膜炎	症状がない、又は軽度の症状がある;治療を要さない	中等度の疼痛;経口摂取に支障がない;食事の変更を要する	高度の疼痛;経口摂取に支障がある	生命を脅かす;緊急処置を要する
口腔知覚不全	軽度の不快感;経口摂取に支障がない	中等度の疼痛;経口摂取に支障がある	活動不能/動作不能の疼痛;経管栄養又はTPNを要する	—
口腔内出血	軽症;治療を要さない	中等度の症状がある;内科的治療又は小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/待機的外科的処置を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する
口腔内痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛;身の回りの日常生活動作の制限	—

一般的な処置



処置の際における注意事項 (グレード2~3)

- アルコール、過酸化水素、ヨードを含有する薬剤は口腔内潰瘍を悪化させる傾向があるため、これらの薬剤の使用は避けてください。
- 真菌感染の診断が下されない限り、抗真菌剤の使用は避けてください。特に、アゾール系抗真菌剤の全身投与は、アフィニトールの代謝を強力に阻害することによってアフィニトールの曝露量を増加させるため投与は避け、真菌感染と診断された場合は抗真菌剤の局所投与を検討してください。
- 同様に、ウイルス感染の診断が下されない限り、アシクロビルなどの抗ウイルス薬の使用は避けてください。

3. 主な副作用とその対策

高血糖、糖尿病

- 本剤の投与により高血糖の発現、糖尿病の発症や増悪があらわれることがあります。
- 本剤投与前には空腹時血糖値を測定し、適切に血糖をコントロールしておいてください。
◎投与前に確認する項目を参照してください⇒p.9
- 本剤投与中は定期的に空腹時血糖値の測定を行い、異常が認められた場合には【減量・休薬基準】の項(次ページ)を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

- EXIST-2試験及びEXIST-3試験において、副作用として報告された高血糖、糖尿病のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりでした。EXIST-1試験において、副作用として報告された高血糖、糖尿病はありませんでした。

EXIST-2試験

コア期終了時解析:全症例(n=79、日本人n=7を含む)

副作用として報告された高血糖、糖尿病はありませんでした。

継続期終了時解析:全症例(n=112、日本人n=10を含む) 例数(%) 継続期終了時解析:国内症例(n=10) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高血糖	2 (1.8)	0
糖尿	1 (0.9)	0
2型糖尿病	1 (0.9)	0

副作用	全グレード	グレード3/4
高血糖	2 (20.0)	0
糖尿	1 (10.0)	0

EXIST-3試験

コア期終了時解析:全症例(n=247、日本人n=24を含む)

例数(%)

副作用	低トラフ群 (n=117)		高トラフ群 (n=130)		全症例 (n=247)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
高血糖	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0

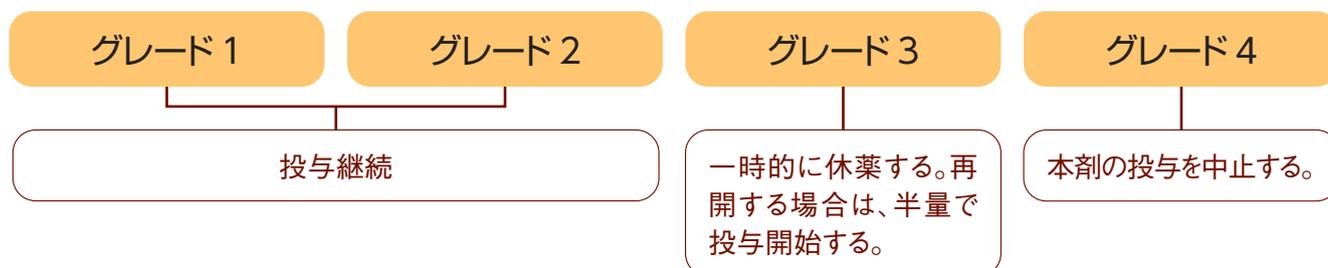
試験終了時解析:全症例(n=361、日本人n=35を含む) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	1 (0.3)
高血糖	1 (0.3)	0

【減量・休薬基準】

● 下記フローチャートを参考に症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

◎臨床試験における減量・休薬基準⇒5.臨床試験成績 (p.90~120) 参照



治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

参考

「ブドウ糖不耐性」「高血糖」のグレード分類 (CTCAE Ver4.0)

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
ブドウ糖不耐性	症状がない;臨床所見又は検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;食生活の変更又は経口薬を要する	高度の症状がある;インスリンを要する	生命を脅かす;緊急処置を要する
高血糖	空腹時血糖値>ULN - 160mg/dL又は>ULN - 8.9mmol/L	空腹時血糖値>160 - 250mg/dL又は >8.9 - 13.9mmol/L	>250 - 500mg/dL; >13.9 - 27.8mmol/L 入院を要する	>500mg/dL; >27.8mmol/L; 生命を脅かす

ULN:施設基準値上限

3. 主な副作用とその対策

脂質異常

- 本剤の投与により、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症等の脂質異常があらわれることがあります。
- 異常が認められた場合には【減量・休薬基準/治療指針】の項(p.55)を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。
- 対症療法が必要な場合には、スタチン系薬剤又は適切な脂質低下薬を投与してください。

【発現状況】

- EXIST-2試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験において、副作用として報告された脂質異常のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりでした。

EXIST-2試験

コア期終了時解析:全症例(n=79、日本人n=7を含む) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高コレステロール血症	18 (22.8)	1 (1.3)
高脂血症	6 (7.6)	0
高トリグリセリド血症	3 (3.8)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中コレステロール増加	4 (5.1)	0
血中トリグリセリド増加	4 (5.1)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.3)	0

コア期終了時解析:国内症例(n=10) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高コレステロール血症	1 (14.3)	0

継続期終了時解析:全症例(n=112、日本人n=10を含む) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高コレステロール血症	34 (30.4)	1 (0.9)
高脂血症	15 (13.4)	0
高トリグリセリド血症	7 (6.3)	1 (0.9)

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中コレステロール増加	12 (10.7)	0
血中トリグリセリド増加	10 (8.9)	0
低比重リポ蛋白増加	3 (2.7)	0

継続期終了時解析:国内症例(n=10) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高コレステロール血症	2 (20.0)	0
高脂血症	1 (10.0)	0

EXIST-1試験

コア期終了時解析:全症例(n=78) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高コレステロール血症	5 (6.4)	0
高脂血症	1 (1.3)	0
高トリグリセリド血症	1 (1.3)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中コレステロール増加	5 (6.4)	0
低比重リポ蛋白増加	4 (5.1)	0
血中トリグリセリド増加	2 (2.6)	0

試験終了時解析:全症例(n=111) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高コレステロール血症	13 (11.7)	0
高脂血症	6 (5.4)	1 (0.9)
高トリグリセリド血症	5 (4.5)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中コレステロール増加	13 (11.7)	0
低比重リポ蛋白増加	8 (7.2)	0
血中トリグリセリド増加	7 (6.3)	0

EXIST-3試験

コア期終了時解析:全症例(n=247、日本人n=24を含む)

例数(%)

副作用	低トラフ群 (n=117)		高トラフ群 (n=130)		全症例 (n=247)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
高トリグリセリド血症	5 (4.3)	1 (0.9)	6 (4.6)	0	11 (4.5)	1 (0.4)
高コレステロール血症	3 (2.6)	0	4 (3.1)	0	7 (2.8)	0
高脂血症	1 (0.9)	0	4 (3.1)	1 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.4)
脂質異常症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0

臨床検査	低トラフ群 (n=117)		高トラフ群 (n=130)		全症例 (n=247)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
血中コレステロール増加	2 (1.7)	0	4 (3.1)	0	6 (2.4)	0
血中トリグリセリド増加	2 (1.7)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.4)
低比重リポ蛋白質増加	1 (0.9)	0	1 (0.8)	0	2 (0.8)	0

コア期終了時解析:国内症例(n=24)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高トリグリセリド血症	1 (4.2)	1 (4.2)

試験終了時解析:全症例(n=361、日本人n=35を含む) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高トリグリセリド血症	16 (4.4)	2 (0.6)
高コレステロール血症	13 (3.6)	0
高脂血症	11 (3.0)	1 (0.3)
脂質異常症	3 (0.8)	1 (0.3)

試験終了時解析:国内症例(n=35)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高コレステロール血症	1 (2.9)	0
高脂血症	1 (2.9)	0
高トリグリセリド血症	1 (2.9)	1 (2.9)

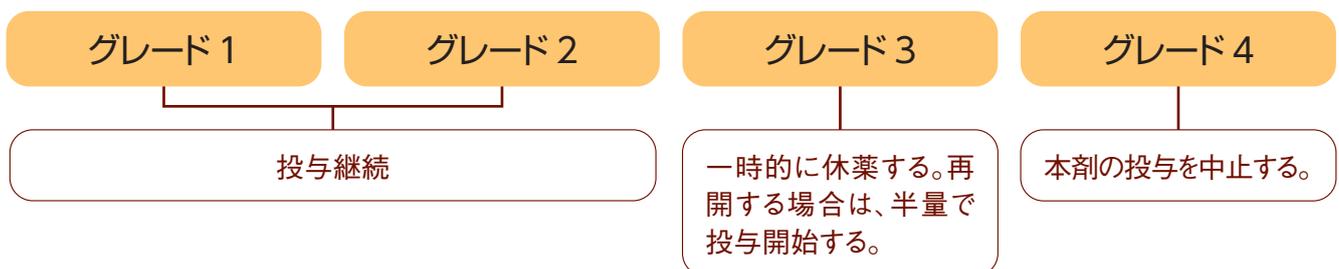
臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中コレステロール増加	26 (7.2)	0
血中トリグリセリド増加	16 (4.4)	2 (0.6)
低比重リポ蛋白質増加	12 (3.3)	0
脂質増加	1 (0.3)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中コレステロール増加	3 (8.6)	0

【減量・休薬基準/治療指針】

● 下記フローチャートを参考に症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

◎臨床試験における減量・休薬基準⇒5.臨床試験成績(p.90~120)参照



参考

「コレステロール増加」のグレード分類(CTCAE Ver4.0)

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
コレステロール増加	>ULN - 300mg/dL; >ULN - 7.75mmol/L	>300 - 400mg/dL; >7.75 - 10.34mmol/L	>400 - 500mg/dL; >10.34 - 12.92mmol/L	>500mg/dL; >12.92mmol/L

ULN:施設基準値上限

3. 主な副作用とその対策

皮膚障害

- 本剤投与により、発疹、皮膚乾燥、そう痒症等があらわれることがあります。
- 異常が認められた場合には【減量・休薬基準】の項 (p.58) を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

一般的な対処法:

軽度のものでは抗ヒスタミン薬の投与により一過性に消退します。また、乾燥性の場合には、保湿作用の強い軟膏類の外用や、掻破による慢性湿疹化を防ぐため、ステロイド軟膏外用、止痒薬投与が行われます。

吉田清一監修: がん化学療法の有害反応対策ハンドブック第3版 先端医学社, 274, 2003より引用・一部改変

【発現状況】

- EXIST-2試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験において、副作用として報告された主な皮膚障害のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりでした。

◎皮膚障害の全発現の報告⇒別添2 (p.124~153) 参照

EXIST-2試験

コア期終了時解析: 全症例 (n=79、日本人n=7を含む) * 例数(%) コア期終了時解析: 国内症例 (n=7) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4	副作用	全グレード	グレード3/4
ざ瘡	12 (15.2)	0	皮膚乾燥	4 (57.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (7.6)	0	丘疹	4 (57.1)	0
皮膚乾燥	6 (7.6)	0	冷汗	1 (14.3)	0
丘疹	4 (5.1)	0	ざ瘡様皮膚炎	1 (14.3)	0
そう痒症	3 (3.8)	0			
脱毛症	2 (2.5)	0			
湿疹	2 (2.5)	0			
紅斑	2 (2.5)	0			
紅斑性皮疹	2 (2.5)	0			
脂漏性皮膚炎	2 (2.5)	0			
皮膚潰瘍	2 (2.5)	0			
血管浮腫	1 (1.3)	1 (1.3)			

継続期終了時解析: 全症例 (n=112、日本人n=10を含む) * 例数(%) 継続期終了時解析: 国内症例 (n=10) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4	副作用	全グレード	グレード3/4
ざ瘡	29 (25.9)	1 (0.9)	皮膚乾燥	6 (60.0)	0
皮膚乾燥	10 (8.9)	0	丘疹	5 (50.0)	0
そう痒症	8 (7.1)	0	色素沈着障害	5 (50.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (6.3)	0	そう痒症	2 (20.0)	0
脱毛症	6 (5.4)	0	発疹	2 (20.0)	0
丘疹	5 (4.5)	0	ざ瘡	1 (10.0)	0
色素沈着障害	5 (4.5)	0	皮脂欠乏症	1 (10.0)	0
発疹	5 (4.5)	0	冷汗	1 (10.0)	0
湿疹	3 (2.7)	0	ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0)	0
紅斑	3 (2.7)	0	湿疹	1 (10.0)	0
毛髪変色	3 (2.7)	0	紅斑	1 (10.0)	0
紅斑性皮疹	3 (2.7)	0	多毛症	1 (10.0)	0
血管浮腫	1 (0.9)	1 (0.9)	爪変色	1 (10.0)	0
			爪の障害	1 (10.0)	0
			全身性皮疹	1 (10.0)	0
			皮膚腫瘍	1 (10.0)	0

※: 2%以上の発現又はグレード3/4が報告されているもの

EXIST-1試験

コア期終了時解析:全症例(n=78)* 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
発疹	3 (3.8)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (2.6)	0

試験終了時解析:全症例(n=111) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
発疹	4 (3.6)	0
ざ瘡	3 (2.7)	0

※:2%以上の発現又はグレード3/4が報告されているもの

EXIST-3試験

コア期終了時解析:全症例(n=247、日本人n=24を含む)* 例数(%)

副作用	低トラフ群 (n=117)		高トラフ群 (n=130)		全症例 (n=247)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
ざ瘡	2 (1.7)	0	7 (5.4)	0	9 (3.6)	0
発疹	3 (2.6)	0	7 (5.4)	0	10 (4.0)	0
脱毛症	1 (0.9)	0	3 (2.3)	0	4 (1.6)	0
蕁麻疹	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

コア期終了時解析:国内症例(n=24)* 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
脱毛症	2 (8.3)	0
ざ瘡	1 (4.2)	0
発疹	1 (4.2)	0
湿疹	1 (4.2)	0

試験終了時解析:全症例(n=361、日本人n=35を含む)* 例数(%) 試験終了時解析:国内症例(n=35) 例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4	副作用	全グレード	グレード3/4
発疹	20 (5.5)	0	脱毛症	2 (5.7)	0
ざ瘡	16 (4.4)	0	多毛症	2 (5.7)	0
脱毛症	8 (2.2)	0	ざ瘡	1 (2.9)	0
血管浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	湿疹	1 (2.9)	0
蕁麻疹	1 (0.3)	1 (0.3)	発疹	1 (2.9)	0

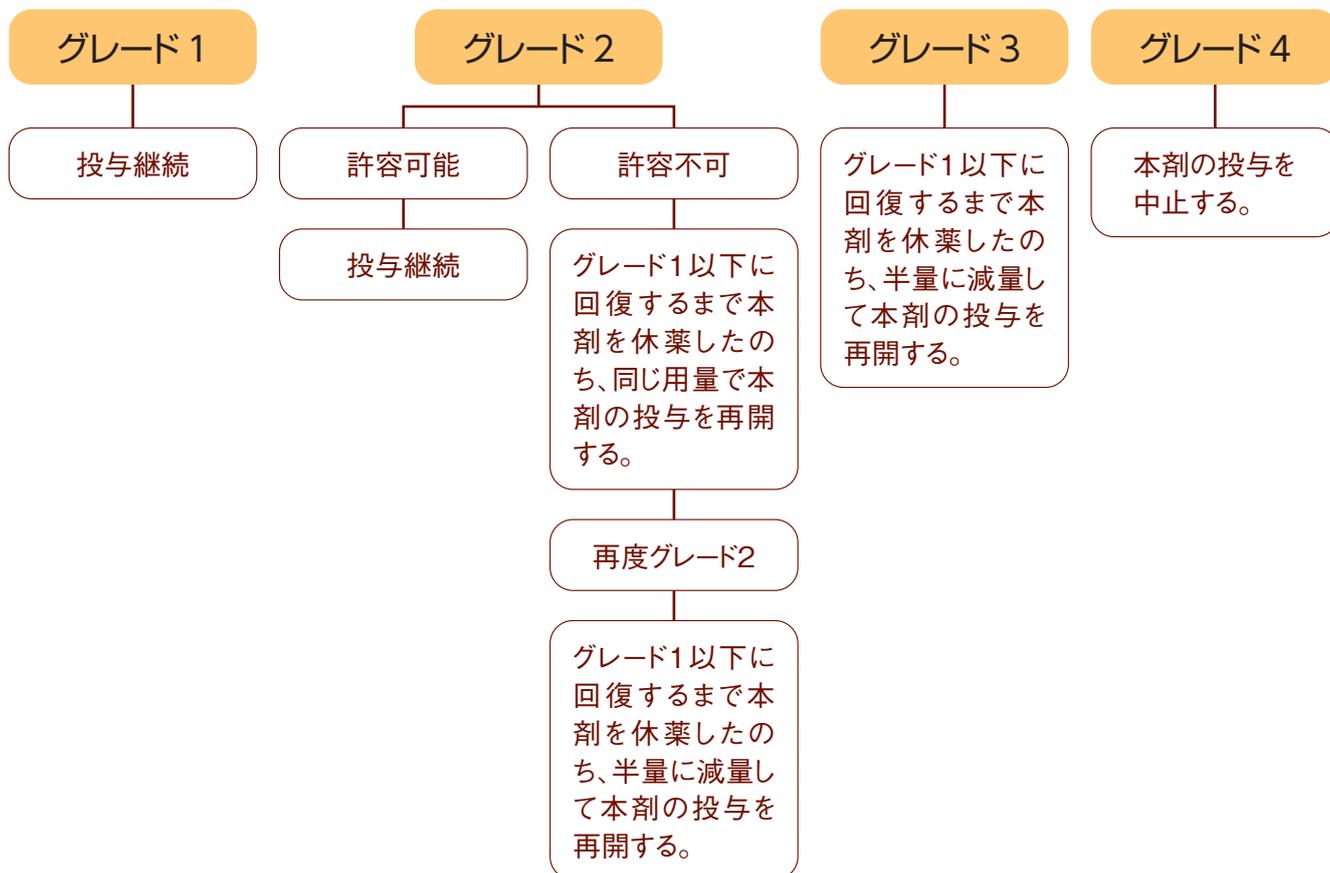
※:2%以上の発現又はグレード3/4が報告されているもの

3. 主な副作用とその対策

【減量・休薬基準】

- 下記フローチャートを参考に症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

◎臨床試験における減量・休薬基準⇒5.臨床試験成績(p.90~120)参照



参考

「皮膚及び皮下組織障害」のグレード分類 (CTCAE Ver4.0)

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
斑状丘疹状皮膚疹	症状(例:そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の<10%を占める斑状疹/丘疹	症状(例:そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の10 - 30%を占める斑状疹/丘疹;身の回り以外の日常生活動作の制限	症状の有無は問わない、体表面積の>30%を占める斑状疹/丘疹;身の回りの日常生活動作の制限	—
皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10 - 30%を占め、紅斑又はそう痒を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う;身の回りの日常生活動作の制限	—
そう痒症	軽度又は限局性;局所治療を要する	激しい又は広範囲;間欠性;搔破による皮膚の変化(例:浮腫、丘疹形成、擦過、苔癬化、滲出/痂皮);内服治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	激しい又は広範囲;常時;身の回りの日常生活動作や睡眠の制限;経口副腎皮質ステロイド又は免疫抑制療法を要する	—

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

3. 主な副作用とその対策

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

- 本剤の投与により、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ります。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ます。
- 本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査(血球数算定等)を実施してください。
- リンパ球減少、好中球減少が認められた場合には、感染症の発現についても注意してください。
- 異常が認められた場合には【減量・休薬基準】の項(p.62)を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

一般的な対処法:

症状に応じて、赤血球輸血やG-CSF投与、血小板輸血などの実施、及び感染症対策の実施が考えられます。

吉田清一監修: がん化学療法の有害反応対策ハンドブック第3版 先端医学社, 177, 2003より引用・一部改変

【発現状況】

- EXIST-2試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験において、副作用として報告された貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりでした。

EXIST-2試験

コア期終了時解析: 全症例 (n=79、日本人n=7を含む) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
貧血	8 (10.1)	0
白血球減少症	8 (10.1)	0
血小板減少症	6 (7.6)	0
好中球減少症	5 (6.3)	0
リンパ球減少症	4 (5.1)	1 (1.3)

臨床検査	全グレード	グレード3/4
ヘモグロビン減少	2 (2.5)	0
好中球数減少	2 (2.5)	0
血小板数減少	2 (2.5)	0
好酸球数減少	1 (1.3)	0
ヘマトクリット減少	1 (1.3)	0
リンパ球数減少	1 (1.3)	0
白血球数減少	1 (1.3)	0

コア期終了時解析: 国内症例 (n=7) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
白血球減少症	1 (14.3)	0
好中球減少症	1 (14.3)	0

継続期終了時解析: 全症例 (n=112、日本人n=10を含む) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
白血球減少症	14 (12.5)	0
貧血	10 (8.9)	0
リンパ球減少症	9 (8.0)	1 (0.9)
好中球減少症	8 (7.1)	0
血小板減少症	8 (7.1)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
ヘモグロビン減少	4 (3.6)	0
白血球数減少	3 (2.7)	0
血小板数減少	3 (2.7)	0
好中球数減少	2 (1.8)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.9)	0
好酸球数減少	1 (0.9)	0
リンパ球数減少	1 (0.9)	0

継続期終了時解析: 国内症例 (n=10) 例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
白血球減少症	2 (20.0)	0
好中球減少症	1 (10.0)	0

EXIST-1試験

コア期終了時解析:全症例(n=78)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
好中球減少症	5 (6.4)	3 (3.8)
貧血	3 (3.8)	0
白血球減少症	1 (1.3)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
好中球数減少	4 (5.1)	1 (1.3)
白血球数減少	1 (1.3)	0
単球数減少	1 (1.3)	0

試験終了時解析:全症例(n=111)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
好中球減少症	11 (9.9)	8 (7.2)
貧血	5 (4.5)	1 (0.9)
白血球減少症	1 (0.9)	0
リンパ球減少症	1 (0.9)	1 (0.9)

臨床検査	全グレード	グレード3/4
好中球数減少	5 (4.5)	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	2 (1.8)	1 (0.9)
白血球数減少	2 (1.8)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.9)	0
単球数減少	1 (0.9)	0
血小板数減少	1 (0.9)	0

EXIST-3試験

コア期終了時解析:全症例(n=247、日本人n=24を含む)

例数(%)

副作用	低トラフ群 (n=117)		高トラフ群 (n=130)		全症例 (n=247)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
好中球減少症	3 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.3)	2 (1.5)	6 (2.4)	4 (1.6)
貧血	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.8)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
白血球減少症	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0
血小板減少症	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0

臨床検査	低トラフ群 (n=117)		高トラフ群 (n=130)		全症例 (n=247)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
好中球数減少	1 (0.9)	0	2 (1.5)	0	3 (1.2)	0
白血球数減少	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	0

コア期終了時解析:国内症例(n=24)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
好中球減少症	2 (8.3)	1 (4.2)

試験終了時解析:全症例(n=361、日本人n=35を含む)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
貧血	10 (2.8)	2 (0.6)
好中球減少症	9 (2.5)	7 (1.9)
白血球減少症	3 (0.8)	0
血小板減少症	3 (0.8)	2 (0.6)
リンパ球減少症	1 (0.3)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
好中球数減少	10 (2.8)	3 (0.8)
白血球数減少	4 (1.1)	0
単球数減少	3 (0.8)	0
血小板数減少	2 (0.6)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.3)	0
赤血球数減少	1 (0.3)	0

試験終了時解析:国内症例(n=35)

例数(%)

副作用	全グレード	グレード3/4
好中球減少症	3 (8.6)	2 (5.7)
血小板減少症	1 (2.9)	1 (2.9)

臨床検査	全グレード	グレード3/4
好中球数減少	1 (2.9)	0

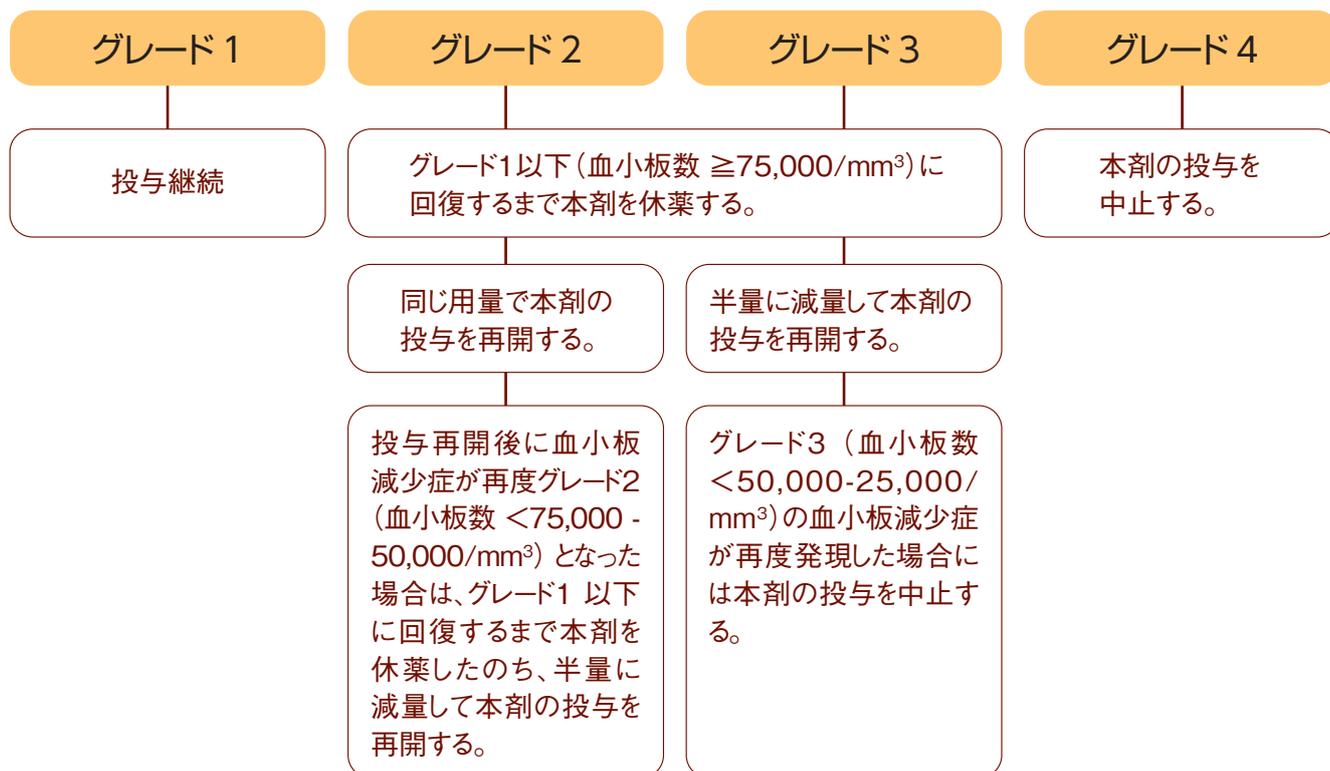
3. 主な副作用とその対策

【減量・休薬基準】

- 下記フローチャートを参考に症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

血液学的毒性：血小板減少

◎臨床試験における減量・休薬基準⇒5. 臨床試験成績 (p.90~120) 参照



参考

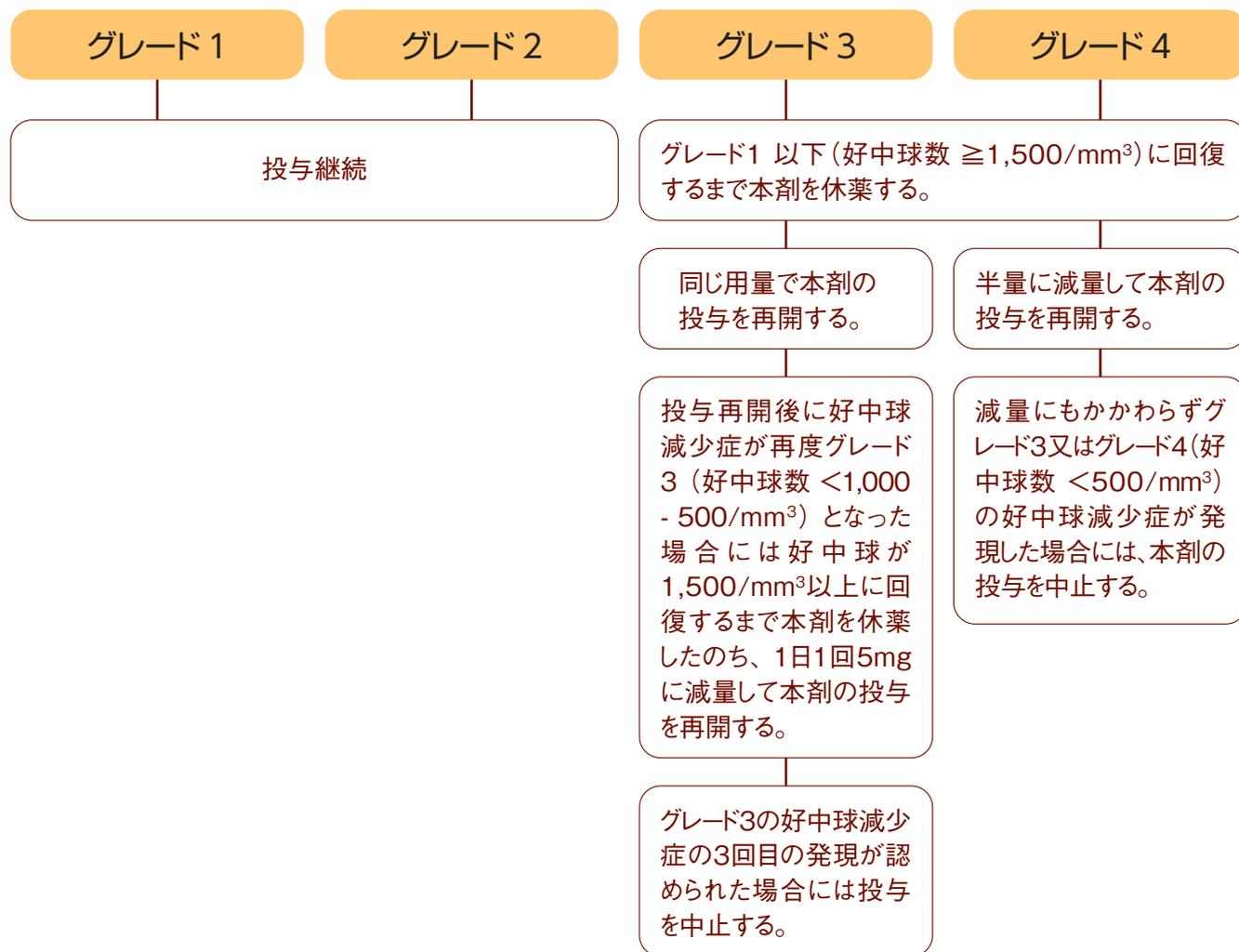
「血小板数減少」のグレード分類 (CTCAE Ver4.0)

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
血小板数減少	<LLN - 75,000/mm ³ ; <LLN - 75.0×10e9/L	<75,000 - 50,000/mm ³ ; <75.0 - 50.0×10e9/L	<50,000 - 25,000/mm ³ ; <50.0 - 25.0×10e9/L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10e9/L

LLN:施設基準値下限

血液学的毒性：好中球減少

◎臨床試験における減量・休薬基準⇒5. 臨床試験成績 (p.90~120) 参照



治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

参考

「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」のグレード分類 (CTCAE Ver4.0)

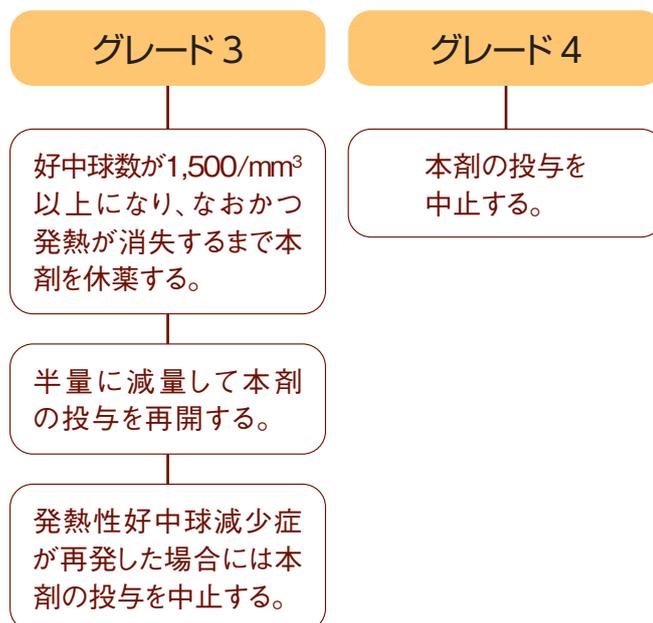
有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
リンパ球数減少	<LLN - 800/mm ³ ; <LLN - 0.8×10e9/L	<800 - 500/mm ³ ; <0.8 - 0.5×10e9/L	<500 - 200/mm ³ ; <0.5 - 0.2×10e9/L	<200/mm ³ ; <0.2×10e9/L
好中球数減少	<LLN - 1,500/mm ³ ; <LLN - 1.5×10e9/L	<1,500 - 1,000/mm ³ ; <1.5 - 1.0×10e9/L	<1,000 - 500/mm ³ ; <1.0 - 0.5×10e9/L	<500/mm ³ ; <0.5×10e9/L
白血球減少	<LLN - 3,000/mm ³ ; <LLN - 3.0×10e9/L	<3,000 - 2,000/mm ³ ; <3.0 - 2.0×10e9/L	<2,000 - 1,000/mm ³ ; <2.0 - 1.0×10e9/L	<1,000/mm ³ ; <1.0×10e9/L

LLN: 施設基準値下限

3. 主な副作用とその対策

血液学的毒性：発熱性好中球減少症

◎臨床試験における減量・休薬基準→5. 臨床試験成績 (p.90~120) 参照



参考

「貧血」「発熱性好中球減少症」のグレード分類 (CTCAE Ver4.0)

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
貧血	ヘモグロビン < LLN - 10.0g/dL; < LLN - 6.2mmol/L; < LLN - 100g/L	ヘモグロビン < 10.0 - 8.0g/dL; < 6.2 - 4.9mmol/L; < 100 - 80g/L	ヘモグロビン < 8.0g/dL; < 4.9mmol/L; < 80g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
発熱性好中球減少症	—	—	ANC < 1,000/mm³で、かつ、1回でも38.3°C (101°F) を超える、又は1時間を超えて持続する38°C以上 (100.4°F) の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する

LLN: 施設基準値下限

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

3. 主な副作用とその対策

〈その他注意すべき副作用〉

その他注意すべき副作用として、以下の副作用があらわれることがあります。

これらの症状が認められた場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

副作用	処置等
アナフィラキシー	<ul style="list-style-type: none"> 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ります。 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投与を中止し、適切な処置を行ってください。
急性呼吸窮迫症候群	<ul style="list-style-type: none"> 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあります。 本剤投与中は観察を十分に行い、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、適切な処置を行ってください。
肺塞栓症、深部静脈血栓症	<ul style="list-style-type: none"> 肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあります。 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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
悪性腫瘍（二次発癌）	<ul style="list-style-type: none"> 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ります。 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投与を中止し、適切な処置を行ってください。
創傷治癒不良	<ul style="list-style-type: none"> 創傷治癒不良や創傷治癒不良による創傷感染、癩痕ヘルニア、創離開等の合併症があらわれることがあります。 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ってください。
進行性多巣性白質脳症（PML）	<ul style="list-style-type: none"> 進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあります。 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、適切な処置を行ってください。
BKウイルス*腎症	<ul style="list-style-type: none"> BKウイルス腎症があらわれることがあります。 BKウイルス腎症が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。
血栓性微小血管障害	<ul style="list-style-type: none"> 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ります。 血栓性微小血管障害が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。
肺胞蛋白症	<ul style="list-style-type: none"> 肺胞蛋白症があらわれることがあります。 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投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
心嚢液貯留	<ul style="list-style-type: none"> 心嚢液貯留があらわれることがあります。 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ってください。

*ポリオマウイルスの一種。尿路に感染し、免疫が低下している場合に腎症を起こす。

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

4. Q & A

製剤・薬物動態

Q1 アフィニール錠とアフィニール分散錠に違いはありますか？

A1 アフィニール錠とアフィニール分散錠は、薬物動態が異なり、生物学的同等性は認められていません。

健康成人にアフィニール錠5mg又はアフィニール分散錠5mg*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の範囲内でしたが、分散錠の AUC_{0-144h} は10%低く、 C_{max} は20%低かったと報告されています。

*国内におけるアフィニール分散錠の承認規格は2mg及び3mgです。分散錠2mg、3mgと分散錠5mgは生物学的同等性が認められています。

図 健康成人にアフィニール錠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(外国人のデータ)

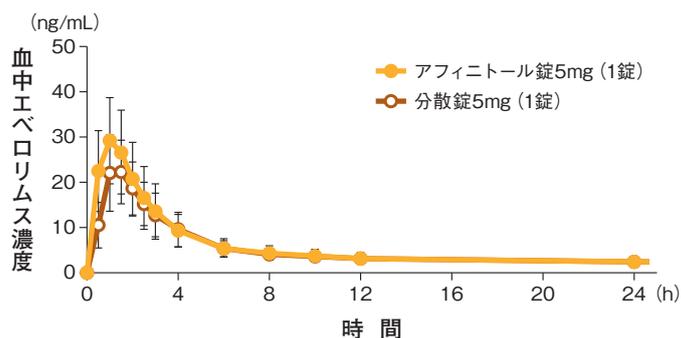


表 健康成人にアフィニール錠5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ(外国人のデータ)

薬物動態パラメータ	アフィニール錠 (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

※アフィニール錠に対する分散錠の幾何平均比
社内資料: アフィニール錠5mgと分散錠の生物学的同等性

Q2 臨床試験で使用している薬剤に違いはありますか？

A2 EXIST-2試験及びC2485試験ではアフィニール錠、EXIST-3試験ではアフィニール分散錠が使用されました。一方、EXSIT-1試験では臨床試験錠1mgが使用されました。

なお、各薬剤間の生物学的同等性は認められていません。

- ・アフィニール錠と比較して臨床試験錠の AUC_{0-144h} は8%、 C_{max} は48%高く、 C_{max} の幾何平均比は同等とされる0.8~1.25の範囲に入っていませんでした。
- ・臨床試験錠1mgと比較してアフィニール分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mg）の AUC_{0-144h} は14%、 C_{max} は36%低く、 C_{max} の幾何平均比は同等とされる0.8~1.25の範囲に入っていませんでした。

◎アフィニール錠とアフィニール分散錠の生物学的同等性⇒Q&A Q1 (p.68)

◎アフィニール分散錠と臨床試験錠1mgの生物学的同等性⇒p.103参照

Q3 アフィニールは体表面積によってクリアランスに影響を受けますか？

A3 アフィニールは体表面積 (BSA) によってクリアランスが異なることが母集団薬物動態解析から示唆されています。

EXIST-1試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を行ったところ、 $BSA \leq 1.542m^2$ *ではBSAの増加に伴い本剤のクリアランスは増加しましたが、BSAが $1.542m^2$ *を超えると本剤のクリアランスは一定となりました。

*BSA $1.542m^2$: 男女別での年齢と身長及び体重の関係を考慮すると、概ね15~18歳の値に相当する

Q4

アフィニトールを空腹時と食後に投与した場合の薬物動態はどのように違いますか？

A4

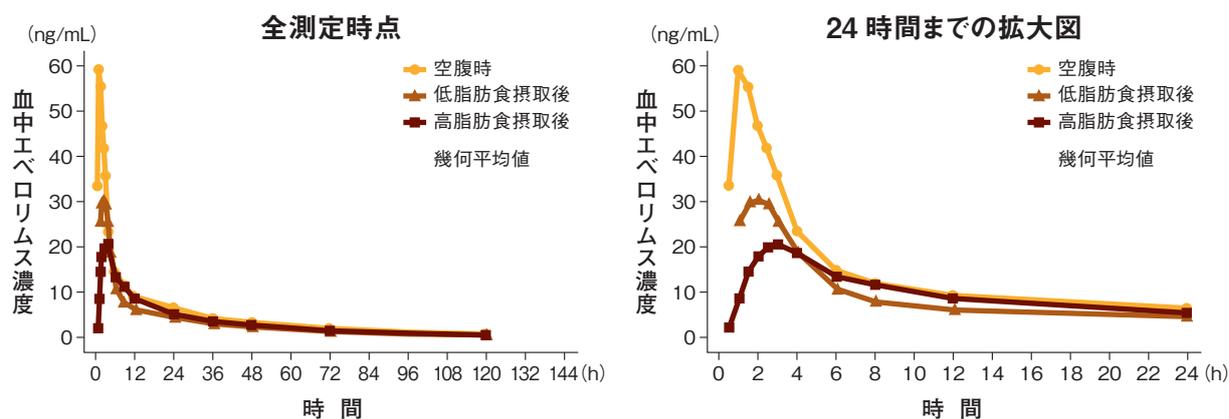
健康成人を対象に、アフィニトール錠を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延しました。これに伴い、Cmaxは54%低下し、AUC_{0-inf}は22%低下しました。一方、低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、AUC_{0-inf}は32%低下しました。なお、T_{1/2}は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差は認められませんでした。また、健康成人にアフィニトール分散錠を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて2.5時間遅延し、Cmaxは60%低下し、AUC_{0-inf}は12%低下しました。一方、低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて2時間遅延し、Cmaxは50%低下、AUC_{0-inf}は30%低下しました。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31.1、30.6及び31.5時間であり、食事による差はみられませんでした。本剤の投与時期は、適応症毎の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してください。

食事の影響（アフィニトール錠、外国人のデータ）

対 象:健康成人24例

方 法:アフィニトール錠10mgを空腹時、高脂肪食、低脂肪食摂取後に単回経口投与する、非盲検、ランダム化、3期クロスオーバー試験を行った。なお、血中濃度は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析(LC-MS/MS)法で測定した。

図 アフィニトール錠の血中濃度に対する食事の影響



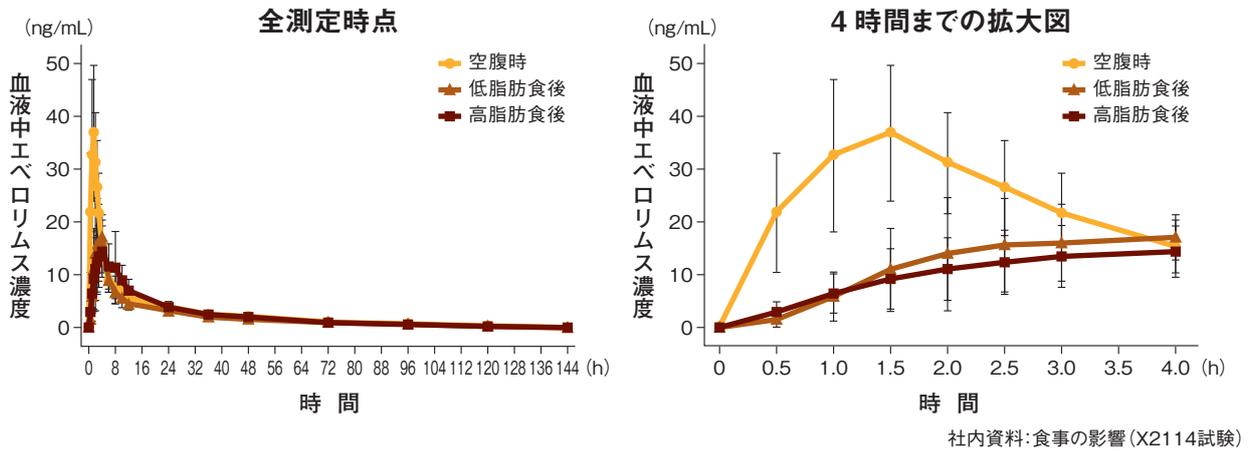
社内資料:食事の影響(2120試験)

食事の影響 (アフィニール分散錠、外国人のデータ)

対 象:健康成人24例

方 法:アフィニール分散錠を9mg (3×分散錠3mg) の用量で空腹時、高脂肪食、低脂肪食摂取後に単回経口投与する、非盲検、ランダム化、3期クロスオーバー試験を行った。

図 アフィニール分散錠の血中濃度に対する食事の影響



用法及び用量・血中濃度測定

Q5 結節性硬化症の患者に投与する場合、血中トラフ濃度はどのように測定したらよいですか？

A5 トラフ濃度とは、薬物を反復投与したときの最低血中薬物濃度、すなわち投与直前値を指します。また、本剤の目標血中トラフ濃度である5～15ng/mLは、1日1回投与したときの全血中トラフ濃度を基に設定しています。血中トラフ濃度を測定する際には、服薬のタイミングについて患者にご指導ください。

なお、臨床試験においては、本剤の最終投与後24時間前後あけて全血中のトラフ濃度を測定していました。

Q6 結節性硬化症の患者で用量調節する場合、どのように投与量を調節したらよいでしょうか？

A6 本剤の薬物動態は患者の個人内変動などの影響により、用量調節する際に大きく増減量すると本剤の血中トラフ濃度が予想以上に変動する可能性があります。そのため、用量調節を検討する際には、アフィニートール錠を投与している場合では2.5mg、アフィニートール分散錠を投与している場合では最大4mgの幅で検討してください。ただし、副作用により減量を検討する場合には、患者の状態及び血中トラフ濃度に応じて減量幅を検討してください。

Q7 結節性硬化症の患者にアフィニールを投与する場合に、投与量の上限はありますか？

A7 投与量の上限の規定はありませんが、本剤の血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLの範囲で増量するようにしてください。

なお、本剤を投与する場合には、患者の状態を注意深く観察し、副作用が発現した場合には本剤の減量・休薬及び症状に応じた処置を検討・実施してください。

参考

C2485試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験では血中トラフ濃度を測定しながら投与量を調節した結果、1日1回10mgを超えて投与が行われました[C2485試験では最大17.5mg/日、EXIST-1試験では最大24mg/日、EXIST-3試験では最大34mg/日の投与が行われました(いずれも試験終了時解析)]。EXIST-2試験では、やむを得ず強力なCYP3A4誘導剤を併用する場合に、1日用量を5mgずつ最大20mgまでの増量が許容されており、3例で15～20mg/日まで増量していました(継続期終了時解析)。

◎CYP3A4又はPgp誘導剤併用⇒Q&A Q29(p.88)

◎成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合の血中濃度測定について⇒Q&A Q8(p.73)

Q8 成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合の用法及び用量は、1日1回10mgで患者の状態やトラフ濃度により適宜増減ですが、どのような場合に血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLの範囲で投与量を調節すべきですか？

A8 成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の患者に対しては、本剤*1日1回10mgで投与してください。

なお、以下のような本剤の血中濃度に影響を及ぼす状態である場合は、適宜血中トラフ濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節してください。

- ・肝機能障害患者に投与する場合
- ・アフィニール錠とアフィニール分散錠を切り換える場合(切り換えから2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定)
- ・CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤を併用又は変更、中止する場合

*成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の患者の場合、アフィニール分散錠はアフィニール錠の服用ができない場合としてください。

4. Q & A

Q9

成人の腎血管筋脂肪腫を有する結節性硬化症の患者で、他の症状も併発している場合の用法及び用量はどのようにすればよいですか？

A9

成人の腎血管筋脂肪腫を有する結節性硬化症の患者で、他の症状も有する場合、治療を必要とする主たる症状の用法及び用量に従い、投与量及び血中トラフ濃度に基づく投与量の調節が必要か否かを判断してください。例えば、成人の腎血管筋脂肪腫を有する結節性硬化症の患者であっても、てんかん部分発作又は上衣下巨細胞性星細胞腫を主たる症状として結節性硬化症の治療を行う場合は、本剤3.0mg/m²で投与し、血中トラフ濃度が5~15ng/mLとなるように投与量を調節してください。

Q10

アフィニトールを飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか？

A10

飲み忘れに気付いた時間が、いつもの投与時間より6時間以内であれば、すぐに投与してください。ただし、6時間以上経過している場合は、次の日の投与時間に1回分だけ投与してください。

Q11

アフィニトール錠を砕いて投与してもよいですか？

A11

アフィニトール錠を粉砕したり、割って投与した場合の安全性及び有効性は確立していないため、推奨できません。

Q12

アフィニトール分散錠を水、ぬるま湯以外で分散してもよいですか？

A12

水又はぬるま湯以外で分散して服用することは推奨できません。特にグレープフルーツジュースや一部の柑橘系飲料で分散することは避けてください。これらの飲料で服用した場合には血中濃度が上昇し、副作用の発現につながる可能性があります。また、牛乳や粉ミルクでは本剤が適切に分散できない可能性があることがわかっています。水又はぬるま湯以外で分散した場合の本剤の安定性や、吸収等への影響は明らかでないことより、水又はぬるま湯での分散を推奨しています。

Q13 アフィニール分散錠を水に分散せずに服用してもよいですか？

A13 アフィニール分散錠を水に分散せずに服用した場合の有効性、安全性は確立していません。そのため、アフィニール分散錠を水に分散せずに服用することは避けてください。アフィニール分散錠は、水に分散させて服用する薬剤ですので、必ず水に分散して服用してください。

特定の背景を有する患者

Q14

肝機能障害のある患者に対してアフィニトールの投与を開始する場合、投与量の調節は必要ですか？

A14

肝機能障害のある患者には注意して投与してください。そのため、肝機能障害患者に対しては本剤の投与の可否をご検討ください。

本剤を投与する場合には、肝機能障害患者において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、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意してください。また、結節性硬化症患者では、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節してください。

Child-Pugh分類を肝臓の障害度の指標として用いた外国での臨床試験において、軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 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アフィニトール錠10mgを単回経口投与したときのAUC_{0-inf}は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍に増加しました。

上記データに基づき、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の投与を検討してください。

なお、重度 (Child-Pugh分類クラスC) の患者では、可能な限り投与は避けてください。

また、小児の肝機能障害のある患者への使用経験はありません。

◎投与前に確認する項目⇒p9参照

◎Child-Pugh分類について⇒p.10参照

アフィニトールの薬物動態における肝機能障害の影響 (外国人のデータ)

対 象: 軽度 (Child-Pugh分類クラスA:スコア5~6) の肝機能障害患者7例、中等度 (Child-Pugh分類クラスB:スコア7~9) の肝機能障害患者8例、重度 (Child-Pugh分類クラスC:スコア10~15) の肝機能障害患者6例及び健康被験者13例

方 法: アフィニトール錠10mgを低脂肪の朝食後、単回経口投与した。

表 肝機能障害患者にアフィニトール錠10mgを単回投与した時の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)	健康被験者
n*	6	9	6	13
Tmax (hr)	1.5 (0.5-4.0)	1.5 (1.0-3.0)	2.25 (0.5-4.0)	1.0 (1.0-4.0)
Cmax (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	1056±298	1297±747	317±55
CL/F (L/hr)	21.6±9.8	10.2±2.9	10.0±5.2	32.6±6.7

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

*最終観察日のChild-Pugh分類に基づく集計: 本剤投与日にChild-Pugh分類クラスAであった被験者2例が最終観察日ではChild-Pugh分類クラスB、本剤投与日にChild-Pugh分類クラスBであった被験者1例が最終観察日ではChild-Pugh分類クラスAであった。

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

Q15 腎機能障害のある患者に対してアフィニトールの投与を開始する場合、投与量の調節は必要ですか？

A15 腎機能障害のある患者に本剤を投与する際は投与量の調節は必要ないと考えられます。固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25～178mL/min) は本剤の見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆されました。なお、本剤投与による重篤な腎障害の発現が報告されていますので、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ってください。

透析を導入している患者における投与経験は限られており、透析患者に対する投与法は確立していません。

Q16 感染症を合併している患者に投与してもよいですか？

A16 国内外で実施された臨床試験において、本剤を投与された患者でグレード3及び4の重篤な感染症が認められました。本剤は免疫抑制作用を有しており、本剤投与により感染のリスクが増大するおそれがありますので、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。感染症に罹患している患者では、本剤投与前に適切な処置を行うとともに、本剤投与中は感染症の増悪に十分注意してください。

◎感染症⇒p.34参照

投与対象・有効性

Q17 未治療の點頭てんかんを有する患者に対してアフィニトールの投与は推奨されますか？

A17 EXIST-3試験では除外されていたため、未治療の點頭てんかんを有する患者に対して、本剤の投与は推奨しません。ただし、點頭てんかんが治療され、EXIST-3試験で規定したてんかん部分発作を有する患者は本試験に組入れ可能でした。

なお、EXIST-3試験に登録された366例のうち、點頭てんかんの既往、點頭てんかんの合併及びLennox-Gastaut症候群の合併が報告された患者の割合は、40.7% (149/366例)、1.9% (7/366例) 及び1.4% (5/366例) でした。これらの患者の投与群別の内訳及び有効性の結果は以下のとおりでした。

既往歴・合併症	アフィニトール群		プラセボ群 (n=119)
	低トラフ群 (n=117)	高トラフ群 (n=130)	
點頭てんかん既往歴 [n (%)]	48 (41.0%)	49 (37.7%)	52 (43.7%)
50%Responder rate 発作頻度減少率 (中央値)	8 (16.7%) 19.26%	21 (42.9%) 43.53%	8 (15.4%) 19.07%
點頭てんかん合併 [n (%)]	3 (2.6%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)
50%Responder rate 発作頻度減少率 (中央値)	0 -4.57%	1 (100%) 94.80%	0 -69.69%
Lennox-Gastaut症候群合併 [n (%)]	1 (0.9%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)
50%Responder rate 発作頻度減少率 (中央値)	0 21.86%	2 (66.7%) 50.00%	0 17.54%

(コア期終了時の事後解析)

Q18 結節性硬化症に伴う成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対して検証試験は実施されていますか？

A18 結節性硬化症に伴う成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対して、有効性を検証する臨床試験は実施しておりません。これらの患者に本剤を投与する場合には、リスクとベネフィット等を十分考慮していただき、患者及び家族に十分な説明を行ってください。

◎5. 臨床試験成績⇒p.90~120参照

◎結節性硬化症に伴う心横紋筋腫に対するアフィニトール投与事例⇒Q&A Q19(p.79)

◎アフィニトールによる治療が検討される結節性硬化症に伴う心横紋筋腫⇒Q&A Q20(p.80)

◎結節性硬化症に伴う精神神経症状に対するアフィニトールの投与事例⇒Q&A Q19(p.79)、Q21(p.81)

Q19 心横紋筋腫に対しアフィニトールを投与した報告はありますか？

A19

結節性硬化症に伴う心横紋筋腫患者を対象とした臨床試験は実施しておりません。国内外の症例報告では、結節性硬化症に伴う心横紋筋腫の患者に本剤を投与した結果、心横紋筋腫が縮小したこと、有害事象の多くは臨床試験で認められたものと同様だったことが示されています。なお、結節性硬化症患者において、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していません。

表 結節性硬化症に伴う心横紋筋腫に対してエベロリムスが投与された症例報告

公表文献	投与開始時の年齢	開始用量	目標血中トラフ濃度	有効性	安全性
重光 他 2016 ¹⁾	19日	1mg/m ² /日	5~15ng/mL	投与17日後、心横紋筋腫の腫瘍断面積(1,000mm ² 起)は1/2以下(496mm ²)にまで縮小した。	—
藤野 他 2016 ²⁾	10ヵ月	3mg/m ² /日	5~15ng/mL	投与1ヵ月後、左室自由壁の心横紋筋腫、投与7ヵ月後に左室心尖部の腫瘍が消失。残存した右室中隔の腫瘍も、投与1ヵ月後に23.4×16.7mmから16.1×4.3mmまで急速に縮小した。	投与後に口内炎を発生したが、軽度で対症療法のみで自然軽快。経過観察期間に重大な合併症なし。
Kuki et al. 2018 ³⁾	21日	0.6mg/日	— (実測値 2.8~11.7ng/mL)	投与31日後、心横紋筋腫が81.9%縮小した。	副作用なし
	1ヵ月	1.25mg/日	— (実測値 2.0~5.6ng/mL)	投与30日後、心横紋筋腫が80.0%縮小した。	副作用:血中トリグリセリド増加, 口内炎, 感染症
	2ヵ月	0.3mg/日	— (実測値 2.7~6.5ng/mL)	投与21日後、心横紋筋腫が69.5%縮小した。	副作用:感染症
	10ヵ月	1.25mg/日	— (実測値 5.3~6.3ng/mL)	投与45日後、心横紋筋腫が24.7%縮小した。	副作用:口内炎, 感染症
Demir et al. 2012 ⁴⁾	0日頃 [*]	0.25mg×4週2回	5~15ng/mL	投与2ヵ月半後、心横紋筋腫は縮小し、8つのうち2つの小さな腫瘍は消失した。	副作用は、血中トリグリセリド増加(398mg/dL, オメガ-3により正常値に回復)、下痢(無治療で回復)、CD ⁺ /CD8 ⁺ 低下及びリンパ球減少症であった。
Goyer et al. 2015 ⁵⁾	20日	0.1mg/日	5~15ng/mL	投与34日後に、右室の心横紋筋腫は縮小し、5つあった左室の腫瘍はほぼ消失した。	懸念なし。
	4日	0.1mg/日	5~15ng/mL	日齢22日に、最も大きい左室の心横紋筋腫(27.2mm)は15×9mmに縮小し、残りの左室、右房、右室の3つの腫瘍は完全に消失した。	懸念なし。
	9日	0.1mg/日	5~15ng/mL	投与11日後には、最も大きい右室の心横紋筋腫(11×6mm)は6.5×3.1mmに縮小し、1ヵ月後には消失した。左室の2つの腫瘍は、投与138日後に消失した。	月齢4ヵ月時に口内炎(口内炎に伴う痛みと食欲減退)が発現し、減量したが改善がみられなかったため、休薬した。1週間の休薬により口内炎は回復。
Tiberio et al. 2011 ⁶⁾	5歳	—	5~15ng/mL	左室の大きな心横紋筋腫及び心室中隔尖の小さな心横紋筋腫は、投与13ヵ月後に腫瘍がほぼ消失した。	—
Wagner et al. 2015 ⁷⁾	2日	1.5-2mg/m ² /日	5~15ng/mL	週齢3週時に、左室の心横紋筋腫(21×37×21mm, 15mL)は、10×28×13mm(5mL)まで縮小し、右室の小さな複数の腫瘍も著しく縮小した。	用量調整中(投与4日後)に血中濃度は108ng/mLと異常高値になったが、わずかな血中トリグリセリド増加及び一過性のリンパ球減少症は認められたものの、重篤な副作用はなかった。なお、目標血中トラフ濃度にするため、4日間休薬後、1mg/m ² /日に減量した。
Aw et al. 2017 ^{8,9)}	1日	4.5mg/m ² /週(0.1mg/日)	5~15ng/mL	投与36日後、大動脈下の最も大きい心横紋筋腫は50%縮小し、3個の腫瘍は消失した。	—
Chang et al. 2017 ⁹⁾	1日頃 [*]	0.0625mg/日(0.334mg/m ² /日)	3~7ng/mL	投与3週後、著しい心横紋筋腫縮小。投与50日後、左室内の腫瘍(表面積2.19cm ²)は0.29cm ² まで縮小した。	投与94日後に発熱、咳嗽、呼吸困難が発現し、その後、両親希望により投与中止。胸部X線画像は間質性肺炎を示し、喉からはアデノウイルスが分離された。
	2日頃 [*]	0.0625mg/日(0.316mg/m ² /日)	3~7ng/mL	日齢14日時点で、心横紋筋腫が縮小し始め、日齢35日では著しく縮小し、僧帽弁と大動脈弁を通る血流は十分な改善がみられた。	—
	2日	0.125mg/日(0.658mg/m ² /日)	3~7ng/mL	投与3ヵ月後、心横紋筋腫の長軸像(2.60cm ²)は0.80cm ² まで著しく縮小した。	投与3ヵ月後に身長及び体重減少により投与中止。月齢9ヵ月時に水痘のため、投与中止。
Colaneri et al. 2016 ¹⁰⁾	1週	0.25mg/日(1.5mg/m ² /日)	5~15ng/mL	投与10週間後、心横紋筋腫は80%超縮小した。	投与14日後に単発の副作用(軽度の粘膜炎)を発現したが、自然治癒。投与10週後に血中トリグリセリド増加(139mg/dL, 基準値:<75mg/dL)を認め、週齢11週時に投与中止。
Doğan et al. 2015 ¹¹⁾	2日	0.25mg×2週2回	5~15ng/mL	投与2ヵ月後、心横紋筋腫は著しく縮小した。	—
Kayali et al. 2017 ¹²⁾	8日頃 [*]	0.25mg×4週2回	5~15ng/mL	投与前には、左室及び左室心尖部中隔に、32×40mmの心横紋筋腫があり、左室機能の悪化及び左室流入路と流出路の軽度の閉塞をきたす。投与20日後、腫瘍の縮小はみられず。	—
Miczoch et al. 2015 ¹³⁾	3週	3mg/m ² /日	4~5ng/mL	投与4週後、心横紋筋腫の縮小がみられ、投与3ヵ月後には腫瘍の大幅な縮小がみられた。	副作用:低ナトリウム血症
Mohamed et al. 2014 ¹⁴⁾	20日	0.1mg/日	5~15ng/mL	投与34日後、右室の心横紋筋腫は著しく縮小し、左室の腫瘍はほぼ消失した。	一過性の低カリウム血症、高熱及び呼吸悪化による感染症疑い(その後、敗血症は否定)

—:記載なし

*1:投与開始時の厳密な年齢の記載はなく、投与前の検査の実施日等、記載のある日付を目安として記載した。

*2:4例の症例報告が含まれているが、このうち3例はGoyer et al. 2015と同一患者のため記載を割愛する。

(本表には平成31年2月時点で公表されている論文のうち、主に開始用量及び目標血中トラフ濃度が記載されているものを例示して掲載した。)

1) 重光祐輔ほか:日小循環誌. 2016; 32(5): 439-444 2) 藤野光洋ほか:日小循環誌. 2016; 32(3): 251-256 3) Kuki, I. et al.:Brain Dev. 2018; 40(5): 415-420 4) Demir, H. A. et al.:Pediatrics 2012; 130(1): e243-e247 5) Goyer, I. et al.:Pediatr. Neurol. 2015; 52(4): 450-453 6) Tiberio, D. et al.:Pediatrics 2011; 127(5): e1335-e1337 7) Wagner, R. et al.:Echocardiography 2015; 32(12): 1876-1879 8) Aw, F. et al.:Pediatr. Cardiol. 2017; 38(2): 394-400 9) Chang, J. S. et al.:Pediatr. Cardiol. 2017; 38(7): 1478-1484 10) Colaneri, M. et al.:Cardiol. Young. 2016; 26(5): 1025-1028 11) Doğan, V. et al.:J. Trop. Pediatr. 2015; 61(1): 74-77 12) Kayali, S. et al.:J. Coll. Physicians. Surg. Pak. 2017; 27(3): S53-S55 13) Miczoch, E. et al.:Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2015; 45(5): 618-621 14) Mohamed, I. et al.:BMJ Case. Rep. 2014; 2014: bcr2014205138

Q20

結節性硬化症に伴う心横紋筋腫の患者で、アフィニトールの治療が必要になる患者はどのような患者ですか？

A20

結節性硬化症に伴う心横紋筋腫は経過とともに自然退縮することが多いため、血行動態や不整脈等の問題がなければ経過観察が可能です。高度の狭窄病変、心機能の低下、不整脈による血行動態の悪化がみられる場合は、ジギタリス、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、抗不整脈薬などによる腫瘍の自然退縮を期待した対症療法が行われます。また、症状が重症で自然退縮が待てない場合は手術が選択肢となります。一方、腫瘍が巨大な場合や心臓内の腫瘍病変の場所によっては、手術が困難な場合もあり、このような場合には、本剤による治療が選択肢の一つとして検討されます。

◎結節性硬化症に伴う心横紋筋腫に対するアフィニトール投与事例⇒Q&A Q19(p.79)

Q21

結節性硬化症に伴う精神神経症状 (TAND) に対してアフィニトールを投与した報告はありますか？

A21

TANDに対して本剤の有効性を検証した臨床試験成績は得られていないため、TANDを主な治療目的として本剤の投与を開始することは推奨できません。なお、以下に得られている臨床試験成績及び症例報告を示します。

文献等資料	対象	投与量等	結果
Mizuguchi et al. 2019 ¹⁾	結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象としたEXIST-3試験の日本人患者におけるサブスタディ	開始用量: 年齢と併用薬に応じ3~9mg/m ² (1日1回) 目標トラフ濃度: ・低トラフ群3~7ng/mL ・高トラフ群9~15ng/mL	日本人被験者29例 (低トラフ群9例、高トラフ群10例、プラセボ群10例) を対象に結節性硬化症に伴う自閉症スペクトラム障害 (ASD) に対する効果を広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (PARS) を用いて評価した。その結果、臨床的に意義があると考えられるPARSスコアで5ポイント以上改善した被験者は、低トラフ群で2例、高トラフ群で2例、プラセボ群で1例であった。(コア期終了時解析)
Krueger et al. 2017 ²⁾	TANDを有する6~21歳の患者を対象とした海外におけるプラセボ対照比較試験	開始用量: 4.5mg/m ² 目標血中トラフ濃度: 5~15ng/mL	本剤投与群32例、プラセボ群15例を対象に精神神経症状に対する有効性を評価した。被験者及び介護者の報告に基づく評価が実施されたが、実施した評価の中で、実行機能及び社会認知に関する評価 [Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) によるStockings of Cambridge, Social Responsiveness Scale (SRS) によるSocial Cognitionの評価] のみ本剤投与群で統計学的に有意な改善が示されたものの、その他多くの評価項目では有意な改善が認められなかった。
Kilincaslan et al. 2017 ³⁾	TANDに対する症例検討を行った6例	開始用量: 5mg/m ²	検討した全例で難治性のてんかん発作を合併しており、精神神経用剤も併用しているものの、自閉症症状等精神神経症状の改善を認めた症例が報告されている。
Ishii et al. 2015 ⁴⁾	結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫に伴う腎血管筋脂肪腫患者を対象としたEXIST-2試験に登録されたてんかん及び自閉症を合併した日本人患者1例	開始用量: 10mg/日	結節性硬化症に伴う自閉症、腎血管筋脂肪腫及び皮膚病変を合併し、心横紋筋腫の既往を有していた症例に、本剤を投与したところ、投与6ヵ月時点でPARSスコアが7ポイント減少する等、自閉症症状の改善を認めた。

1) Mizuguchi, M. et al.: Brain Dev. 2019; 41(1): 1-10

2) Krueger, D. A. et al.: Ann. Clin. Transl. Neurol. 2017; 4(12): 877-887

3) Kilincaslan, A. et al.: J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2017; 27(4): 383-388

4) Ishii, R. et al.: Neuropsychiatr. Electrophysiol. 2015; 1: 6

副作用・検査

Q22

間質性肺疾患について、投与開始後は「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。」とありますが、どれくらいの頻度で行うのがよいのでしょうか？

A22

間質性肺疾患は、画像所見や症状から推定し、感染等の他の原因を除外して診断する疾患です。患者の年齢や状態に応じて、画像検査を行う頻度は異なると考えられます。特に、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ため、画像検査による被曝の影響についても考慮する必要があります。結節性硬化症においても間質性肺疾患を早期に診断するために定期的なCT検査をお願いしていますが、画像検査を頻回に行うことが難しい症例では、間質性肺疾患を示唆する臨床症状（咳嗽、息苦しさ、発熱等）の定期的な確認とともに、就寝時あるいは安静時の脈拍や呼吸数を継続的に確認し、脈拍数や呼吸数の増加等を含む臨床症状の発現が認められた場合には、画像検査（X線、CT検査）の実施について検討してください。また、本剤投与前及び投与中に酸素飽和度（SpO₂）や呼吸数の測定、肺機能検査、KL-6やSP-D等のバイオマーカーの測定を行うことは、間質性肺疾患を診断する際の参考となります。

なお、EXIST-2試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験においては、間質性肺疾患を示唆する徴候や症状が認められる場合に、必要に応じてCT検査（EXIST-3試験では胸部X線又はCT/MRIスキャン検査）を行っていました。

Q23

結節性硬化症における試験において、外国人と比べて日本人で発現率の高かった副作用にはどのようなものがありますか？

A23

EXIST-2試験において外国人と比べて日本人で発現率の高かった副作用としては、口内炎、皮膚乾燥、丘疹、疲労、嘔吐、食欲減退、浮動性めまい、体重減少、発熱などがありました。EXIST-3試験において外国人と比べて日本人で発現率の高かった副作用としては、口内炎、鼻咽頭炎、好中球減少症、食欲減退などがありました。しかしながら、これらの副作用以外にも副作用が発現するおそれがあります。本剤投与中は患者の状態を定期的に観察していただき、副作用が発現した場合には本剤の減量・休薬及び症状に応じた処置を検討・実施してください。

Q24 疾患等背景の異なる患者によって安全性に違いはありますか？**A24**

結節性硬化症患者と悪性腫瘍患者（腎細胞癌、神経内分泌腫瘍及び乳癌患者）を対象とした臨床試験において、本剤の安全性プロファイルに大きな違いは認められておりません。なお、悪性腫瘍患者と比較して結節性硬化症患者で発現率が高かった有害事象として無月経、不規則月経等が報告されていますが、これらの有害事象は、疾患特異的なものではなく、投与対象患者の年齢層の違いが影響している可能性があると考えられます。結節性硬化症患者は、悪性腫瘍患者より年齢層が若く妊娠可能な年齢の女性（思春期から閉経まで）に投与される可能性が高いことから、無月経等の有害事象の発現に注意をしてください。本剤投与中は患者の状態を定期的に観察していただき、副作用が発現した場合には本剤の減量・休薬及び症状に応じた処置を検討・実施してください。

◎年齢による安全性の違い⇒Q&A Q27(p.86)

Q25 アフィニトールによる成長遅延への影響を検討したデータはありますか？

A25 EXIST-1試験、C2485試験及びEXIST-3試験では、18歳未満の患者において、本剤開始後の成長に対する影響（身長、身長成長速度、体重、体重増加速度、性的発達）を評価しました。これらの試験の最終解析結果（長期フォローアップデータ）は下記のとおりでした。

EXIST-1試験、C2485試験及びEXIST-3試験における成長に対する影響

EXIST-1試験（試験終了時解析：2014年10月カットオフ）：

本剤投与開始時に18歳未満であった被験者を対象とし、タナー分類*を用いて性的発達について評価し、身長及び体重を本剤投与開始前及び開始後は24週間隔で評価した。

タナー分類における評価

半数以上がベースライン時にタナー分類Iであった（男性〔性器〕：34/64例、男性〔陰毛発達〕：34/64例、女性〔乳房発育〕：27/47例、女性〔陰毛発達〕：25/47例）。試験中は、タナー分類による性成熟度は正常に推移し、タナー分類IIとなった年齢（中央値）は、男性において性器及び陰毛の発達がそれぞれ12.1歳及び12.0歳、女性において乳房及び陰毛の発達がそれぞれ10.4歳及び11.0歳であった。

身長及び体重に関する評価

本剤投与開始時に18歳未満であった93例のうちベースライン時の身長及び体重の標準偏差スコアが評価可能だった被験者において、身長、体重の標準偏差スコアを検討した結果、低身長及び低体重がそれぞれ6例（6.5%）及び13例（14.0%）、高身長及び高体重がそれぞれ16例（17.2%）及び15例（16.1%）と報告された。これらの割合は、本剤投与開始後時間経過とともに増加は認められなかった。

Franz, D. N. et al.:PLoS One 2016; 11(6): e0158476

C2485試験（試験終了時解析：2014年1月カットオフ）：

試験開始から4.25年経過時よりタナー分類*についてプロスペクティブな評価を実施した。

タナー分類における評価

女性では1例が評価開始時にタナー分類Iであり、10.3歳時にタナー分類II（乳房発育と陰毛発達の両方）に到達した。男性では3例が評価開始時にタナー分類Iであり、試験中タナー分類IIには到達しなかった。これら3例とも最終評価時において、11歳未満であった。

身長及び体重に関する評価

本剤投与開始時に18歳未満であった22例において、本剤投与開始前と開始後の身長及び身長成長速度、体重及び体重増加速度の標準偏差スコアを検討した結果、本剤投与開始後の標準偏差スコアが5パーセントイル未満、あるいは95パーセントイル超に含まれる患者の割合に有意な増加は認められなかった。

Franz, D. N. et al.:Ann. Neurol. 2015; 78(6): 929-938

EXIST-3試験（試験終了時解析：2017年10月カットオフ）：

本剤投与開始時に18歳未満であった被験者を対象とし、タナー分類*を用いて性的発達について評価し、身長、身長成長速度、体重、体重増加速度、BMIを本剤投与開始前及び開始後は24週間隔で評価した。

タナー分類における評価

男性は半数以上、女性は約半数がベースライン時にタナー分類Iであった（男性〔性器〕：111/188例、男性〔陰毛発達〕：117/188例、女性〔乳房発育〕：80/173例、女性〔陰毛発達〕：88/173例）。本剤投与開始時にタナー分類Iであった被験者における、タナー分類IIとなった年齢（中央値）は、男性において性器及び陰毛の発達はいずれも13.3歳、女性において乳房及び陰毛の発達がそれぞれ12.2歳及び12.4歳であった。

身長及び体重に関する評価

本剤投与開始時に18歳未満であった294例のうちベースライン時の評価可能だった被験者において、本剤投与開始前と開始後の身長、身長成長速度、BMI、及び体重増加速度の標準偏差スコアを検討した結果、ベースラインと投与開始後の各評価時点で標準偏差スコアに大きな差はなかった。また、本剤投与開始後の標準偏差スコアが5パーセントイル未満又は95パーセントイル超に該当する被験者の割合にも臨床的に意味のある増加は認められなかった。

社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2304試験）

*タナー分類：思春期における発達度について、性器、陰毛、乳房に関して5段階に分類する評価法
Marshall, W. A. et al.:Arch. Dis. Child. 1969; 44(235): 291-303
Marshall, W. A. et al.:Arch. Dis. Child. 1970; 45(239): 13-23

Q26 EXIST-3試験において血中トラフ濃度別で安全性に違いはありますか？

A26

コア期における臨床的に注目すべき有害事象の発現率を血中トラフ濃度別（3ng/mL未満、3～<7ng/mL、7～<9ng/mL、9～15ng/mL、15ng/mL超）で集計した結果、口内炎関連有害事象を除いて3～7ng/mLと9～15ng/mLの間に大きな発現率の差はみられませんでした。口内炎関連有害事象の発現率については、血中トラフ濃度の増加に伴って増加しました。投与中は患者の状態を定期的に観察し、副作用が発現した場合には本剤の減量・休薬及び症状に応じた処置を検討・実施してください。

表 EXIST-3試験における血中トラフ濃度範囲別に集計した臨床的に注目すべき有害事象

例数(%)

有害事象	<3ng/mL (n=15)	3～<5ng/mL (n=89)	5～15ng/mL (n=139)	>15ng/mL (n=2)
血球減少症	2 (13.3)	8 (9.0)	7 (5.0)	2 (100.0)
小児での脂質異常症 [18歳未満]	1 (6.7)	13 (14.6)	16 (11.5)	1 (50.0)
脳の成長・発達関連事象 [3歳未満]	0 (0.0)	3 (3.4)	2 (1.4)	0 (0.0)
女性妊孕性 (無月経関連事象含む)	0 (0.0)	4 (4.5)	3 (2.2)	1 (50.0)
出血	0 (0.0)	6 (6.7)	16 (11.5)	0 (0.0)
高血糖関連有害事象	0 (0.0)	15 (16.9)	23 (16.5)	1 (50.0)
過敏症反応 (アナフィラキシー反応)	0 (0.0)	12 (13.5)	23 (16.5)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (6.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎関連有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (3.6)	0 (0.0)
男性不妊	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
非感染性肺関連有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生後発育毒性	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (50.0)
口内炎関連有害事象	7 (46.7)	52 (58.4)	84 (60.4)	2 (100.0)
血栓塞栓症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Q27 年齢によって安全性に違いはありますか？

A27 EXIST-2試験、C2485試験、EXIST-1試験及びEXIST-3試験の安全性併合解析において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告があります [グレード3/4の感染症の発現頻度:6歳未満の患者36% (49/137例)、6歳以上18歳未満の患者19% (53/272例)、18歳以上の患者13% (27/203例)]。なお、EXIST-3試験における年齢別の有害事象の発現率は下表のとおりでした。本剤投与中は患者の状態を定期的に観察していただき、副作用が発現した場合には本剤の減量・休薬及び症状に応じた処置を検討・実施してください。

表 EXIST-3試験における年齢別の有害事象:いずれかの年齢で10%以上に発現 (継続期終了時解析)

例数 (%)

有害事象	1歳以上6歳未満 (n=101)	6歳以上12歳未満 (n=109)	12歳以上18歳未満 (n=84)	18歳以上 (n=67)
合計	101 (100.0)	107 (98.2)	82 (97.6)	65 (97.0)
発熱	48 (47.5)	47 (43.1)	23 (27.4)	7 (10.4)
下痢	39 (38.6)	28 (25.7)	22 (26.2)	14 (20.9)
口内炎	36 (35.6)	38 (34.9)	37 (44.0)	16 (23.9)
口腔内潰瘍形成	34 (33.7)	38 (34.9)	17 (20.2)	11 (16.4)
上気道感染	32 (31.7)	23 (21.1)	18 (21.4)	8 (11.9)
鼻咽頭炎	27 (26.7)	28 (25.7)	20 (23.8)	11 (16.4)
咳嗽	26 (25.7)	27 (24.8)	14 (16.7)	2 (3.0)
肺炎	25 (24.8)	6 (5.5)	7 (8.3)	1 (1.5)
嘔吐	21 (20.8)	27 (24.8)	15 (17.9)	9 (13.4)
気管支炎	21 (20.8)	10 (9.2)	4 (4.8)	1 (1.5)
発疹	16 (15.8)	10 (9.2)	10 (11.9)	6 (9.0)
胃腸炎	15 (14.9)	13 (11.9)	5 (6.0)	3 (4.5)
咽頭炎	14 (13.9)	8 (7.3)	10 (11.9)	5 (7.5)
血中コレステロール増加	13 (12.9)	14 (12.8)	11 (13.1)	11 (16.4)
耳感染	11 (10.9)	6 (5.5)	3 (3.6)	7 (10.4)
食欲減退	10 (9.9)	12 (11.0)	8 (9.5)	5 (7.5)
アフタ性潰瘍	9 (8.9)	13 (11.9)	12 (14.3)	9 (13.4)
インフルエンザ	9 (8.9)	12 (11.0)	6 (7.1)	6 (9.0)
尿路感染	6 (5.9)	6 (5.5)	5 (6.0)	9 (13.4)
頭痛	5 (5.0)	13 (11.9)	15 (17.9)	13 (19.4)
疲労	5 (5.0)	4 (3.7)	4 (4.8)	9 (13.4)
腹痛	3 (3.0)	3 (2.8)	9 (10.7)	2 (3.0)
ざ瘡	2 (2.0)	4 (3.7)	10 (11.9)	7 (10.4)

社内資料:国際共同臨床試験の結果 (M2304試験)

てんかん発作定義

Q28 EXIST-3試験で対象とされたてんかん部分発作はどのような定義ですか？

A28

EXIST-3試験でのてんかん分類・発作型の分類は、ILAEの分類(1981年及び1989年)及びその改訂版(2010年)の分類の基本構造を基に、結節性硬化症の病因も考慮して規定しました。結節性硬化症患者では、臨床発作型として焦点発作(意識障害の有無を問わない)、焦点発作から全般発作への進展(二次性全般化のミオクロニー発作や脱力発作を含む)等複数の発作型がみられることに加え、レノックス・ガストー症候群等のてんかん症候群も合併し得ます*。

*Chu-Shore, C. J. et al.:Epilepsia 2010; 51(7): 1236-1241

結節性硬化症患者におけるてんかんの発生機序は皮質結節内又はその周囲の組織の機能異常であることが知られており、結節性硬化症患者のてんかん発作は(多)焦点性であることから複数の臨床発作型を呈すると考えられます。また、ILAEの1981年分類では正確に分類できない発作型も多いことなどから、EXIST-3試験では、結節性硬化症患者の病態に即し、発作時脳波検査により全般発作であることが示される場合を除いてすべて部分発作とし評価を行いました。

EXIST-3試験で定義した発作分類を以下に示します。太字下線で記載した発作型 [IA1, IA2a, IB (IB1, IB2, IB3), IC (IC1, IC2, IC3, IC4, IC5, IC6)] が本試験での部分発作に該当します。

発作の分類

I 部分発作

- A) 意識障害を伴わない (IA)
 1. 運動又は自律神経要素が認められる (IA1)
 2. 自覚的な感覚又は精神的現象のみが関係している(前兆の概念に相当) (IA2)
 - a. 発作時脳波で確認されている (IA2a)
 - b. 発作時脳波で確認されていない (IA2b)
- B) 意識障害を伴う (IB)
 1. 定型欠神性の特徴 (IB1)
 2. 非定型欠神性の特徴 (IB2)
 3. 特定不能 (IB3)
- C) 両側性けいれん性発作への進展 (IC)
 1. ミオクロニー性の特徴 (IC1)
 2. 間代性の特徴 (IC2)
 3. 強直性の特徴 (IC3)
 4. 強直間代性の特徴 (IC4)
 5. 脱力性の特徴 (IC5)
 6. 特定不能 (IC6)

II 一次性全般発作

- A) 欠神発作 (IIA)
 1. 定型欠神発作 (IIA1)
 2. 非定型欠神発作 (IIA2)
- B) ミオクロニー発作 (IIB)
- C) 間代発作 (IIC)
- D) 強直発作 (IID)
- E) 強直間代性発作 (IIE)
- F) 脱力発作 (IIF)
- G) 特定不能 (IIG)

相互作用・併用薬

Q29

結節性硬化症の患者に対してCYP3A4又はPgp誘導作用を有する薬剤と併用してもよいですか？ やむを得ず併用する場合はどのようにしたらよいですか？

A29

CYP3A4又はPgp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、併用は可能な限り避けてください。抗てんかん薬等で変更が困難な場合には、本剤の血中濃度が低下することがあるため、併用を開始した後に必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節してください。

また、CYP3A4又はPgp誘導作用を有する薬剤の併用を中止すると、本剤の血中濃度が上昇することがあります。そのため、CYP3A4又はPgp誘導作用を有する薬剤の併用を中止した場合にも、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節してください。

◎結節性硬化症の患者に1日1回10mgを超えて投与すること⇒Q&A Q7(p.73)

◎併用注意(併用に注意すること)について⇒p.11参照

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

5. 臨床試験成績

臨床成績に関する事項

結節性硬化症患者に対するアフィニートル投与の有効性及び安全性は、EXIST-2試験、C2485試験、EXIST-1試験、EXIST-3試験及びX2201試験の結果に基づき評価しました。

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症*¹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試験)

EXIST-2: Examining everolimus In a Study of TSC-2

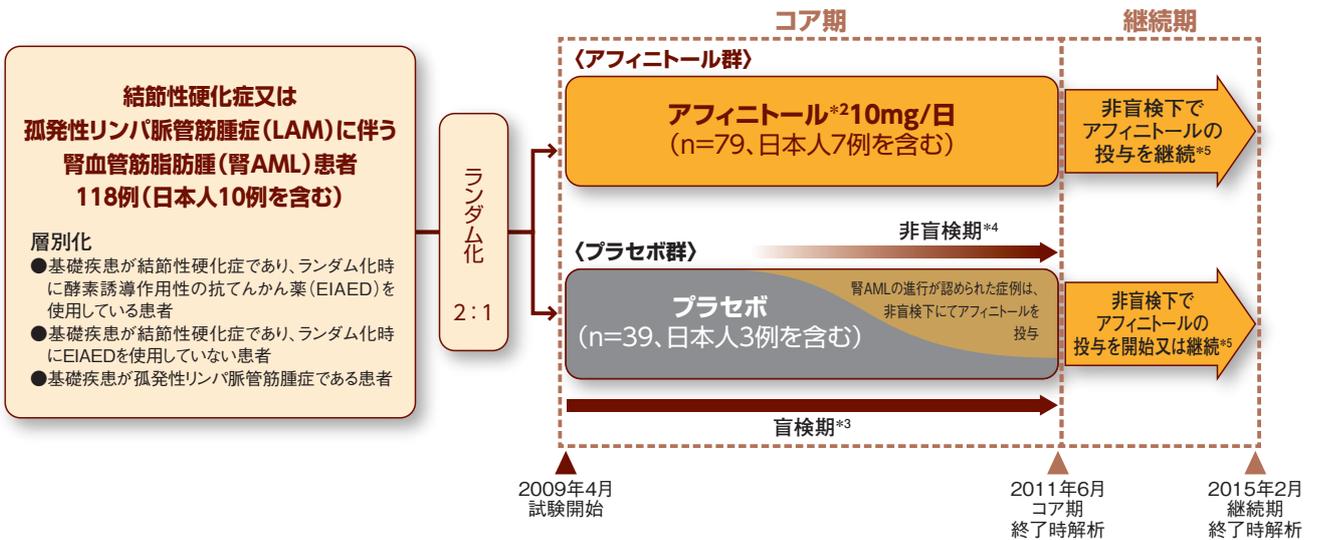
社内資料: 国際共同臨床試験の結果 (M2302試験)

試験概要

《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

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カ国



コア期: 最後にランダム化された被験者への治験薬投与開始から6ヵ月間

継続期: 最後の被験者がランダム化されてから4年間

- *1 孤発性リンパ脈管筋腫症は未承認。
- *2 本試験ではアフィニートル錠5mgを使用した。本試験で使用されたアフィニートル錠とアフィニートル分散錠の間で生物学的同等性は示されていない。
- *3 投与期間を固定せず、中央画像判定で腎AMLの進行が認められるまで、又はその他の理由による中止までアフィニートル又はプラセボの投与を継続した。
- *4 2011年6月のコア期終了時解析までに、プラセボ群に割り付けられた39例のうち、病勢進行により盲検投与期間を中止した9例中7例が非盲検期に移行した。
- *5 継続期に、アフィニートル群79例とプラセボ群からアフィニートル群に切り換えた33例、計112例がアフィニートルの投与を受けた。

本項では、コア期終了時解析 (2011年6月データカットオフ) 及び継続期終了時解析 (2015年2月データカットオフ) に基づく成績を示す。

「警告」、「禁忌」、「効能又は効果」、「用法及び用量」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連

《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(腎AML)患者118例

主な選択基準	主な除外基準
<ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上の男女 ● 修正Gomez基準による結節性硬化症、又は孤発性LAM(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 <ol style="list-style-type: none"> a. 主要特性を2つ認める患者 b. 主要特性が1つ認められ、かつ副次的特性を2つ認める患者 ● 腎AML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AMLを1つ以上認める患者(治験責任医師評価に基づく) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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AMLを有する患者 ● ランダム化前6ヵ月以内に腎AML関連の出血又は塞栓を認めた患者 ● 以下の基準によって定義される肺機能障害が認められる患者 <p><LAMが認められない患者></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肺機能障害(例:FEV₁又はDLCOが予測値の70%以下)が認められる患者 注:ベースラインの肺機能検査はLAMが認められる患者のみ実施する <p><LAMが認められる患者></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DLCOが35%以下である ・ 安静時の酸素飽和度が正常値以下である ・ 経鼻酸素吸入量が6L/分以下で、6分間歩行試験で酸素飽和度が88%以下の患者 ● mTOR阻害剤を用いた治療歴を有する患者 ● 重度又はコントロール不良の病態を有する患者(心疾患、感染症、糖尿病等)

◎結節性硬化症の診断基準(修正Gomez基準)について⇒別添3(p.154)参照

《投与方法》

対象にアフィニートール10mg又はプラセボを毎日同じ時間に1日1回食後すぐに連日投与した。

《評価項目》

●主要評価項目:

腎AMLに対する奏効率

●副次的評価項目:

腎AML進行までの期間、皮膚病変に対する奏効率、安全性 等

●探索的評価項目:

LAMに対する効果(肺機能;FEV₁、FVC、DLCOのベースラインからの変化)の評価

◎EXIST-2試験における主な検査スケジュール⇒p.94参照

5. 臨床試験成績

参考

腎AMLに対する『奏効』の定義

全標的腎AML病変の体積和がベースラインから50%以上減少。なおかつ、以下のすべての基準を満たす場合

- 長径1.0cm以上の腎AMLの新病変を認めない
- 最小値から20%以上の腎体積の増加がいずれかの腎において認められない
- 腎AML関連のグレード2以上の出血 (NCI-CTCAE、第3.0版により定義)を認めない

参考

腎AMLに対する『進行』の定義

以下の1つ以上に該当する場合を腎AML進行と定義した

- ベースライン時又はそれ以降に記録された全標的腎AML病変の体積和の最小値と比較して全標的病変の体積和が25%以上増加
- 長径1.0cm以上の腎AMLの新病変を認める
- 最小値から20%以上、かつベースラインからの腎体積の増加がいずれかの腎において認められる (最小値は、ベースラインを含めた治験期間中の左右の腎体積の最小値とする)
- グレード2 (NCI-CTCAE、第3.0版の定義による) 以上の腎AML関連の出血を認める

参考

皮膚病変に対する「奏効」の定義

Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) に基づき以下のグレードで評価し、グレード0を完全奏効、グレード1～3を部分奏効と定義した

- グレード0 完全消失: 疾患のエビデンスがみられない; 100%の改善
- グレード1 ほぼ消失: 極めて顕著な消失 (90%以上100%未満); ごくわずかな疾患の跡が認められる
- グレード2 著しい改善: 有意な消失 (75%以上90%未満); 疾患のエビデンスがいくつか認められる
- グレード3 中等度の改善: わずかな改善と著しい改善の中間の改善 (50%以上75%未満)
- グレード4 わずかな改善: ある程度の改善が認められる (25%以上50%未満) が、疾患のエビデンスがかなり認められる
- グレード5 変化なし: ベースラインの状態からの疾患の変化が認められない (25%未満の変化)
- グレード6 悪化: ベースライン評価から疾患が25%以上悪化している

《用量調節^{注)}》

EXIST-2試験における用量調節

用量レベル	用量及び投与スケジュール
開始用量	10mg/日投与
1段階減量(開始用量の-50%)	5mg/日投与
2段階減量(1段階減量した用量の-50%)	5mg隔日投与

患者が既に2段階の減量を行っている場合は、それ以上の減量を行ってはならない。5mg隔日投与を上回る減量が必要な患者では、治験治療を中止する必要がある。

《減量・休薬基準^{注)}》

非血液毒性及び血液毒性が発現した場合の用量調節

毒性	措置
非血液毒性	
高脂血症及び/又は高トリグリセリド血症	全グレード: 臨床診療に従い治療を行う。特に減量は必要ない。
高血糖	全グレード: 臨床診療に従い治療を行う。特に減量は必要ない。
口内炎	グレード2: グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬する。同じ用量でアフィニールの投与を再開する。 グレード3: グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬する。 1段階減量してアフィニールの投与を再開する ^{*1} 。 4週間以内に口内炎がグレード1以下に回復しない場合はアフィニールの投与を中止する。 グレード4: アフィニールの投与を中止する。
その他の毒性	グレード2: グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬する。同じ用量でアフィニールの投与及び3 与を再開する。 グレード4: グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬する。
血液毒性	
血小板数	≥75,000/mm ³ : 変更なし 50,000/mm ³ : ≥75,000/mm ³ に回復するまでアフィニールを休薬したのち、同じ用量でアフィニールの投与を再開する。 <50,000/mm ³ : ≥75,000/mm ³ に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量可能な場合はアフィニールの用量を1段階減量して投与を再開する ^{*2} 。
絶対好中球数	≥1,000/mm ³ : 変更なし 500/mm ³ : ≥1,000/mm ³ に回復するまでアフィニールを休薬したのち、同じ用量でアフィニールの投与を再開する。 <500/mm ³ : ≥1,000/mm ³ に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量可能な場合は1段階減量してアフィニールの投与を再開する ^{*2} 。
発熱性好中球減少症	好中球数が1,250/mm ³ 以上になり、なおかつ発熱が消失するまでアフィニールを休薬したのち、減量可能な場合は1段階減量してアフィニールの投与を再開する ^{*2} 。
6週間以上投与中断を要する毒性	アフィニールの投与を中止する。

*1 グレード1の毒性に対しては特別な用量調整の推奨はない。医師は臨床状況に応じて、医学的判断に従って常に患者を管理する。グレード3の毒性に対する用量調整の1段階の減量については、「EXIST-2試験における用量調節」を参照すること。

*2 医師は臨床状況に応じて、医学的判断に従って患者を管理する。

注) 臨床試験に用いられた基準です。本剤投与時の用量調節、減量・休薬基準については、p.22~23の「2.投与にあたって ⑤投与量の調節」、p.25~66の「3.主な副作用とその対策」をご覧ください。

5. 臨床試験成績

非感染性肺臓炎(間質性肺疾患)が発現した場合の用量調節

グレード	必要な検査	管理方法	治験薬の用量調節
グレード1	肺野条件のCTスキャンを実施する。 正常範囲内に回復するまで少なくとも12週間ごとにCTスキャンを実施する。	特別な治療は必要なし。	アフィニトールの100%の用量を投与する。
グレード2	肺野条件のCTスキャンを実施する。 肺活量、DLCO及び室内空気による安静時の酸素飽和度を含む肺機能検査の実施を検討する。 正常範囲内に回復するまでこれらのCTスキャンを少なくとも12週間ごとに実施する。 生検を伴う気管支鏡検査及び/又は気管支肺胞洗浄を検討する。	対症療法のみ。 厄介な症状がある場合は副腎皮質ホルモン剤投与を検討する。	グレード1以下に回復するまでアフィニトールを1段階減量する。 厄介な症状がみられる場合はアフィニトールを休薬してもよい。 3週間以内にグレード1以下に回復しない場合は治験を中止する。
グレード3	肺野条件のCTスキャンを実施する。 肺活量、DLCO及び室内空気による安静時の酸素飽和度を含む肺機能検査を実施する。 正常範囲内に回復するまでこれらの検査を少なくとも8週間ごとに実施する。 生検を伴う気管支鏡検査及び/又は気管支肺胞洗浄が推奨される。	感染性の原因が除外された場合には副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。 医学的な必要性に応じて漸減中止する。	グレード1以下に回復するまで休薬する。 臨床上の有益性が認められる場合は、3週間以内であれば(1段階)減量して治験治療を再開してもよい。
グレード4	肺野条件のCTスキャンを実施する。 肺活量、DLCO及び室内空気による安静時の酸素飽和度を含む肺機能検査を実施する。 正常範囲内に回復するまでこれらの検査を少なくとも8週間ごとに実施する。 可能な場合は生検を伴う気管支鏡検査及び/又は気管支肺胞洗浄が推奨される。	感染性の原因が除外された場合には副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。 医学的な必要性に応じて漸減中止する。	アフィニトールの投与を中止する。

《検査スケジュール》

EXIST-2試験における検査スケジュール

主な検査・観察項目	投与前	投与初日	2週後	4週後	6週後	8週後	12週後	18週後	24週後	以降12週ごと
バイタルサイン、内科的診療	○	○		○		○	○	○	○	○
WHO performance status	○	○		○		○	○	○	○	○
生化学検査/血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固検査、血清脂質プロファイル	○	○					○		○	○
尿検査	○	○		○		○	○	○	○	○
内分泌検査	○								○	24週ごとに実施
肺機能検査 (LAMが認められる患者)	○				○		○	○	○	○
胸部CTスキャン	臨床的に必要な場合に実施									
HBV-DNA、HBs Ag、 HBs Ab、HBc Ab	○									
HCV RNA-PCR	○					○		○		○

注) 臨床試験に用いられた基準です。本剤投与時の用量調節、減量・休薬基準については、p.22~23の「2.投与にあたって ⑤投与量の調節」、p.25~66の「3.主な副作用とその対策」をご覧ください。

試験結果

《患者背景》

		アフィニートール群 (n=79)	プラセボ群 (n=39)	
年齢(歳):中央値[範囲]		32.00 [18.0 - 61.0]	29.00 [18.0 - 58.0]	
年齢群:n (%)	30歳未満	35 (44.3)	20 (51.3)	
	30歳以上	44 (55.7)	19 (48.7)	
性別:n (%)	男性	27 (34.2)	13 (33.3)	
	女性	52 (65.8)	26 (66.7)	
人種:n (%)	白人	71 (89.9)	34 (87.2)	
	アジア人	7 (8.9)	4 (10.3)	
	その他	1 (1.3)	1 (2.6)	
結節性硬化症と 診断された被験者*:n (%)	主要特性が2項目以上認められる被験者	77 (97.5)	36 (92.3)	
	主要特性が1項目のみ、 副次的特性が2項目以上認められる被験者	0	0	
孤発性LAMと診断された被験者:n (%)		2 (2.5)	3 (7.7)	
LAMと診断された被験者(結節性硬化症患者):n (%)		22 (27.8)	7 (17.9)	
結節性硬化症診断基準(修正Gomez基準)	主要特性:n (%)	腎AML	78 (98.7)	39 (100.0)
		顔面血管線維腫又は前額プラーク	75 (94.9)	35 (89.7)
		上衣下結節	61 (77.2)	31 (79.5)
		皮質結節	56 (70.9)	30 (76.9)
		3つ以上の白斑	54 (68.4)	17 (43.6)
		非外傷性多発性爪囲線維腫	49 (62.0)	22 (56.4)
		SEGA	43 (54.4)	14 (35.9)
		シャグリンパッチ	39 (49.4)	18 (46.2)
		多発性の網膜の過誤腫	30 (38.0)	8 (20.5)
		LAM	24 (30.4)	10 (25.6)
	副次的特性:n (%)	単発性又は多発性心横紋筋腫	17 (21.5)	6 (15.4)
		歯エナメル質の多発性小腔	31 (39.2)	9 (23.1)
		散在性小白斑	28 (35.4)	2 (5.1)
		多発性腎嚢胞	18 (22.8)	3 (7.7)
		歯肉の線維腫	18 (22.8)	3 (7.7)
		腎以外の過誤腫	12 (15.2)	6 (15.4)
		放射状大脳白質神経細胞移動線	11 (13.9)	1 (2.6)
		網膜無色素斑	4 (5.1)	1 (2.6)
		過誤腫性直腸ポリープ	3 (3.8)	0
		骨シスト	0	1 (2.6)
酵素誘導作用性の抗てんかん薬 (EIAED)使用の有無:n (%)	使用	13 (16.5)	7 (17.9)	
	非使用	66 (83.5)	32 (82.1)	

*皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線を同時に認める場合は主要特性1つと考える。LAMと腎AMLを同時に認める場合は結節性硬化症と診断するには他の特性を認める必要がある。

(コア期終了時解析:2011年6月カットオフ、最大の解析対象集団)

5. 臨床試験成績

《有効性》

1) 腎AMLに対する奏効率 [主要評価項目]

●コア期終了時解析

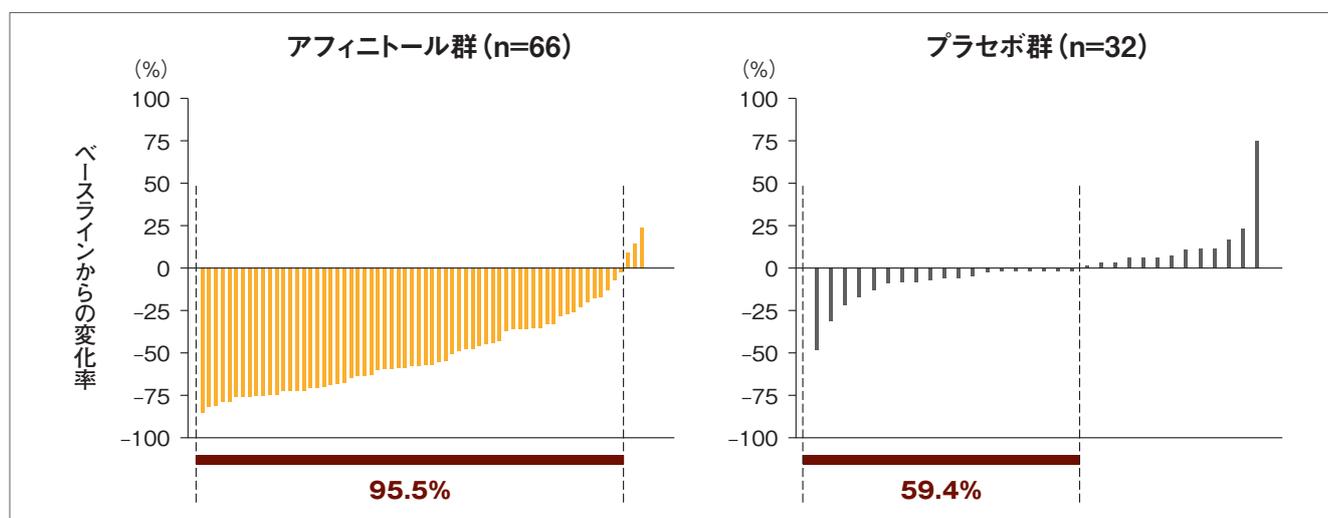
腎AMLの最良総合効果を検討したところ、奏効が確認された症例は、アフィニートール群で33例 (41.8%)、プラセボ群で0例 (0%) でした。また、標的腎AML病変の体積和がベースラインより減少した被験者の割合は、プラセボ群で59.4%に対し、アフィニートール群では95.5%でした。

中央画像判定による腎AMLの最良総合効果

	アフィニートール群 (n=79)	プラセボ群 (n=39)	奏効率の差 [95%信頼区間]	p値*
最良総合効果	奏効 (response)	33 (41.8%)	0	
	安定 (stable disease)	32 (40.5%)	31 (79.5%)	
	進行 (progression)	1 (1.3%)	2 (5.1%)	
	不明 (not evaluate)	13 (16.5%)	6 (15.4%)	
奏効率 [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 (EIAED使用の有無) を用いたCochran-Mantel-Haenszelの片側正確検定

中央画像判定による標的腎AML病変の体積和の最大腫瘍縮小率



(コア期終了時解析: 2011年6月カットオフ、最大の解析対象集団)

●継続期終了時解析

アフィニートールが投与された112例において、奏効が確認された症例は65例 (58.0%) [95%信頼区間:48.3-67.3] でした。また、標的腎AML病変の体積和がベースライン (アフィニートール投与開始前; プラセボ群の場合はアフィニートール投与への切替え時) より減少した症例は98例 (97.0%) でした。

2) 腎AML進行までの期間 [副次的評価項目]

●コア期終了時解析

アフィニトール群3例(3.8%)、プラセボ群8例(20.5%)に腎AML進行が認められました。腎AML進行までの期間は、プラセボ群で中央値11.4ヵ月、アフィニトール群では中央値に到達せず、プラセボ群と比較しアフィニトール群で有意な腎AML進行までの期間延長が認められました(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 $p < 0.0001$)。

●継続期終了時解析

アフィニトールが投与された112例において、16例(14.3%)に腎AML進行が認められました。腎AML進行までの期間は、中央値に到達しませんでした。なお、無増悪生存率は48ヵ月時点で83.1%でした。

3) 皮膚病変に対する奏効率 [副次的評価項目]

●コア期終了時解析

ベースライン時に1つ以上の皮膚病変を有した114例(アフィニトール群77例、プラセボ群37例)において、皮膚病変に対する奏効率は、アフィニトール群で20例(26.0%) (95%信頼区間:16.6-37.2)、プラセボ群で0例(95%信頼区間:0-9.5)でした($p=0.0002$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの片側正確検定)。

●継続期終了時解析

アフィニトール投与開始前(プラセボ群の場合はアフィニトール投与への切替え時)に1つ以上の皮膚病変を有した107例において、皮膚病変に対する奏効率は68.2% (95%信頼区間:58.5-76.9)で、完全奏効が1例(0.9%)、部分奏効が72例(67.3%)に認められました。

4) LAMに対する効果 [探索的評価項目]

●コア期終了時解析

ベースライン時にLAM病変が認められた34例において、24週時点での肺機能のベースラインからの変化率中央値は、FEV₁がアフィニトール群-1.43%、プラセボ群-3.70%、DLCOがそれぞれ-2.73%及び-7.57%で、アフィニトール群に比べてプラセボ群で低下したことが示されました。FVCは両群で同様でした(アフィニトール群-1.25%、プラセボ群0%)。

●継続期終了時解析

アフィニトール投与開始前(プラセボ群の場合はアフィニトール投与への切替え時)のベースライン時にLAM病変が認められた症例は29例で、肺機能のベースラインからの変化率中央値は、FEV₁が24週時点で-3.45% (23例)、96週時点で-5.88% (22例)、192週時点で-9.00% (18例)、DLCOがそれぞれ-2.69%、-10.19%、-10.62%、FVCがそれぞれ0%、-1.25%、-4.29%でした。

《安全性》

本剤投与112例(日本人10例及びプラセボから本剤投与へ切り替えた患者を含む)中、副作用は111例(99.1%)にみられました。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)79例(70.5%)、感染症64例(57.1%)、高コレステロール血症34例(30.4%)、ざ瘡29例(25.9%)、出血(腔出血、網膜出血、メレナ、血尿等)23例(20.5%)、無月経18例(16.1%)、疲労17例(15.2%)、白血球減少17例(15.2%)、高脂血症15例(13.4%)、低リン酸血症15例(13.4%)、下痢14例(12.5%)、悪心13例(11.6%)、末梢性浮腫13例(11.6%)、不規則月経13例(11.6%)、頭痛12例(10.7%)、血中コレステロール増加12例(10.7%)等でした。(継続期終了時解析)

⇒臨床試験副作用一覧については別添2(p.124~153)参照

⇒時期別副作用発現率については別添2(p.137~153)参照

5. 臨床試験成績

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)

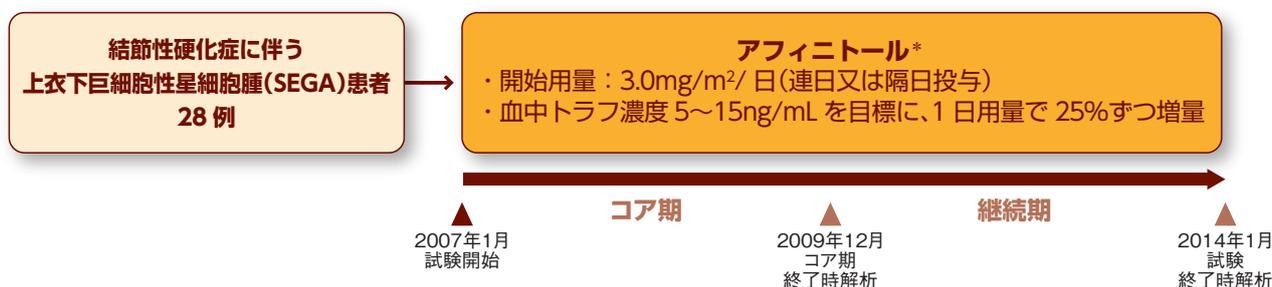
社内資料:海外臨床試験の結果 (C2485試験)

試験概要

《試験デザイン》

単施設、非盲検、医師主導臨床試験

実施地域:米国



コア期: 投与期間6ヵ月間

継続期: 最後の被験者が投与を開始してから最低60ヵ月(5年間)経過するまで

* 本試験ではアフィニトール錠 2.5mg・5mgを使用した。本試験で使用されたアフィニトール錠とアフィニトール分散錠の間で生物学的同等性は示されていない。

本項では、試験終了時解析(2014年1月データカットオフ)までの成績を示す(顔面血管線維腫に関する奏効に関しては2011年12月データカットオフ)。

《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(SEGA)病変の増大が確認された患者28例

主な選択基準	主な除外基準
<ul style="list-style-type: none">3歳以上の患者画像検査でSEGAと診断され、2回以上の核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging、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	<ul style="list-style-type: none">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酸素補充療法の継続的使用が必要な患者エベロリムス投与開始1ヵ月以内に血管筋脂肪腫(angiomyolipoma)に対する塞栓療法を受けた患者、又は2ヵ月以内にその他の外科処置を受けた患者星細胞腫関連の切迫脳ヘルニア又は限局性神経脱落症状の臨床的徴候が認められる患者

◎結節性硬化症の診断基準(修正Gomez基準)について⇒別添3(p.154)参照

《投与方法》

アフィニトールは3.0mg/m²/日(連日又は隔日投与)を開始用量として経口投与し、血中トラフ濃度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。

血中濃度の測定はLC-MS/MS法により行った。

「警告」、「禁忌」、「効能又は効果」、「用法及び用量」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連

《評価項目》

●主要評価項目:

SEGA病変の体積変化(6ヵ月時点の最大SEGA病変体積のベースラインからの変化)

●副次的評価項目:

顔面血管線維腫に対する奏効 等

◎C2485試験における主な検査スケジュール⇒下記参照

《用量調節^{注)}》

C2485試験における用量調節

患者が5~15ng/mLの血中トラフ濃度で許容できない場合には継続もしくは25%減量し、血中トラフ濃度が5~10ng/mLになるよう調節する。もし3mg/m²で血中トラフ濃度が5~15ng/mLに達しない場合には、25%ずつ増量し5~6.5mg/m²まで増量する。用量調節を行った場合には、目標血中トラフ濃度に達するまで、2週間ごとに血中トラフ濃度を測定すること。

《減量・休薬基準^{注)}》

有害事象発現時の減量・休薬基準

有害事象による薬剤投与中止:

重篤な感染症または間質性肺疾患の徴候が認められた場合にはアフィニトールの投与を中止する。これらの事象は、アフィニトールを用いた他の臨床試験において、アフィニトール投与との関連性が示唆される生命を脅かす可能性のある合併症とされている。しかしながら、これらの有害事象の発現頻度はまれであり、投与を中止することで改善する。この患者集団においてアフィニトールによる潜在的なベネフィットは潜在的なリスクをはるかに上回る。

また、重大な血液学的異常(Hct<20%、好中球<500/mm³、total白血球<1,000/mm³、血小板<40,000/mm³)の場合には、回復が認められるまでアフィニトールの投与を中止する。

有害事象による投与量の減量:

頭痛、下痢等の重要な臨床的副作用が認められた場合には、増量は行わないこと。

高脂血症(コレステロール>200mg/dL、トリグリセリド>400mg/dL)や、除外基準に抵触する血液学的異常(Hct<30%、好中球<1,000/mm³、total白血球<3,000/mm³、血小板<80,000/mm³、トランスアミナーゼ>正常値の3倍、血清アルブミン<3.0mg/dL)等、生命を脅かすものでなく、管理可能な事象を認めた場合は、本剤の増量を避け、減量を検討する。

血中トラフ濃度が15ng/mLを超えた場合にも減量する。

高脂血症に対しては有効な治療法が存在する。また、アフィニトールと関連のある高脂血症についても、アフィニトールのバイオアベイラビリティや有効性に影響しない、効果的な治療が他の臨床試験において示されている。このため、重大な高脂血症が認められた患者には、食生活の改善について助言を行うが、食事療法を2ヵ月実施しても高脂血症の改善が認められない場合にはHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を行う。患者がHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与を拒否した場合には、上記のようにアフィニトールを減量するもしくは投与を中止することを検討する。

《検査スケジュール》

C2485試験における検査スケジュール

主な検査・観察項目	ベースライン	Core treatment phase ^{*1}						Extension phase ^{*2}
		1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	
内科的診察	○	○	○	○			○	6ヵ月ごと
全血球計算、分画	○	○	○	○	○	○	○	3ヵ月ごと
空腹時脂質プロファイル	○	○	○	○	○	○	○	3ヵ月ごと
尿検査 ^{*3}	○	○	○	○			○	3ヵ月ごと
肝・腎機能プロファイル、血糖値	○	○	○	○	○	○	○	3ヵ月ごと
エベロリム血中濃度		○	○	○	○	○	○	3ヵ月ごと

*1 6ヵ月間、許容範囲:±1週間

*2 重大な有害事象やそのリスクがなく、本剤の投与による利益が認められる場合に限り、投与継続を可能とした、許容範囲:±2週間

*3 本試験の対象患者では、採尿が困難な場合があることから、尿検査は任意とした

注)臨床試験に用いられた基準です。本剤投与時の用量調節、減量・休薬基準については、p.22~23の「2.投与にあたって ⑤投与量の調節」、p.25~66の「3.主な副作用とその対策」をご覧ください。

する注意」等についてはp.6~24の「2.投与にあたって」、又は巻末のDrug Informationをご参照ください。

5. 臨床試験成績

試験結果

《患者背景》

		アフィニール投与 (n=28)	
年齢 (歳): 中央値 [範囲]		11.0 [3 - 34]	
年齢群: n (%)	3歳以上12歳未満	16 (57.1)	
	12歳以上18歳未満	6 (21.4)	
	18歳以上	6 (21.4)	
性別: n (%)	男性	17 (60.7)	
	女性	11 (39.3)	
人種: n (%)	白人	24 (85.7)	
	黒人	2 (7.1)	
	その他	2 (7.1)	
体表面積 (m ²): 中央値 [範囲]		1.38 [0.6 - 2.6]	
結節性硬化症と診断された被験者*: n (%)	主要特性が2項目以上認められる被験者	28 (100.0)	
	主要特性が1項目のみ、副次的特性が2項目以上認められる被験者	0	
結節性硬化症診断基準 (修正 Gomez 基準)	主要特性: n (%)	SEGA	28 (100.0)
		皮質結節	28 (100.0)
		上衣下結節	28 (100.0)
		顔面血管線維腫又は前額プラーク	25 (89.3)
		3つ以上の白斑	24 (85.7)
		腎AML	22 (78.6)
		単発性又は多発性心横紋筋腫	17 (60.7)
		シャグリンパッチ	9 (32.1)
		非外傷性多発性爪囲線維腫	6 (21.4)
		多発性の網膜の過誤腫	4 (14.3)
		LAM	0
		副次的特性: n (%)	多発性腎嚢胞
	腎以外の過誤腫		7 (25.0)
	散在性小白斑		4 (14.3)
	歯肉の線維腫		3 (10.7)
	網膜無色素斑		2 (7.1)
	歯エナメル質の多発性小腔		2 (7.1)
	骨シスト		1 (3.6)
	放射状大脳白質神経細胞移動線	1 (3.6)	
過誤腫性直腸ポリープ	0		

*皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線を同時に認める場合は主要特性1つと考える。LAMと腎AMLを同時に認める場合は結節性硬化症と診断するには他の特性を認める必要がある。

(コア期終了時解析: 2009年12月カットオフ、最大の解析対象集団)

《有効性》

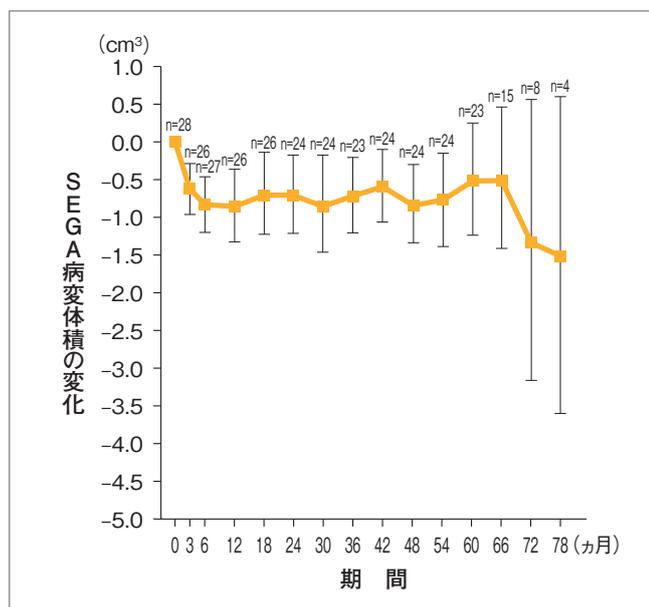
1) SEGAの体積変化(中央画像判定) [主要評価項目]

最大SEGA病変の体積の中央値[範囲]は、ベースライン時点(n=28)で1.74cm³[0.49-14.23]、6ヵ月時点(n=27)で0.93cm³[0.31-7.98]であり、主要評価項目である6ヵ月時点の最大SEGA病変体積のベースラインからの変化は、中央値で0.80cm³[0.06-6.25]の有意な縮小が認められました(p<0.001、片側Wilcoxon signed rank検定)。

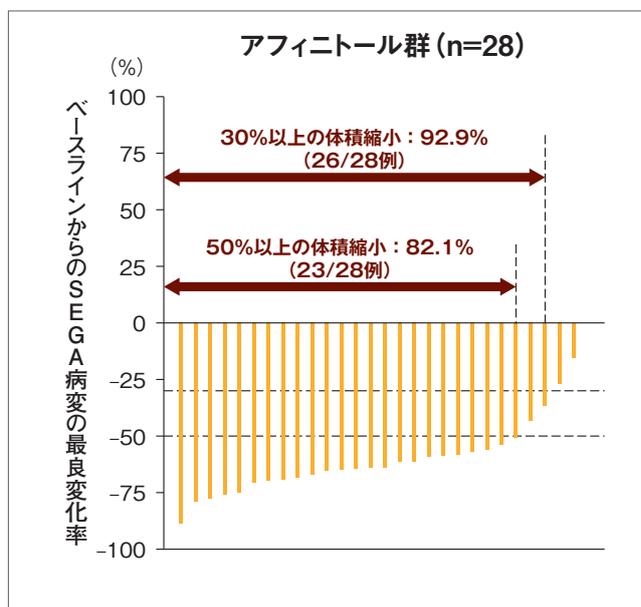
また、60ヵ月時点(n=23)において、最大SEGA病変の体積は中央値1.17cm³[0.21-4.39]であり、ベースラインからの変化は中央値で0.50cm³[-0.74-9.84]の縮小が認められました。

最良総合効果で、30%以上の体積縮小を認めた被験者の割合は92.9%(26/28例)、50%以上の体積縮小を認めた被験者の割合は82.1%(23/28例)でした。

SEGA病変の体積変化



SEGA病変の最良変化率



2) 顔面血管線維腫に対する奏効 [副次的評価項目]

ベースライン時に顔面血管線維腫が認められた被験者は25例で、顔面血管線維腫に対する奏効率は、6ヵ月時点で86.7%(13/15例)、12ヵ月時点で57.1%(8/14例)でした。また、18ヵ月、24ヵ月及び30ヵ月時点でそれぞれ7/9例、8/9例及び11/12例で顔面血管線維腫の改善が認められました。

(3年フォローアップ解析:2011年12月カットオフ)

《安全性》

本剤投与28例中、副作用は28例(100%)にみられました。主な副作用は、感染症28例(100%)、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)26例(92.9%)、ざ瘡8例(28.6%)、発熱8例(28.6%)、ざ瘡様皮膚炎7例(25.0%)、下痢6例(21.4%)、高トリグリセリド血症5例(17.9%)、血中コレステロール増加4例(14.3%)、血中トリグリセリド増加4例(14.3%)、咳嗽4例(14.3%)、蛋白尿4例(14.3%)、好中球減少3例(10.7%)、鼻漏3例(10.7%)等でした。(試験終了時解析)

⇒臨床試験副作用一覧については別添2(p.124~153)参照

⇒時期別副作用発現率については別添2(p.137~153)参照

5. 臨床試験成績

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 試験)

EXIST-1: EXAmining everolimus In a Study of TSC-1

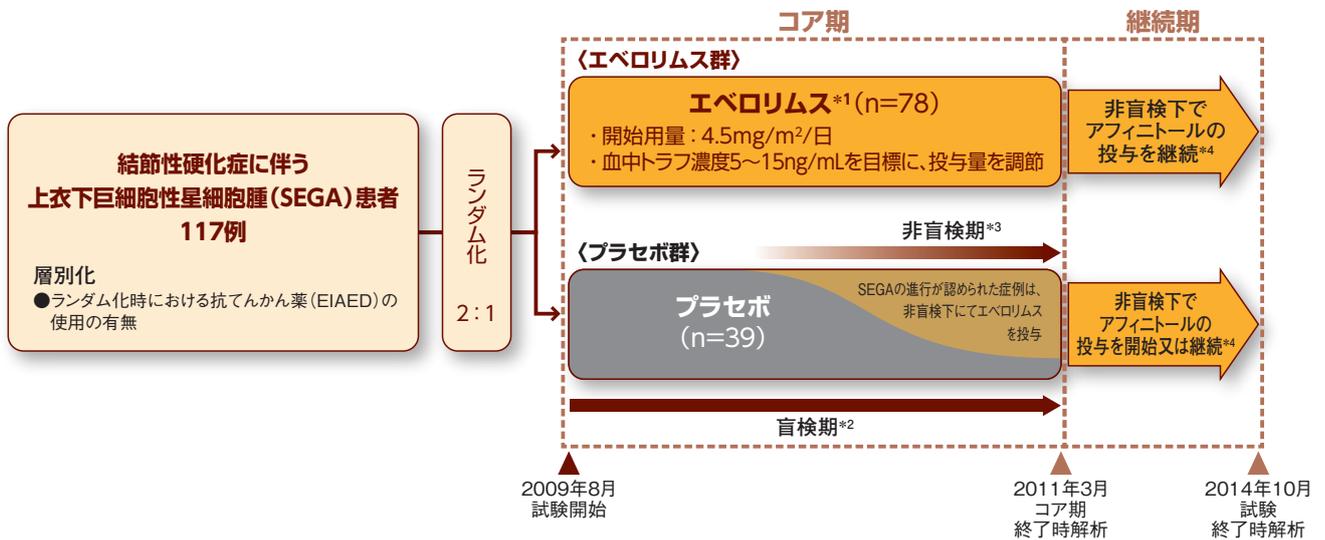
社内資料: 海外臨床試験の結果 (M2301 試験)

試験概要

《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

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カ国



コア期: 最後にランダム化された被験者への治験薬投与開始から6ヵ月間

継続期: 最後の被験者がランダム化されてから4年間

*1 本試験では臨床試験錠1mgを使用した。臨床試験錠1mg、アフィニトール分散錠及びアフィニトール錠の各製剤間で生物学的同等性は示されていない。

*2 投与期間を固定せず、中央画像判定でSEGAの進行が認められるまで、又はその他の理由による中止まで投与した。

*3 2011年3月のコア期終了時解析までに、プラセボ群に割り付けられた39例のうち、病勢進行により盲検投与を中止した6例中5例が非盲検期に移行した。

*4 継続期に、エベロリムス群78例とプラセボ群からエベロリムス群に切り換えた33例、計111例がエベロリムスの投与を受けた。

本項では、コア期終了時解析 (2011年3月データカットオフ) 及び試験終了時解析 (2014年10月データカットオフ) に基づく成績を示した。

《対象》

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 患者117例

主な選択基準	主な除外基準
<ul style="list-style-type: none"> ●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 <ol style="list-style-type: none"> 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SEGA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 <ol style="list-style-type: none"> a. SEGA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SEGA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 	<ul style="list-style-type: none"> ●治験責任医師の判断で、SEGAに関連した手術を要する患者 ●肺機能障害 (例: 一秒量 [forced expiratory volume in one second, FEV₁] 又は肺一酸化炭素拡散能力 [carbon monoxide diffusion capacity of the lung, DLCO] が予測値の70%以下) が認められる患者 ●mTOR阻害剤を用いた治療歴を有する患者 ●重度又はコントロール不良の病態を有する患者 (心疾患、感染症、糖尿病等)

◎結節性硬化症の診断基準 (修正Gomez基準) について⇒別添3 (p.154) 参照

《投与方法》

エベロリムス又はプラセボを1日1回食後すぐに投与した。エベロリムス群はエベロリムス4.5mg/m²/日を開始用量とし、血中トラフ濃度が5~15ng/mLの範囲になるよう投与量を調節した。

血中濃度の測定はLC-MS/MS法により行った。

《評価項目》

●主要評価項目:

SEGAに対する奏効率

●副次的評価項目:

てんかん発作の頻度のベースラインからの変化、SEGA進行までの期間、皮膚病変に対する奏効率、安全性 等

◎EXIST-1試験における主な検査スケジュール⇒p.106参照

参考

本試験で使用された臨床試験錠1mgとアフィニール分散錠の生物学的同等性は示されていません。

健康成人に臨床試験錠1mg又はアフィニール分散錠5mgを単回経口投与した結果、分散錠のAUC_{0-144h}は14%低く、Cmaxは36%低かったと報告されています。

*国内におけるアフィニール分散錠の承認規格は2mg及び3mgです。分散錠2mg、3mgと5mgは生物学的同等性が認められています。

健康成人に臨床試験錠1mg (×5錠) 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 (外国人のデータ)

薬物動態パラメータ	臨床試験錠 (n=51)	分散錠 (n=51)	幾何平均比* [90%信頼区間]
Cmax (ng/mL)	39.8	25.4	0.64 [0.60 - 0.68]
AUC _{0-144h} (ng·h/mL)	239.2	205.2	0.86 [0.79 - 0.93]

数値は幾何平均値

*臨床試験錠に対する分散錠の幾何平均比

◎アフィニール錠とアフィニール分散錠の生物学的同等性⇒Q&A Q1 (p.68) 参照

「する注意」等についてはp.6~24の「2. 投与にあたって」、又は巻末のDrug Informationをご参照ください。

5. 臨床試験成績

参考

SEGAに対する『奏効』の定義

全標的SEGA病変の体積の和がベースラインから50%以上減少。なおかつ、以下のすべての基準を満たす場合

- 非標的SEGA病変が明らかに悪化していない
- 長径1cm以上のSEGAの新病変が認められない
- 水頭症の新たな発現又は悪化が認められない(中央画像判定による、脳室の形状変化、ventricular capの徴候[脳室周囲浮腫]、あるいはCSF流動性定性的評価に基づく)

参考

SEGAに対する『進行』の定義

- SEGAの体積が最低値より25%以上増加してベースラインのSEGA体積を上回る(SEGAの体積は、ベースラインで確認したすべての標的SEGA病変の体積の和とし、SEGA体積の最低値はベースラインを含む試験期間中に得られたSEGA体積和の最も小さい値とした)
- 非標的SEGA病変の明らかな悪化
- 長径1.0cm以上のSEGAの新病変の出現
- 水頭症の新たな発現又は悪化(中央画像判定による、脳室の形状変化、ventricular capの徴候[脳室周囲浮腫]、あるいはCSF流動性定性的評価に基づく)

参考

皮膚病変に対する「奏効」の定義

⇒EXIST-2試験のp.92参照

《用量調節^{注)}》

EXIST-1試験における用量調節

用量レベル	エベロリムスの1日量 (mg/m ²)
3段階減量 (用量段階-2の-50%)	2.53 (1日おき)
2段階減量 (用量段階-1の-25%)	2.53
1段階減量 (開始用量の-25%)	3.38
開始用量	4.50
1段階増量 (開始用量の+33%)	6.00
2段階増量 (用量段階+1の+33%)	8.00
3段階増量 (用量段階+2の+33%)	10.67
4段階増量 (用量段階+3の+33%)	14.22

《減量・休薬基準^{注)}》

非血液毒性及び血液毒性が発現した場合の用量調節

毒性	措置
非血液毒性	
高脂血症及び/又は高トリグリセリド血症	全グレード: 臨床診療に従い治療を行う。特に減量は必要ない。
高血糖	全グレード: 臨床診療に従い治療を行う。特に減量は必要ない。
口内炎	グレード2: グレード1以下に回復するまでエベロリムスを休薬する。同じ用量でエベロリムスの投与を再開する。 グレード3: グレード1以下に回復するまでエベロリムスを休薬する。 1段階減量してエベロリムスの投与を再開する ^{*1} 。 4週間以内に口内炎がグレード1以下に回復しない場合はエベロリムスの投与を中止する。 グレード4: 治験薬の投与を中止する。
その他の非血液毒性	グレード2: グレード1以下に回復するまでエベロリムスを休薬する。同じ用量でエベロリムスの投与及び3を再開する。 グレード4: グレード1以下に回復するまでエベロリムスを休薬する。 1段階減量してエベロリムスの投与を再開する ^{*1} 。
グレード1の毒性	特別な用量調整の推奨はない。医師は臨床状況に応じて、医学的判断に従って常に患者を管理する。
血液毒性	
血小板数	≥75,000/mm ³ : 変更なし 50,000/mm ³ : ≥75,000/mm ³ に回復するまでエベロリムスを休薬したのち、同じ用量でエベロリムスの投与を再開する。 <50,000/mm ³ : ≥75,000/mm ³ に回復するまでエベロリムスを休薬したのち、減量可能な場合はエベロリムスの用量を1段階減量して投与を再開する ^{*1,*2} 。
絶対好中球数	≥1,000/mm ³ : 変更なし 500/mm ³ : ≥1,000/mm ³ に回復するまでエベロリムスを休薬したのち、同じ用量でエベロリムスの投与を再開する。 <500/mm ³ : ≥1,000/mm ³ に回復するまでエベロリムスを休薬したのち、減量可能な場合は1段階減量してエベロリムスの投与を再開する ^{*1,*2} 。
発熱性好中球減少症	好中球数が1,250/mm ³ 以上になり、なおかつ発熱が消失するまでエベロリムスを休薬したのち、減量可能な場合は1段階減量してエベロリムスの投与を再開する ^{*1,*2} 。
6週間以上投与中断を要する毒性	エベロリムスの投与を中止する。

*1 毒性に対する用量調整の1段階の減量については、「EXIST-1試験における用量調節」を参照すること。1段階の減量は実際の減量の結果と必ずしも一致しないこともある(例えば計算した投与量は4.4mg/m²であったため4mg/日を投与していたが、1段階減量した時の計算投与量は3.6mgであり投与量は4mg/日のままとなる)。このような場合は、投与量を1mgずつ減量する。

*2 医師は臨床状況に応じて、医学的判断に従って患者を管理する。

注) 臨床試験に用いられた基準です。本剤投与時の用量調節、減量・休薬基準については、p.22~23の「2.投与にあたって ⑤投与量の調節」、p.25~66の「3.主な副作用とその対策」をご覧ください。

5. 臨床試験成績

非感染性肺臓炎(間質性肺疾患)が発現した場合の用量調節

グレード	必要な検査	管理方法	治験薬の用量調節
グレード1	肺野条件のCTスキャンを実施する。 正常範囲内に回復するまで少なくとも12週間ごとにCTスキャンを実施する。	特別な治療は必要なし。	エベロリムスの100%の用量を投与する。
グレード2	肺野条件のCTスキャンを実施する。 肺活量、DLCO及び室内空気による安静時の酸素飽和度を含む肺機能検査の実施を検討する。 正常範囲内に回復するまでこれらの検査を少なくとも12週間ごとに実施する。 生検を伴う気管支鏡検査及び/又は気管支肺胞洗浄を検討する。	対症療法のみ。 厄介な症状がある場合は副腎皮質ホルモン剤投与を検討する。	グレード1以下に回復するまで1用量単位だけエベロリムスを減量する*。 厄介な症状がみられる場合はエベロリムスを休薬することもできる。 3週間以内にグレード1以下に回復しない場合は治験を中止する。
グレード3	肺野条件のCTスキャンを実施する。 肺活量、DLCO及び室内空気による安静時酸素飽和度を含む肺機能検査を実施する。 正常範囲内に回復するまでこれらの検査を少なくとも8週間ごとに実施する。 生検を伴う気管支鏡検査及び/又は気管支肺胞洗浄を行う。	感染性の原因が除外された場合には副腎皮質ホルモン剤投与を検討する。 医学的な必要性に応じて漸減中止する。	グレード1以下に回復するまで休薬する。 臨床上の有益性が認められる場合は、3週間以内であれば(1段階*)減量して治験治療を再開してもよい。
グレード4	肺野条件のCTスキャンを実施する。 肺活量、DLCO及び室内空気による安静時酸素飽和度を含む肺機能検査を実施する。 正常範囲内に回復するまでこれらの検査を少なくとも8週間ごとに実施する。 可能な場合は生検を伴う気管支鏡検査及び/又は気管支肺胞洗浄を行う。	感染性の原因が除外された場合には副腎皮質ホルモン剤投与を検討する。 医学的な必要性に応じて漸減中止する。	エベロリムスの投与を中止する。

* 毒性に対する用量調整の1段階の減量については、「EXIST-1試験における用量調節」を参照すること。1段階の減量は実際の減量の結果と必ずしも一致しないこともある(例えば計算した投与量は4.4mg/m²であったため4mg/日を投与していたが、1段階減量した時の計算投与量は3.6mgであり投与量は4mg/日のままとする)。このような場合では、投与量を1mgずつ減量する。

《検査スケジュール》

EXIST-1試験における検査スケジュール

主な検査・観察項目	投与前	投与初日	2週後	4週後	6週後	8週後	12週後	18週後	24週後	以降12週ごと
バイタルサイン、内科的診療	○	○		○		○	○	○	○	○
一般状態 (WHO又はLansky)	○	○		○		○	○	○	○	○
生化学検査/血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固検査、血清脂質プロファイル	○	○					○		○	○
尿検査	○	○		○		○	○	○	○	○
内分泌検査	○						○		○	○
胸部CTスキャン	臨床的に必要な場合に実施									
HBV-DNA、HBs Ag、HBs Ab、HBc Ab	○									
HCV RNA-PCR	○			○			○	○		○
エベロリムス血中濃度			○	○	○	○	○	○	○	○

注) 臨床試験に用いられた基準です。本剤投与時の用量調節、減量・休薬基準については、p.22~23の「2.投与にあたって ⑤投与量の調節」、p.25~66の「3.主な副作用とその対策」をご覧ください。

試験結果

《患者背景》

		エベロリムス群 (n=78)	プラセボ群 (n=39)	
年齢(歳):中央値[範囲]		9.5[1.0 - 23.9]	7.1[0.8 - 26.6]	
年齢群:n (%)	3歳未満*1	13 (16.7)	7 (17.9)	
	3歳以上18歳未満	55 (70.5)	26 (66.7)	
	18歳以上	10 (12.8)	6 (15.4)	
性別:n (%)	男性	49 (62.8)	18 (46.2)	
	女性	29 (37.2)	21 (53.8)	
体表面積(m ²):平均 ± SD		1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.5	
人種:n (%)	白人	73 (93.6)	36 (92.3)	
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (3.8)	1 (2.6)	
	太平洋諸島系又はハワイ先住民	1 (1.3)	0	
	アジア人	0	0	
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0	
	その他	1 (1.3)	2 (5.1)	
酵素誘導作用性の抗てんかん薬 (EIAED)使用の有無:n (%)	使用	15 (19.2)	7 (17.9)	
	非使用	63 (80.8)	32 (82.1)	
結節性硬化症と 診断された被験者*2:n (%)	主要特性が2項目以上認められる被験者	78 (100.0)	39 (100.0)	
	主要特性が1項目のみ、 副次的特性が2項目以上認められる被験者	0	0	
結節性硬化症診断基準(修正Gomez基準)	主要特性:n (%)	SEGA	78 (100.0)	39 (100.0)
		上衣下結節	73 (93.6)	37 (94.9)
		皮質結節	71 (91.0)	38 (97.4)
		3つ以上の白斑	70 (89.7)	36 (92.3)
		顔面血管線維腫又は前額プラーク	60 (76.9)	30 (76.9)
		単発性又は多発性心横紋筋腫	49 (62.8)	22 (56.4)
		腎AML	47 (60.3)	28 (71.8)
		シャグリンパッチ	37 (47.4)	23 (59.0)
		非外傷性多発性爪囲線維腫	12 (15.4)	14 (35.9)
		多発性の網膜の過誤腫	11 (14.1)	9 (23.1)
	副次的特性:n (%)	LAM	1 (1.3)	0
		多発性腎嚢胞	31 (39.7)	9 (23.1)
		放射状大脳白質神経細胞移動線	14 (17.9)	6 (15.4)
		歯肉の線維腫	10 (12.8)	10 (25.6)
		歯エナメル質の多発性小腔	10 (12.8)	6 (15.4)
		散在性小白斑	9 (11.5)	7 (17.9)
		腎以外の過誤腫	6 (7.7)	4 (10.3)
		網膜無色素斑	4 (5.1)	3 (7.7%)
		骨シスト	2 (2.6)	0
		過誤腫性直腸ポリープ	0	0

*1 エベロリムス群では1歳未満の症例は登録されなかった。

*2 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線を同時に認める場合は主要特性1つと考える。LAMと腎AMLを同時に認める場合は結節性硬化症と診断するには他の特性を認める必要がある。

(コア期終了時解析:2011年3月カットオフ、最大の解析対象集団)

5. 臨床試験成績

《有効性》

1) SEGAに対する奏効率 [主要評価項目]

●コア期終了時解析

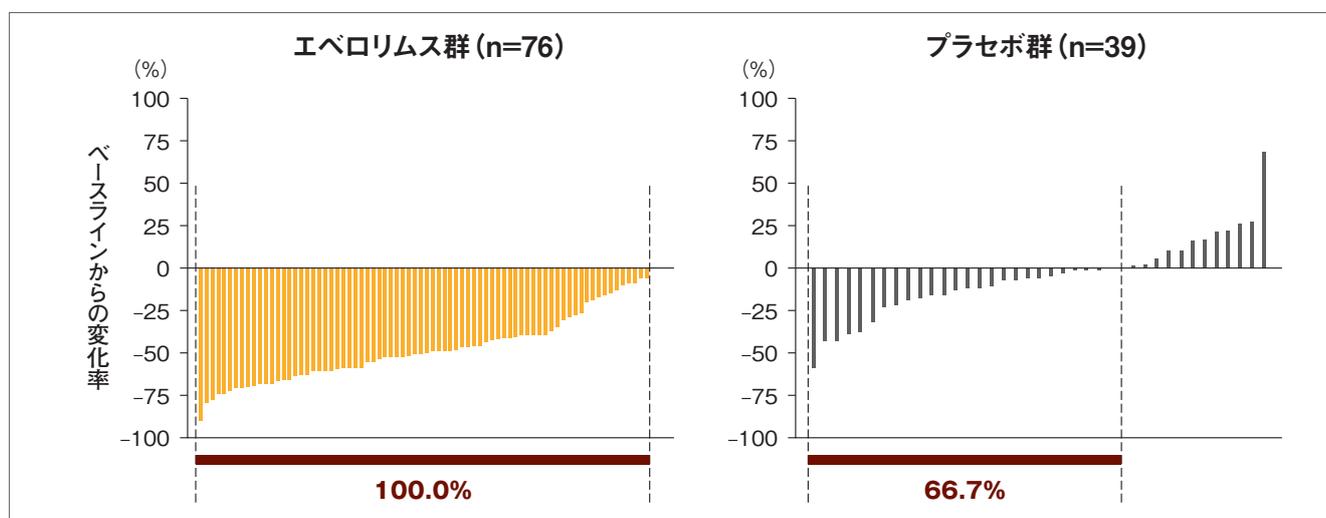
SEGAの最良総合効果を検討したところ、奏効が確認された症例は、エベロリムス群で27例 (34.6%)、プラセボ群で0例 (0%) でした ($p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの片側正確検定)。また、SEGA病変の体積和がベースラインより減少した被験者の割合は、プラセボ群で66.7%に対し、エベロリムス群では100.0%でした。

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)	奏効率の差 [95%信頼区間]	p値*
最良総合効果	奏効 (response)	27 (34.6%)	0	
	安定 (stable disease)	49 (62.8%)	36 (92.3%)	
	進行 (progression)	0	3 (7.7%)	
	不明 (not evaluate)	2 (2.6%)	0	
奏効率 [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

*酵素誘導作用性の抗てんかん薬 (EIAED) 使用の有無を層別因子とするCochran-Mantel-Haenszelの片側正確検定

中央画像判定による標的SEGA病変の体積和の最良変化率



(コア期終了時解析：2011年3月カットオフ、最大の解析対象集団)

●試験終了時解析

エベロリムスが投与された111例において、奏効が確認された症例は64例 (57.7%) [95%信頼区間:47.9-67.0] でした。また、SEGA病変の体積和の最良変化率の評価が可能であった108例全例で、ベースライン (エベロリムス投与開始前; プラセボ群の場合はエベロリムス投与への切替え時) よりSEGA病変の体積和の減少が認められました。

2) SEGA進行までの期間 [副次的評価項目]

●コア期終了時解析

SEGA進行は、プラセボ群6例(15.4%)のみで認められ、エベロリムス群では認められませんでした($p=0.0002$ 、層別片側ログランク検定)。SEGA進行までの期間は、両群とも中央値に到達せず、6ヵ月時点の推定無増悪生存率はエベロリムス群100%、プラセボ群85.7%でした。

●試験終了時解析

エベロリムスが投与された111例において、13例(11.7%)にSEGA進行が認められました。SEGA進行までの期間は中央値に到達せず、48ヵ月時点の推定無増悪生存率は88.8%でした。

3) 皮膚病変に対する奏効率 [副次的評価項目]

●コア期終了時解析

ベースライン時に1つ以上の皮膚病変を有した110例(エベロリムス群72例、プラセボ群38例)において、皮膚病変に対する奏効率は、エベロリムス群で41.7%(95%信頼区間;30.2-53.9)、プラセボ群で10.5%(95%信頼区間;2.9-24.8)でした($p=0.0004$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの片側正確検定)。

●試験終了時解析

エベロリムス投与開始前(プラセボ群の場合はエベロリムス投与への切替え時)に1つ以上の皮膚病変を有した105例において、皮膚病変に対する奏効率は58.1%(95%信頼区間;48.1-67.7)で、完全奏効が9例(8.6%)、部分奏効が52例(49.5%)に認められました。

《安全性》

エベロリムス投与111例(プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む)中、副作用は99例(89.2%)にみられました。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)74例(66.7%)、感染症52例(46.8%)、好中球減少16例(14.4%)、高コレステロール血症13例(11.7%)、血中コレステロール増加13例(11.7%)、発熱12例(10.8%)等でした。(試験終了時解析)

⇒臨床試験副作用一覧については別添2(p.124~153)参照

⇒時期別副作用発現率については別添2(p.137~153)参照

5. 臨床試験成績

結節性硬化症に伴う てんかん部分発作患者を対象とした 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (EXIST-3試験)

EXIST-3: EXamining everolimus In a Study of TSC-3

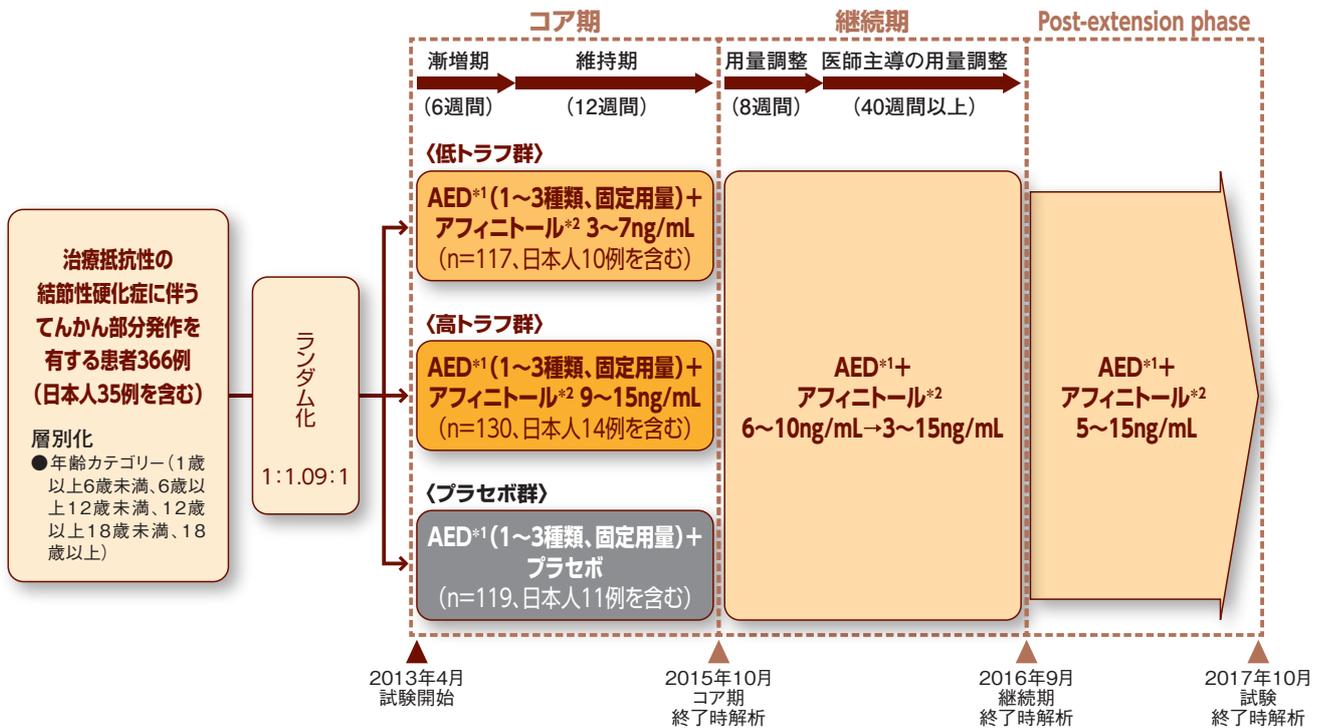
社内資料: 国際共同臨床試験の結果 (M2304試験)

試験概要

《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

実施地域: アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、コロンビア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、韓国、ロシア、スペイン、台湾、タイ、トルコ、イギリス、米国の世界25カ国



コア期: 個々の被験者ごとにランダム化から18週間投与されるまで

継続期: 最後の被験者のコア期終了から48週間後まで

Post-extension phase: 最長2017年10月30日まで

*1 抗てんかん薬 (コア期は薬剤の種類、用量の変更は不可、継続期以降は変更可能)

*2 本試験ではアフィニトール分散錠2mgを使用した。本試験で使用されたアフィニトール分散錠とアフィニトール錠の間で生物学的同等性は示されていない。

《対象》

抗てんかん薬 (AED) の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで治療したにもかかわらずコントロール不能 (治療抵抗性) の結節性硬化症に伴うてんかん部分発作を有する患者366例

主な選択基準	主な除外基準
<ul style="list-style-type: none"> ● 2歳以上65歳以下の男女 (ただし欧州では、EMA*1の要請により最低年齢を1歳とする) ● 修正Gomez基準による結節性硬化症の臨床上の診断をされた患者 ● 国際抗てんかん連盟 (ILAE) の分類 (1989年分類及び2010年分類) により局関連性てんかんと診断された患者。本試験の部分発作*2は、結節性硬化症の病態生理に基づいて、以下のいずれかと定義した <ol style="list-style-type: none"> a. 発作時EEG*3により部分発作であることが明確に示されている発作 b. 発作時EEGにより一次性全般発作であることが示されていない運動徴候 (非感覚) を伴う発作 ● 以下を満たすコントロール不良の部分発作を有する患者 <ol style="list-style-type: none"> a. ランダム化前8週間 (ベースライン期) に定量可能な部分発作 (上記定義) が16回以上報告され、スクリーニング来院からランダム化のための来院までに連続21日間の無発作期間がない b. AEDの単剤又は併用による2種類以上のレジメンで逐次治療したにもかかわらず、部分発作をコントロールできなかった治療歴がある 	<ul style="list-style-type: none"> ● 代謝、毒性、感染による二次的な発作、心因性疾患あるいは薬物乱用がある患者、急性の内科的疾患に関連した発作が現在みられる患者 ● 緊急の外科的介入を必要とするSEGAを有する結節性硬化症患者 ● 點頭てんかんが未治療の2歳未満の患者*4 ● 登録前の52週間以内に、以下に定義するてんかん重積状態が発現した患者 <ol style="list-style-type: none"> a. 成人及び5歳以上の小児: 持続性又は間欠性のけいれん発作で、10分以上持続し、レスキュー治療等の追加の医学的介入を必要とするもの b. 5歳未満の小児: 持続性又は間欠性のけいれん発作で、10分以上持続し、入院等の重大な追加の医学的介入を必要とするもの ● 体重が12kg未満の患者 ● 登録前の26週間以内に個々の発作を正確に数えることができない群発する発作の既往がある患者 ● ランダム化前8週間 (ベースライン期) に6日間を超えてレスキュー治療を必要とした患者 ● フェルバメート投与を受けている患者 (1年以上継続している場合を除く) ● mTOR阻害剤の投与歴 (登録前24ヵ月以内の全身投与、又は登録前4週間以内の局所投与) を有する患者

*1 欧州医薬品庁

*2 部分発作の定義の詳細は、Q&A Q28 (p.87) 参照

*3 脳波

*4 Q&A Q17 (p.78) 参照

◎結節性硬化症の診断基準 (修正Gomez基準) について⇒別添3 (p.154) 参照

《投与方法》

1〜3種類のAED併用下、アフィニトール又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与した。

●コア期

患者の年齢及びCYP3A4/Pgp誘導剤の併用に基づき、下表の用量にて投与を開始し、最初の6週間 (漸増期) で血中トラフ濃度が低トラフ群は3〜7ng/mL、高トラフ群は9〜15ng/mLの範囲になるよう用量を漸増し、続く12週間 (維持期*) はそれまでの用量を維持した。

※漸増期間で目標血中トラフ濃度に達しなかった場合は、維持期間中の漸増を許容した。

開始用量

年齢	CYP3A4/Pgp誘導剤の投与がない場合	CYP3A4/Pgp誘導剤の投与がある場合
10歳未満の患者	6.0mg/m ² /日	9.0mg/m ² /日
10歳以上18歳未満の患者	5.0mg/m ² /日	8.0mg/m ² /日
18歳以上の患者	3.0mg/m ² /日	5.0mg/m ² /日

●継続期

プラセボ群を含む全被験者にアフィニトールを投与し、最初の8週間で血中トラフ濃度が6〜10ng/mLの範囲となるよう用量調整し、その後は治験責任 (分担) 医師主導により3〜15ng/mLの範囲で用量調節可とした。

●Post-extension phase

アフィニトールは目標血中トラフ濃度を5〜15ng/mLとし、患者の状態に応じて治験責任 (分担) 医師の判断で用量調節した。

「する注意」等についてはp.6〜24の「2. 投与にあたって」、又は巻末のDrug Informationをご参照ください。

5. 臨床試験成績

《評価項目》

●主要評価項目:

50%Responder rate (部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合)

※抗てんかん薬の有効性評価に関する規制要件が欧州と米国とで異なり、欧州では50%Responder rateを、米国では発作頻度減少率をそれぞれ独立した主要評価項目として設定した。日本では、事後的に50%Responder rateを主要評価項目として設定した。

●副次的評価項目:

発作頻度減少率 (部分発作発現頻度のベースラインからの減少率)、無発作率 (部分発作発現頻度が100%減少した被験者の割合)、部分発作の発現頻度が25%以上減少した被験者の割合、無発作日数 等

●探索的評価項目 (日本人患者集団を対象としたSubstudyを実施):

日本人患者集団における結節性硬化症に伴う精神症状 (自閉症スペクトラム障害) に対する効果

◎EXIST-3試験における主な検査スケジュール⇒p.114参照

《用量調節^{注)}》

- CYP3A4/Pgp誘導剤の投与がない:BSAに関係なく1錠 (2mg) ずつ増量
- CYP3A4/Pgp誘導剤の投与がある:BSAに関係なく2錠 (4mg) ずつ増量
(患者が4mg/日の投与を受けていて減量が必要な場合は、減量は1錠 (2mg) とする。)

《減量・休薬基準》

非血液毒性及び血液毒性が発現した場合の用量調節と管理

毒 性	措 置
非血液毒性	
口内炎	<p>許容できないグレード2の口内炎/口腔粘膜炎/口腔内潰瘍: グレード1以下又はベースライン時点のグレードに軽快するまでアフィニール[®]の投与を中断する。 7日以内に軽快した場合は、アフィニール[®]を中断前の用量で再開する。 7日を超えて軽快した場合又は事象が28日以内に再発した場合は、グレード1以下又はベースライン時点のグレードに回復するまでアフィニール[®]を中断し、減量可能であれば、CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者は2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併用なしの患者は1錠減量してアフィニール[®]を再開する。 28日以内にグレード1以下又はベースライン時点グレード (値) に回復しない場合には、アフィニール[®]を中止する。</p> <p>投与量を減量後の許容できないグレード2の口内炎/口腔粘膜炎/口腔内潰瘍の再発: CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者は2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併用なしの患者は1錠減量する。アフィニール[®]の最低投与可能量は1日2mgである。この用量未満については、アフィニール[®]を中止する。</p>
AST又はALT上昇	<p>グレード2 (>3.0 ~ 5.0×ULN) 以下: 現在の用量を維持する。</p> <p>グレード3 (>5.0 ~ 20.0×ULN): グレード1以下 (又はベースライン値がグレード2の範囲内であった場合にはグレード2以下) に軽快するまでアフィニール[®]の投与を中断する。 7日以内に軽快した場合は、アフィニール[®]を中断前の用量で再開する。 7日を超えて軽快した場合又は事象が28日以内に再発した場合には、グレード1以下又はベースライン時点のグレード (値) に回復するまでアフィニール[®]を中断し、CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者では2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併用なしの患者では1錠減量してアフィニール[®]を再開する。</p>
AST又はALT上昇	<p>グレード4 (>20×ULN): グレード1以下 (又はベースライン値がグレード2の範囲内であった場合にはグレード2以下) に軽快するまでアフィニール[®]の投与を中断する。 7日以内に軽快した場合、CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者は2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併用なしの患者は1錠減量してアフィニール[®]を再開する。 7日を超えて軽快した場合はアフィニール[®]を中止する。</p> <p>投与量を減量後にグレード4の毒性が再発又は28日を超えて治験薬の中断を必要とする毒性の発現: アフィニール[®]を中止する。</p>

毒性	措置
臨床的肝不全	グレード3又は4(固定姿勢保持困難又は脳障害/昏睡): アフィニールを中止する。
その他の非血液毒性 (高血糖、高コレステロール血症及び/ 又は高トリグリセリド血症は除く)*	グレード3: 許容できないグレード2の口内炎/口腔粘膜炎/口腔内潰瘍を参照 グレード4: グレード1以下又はベースライン値に回復するまでアフィニールの投与を中断する。 減量可能であれば、CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者は2錠減量、CYP3A4/ Pgp誘導剤併用なしの患者は1錠減量してアフィニールを再開する。 投与量を減量後のグレード3の事象の再発: 投与量を減量後の許容できないグレード2の口内炎/口腔粘膜炎/口腔内潰瘍の再発 を参照。 投与量を減量後にグレード4の毒性が再発: アフィニールを中止する。 28日間を超えてアフィニールを中断する必要がある非血液学的毒性: アフィニールを中止する。
血液毒性	
血小板減少	グレード2: 処置しない。 グレード3: グレード1以下に軽快するまでアフィニールの投与を中断する。 7日以内に軽快した場合は、アフィニールを中断前の用量で再開する。 7日を超えて軽快、又は事象が投与後28日以内にみられた場合は、減量可能であれば、 CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者では2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併用なし の患者では1錠減量してアフィニールを再開する。 グレード4: グレード1以下に軽快するまでアフィニールの投与を中断する。その後、減量可能であ れば、CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者では2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併 用なしの患者では1錠減量してアフィニールを再開する。
好中球減少症又は貧血	グレード3: グレード1以下又はベースライン値に軽快するまでアフィニールの投与を中断する。 7日以内に軽快した場合は、アフィニールを中断前の用量で再開する。 7日を超えて軽快、又は事象が投与後28日以内にみられた場合は、減量可能であれば、 CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者では2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併用なし の患者では1錠減量してアフィニールを再開する。 グレード4: グレード1以下又はベースライン値に軽快するまでアフィニールの投与を中断する。 その後、減量可能であれば、CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者では2錠減量、 CYP3A4/Pgp誘導剤併用なしの患者では1錠減量してアフィニールを再開する。
発熱性好中球減少症	グレード1以下(又はベースライン値)に軽快し、発熱がなくなるまでアフィニールの投与を中断する。 減量可能であれば、CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者は2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併 用なしの患者は1錠減量してアフィニールを再開する。
投与量を減量後のグレード3の事象の再発	CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者は2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併用なしの患者は1錠 減量する。アフィニールの最低投与可能量は1日2mgである。この用量未満については、アフィニ ールを中止する。
投与量を減量後にグレード4の毒性が再発 (発熱性好中球減少症を含む)	アフィニールを中止する。
28日間を超えて治験薬を 中断する必要がある血液学的毒性	アフィニールを中止する。

*高血糖: 投与開始前及びその後定期的に空腹時血糖をモニタリングし、血糖コントロールをする。
高コレステロール血症及び/又は高トリグリセリド血症、皮膚障害、下痢: 臨床診療に従い治療を行う。

注) 臨床試験に用いられた基準です。本剤投与時の用量調節、減量・休業基準については、p.22~23
の「2.投与にあたって ⑤投与量の調節」、p.25~66の「3.主な副作用とその対策」をご覧ください。

5. 臨床試験成績

非感染性肺臓炎（間質性肺疾患）が発現した場合の用量調節と管理

グレード	必要な検査	管理方法	治験薬の用量調節
グレード1	肺野条件のCTスキャンを実施する。	特別な治療は必要なし。	アフィニールの用量の100%を投与する。
グレード2	肺野条件のCTスキャンを実施する。 肺活量、DLCO及び室内空気による安静時O ₂ 飽和度を含む肺機能検査を検討する。 生検を伴う気管支鏡検査及び/又は気管支肺胞洗浄を考慮する。 グレード1以下に回復するまで各来院時にモニタリングする。再発がない場合は最初のモニタリング頻度に戻す。	対症療法のみ。厄介な症状がある場合にはコルチコステロイド及び/又は他の支持療法を検討する。	グレード1以下に回復するまで、CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者は2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤なしの患者は1錠減量する。 また、厄介な症状がある場合には、アフィニールの投与を中断することもできる。4週間以内にグレード1以下に回復しない場合には、アフィニールの投与を中止する。
グレード3	肺野条件のCTスキャンと、肺活量、DLCO及び室内空気による安静時O ₂ 飽和度を含む肺機能検査を実施する。 グレード1以下に回復するまで各来院時にモニタリングする。再発がない場合は最初のモニタリング頻度に戻す。 生検を伴う気管支鏡検査及び/又は気管支肺胞洗浄の実施が望ましい。	感染性の原因が除外された場合にはコルチコステロイドを検討する。 医学的適応があれば、投与量を漸減する。	グレード1以下に回復するまで投与を中断する。 臨床的なベネフィットがある場合には減量し（CYP3A4/Pgp誘導剤併用ありの患者は2錠減量、CYP3A4/Pgp誘導剤併用なしの患者は1錠減量）、4週間以内にアフィニールの投与を再開することもできる。 グレード3の毒性が再発した場合は、アフィニールの中止を考慮する。
グレード4	肺野条件のCTスキャンと、可能であれば肺活量、DLCO及び室内空気による安静時O ₂ 飽和度を含む肺機能検査を実施する。 グレード1以下に回復するまで各来院時にモニタリングする。再発がない場合は最初のモニタリング頻度に戻す。 可能であれば生検を伴う気管支鏡検査及び/又は気管支肺胞洗浄の実施が望ましい。	感染性の原因が除外された場合にはコルチコステロイドを検討する。 医学的適応があれば、投与量を漸減する。	アフィニールの投与を中止する。

《検査スケジュール》

EXIST-3試験における検査スケジュール

主な検査・観察項目	投与前	投与初日	2週後	3週後	4週後	5週後	6週後	10週後	14週後	18週後	19週後	20週後	22週後	26週後	30週後	以後12週ごと
発作日誌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査	○		○		○		○	○	○	○		○	○	○	○	○
血液生化学検査	○		○		○		○	○	○	○		○	○	○	○	○
内分泌検査	○								○	○					○	○
脂質検査	○		○		○		○	○	○	○		○	○	○	○	○
HBV-DNA、HBs Ag、HBc Ab、HBs Ab、HCV RNA	○				○			○	○	○			○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○	○	○	○		○	○	○	○	○
PARS	○									○						42週

注) 臨床試験に用いられた基準です。本剤投与時の用量調節、減量・休薬基準については、p.22~23の「2.投与にあたって ⑤投与量の調節」、p.25~66の「3.主な副作用とその対策」をご覧ください。

試験結果

《患者背景》

	アフィニートール群		プラセボ群 (n=119)		
	低トラフ群 (n=117)	高トラフ群 (n=130)			
年齢(歳):中央値[範囲]	9.7 [2.2-56.3]	10.1 [2.3-50.5]	10.3 [2.2-52.0]		
年齢群:n (%)	6歳未満	33 (28.2)	37 (28.5)		
	6歳以上12歳未満	37 (31.6)	39 (30.0)		
	12歳以上18歳未満	26 (22.2)	31 (23.8)		
	18歳以上65歳未満	21 (17.9)	23 (17.7)		
性別:n (%)	男性	64 (54.7)	65 (50.0)		
	女性	53 (45.3)	65 (50.0)		
人種:n (%)	白人	76 (65.0)	84 (64.6)		
	アジア人	29 (24.8)	31 (23.8)		
	黒人	2 (1.7)	1 (0.8)		
	アメリカ先住民	0	1 (0.8)		
	太平洋諸島系	1 (0.9)	0		
	その他	9 (7.7)	13 (10.0)		
体表面積(m ²):中央値[範囲]	1.09 [0.5-2.4]	1.09 [0.5-2.6]	1.10 [0.5-2.3]		
結節性硬化症と診断された被験者:n (%)	主要特性が2項目以上認められる被験者	117 (100)	130 (100)		
	主要特性が1項目のみ、副次的特性が2項目以上認められる被験者	0	0		
結節性硬化症診断基準(修正Gomez基準)	主要特性:n (%)	皮質結節	103 (88.0)	117 (90.0)	115 (96.6)
		3つ以上の白斑	97 (82.9)	105 (80.8)	104 (87.4)
		上衣下結節	87 (74.4)	109 (83.8)	106 (89.1)
		顔面血管線維腫又は前額プラーク	79 (67.5)	93 (71.5)	78 (65.5)
		腎AML	49 (41.9)	56 (43.1)	47 (39.5)
		単発性又は多発性心横紋筋腫	42 (35.9)	56 (43.1)	52 (43.7)
		シャグリンパッチ	34 (29.1)	50 (38.5)	44 (37.0)
		多発性の網膜の過誤腫	20 (17.1)	23 (17.7)	30 (25.2)
		SEGA	20 (17.1)	23 (17.7)	20 (16.8)
		非外傷性多発性爪囲線維腫	15 (12.8)	26 (20.0)	16 (13.4)
	LAM	1 (0.9)	2 (1.5)	3 (2.5)	
	副次的特性:n (%)	多発性腎嚢胞	26 (22.2)	24 (18.5)	25 (21.0)
		放射状大脳白質神経細胞移動線	26 (22.2)	20 (15.4)	21 (17.6)
		散在性小白斑	11 (9.4)	13 (10.0)	12 (10.1)
		歯エナメル質の多発性小腔	5 (4.3)	15 (11.5)	12 (10.1)
		歯肉の線維腫	5 (4.3)	9 (6.9)	6 (5.0)
		腎以外の過誤腫	1 (0.9)	7 (5.4)	2 (1.7)
		網膜無色素斑	2 (1.7)	4 (3.1)	1 (0.8)
		骨シスト	1 (0.9)	3 (2.3)	1 (0.8)
		過誤腫性直腸ポリープ	0	2 (1.5)	0
てんかん罹病期間		罹病期間(年):中央値[範囲]	7.4 [0.3-51.4]	8.7 [0.7-50.5]	9.0 [1.2-50.7]

5. 臨床試験成績

	アフィニートール群		プラセボ群 (n=119)	
	低トラフ群 (n=117)	高トラフ群 (n=130)		
てんかん既往歴:n (%)	重積状態	11 (9.4)	26 (20.0)	19 (16.0)
	単純部分発作	44 (37.6)	54 (41.5)	51 (42.9)
	複雑部分発作	96 (82.1)	112 (86.2)	93 (78.2)
	二次性全般化発作	84 (71.8)	90 (69.2)	75 (63.0)
	全般発作	14 (12.0)	14 (10.8)	15 (12.6)
	未分類てんかん発作	30 (25.6)	37 (28.5)	35 (29.4)
ベースラインの てんかん発作型:n (%)	単純部分発作	19 (16.2)	24 (18.5)	25 (21.0)
	複雑部分発作	79 (67.5)	87 (66.9)	72 (60.5)
	二次性全般化発作	60 (51.3)	68 (52.3)	63 (52.9)
	全般発作	2 (1.7)	2 (1.5)	2 (1.7)
	未分類てんかん発作	5 (4.3)	2 (1.5)	5 (4.2)
ベースラインのてんかん発作頻度 (回/週) : 中央値 [範囲]		8.6 [1.4-192.9]	9.5 [0.3-218.4]	10.5 [1.3-231.7]

(コア期終了時解析:2015年10月カットオフ、最大の解析対象集団)

《有効性》

1) 50%Responder rate [主要評価項目]

●コア期終了時解析

50%Responder rate (部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合) は、低トラフ群 28.2%、高トラフ群40.0%、プラセボ群15.1%であり、いずれのアフィニートール群もプラセボ群に比べ有意に高値でした(低トラフ群 $p=0.008$ 、高トラフ群 $p<0.001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

50%Responder rate

	アフィニートール群		プラセボ群 (n=119)
	低トラフ群 (n=117)	高トラフ群 (n=130)	
50%Responder:n	33	52	18
50%Responder rate [95%信頼区間]	28.2% [20.3-37.3]	40.0% [31.5-49.0]	15.1% [9.2-22.8]
オッズ比 ^{a)} (vs プラセボ群) [95%信頼区間] p値 ^{b)}	2.21 [1.16-4.20] 0.008	3.93 [2.10-7.32] <0.001	—
Non 50%responder:n	84	78	101
Non 50%responder rate	71.8%	60.0%	84.9%

a) 層別ロジスティック回帰モデル

b) 層別Cochran-Mantel-Haenszel検定

●試験終了時解析

アフィニートールが投与された361例において、部分発作の発現頻度がベースライン(アフィニートール投与開始前、プラセボ群の場合はアフィニートール投与への切替え時)から50%以上減少した被験者の割合は、102週時点(n=191)で59.7% (95%信頼区間:52.4 - 66.7)でした。

2) 発作頻度減少率 [副次的評価項目]

●コア期終了時解析

発作頻度減少率(中央値)は、低トラフ群で29.3%(95%信頼区間;18.8-41.9)、高トラフ群で39.6%(95%信頼区間;35.0-48.7)、プラセボ群で14.9%(95%信頼区間;0.1-21.7)であり、いずれのアフィニートール群もプラセボ群に比べ有意に高値でした(低トラフ群 $p=0.003$ 、高トラフ群 $p<0.001$ 、順位共分散分析)。

●試験終了時解析

発作頻度減少率(中央値)は、102週時点($n=191$)で59.7%(95%信頼区間;52.1-70.9)でした。

3) Post-extension phaseでのてんかん発作の状態 [追加の探索的解析]

Post-extension phaseで1回以上アフィニートールの投与を受け、1回以上有効性を評価された244例において、67.1%(163/243例)の被験者は本期間中にてんかん発作の状態が悪化しませんでした(無発作、不変又は改善していた)。また、この効果は本期間中を通して維持されました。

4) 日本人患者集団における結節性硬化症に伴う自閉症症状に対する効果 [探索的評価項目]

本試験に登録された日本人被験者計35例のうち29例(低トラフ群9例、高トラフ群10例、プラセボ群10例)を対象に、結節性硬化症に伴う自閉症スペクトラム障害(ASD)に対する効果について、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度(PARS)を用いて評価しました。このうち、ASDを合併していると考えられる被験者は21例(低トラフ群7例、高トラフ群6例、プラセボ群8例)でした。

●コア期終了時解析

臨床的に意義があると考えられるPARSスコアで5ポイント以上改善した被験者は、低トラフ群で2例、高トラフ群で2例、プラセボ群で1例でした。

●試験終了時解析

コア期終了時に臨床的に意義があると考えられるPARSスコアで5ポイント以上の改善を認めたアフィニートール群の4例の被験者において、42週時点で評価し得た3例全員で5ポイント以上の改善を維持していました。同様に投与終了時点で評価を実施できた3例中、2例は5ポイント以上の改善を維持しており、1例は進学による環境の変化が一因と考えられる悪化(スコアが増加)がみられました。なお、プラセボ群からアフィニートール群に移行した被験者で、5ポイント以上の改善を認めた被験者はいませんでした。

《安全性》

本剤投与361例(日本人35例及びプラセボから本剤投与へ切り替えた患者を含む)中、副作用は314例(87.0%)にみられました。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)240例(66.5%)、感染症131例(36.3%)、下痢40例(11.1%)、発熱40例(11.1%)等でした。(試験終了時解析)

⇒臨床試験副作用一覧については別添2(p.124~153)参照

⇒時期別副作用発現率については別添2(p.137~153)参照

5. 臨床試験成績

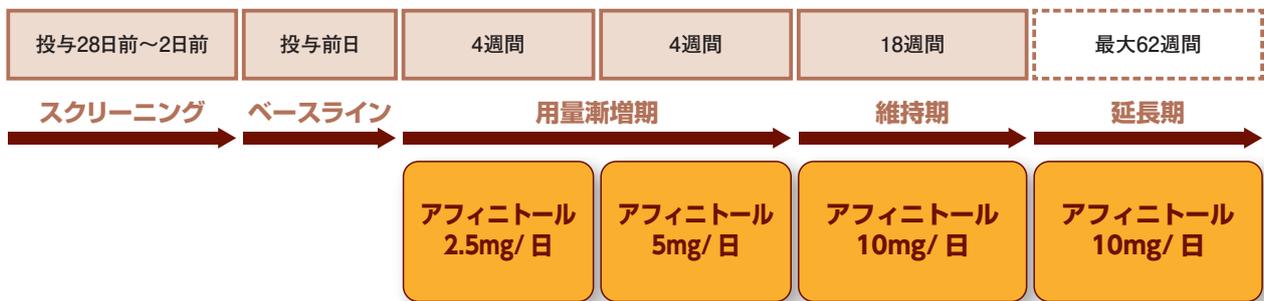
結節性硬化症に伴うリンパ脈管筋腫症又は孤発性リンパ脈管筋腫症*¹患者を対象とした第IIa相海外臨床試験(X2201試験)

社内資料:海外臨床試験の結果(X2201試験)

試験概要

《試験デザイン》

多施設、非盲検、用量漸増試験
実施地域:米国、フランス、イタリア



▲
2012年6月
試験
終了時解析

*¹ 孤発性リンパ脈管筋腫症は未承認。
本試験ではアフィニトール錠 2.5mg、5mg、10mg を使用した。

《対象》

結節性硬化症に伴うリンパ脈管筋腫症(LAM)又は孤発性LAM患者の女性患者24例

主な選択基準	主な除外基準
<ul style="list-style-type: none">● 18歳以上の女性で、以下の基準によりLAMと診断された患者<ol style="list-style-type: none">a. 肺生検及びHRCTでLAMの所見を有する、又は典型的な臨床症状及び胸部HRCTでLAMの所見を有するb. 加えて、以下に1つ以上該当する患者<ul style="list-style-type: none">・ CT又は組織学的に確認された腎AMLを合併・ 乳び胸水又は腹水・ 腹部/骨盤リンパ脈管筋腫・ 特徴的なHRCT所見及びTSCの診断基準を満たす・ 特徴的なHRCT所見及びスクリーニング時点で血清中血管内皮増殖因子D(VEGF-D) >800pg/mLが検出されている又は検出された● 以下のいずれかの呼吸機能異常を有する患者<ol style="list-style-type: none">a. 短時間作用型β_2作動薬の標準投与量を投与後、FEV₁が推定値の80%以下(200μgのサルブタモール、吸入開始後10分～15分の間で測定)b. 短時間作用型β_2作動薬の標準投与量を投与後、FEV₁が推定値の90%未満及びDLCO(未補正)推定の80%未満(200μgのサルブタモール、吸入開始後10分～15分の間で測定)	<ul style="list-style-type: none">● WHOクラスIVの機能不全を有する患者● 気管支拡張薬投与後のFEV₁が30%未満の患者● ベースライン来院日のFVCがスクリーニング値、又はスクリーニング来院日の最大13週間前から±15%の変化を有する● シロリムス、ドキシサイクリン又は他のテトラサイクリン誘導体、エストロゲンを含む薬剤を、スクリーニング来院前の一定期間及び治験期間中に使用した患者● 呼吸機能に影響があると治験責任(分担)医師が判断する重篤な胸膜疾患を有する● スクリーニング来院日2ヵ月以内に急性気胸又は乳び胸の既往● スクリーニング来院日2年以内に扁平上皮癌、基底細胞皮膚癌、AML(血管筋脂肪腫)又は髄膜腫を除く悪性腫瘍の既往● BMI >40kg/m²の患者● 活性状態のヒト免疫不全ウイルス検査(ELISA及びWestern blot)結果を含む免疫不全疾患を有する患者● B型肝炎ウイルス表面抗原又はC型肝炎ウイルス検査で陽性反応を有する患者

《投与方法》

アフィニトールは、2.5mg/日を開始用量として4週間投与した後、5.0mg/日を4週間、その後、10mg/日を18週間、計26週間、用量漸増投与した(1日1回朝食後経口投与)。

「警告」、「禁忌」、「効能又は効果」、「用法及び用量」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連

《評価項目》

● 主な評価項目:

VEGF-Dのベースラインからの変化、薬物動態、安全性

● 副次的評価項目:

FVCのベースラインからの変化、その他の肺機能 (FEV₁、TLC、TGV、RV、DLCO) のベースラインからの変化

《用量調節^{注)}》

X2201試験における用量調節

治験薬に関連する有害事象が発現した場合、治験担当医師の判断により減量することができる。

治験担当医師が安全に投与できると判断した場合は、投与量を漸増してもよい。可能な場合は、10mg/日に維持する。

《減量・休薬基準^{注)}》

有害事象発現時の減量・休薬基準

有害事象による投与量の減量	有害事象による休薬・投与中止
<p>下記のいずれかを認めた場合は減量する。</p> <p>(1) 許容できない有害事象 (例えば、対症的な処置に抵抗性の口腔内潰瘍形成など) の発現</p> <p>(2) 治験担当医師の評価によるグレード3又は4の副作用ならびに臨床検査値異常</p> <p>(3) グレード2以上の肺臓炎、又は画像所見で悪化が確認されたグレード1の肺臓炎</p>	<p>左記のいずれかが、治験薬投与開始後最初の2週間以内に発生した場合は投与を中止する (試験中止)。</p> <p>5mg/日投与期及び10mg/日投与期において、1段階減量 (2.5mg) して投与を再開しても安全性に懸念がある場合は、治験担当医師の判断で最高2週間まで休薬することができる。</p> <p>2週間の休薬、又は減量によっても左記が持続している場合は、試験中止とする。</p> <p>以下の1つ以上に該当した場合は、再投与しない。</p> <p>(1) 治験薬に対する過敏性反応 (2) グレード4の非感染性間質性肺炎 (3) 休薬又は用量減量後のグレード3の間質性肺炎の再発</p>

《検査スケジュール》

X2201試験における検査スケジュール

主な検査・観察項目	投与前	投与初日	4週後	8週後	14週後	26週後	以後12週ごと
身体診察	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○		○	○	○	○	○
肝炎検査、HIV検査	○						
血球・血液生化学検査	○		○	○	○	○	○
尿検査	○		○	○	○	○	○
酸素飽和濃度	○		○	○	○	○	○
胸部X線検査	○				○		
HRCT	○					○	
MRI	○					○	50週
スパイロメトリー	○		○	○	○	○	○
他の呼吸機能検査	○					○	
6分間歩行テスト	○				○	○	
エベロリムス血中濃度			○	○	○	○	
VEGF-D血清中濃度	○		○	○	○	○	

注) 臨床試験に用いられた基準です。本剤投与時の用量調節、減量・休薬基準については、p.22~23の「2.投与にあたって ⑤投与量の調節」、p.25~66の「3.主な副作用とその対策」をご覧ください。

5. 臨床試験成績

試験結果

《患者背景》

		アフィニール投与 (n=24)
年齢 (歳): 中央値 [範囲]		42.5 [18-69]
性別: n (%)	女性	24 (100)
人種: n (%)	白人	22 (91.7)
	黒人	1 (4.2)
	その他	1 (4.2)
LAMの特性: 平均 [範囲]	FVC (L) ^{a)}	2.920 [1.27-4.01]
	FEV ₁ (L) ^{a)}	1.670 [0.71-2.64]
	Predicted FEV ₁ (%) ^{a)}	60.444 [40.36-87.13]
	TLC (L)	5.155 [3.68-6.83]
	TGV (L) /FRC (L)	3.617 [1.33-5.49]
	RV (L)	2.327 [1.11-4.40]
	Actual DLCO (mL/min/mmHg)	10.276 [4.46-18.70]
Predicted DLCO (%)	39.554 [17.00-71.00]	
VEGF-D (pg/mL): 平均 [範囲]		2869.7 [362-8510]

a) 短時間作用性気管支拡張薬投与後のデータを示す。

《有効性》

1) VEGF-Dのベースラインからの変化 [主な評価項目]

VEGF-D濃度のベースラインからの変化量 (中央値) は、4週時点で-333pg/mL、8週時点で-672pg/mL、14週時点で-800pg/mL、26週時点で-937pg/mLであり、投与継続とともに減少しました。

2) FVCのベースラインからの変化 [副次評価項目]

26週時点 (n=23) において、FVCのベースラインからの変化 (平均値) は10mL (95%信頼区間; -111-132) でした。

3) FEV₁のベースラインからの変化 [副次評価項目]

26週時点 (n=23) において、FEV₁のベースラインからの変化 (平均値) は114 mL (95%信頼区間; 11-217) でした。

《安全性》

本剤投与24例中、副作用は21例 (87.5%) にみられました。主な副作用は、口腔内潰瘍形成11例 (45.8%)、口内炎7例 (29.2%)、疲労及び末梢性浮腫各5例 (20.8%)、アフタ性口内炎及び頭痛各5例 (20.8%) 等でした。(試験終了時解析)

別 添

1. 投与前チェックリスト

2. 臨床試験副作用一覧

- ①EXIST-2試験
(結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫)
- ②C2485試験
(結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫)
- ③EXIST-1試験
(結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫)
- ④EXIST-3試験
(結節性硬化症に伴うてんかん部分発作)
- ⑤各試験の時期別副作用発現率
 - EXIST-2試験(国内症例含む)における時期別副作用発現率
 - C2485試験における時期別副作用発現率
 - EXIST-1試験における時期別副作用発現率
 - EXIST-3試験(国内症例含む)における時期別副作用発現率

3. 結節性硬化症に関する診断基準

1. 投与前チェックリスト

本剤の投与にあたり本チェックリストをご確認の上、投与を検討いただきますようお願いいたします。

【効能又は効果】

結節性硬化症	<input type="checkbox"/> はい
--------	-----------------------------

【禁忌】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**は、投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
妊婦又は妊娠している可能性のある女性である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
生ワクチンを接種している	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【特定の背景を有する患者に関する注意】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**には、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。

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ります。〕 胸部CT検査を実施してください。小児においては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮してください。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
感染症を合併している患者 〔感染症が悪化するおそれがあります。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者（キャリアの患者及び感染歴のある患者） 〔再活性化のおそれがあります。〕 B型肝炎ウイルス検査については、ガイドライン*1をご参照ください。 <input type="checkbox"/> HBs抗原陽性 <input type="checkbox"/> HBs抗原陰性でHBc抗体陽性又はHBs抗体陽性 ⇒B型肝炎ウイルス検査結果が上記に該当する場合、ガイドライン*1も参考に治療をご検討ください。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
結核等の感染又は既往を有する患者 〔再活性化のおそれがあります。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
肝機能障害患者 〔血中濃度が上昇するおそれがあります。小児の肝機能障害のある患者への影響は検討されておりません。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
生殖能を有する患者 〔妊娠可能な女性には、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してください。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
妊婦 〔妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
授乳婦 〔投与中は授乳しないことが望ましいです。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
低出生体重児、新生児又は乳児 〔臨床試験は実施していません。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
高齢者 〔生理機能が低下していることが多いため、注意が必要です。〕	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

*1 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」2022年6月, P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html (2022年12月参照)⇒p.42～43参照
 注)本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

【投与前に確認する項目】

以下の項目について確認いただき、本剤投与について検討をお願いいたします。
これらの項目は、副作用を早期に把握するためのベースラインにおける確認としても必要です。

好中球数が1,000/mm ³ 以上である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	ひとつでも「いいえ」がある場合には、治療上の有益性が危険性を上回るかを含め、投与について検討してください。
血小板数が80,000/mm ³ 以上である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
ヘモグロビンが9g/dL以上である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
血清クレアチニンが施設基準値上限の1.5倍以下である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
トランスアミナーゼ濃度が施設基準値上限の2.5倍以下である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	肝機能障害が認められる場合には、Child-Pugh分類 ^{*2} のクラスについても併せて評価してください。
血清ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
空腹時血清コレステロールが300mg/dL又は7.75mmol/L以下である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	「いいえ」の場合には、投与を開始する前に適切にコントロールしてください。
空腹トリグリセリド濃度が施設基準値上限の2.5倍以下である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
空腹時血糖値が施設基準値上限の1.5倍以下である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	

*2 Child-Pugh分類について⇒p.10参照

【併用薬剤】

下記に該当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、可能な限り併用は避けてください。

CYP3A4又はPgpを阻害する薬剤	確認 <input type="checkbox"/>	併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあります。
CYP3A4又はPgpを誘導する薬剤	確認 <input type="checkbox"/>	本剤の血中濃度が低下することがあります。

2. 臨床試験副作用一覧

① EXIST-2試験(結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症*に伴う腎血管筋脂肪腫)

〈副作用〉

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112例(日本人10例及びプラセボから本剤投与へ切り替えた患者を含む)中、副作用は111例(99.1%)にみられました。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)79例(70.5%)、感染症64例(57.1%)、高コレステロール血症34例(30.4%)、ざ瘡29例(25.9%)、出血(腔出血、網膜出血、メナ、血尿等)23例(20.5%)、無月経18例(16.1%)、疲労17例(15.2%)、白血球減少17例(15.2%)、高脂血症15例(13.4%)、低リン酸血症15例(13.4%)、下痢14例(12.5%)、悪心13例(11.6%)、末梢性浮腫13例(11.6%)、不規則月経13例(11.6%)、頭痛12例(10.7%)、血中コレステロール増加12例(10.7%)等でした。(2015年2月カットオフ)

*孤発性リンパ脈管筋腫症は未承認

● EXIST-2試験(国内症例含む)における副作用

対象例数	N=112			
	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	111 (99.1)	29 (25.9)	3 (2.7)	
感染症および寄生虫症	64 (57.1)	5 (4.5)	0	
鼻咽喉頭炎	24 (21.4)	0	0	
尿路感染	18 (16.1)	0	0	
上気道感染	13 (11.6)	0	0	
副鼻腔炎	8 (7.1)	0	0	
中耳炎	6 (5.4)	0	0	
肺炎	6 (5.4)	1 (0.9)	0	
気管支炎	5 (4.5)	0	0	
せつ	5 (4.5)	0	0	
膿疱性皮疹	5 (4.5)	0	0	
毛包炎	4 (3.6)	0	0	
口腔ヘルペス	4 (3.6)	0	0	
気道感染	4 (3.6)	0	0	
鼻炎	4 (3.6)	0	0	
膀胱炎	3 (2.7)	0	0	
歯肉炎	3 (2.7)	0	0	
インフルエンザ	3 (2.7)	0	0	
咽頭炎	3 (2.7)	0	0	
気管支肺炎	2 (1.8)	2 (1.8)	0	
丹毒	2 (1.8)	1 (0.9)	0	
皮膚真菌感染	2 (1.8)	0	0	
帯状疱疹	2 (1.8)	0	0	
下気道感染	2 (1.8)	0	0	
口腔カンジダ症	2 (1.8)	0	0	
歯周炎	2 (1.8)	0	0	
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.8)	0	0	
皮膚感染	2 (1.8)	0	0	
扁桃炎	2 (1.8)	0	0	
歯膿瘍	2 (1.8)	0	0	
腔感染	2 (1.8)	0	0	
四肢膿瘍	1 (0.9)	0	0	
体部白癬	1 (0.9)	0	0	
蜂巣炎	1 (0.9)	0	0	
耳感染	1 (0.9)	0	0	
真菌感染	1 (0.9)	0	0	

対象例数	N=112			
	全グレードの合計		グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	
胃腸炎	1 (0.9)	0	0	
消化管感染	1 (0.9)	0	0	
細菌性性器感染	1 (0.9)	0	0	
膿痂疹	1 (0.9)	0	0	
腎感染	1 (0.9)	0	0	
限局性感染	1 (0.9)	0	0	
爪感染	1 (0.9)	0	0	
爪真菌症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	
爪囲炎	1 (0.9)	0	0	
細菌性咽頭炎	1 (0.9)	0	0	
腎盂腎炎	1 (0.9)	0	0	
軟部組織感染	1 (0.9)	0	0	
尿道炎	1 (0.9)	0	0	
ウイルス性咽頭炎	1 (0.9)	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 (2.7)	0	1 (0.9)	
脾臓の良性新生物	1 (0.9)	0	0	
線維腫	1 (0.9)	0	0	
脾癌	1 (0.9)	0	1 (0.9)	
血液およびリンパ系障害	28 (25.0)	1 (0.9)	0	
白血球減少症	14 (12.5)	0	0	
貧血	10 (8.9)	0	0	
リンパ球減少症	9 (8.0)	1 (0.9)	0	
好中球減少症	8 (7.1)	0	0	
血小板減少症	8 (7.1)	0	0	
免疫系障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0	
過敏症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	
代謝および栄養障害	56 (50.0)	4 (3.6)	0	
高コレステロール血症	34 (30.4)	1 (0.9)	0	
高脂血症	15 (13.4)	0	0	
低リン酸血症	15 (13.4)	1 (0.9)	0	
食欲減退	10 (8.9)	1 (0.9)	0	
高トリグリセリド血症	7 (6.3)	1 (0.9)	0	
鉄欠乏	4 (3.6)	0	0	
高血糖	2 (1.8)	0	0	
低カリウム血症	2 (1.8)	0	0	

対象例数 グレード	N=112		
	全グレードの合計		グレード4
	n (%)	グレード3 n (%)	n (%)
高リン酸塩血症	1 (0.9)	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.9)	0	0
血液量減少症	1 (0.9)	0	0
2型糖尿病	1 (0.9)	0	0
精神障害	6 (5.4)	1 (0.9)	0
攻撃性	1 (0.9)	0	0
双極1型障害	1 (0.9)	0	0
不眠症	1 (0.9)	0	0
易刺激性	1 (0.9)	1 (0.9)	0
リビドー減退	1 (0.9)	0	0
気分動揺	1 (0.9)	0	0
睡眠障害	1 (0.9)	0	0
神経系障害	28 (25.0)	1 (0.9)	0
頭痛	12 (10.7)	0	0
浮動性めまい	7 (6.3)	0	0
片頭痛	5 (4.5)	0	0
味覚異常	3 (2.7)	0	0
味覚消失	1 (0.9)	0	0
複合性局所疼痛症候群	1 (0.9)	0	0
痙攣	1 (0.9)	0	0
知覚過敏	1 (0.9)	0	0
嗜眠	1 (0.9)	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.9)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.9)	0	0
小発作てんかん	1 (0.9)	0	0
失神寸前の状態	1 (0.9)	1 (0.9)	0
眼障害	3 (2.7)	0	0
視力低下	2 (1.8)	0	0
眼部腫脹	1 (0.9)	0	0
眼酒さ	1 (0.9)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	0
血管障害	15 (13.4)	0	0
高血圧	7 (6.3)	0	0
リンパ浮腫	5 (4.5)	0	0
循環虚脱	3 (2.7)	0	0
レイノー現象	1 (0.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (23.2)	1 (0.9)	0
咳嗽	9 (8.0)	0	0
鼻出血	7 (6.3)	0	0
呼吸困難	3 (2.7)	0	0
口腔咽頭痛	3 (2.7)	0	0
発声障害	2 (1.8)	0	0
肺臓炎	2 (1.8)	0	0
湿性咳嗽	2 (1.8)	0	0
気管支痙攣	1 (0.9)	1 (0.9)	0
上気道の炎症	1 (0.9)	0	0
胃腸障害	88 (78.6)	6 (5.4)	0
口内炎	47 (42.0)	1 (0.9)	0
アフタ性口内炎	24 (21.4)	1 (0.9)	0
口腔内潰瘍形成	17 (15.2)	2 (1.8)	0
下痢	14 (12.5)	0	0

対象例数 グレード	N=112		
	全グレードの合計		グレード4
	n (%)	グレード3 n (%)	n (%)
悪心	13 (11.6)	0	0
嘔吐	9 (8.0)	0	0
腹痛	8 (7.1)	0	0
放屁	5 (4.5)	0	0
上腹部痛	4 (3.6)	0	0
便秘	4 (3.6)	0	0
口腔内痛	2 (1.8)	0	0
腹部不快感	1 (0.9)	0	0
腹部膨満	1 (0.9)	0	0
下腹部痛	1 (0.9)	0	0
肛門の炎症	1 (0.9)	0	0
大腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
変色便	1 (0.9)	0	0
排便回数増加	1 (0.9)	0	0
胃潰瘍	1 (0.9)	1 (0.9)	0
胃炎	1 (0.9)	0	0
歯肉痛	1 (0.9)	0	0
舌炎	1 (0.9)	0	0
血便排泄	1 (0.9)	0	0
口唇水疱	1 (0.9)	0	0
食道炎	1 (0.9)	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.9)	0	0
唾液腺結石	1 (0.9)	0	0
流涎過多	1 (0.9)	0	0
舌水疱形成	1 (0.9)	0	0
舌乾燥	1 (0.9)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0
胆管狭窄	1 (0.9)	1 (0.9)	0
胆道障害	1 (0.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	58 (51.8)	2 (1.8)	0
ざ瘡	29 (25.9)	1 (0.9)	0
皮膚乾燥	10 (8.9)	0	0
そう痒症	8 (7.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (6.3)	0	0
脱毛症	6 (5.4)	0	0
丘疹	5 (4.5)	0	0
色素沈着障害	5 (4.5)	0	0
発疹	5 (4.5)	0	0
湿疹	3 (2.7)	0	0
紅斑	3 (2.7)	0	0
毛髪変色	3 (2.7)	0	0
紅斑性皮疹	3 (2.7)	0	0
皮膚炎	2 (1.8)	0	0
毛髪障害	2 (1.8)	0	0
爪の障害	2 (1.8)	0	0
爪破損	2 (1.8)	0	0
丘疹性皮疹	2 (1.8)	0	0
そう痒性皮疹	2 (1.8)	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (1.8)	0	0
皮膚潰瘍	2 (1.8)	0	0
顔面腫脹	2 (1.8)	0	0
血管浮腫	1 (0.9)	1 (0.9)	0

2. 臨床試験副作用一覧

対象例数	N=112						
	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	(%)
皮脂欠乏症	1	(0.9)	0		0		
冷汗	1	(0.9)	0		0		
汗腺炎	1	(0.9)	0		0		
多毛症	1	(0.9)	0		0		
爪変色	1	(0.9)	0		0		
全身性皮疹	1	(0.9)	0		0		
斑状皮疹	1	(0.9)	0		0		
皮膚腫瘍	1	(0.9)	0		0		
皮膚毒性	1	(0.9)	0		0		
筋骨格系および結合組織障害	10	(8.9)	0		1	(0.9)	
筋肉痛	2	(1.8)	0		0		
関節痛	1	(0.9)	0		0		
背部痛	1	(0.9)	0		0		
関節滲出液	1	(0.9)	0		0		
筋痙縮	1	(0.9)	0		0		
筋力低下	1	(0.9)	0		0		
筋骨格痛	1	(0.9)	0		0		
四肢痛	1	(0.9)	0		0		
横紋筋融解症	1	(0.9)	0		1	(0.9)	
腎および尿路障害	12	(10.7)	2	(1.8)	0		
蛋白尿	10	(8.9)	2	(1.8)	0		
糖尿	1	(0.9)	0		0		
血尿	1	(0.9)	0		0		
腎機能障害	1	(0.9)	1	(0.9)	0		
生殖系および乳房障害	40	(35.7)	3	(2.7)	0		
無月経	18	(16.1)	3	(2.7)	0		
不規則月経	13	(11.6)	0		0		
腔出血	11	(9.8)	0		0		
月経過多	9	(8.0)	0		0		
卵巣嚢胞	6	(5.4)	0		0		
不正子宮出血	3	(2.7)	0		0		
子宮内膜増殖症	2	(1.8)	0		0		
希発月経	2	(1.8)	0		0		
月経困難症	1	(0.9)	0		0		
過長過多不規則月経	1	(0.9)	0		0		
月経障害	1	(0.9)	0		0		
月経遅延	1	(0.9)	0		0		
卵巣嚢胞破裂	1	(0.9)	0		0		
多嚢胞性卵巣	1	(0.9)	0		0		
前立腺炎	1	(0.9)	0		0		
子宮出血	1	(0.9)	0		0		
一般・全身障害および投与部位の状態	36	(32.1)	3	(2.7)	0		
疲労	17	(15.2)	1	(0.9)	0		
末梢性浮腫	13	(11.6)	0		0		
発熱	4	(3.6)	1	(0.9)	0		
インフルエンザ様疾患	3	(2.7)	0		0		
無力症	1	(0.9)	0		0		
腋窩痛	1	(0.9)	0		0		
薬効低下	1	(0.9)	0		0		
歩行障害	1	(0.9)	0		0		
炎症	1	(0.9)	1	(0.9)	0		
限局性浮腫	1	(0.9)	0		0		

対象例数	N=112						
	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	(%)
倦怠感	1	(0.9)	0		0		
末梢腫脹	1	(0.9)	0		0		
臨床検査	44	(39.3)	5	(4.5)	1	(0.9)	
血中コレステロール増加	12	(10.7)	0		0		
血中乳酸脱水素酵素増加	10	(8.9)	0		0		
血中トリグリセリド増加	10	(8.9)	0		0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(5.4)	1	(0.9)	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(4.5)	1	(0.9)	0		
体重減少	5	(4.5)	0		0		
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(3.6)	1	(0.9)	0		
血中リン減少	4	(3.6)	3	(2.7)	0		
ヘモグロビン減少	4	(3.6)	0		0		
血中フィブリノゲン増加	3	(2.7)	0		0		
血中黄体形成ホルモン増加	3	(2.7)	0		0		
低比重リポ蛋白増加	3	(2.7)	0		0		
血小板数減少	3	(2.7)	0		0		
白血球数減少	3	(2.7)	0		0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.8)	0		0		
血中フィブリノゲン減少	2	(1.8)	1	(0.9)	0		
血中卵胞刺激ホルモン増加	2	(1.8)	0		0		
血中カリウム減少	2	(1.8)	0		0		
好中球数減少	2	(1.8)	0		0		
尿蛋白	2	(1.8)	0		0		
尿中蛋白陽性	2	(1.8)	0		0		
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.9)	0		0		
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1	(0.9)	0		0		
血中ビリルビン増加	1	(0.9)	0		0		
血中クレアチン増加	1	(0.9)	0		0		
血中クレアチニン増加	1	(0.9)	0		0		
血中リン増加	1	(0.9)	0		0		
血中テストステロン減少	1	(0.9)	0		0		
血中テストステロン増加	1	(0.9)	0		0		
血中尿酸増加	1	(0.9)	0		1	(0.9)	
体温低下	1	(0.9)	0		0		
一酸化炭素拡散能減少	1	(0.9)	0		0		
心電図QT延長	1	(0.9)	0		0		
好酸球数減少	1	(0.9)	0		0		
γ-グルタミトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	0		0		
ヘマトクリット減少	1	(0.9)	0		0		
肝酵素上昇	1	(0.9)	0		0		
リンパ球数減少	1	(0.9)	0		0		
プロトロンビン時間延長	1	(0.9)	0		0		
傷害、中毒および処置合併症	3	(2.7)	0		0		
転倒	1	(0.9)	0		0		
皮膚損傷	1	(0.9)	0		0		
創離開	1	(0.9)	0		0		

継続期終了時解析:2015年2月カットオフ

● EXIST-2試験の国内症例（10例）における副作用

対象例数	N=10		
	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	10 (100.0)	4 (40.0)	1 (10.0)
感染症および寄生虫症	6 (60.0)	0	0
鼻咽頭炎	2 (20.0)	0	0
皮膚感染	2 (20.0)	0	0
四肢膿瘍	1 (10.0)	0	0
膀胱炎	1 (10.0)	0	0
毛包炎	1 (10.0)	0	0
皮膚真菌感染	1 (10.0)	0	0
限局性感染	1 (10.0)	0	0
爪囲炎	1 (10.0)	0	0
咽頭炎	1 (10.0)	0	0
肺炎	1 (10.0)	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)	1 (10.0)	0	1 (10.0)
腭癌	1 (10.0)	0	1 (10.0)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0)	0	0
白血球減少症	2 (20.0)	0	0
好中球減少症	1 (10.0)	0	0
代謝および栄養障害	6 (60.0)	1 (10.0)	0
食欲減退	2 (20.0)	1 (10.0)	0
高コレステロール血症	2 (20.0)	0	0
高血糖	2 (20.0)	0	0
高脂血症	1 (10.0)	0	0
神経系障害	5 (50.0)	0	0
浮動性めまい	3 (30.0)	0	0
頭痛	2 (20.0)	0	0
味覚異常	1 (10.0)	0	0
血管障害	1 (10.0)	0	0
高血圧	1 (10.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	0	0
鼻出血	1 (10.0)	0	0
上気道の炎症	1 (10.0)	0	0
胃腸障害	7 (70.0)	2 (20.0)	0
口内炎	6 (60.0)	1 (10.0)	0
アフタ性口内炎	2 (20.0)	0	0
下痢	2 (20.0)	0	0
嘔吐	2 (20.0)	0	0
腹部不快感	1 (10.0)	0	0
上腹部痛	1 (10.0)	0	0
大腸炎	1 (10.0)	1 (10.0)	0
便秘	1 (10.0)	0	0
変色便	1 (10.0)	0	0
食道炎	1 (10.0)	0	0

対象例数	N=10		
	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	8 (80.0)	0	0
皮膚乾燥	6 (60.0)	0	0
丘疹	5 (50.0)	0	0
色素沈着障害	5 (50.0)	0	0
そう痒症	2 (20.0)	0	0
発疹	2 (20.0)	0	0
ざ瘡	1 (10.0)	0	0
皮脂欠乏症	1 (10.0)	0	0
冷汗	1 (10.0)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0)	0	0
湿疹	1 (10.0)	0	0
紅斑	1 (10.0)	0	0
多毛症	1 (10.0)	0	0
爪変色	1 (10.0)	0	0
爪の障害	1 (10.0)	0	0
全身性皮疹	1 (10.0)	0	0
皮膚腫瘍	1 (10.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	0	0
関節痛	1 (10.0)	0	0
腎および尿路障害	2 (20.0)	0	0
糖尿	1 (10.0)	0	0
蛋白尿	1 (10.0)	0	0
生殖系および乳房障害	5 (50.0)	0	0
不規則月経	3 (30.0)	0	0
月経困難症	1 (10.0)	0	0
子宮内膜増殖症	1 (10.0)	0	0
月経障害	1 (10.0)	0	0
不正子宮出血	1 (10.0)	0	0
前立腺炎	1 (10.0)	0	0
腔出血	1 (10.0)	0	0
一般・全身障害および投与 部位の状態	5 (50.0)	1 (10.0)	0
疲労	2 (20.0)	1 (10.0)	0
発熱	2 (20.0)	0	0
歩行障害	1 (10.0)	0	0
末梢性浮腫	1 (10.0)	0	0
臨床検査	5 (50.0)	1 (10.0)	0
体重減少	2 (20.0)	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (10.0)	1 (10.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (10.0)	0	0
体温低下	1 (10.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0)	0	0
転倒	1 (10.0)	0	0
皮膚損傷	1 (10.0)	0	0

継続期終了時解析:2015年2月カットオフ

2. 臨床試験副作用一覧

② C2485試験 (結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫)

〈副作用〉

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いて、本剤投与28例中、副作用は28例(100%)にみられました。主な副作用は、感染症28例(100%)、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)26例(92.9%)、ざ瘡8例(28.6%)、発熱8例(28.6%)、ざ瘡様皮膚炎7例(25.0%)、下痢6例(21.4%)、高トリグリセリド血症5例(17.9%)、血中コレステロール増加4例(14.3%)、血中トリグリセリド増加4例(14.3%)、咳嗽4例(14.3%)、蛋白尿4例(14.3%)、好中球減少3例(10.7%)、鼻漏3例(10.7%)等でした。(2014年1月カットオフ)

● C2485試験における副作用

対象例数	N=28					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
発現例数	28 (100.0)	9 (32.1)	0	0		
感染症および寄生虫症	28 (100.0)	7 (25.0)	0	0		
上気道感染	26 (92.9)	0	0	0		
副鼻腔炎	15 (53.6)	2 (7.1)	0	0		
蜂巣炎	12 (42.9)	2 (7.1)	0	0		
胃腸炎	12 (42.9)	0	0	0		
中耳炎	11 (39.3)	0	0	0		
上咽頭炎	9 (32.1)	0	0	0		
咽頭炎	8 (28.6)	0	0	0		
外耳炎	7 (25.0)	0	0	0		
肺炎	6 (21.4)	2 (7.1)	0	0		
皮膚感染	6 (21.4)	0	0	0		
尿路感染	6 (21.4)	0	0	0		
体部白癬	5 (17.9)	0	0	0		
せつ	5 (17.9)	0	0	0		
胃感染	5 (17.9)	0	0	0		
耳感染	3 (10.7)	0	0	0		
四肢膿瘍	2 (7.1)	2 (7.1)	0	0		
気管支炎	2 (7.1)	0	0	0		
毛包炎	2 (7.1)	0	0	0		
ウイルス性胃腸炎	2 (7.1)	0	0	0		
膿痂疹	2 (7.1)	0	0	0		
感染	2 (7.1)	0	0	0		
レンサ球菌性咽頭炎	2 (7.1)	0	0	0		
膿疱性皮膚疹	2 (7.1)	0	0	0		
歯感染	2 (7.1)	0	0	0		
ダニ皮膚炎	1 (3.6)	0	0	0		
細菌感染	1 (3.6)	0	0	0		
ウイルス性気管支炎	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0		
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (3.6)	0	0	0		
感染性クループ	1 (3.6)	0	0	0		
膀胱炎	1 (3.6)	0	0	0		
眼瞼感染	1 (3.6)	0	0	0		
皮膚真菌感染	1 (3.6)	0	0	0		
ロタウイルス胃腸炎	1 (3.6)	0	0	0		
消化管感染	1 (3.6)	0	0	0		
ヘリコバクター感染	1 (3.6)	0	0	0		
インフルエンザ	1 (3.6)	0	0	0		
喉頭炎	1 (3.6)	0	0	0		

対象例数	N=28					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
リンパ節感染	1 (3.6)	0	0	0		
爪感染	1 (3.6)	0	0	0		
爪真菌症	1 (3.6)	0	0	0		
口腔ヘルペス	1 (3.6)	0	0	0		
鼻炎	1 (3.6)	0	0	0		
唾液腺炎	1 (3.6)	0	0	0		
股部白癬	1 (3.6)	0	0	0		
足部白癬	1 (3.6)	0	0	0		
歯膿瘍	1 (3.6)	0	0	0		
細菌性膣炎	1 (3.6)	0	0	0		
ウイルス性発疹	1 (3.6)	0	0	0		
外陰腔真菌感染	1 (3.6)	0	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 (7.1)	0	0	0		
皮膚乳頭腫	2 (7.1)	0	0	0		
血液およびリンパ系障害	4 (14.3)	0	0	0		
貧血	2 (7.1)	0	0	0		
鉄欠乏性貧血	1 (3.6)	0	0	0		
白血球増加症	1 (3.6)	0	0	0		
代謝および栄養障害	8 (28.6)	0	0	0		
高トリグリセリド血症	5 (17.9)	0	0	0		
耐糖能障害	2 (7.1)	0	0	0		
高コレステロール血症	1 (3.6)	0	0	0		
高血糖	1 (3.6)	0	0	0		
高脂血症	1 (3.6)	0	0	0		
過体重	1 (3.6)	0	0	0		
精神障害	3 (10.7)	0	0	0		
激越	1 (3.6)	0	0	0		
怒り	1 (3.6)	0	0	0		
不安	1 (3.6)	0	0	0		
神経系障害	3 (10.7)	0	0	0		
前兆	1 (3.6)	0	0	0		
頭痛	1 (3.6)	0	0	0		
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.6)	0	0	0		
傾眠	1 (3.6)	0	0	0		
眼障害	9 (32.1)	0	0	0		
結膜炎	8 (28.6)	0	0	0		
眼充血	1 (3.6)	0	0	0		

対象例数 グレード	N=28					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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	
呼吸器・胸部および縦隔障害	10	(35.7)	0		0	
咳嗽	4	(14.3)	0		0	
鼻漏	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	
鼻閉	1	(3.6)	0		0	
鼻部不快感	1	(3.6)	0		0	
口咽咽頭痛	1	(3.6)	0		0	
呼吸障害	1	(3.6)	0		0	
アレルギー性鼻炎	1	(3.6)	0		0	
胃腸障害	27	(96.4)	2	(7.1)	0	
口内炎	25	(89.3)	2	(7.1)	0	
口腔内潰瘍形成	14	(50.0)	0		0	
下痢	6	(21.4)	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	
歯肉の炎症	1	(3.6)	0		0	
舌炎	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	15	(53.6)	0		0	
ざ瘡	8	(28.6)	0		0	
ざ瘡様皮膚炎	7	(25.0)	0		0	
皮膚乾燥	1	(3.6)	0		0	
多形紅斑	1	(3.6)	0		0	
ばら色粒糠疹	1	(3.6)	0		0	
発疹	1	(3.6)	0		0	
皮膚障害	1	(3.6)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	3	(10.7)	0		0	
関節不安定	1	(3.6)	0		0	
骨粗鬆症	1	(3.6)	0		0	
滑膜炎	1	(3.6)	0		0	
腎および尿路障害	5	(17.9)	0		0	
蛋白尿	4	(14.3)	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	10	(35.7)	0		0	
発熱	8	(28.6)	0		0	
疲労	1	(3.6)	0		0	
局所腫脹	1	(3.6)	0		0	
非心臓性胸痛	1	(3.6)	0		0	

対象例数 グレード	N=28					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	14	(50.0)	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	
血中テストステロン減少	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	
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	

試験終了時解析:2014年1月カットオフ

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 臨床試験副作用一覧

③ EXIST-1試験（結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫）

〈副作用〉

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、エベロリムス投与111例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）中、副作用は99例（89.2%）にみられました。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）74例（66.7%）、感染症52例（46.8%）、好中球減少16例（14.4%）、高コレステロール血症13例（11.7%）、血中コレステロール増加13例（11.7%）、発熱12例（10.8%）等でした。（2014年10月カットオフ）

● EXIST-1試験における副作用

対象例数	N=111		
	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	99 (89.2)	40 (36.0)	5 (4.5)
感染症および寄生虫症	52 (46.8)	16 (14.4)	2 (1.8)
肺炎	15 (13.5)	9 (8.1)	1 (0.9)
上咽頭炎	12 (10.8)	0	0
上気道感染	11 (9.9)	2 (1.8)	0
中耳炎	10 (9.0)	2 (1.8)	0
レンサ球菌性咽頭炎	7 (6.3)	1 (0.9)	0
気管支炎	6 (5.4)	2 (1.8)	0
副鼻腔炎	6 (5.4)	0	0
耳感染	5 (4.5)	1 (0.9)	0
ウイルス性胃腸炎	4 (3.6)	3 (2.7)	0
咽頭炎	4 (3.6)	0	0
ウイルス性気道感染	4 (3.6)	1 (0.9)	0
ウイルス感染	4 (3.6)	0	0
限局性感染	3 (2.7)	0	0
アデノウイルス感染	2 (1.8)	2 (1.8)	0
蜂巣炎	2 (1.8)	1 (0.9)	0
感染性クループ	2 (1.8)	1 (0.9)	0
歯肉炎	2 (1.8)	0	0
インフルエンザ	2 (1.8)	0	0
皮膚感染	2 (1.8)	0	0
口腔膿瘍	1 (0.9)	0	0
アシネトバクター性菌血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0
細菌感染	1 (0.9)	0	0
気管支肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
結膜炎	1 (0.9)	0	0
細菌性耳感染	1 (0.9)	1 (0.9)	0
熱性感染症	1 (0.9)	0	1 (0.9)
毛包炎	1 (0.9)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.9)	0	0
せつ	1 (0.9)	0	0
胃腸炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)
手足口病	1 (0.9)	0	0
带状疱疹	1 (0.9)	0	0
膿痂疹	1 (0.9)	0	0
咬傷感染	1 (0.9)	0	0
感染	1 (0.9)	1 (0.9)	0
喉頭炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
乳様突起炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
ウイルス性髄膜炎	1 (0.9)	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.9)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.9)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.9)	0	0
爪囲炎	1 (0.9)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.9)	0	0
細菌性咽頭炎	1 (0.9)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.9)	0	0
気道感染	1 (0.9)	0	0

対象例数	N=111		
	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 (%)
鼻炎	1 (0.9)	0	0
扁桃炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0
歯膿瘍	1 (0.9)	0	0
尿路感染	1 (0.9)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.9)	0	0
創傷感染	1 (0.9)	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）	1 (0.9)	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.9)	0	0
血液およびリンパ系障害	20 (18.0)	9 (8.1)	2 (1.8)
好中球減少症	11 (9.9)	6 (5.4)	2 (1.8)
貧血	5 (4.5)	1 (0.9)	0
凝血異常	2 (1.8)	0	0
好酸球増加症	1 (0.9)	0	0
白血球減少症	1 (0.9)	0	0
リンパ節症	1 (0.9)	1 (0.9)	0
リンパ球減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	0
代謝および栄養障害	30 (27.0)	3 (2.7)	0
高コレステロール血症	13 (11.7)	0	0
食欲減退	8 (7.2)	0	0
高脂血症	6 (5.4)	1 (0.9)	0
高トリグリセリド血症	5 (4.5)	0	0
脱水	2 (1.8)	2 (1.8)	0
低リン酸血症	1 (0.9)	0	0
精神障害	8 (7.2)	0	0
易刺激性	4 (3.6)	0	0
攻撃性	2 (1.8)	0	0
不安	1 (0.9)	0	0
不眠症	1 (0.9)	0	0
チック	1 (0.9)	0	0
神経系障害	10 (9.0)	2 (1.8)	0
頭痛	4 (3.6)	0	0
痙攣	3 (2.7)	0	0
複雑部分発作	1 (0.9)	1 (0.9)	0
熱性痙攣	1 (0.9)	1 (0.9)	0
嗜眠	1 (0.9)	0	0
部分発作	1 (0.9)	0	0
傾眠	1 (0.9)	0	0
眼障害	2 (1.8)	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.9)	0	0
眼充血	1 (0.9)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.9)	0	0
耳痛	1 (0.9)	0	0
心臓障害	1 (0.9)	0	0
不整脈	1 (0.9)	0	0
血管障害	1 (0.9)	0	0
高血圧	1 (0.9)	0	0

対象例数 グレード	N=111		
	全グレードの 合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	16 (14.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
咳嗽	10 (9.0)	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.8)	0	0
鼻漏	2 (1.8)	0	0
気管支反応性亢進	1 (0.9)	0	0
鼻出血	1 (0.9)	0	0
鼻閉	1 (0.9)	0	0
肺臓炎	1 (0.9)	0	0
気胸	1 (0.9)	0	1 (0.9)
肺気腫	1 (0.9)	1 (0.9)	0
気道の炎症	1 (0.9)	0	0
咽喉病変	1 (0.9)	0	0
喘鳴	1 (0.9)	0	0
胃腸障害	77 (69.4)	14 (12.6)	0
口内炎	48 (43.2)	12 (10.8)	0
口腔内潰瘍形成	36 (32.4)	4 (3.6)	0
アフタ性口内炎	4 (3.6)	0	0
下痢	4 (3.6)	0	0
口腔内痛	4 (3.6)	0	0
嘔吐	4 (3.6)	0	0
腹痛	2 (1.8)	0	0
上腹部痛	2 (1.8)	0	0
小腸炎	2 (1.8)	0	0
歯肉の炎症	2 (1.8)	0	0
悪心	2 (1.8)	0	0
舌潰瘍	2 (1.8)	0	0
肛門直腸障害	1 (0.9)	0	0
便秘	1 (0.9)	0	0
齲歯	1 (0.9)	0	0
胃炎	1 (0.9)	0	0
口唇潰瘍	1 (0.9)	0	0
口腔浮腫	1 (0.9)	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.9)	0	0
噴出性嘔吐	1 (0.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	16 (14.4)	0	0
発疹	4 (3.6)	0	0
さ瘡	3 (2.7)	0	0
皮膚乾燥	2 (1.8)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.8)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0	0
おむつ皮膚炎	1 (0.9)	0	0
湿疹	1 (0.9)	0	0
嵌入爪	1 (0.9)	0	0
そう痒症	1 (0.9)	0	0
全身性皮疹	1 (0.9)	0	0
斑状皮疹	1 (0.9)	0	0
皮膚病変	1 (0.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.7)	0	0
四肢痛	2 (1.8)	0	0
関節痛	1 (0.9)	0	0
背部痛	1 (0.9)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.9)	0	0
蛋白尿	1 (0.9)	0	0
生殖系および乳房障害	7 (6.3)	3 (2.7)	0
無月経	4 (3.6)	2 (1.8)	0
不規則月経	2 (1.8)	0	0
無精子症	1 (0.9)	1 (0.9)	0
生殖器病変	1 (0.9)	0	0
性器潰瘍形成	1 (0.9)	0	0
月経遅延	1 (0.9)	0	0

対象例数 グレード	N=111		
	全グレードの 合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (15.3)	2 (1.8)	0
発熱	12 (10.8)	2 (1.8)	0
疲労	6 (5.4)	0	0
顔面浮腫	1 (0.9)	0	0
歩行障害	1 (0.9)	0	0
治療不良	1 (0.9)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.9)	0	0
臨床検査	37 (33.3)	6 (5.4)	0
血中コレステロール増加	13 (11.7)	0	0
低比重リポ蛋白増加	8 (7.2)	0	0
血中トリグリセリド増加	7 (6.3)	0	0
血中フィブリノゲン減少	6 (5.4)	3 (2.7)	0
好中球数減少	5 (4.5)	1 (0.9)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (2.7)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (2.7)	0	0
国際標準比増加	3 (2.7)	1 (0.9)	0
体重減少	3 (2.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.8)	1 (0.9)	0
血中黄体形成ホルモン増加	2 (1.8)	0	0
二酸化炭素減少	2 (1.8)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (1.8)	1 (0.9)	0
白血球数減少	2 (1.8)	0	0
血中リン減少	1 (0.9)	1 (0.9)	0
血中リン増加	1 (0.9)	0	0
好酸球数増加	1 (0.9)	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.9)	0	0
肝酵素異常	1 (0.9)	0	0
リンパ球数増加	1 (0.9)	0	0
単球数減少	1 (0.9)	0	0
血小板数減少	1 (0.9)	0	0
血小板数増加	1 (0.9)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	0	0
創傷	1 (0.9)	0	0

試験終了時解析:2014年10月カットオフ

2. 臨床試験副作用一覧

④ EXIST-3試験(結節性硬化症に伴うてんかん部分発作)

〈副作用〉

結節性硬化症に伴うてんかん発作に対する第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与361例(日本人35例及びプラセボから本剤投与へ切り替えた患者を含む)中、副作用は314例(87.0%)にみられました。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)240例(66.5%)、感染症131例(36.3%)、下痢40例(11.1%)、発熱40例(11.1%)等でした。(2017年10月カットオフ)

● EXIST-3試験(国内症例含む)における副作用

対象例数	N=361					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
発現例数	314 (87.0)	85 (23.5)	18 (5.0)			
感染症および寄生虫症	131 (36.3)	36 (10.0)	7 (1.9)			
上気道感染	30 (8.3)	0	0			
肺炎	27 (7.5)	15 (4.2)	3 (0.8)			
上咽頭炎	21 (5.8)	0	0			
気管支炎	16 (4.4)	3 (0.8)	0			
胃腸炎	16 (4.4)	2 (0.6)	1 (0.3)			
咽頭炎	14 (3.9)	3 (0.8)	0			
扁桃炎	13 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)			
鼻炎	10 (2.8)	0	0			
蜂巣炎	9 (2.5)	2 (0.6)	0			
副鼻腔炎	9 (2.5)	0	0			
耳感染	8 (2.2)	0	1 (0.3)			
尿路感染	8 (2.2)	2 (0.6)	0			
インフルエンザ	6 (1.7)	0	0			
気道感染	6 (1.7)	0	0			
ウイルス感染	6 (1.7)	2 (0.6)	0			
中耳炎	5 (1.4)	0	0			
結膜炎	4 (1.1)	0	0			
膀胱炎	4 (1.1)	0	0			
毛包炎	4 (1.1)	0	0			
口腔ヘルペス	4 (1.1)	1 (0.3)	0			
ウイルス性気道感染	4 (1.1)	0	0			
麦粒腫	3 (0.8)	0	0			
喉頭炎	3 (0.8)	0	0			
下気道感染	3 (0.8)	0	0			
粘膜感染	3 (0.8)	0	0			
敗血症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)			
皮膚感染	3 (0.8)	1 (0.3)	0			
口角口唇炎	2 (0.6)	0	0			
感染性クループ	2 (0.6)	0	0			
エンテロウイルス感染	2 (0.6)	0	0			
眼感染	2 (0.6)	0	0			
眼瞼感染	2 (0.6)	0	0			
歯肉炎	2 (0.6)	0	0			
ヘルパンギーナ	2 (0.6)	0	0			
膿痂疹	2 (0.6)	0	0			
限局性感染	2 (0.6)	0	0			
骨髄炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0			
急性中耳炎	2 (0.6)	0	0			
爪囲炎	2 (0.6)	0	0			
細菌性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0			
マイコプラズマ性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0			
ウイルス性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0			
膿疱性皮疹	2 (0.6)	0	0			
敗血症性ショック	2 (0.6)	0	2 (0.6)			
水痘	2 (0.6)	0	0			
膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
四肢膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0			
虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
菌血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
感染性水疱	1 (0.3)	0	0			
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0			
コロナウイルス感染	1 (0.3)	0	0			
涙小管炎	1 (0.3)	0	0			
皮膚糸状菌症	1 (0.3)	0	0			
熱性感染症	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
真菌感染	1 (0.3)	0	0			
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0	0			
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0	0			
消化管感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
歯肉膿瘍	1 (0.3)	0	0			
腎感染	1 (0.3)	0	0			
乳様突起炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
伝染性軟属腫	1 (0.3)	0	0			
ムンプス	1 (0.3)	0	0			
口腔細菌感染	1 (0.3)	0	0			
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0			
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	0	0			
インフルエンザ性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
仮性クループ	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
化膿	1 (0.3)	0	0			
腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0			
足部白癬	1 (0.3)	0	0			
歯膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
尿路性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0			
腔感染	1 (0.3)	0	0			
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.3)	0	0			
ウイルス血症	1 (0.3)	0	0			

対象例数 グレード	N=361		
	全グレードの合計		グレード4
	n (%)	グレード3 n (%)	n (%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.3)	0	0
創傷感染	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	26 (7.2)	8 (2.2)	4 (1.1)
貧血	10 (2.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少症	9 (2.5)	5 (1.4)	2 (0.6)
白血球減少症	3 (0.8)	0	0
血小板減少症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
単球減少症	2 (0.6)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0	0
白血球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
リンパ球減少症	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	0	0
免疫不全症	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	1 (0.3)	0	0
思春期早発症	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	60 (16.6)	8 (2.2)	1 (0.3)
食欲減退	23 (6.4)	2 (0.6)	0
高トリグリセリド血症	16 (4.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
高コレステロール血症	13 (3.6)	0	0
高脂血症	11 (3.0)	1 (0.3)	0
脱水	3 (0.8)	0	0
脂質異常症	3 (0.8)	1 (0.3)	0
高ナトリウム血症	3 (0.8)	0	0
過小食	3 (0.8)	1 (0.3)	0
低リン酸血症	2 (0.6)	2 (0.6)	0
高クロール血症	1 (0.3)	0	0
高血糖	1 (0.3)	0	0
高カリウム血症	1 (0.3)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.3)	0	0
高蛋白血症	1 (0.3)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低カリウム血症	1 (0.3)	0	0
精神障害	27 (7.5)	4 (1.1)	0
睡眠障害	7 (1.9)	0	0
不眠症	5 (1.4)	1 (0.3)	0
攻撃性	4 (1.1)	0	0
激越	3 (0.8)	1 (0.3)	0
易刺激性	3 (0.8)	0	0
不安	2 (0.6)	1 (0.3)	0
感情不安定	1 (0.3)	1 (0.3)	0
注意欠陥多動性障害	1 (0.3)	0	0
自閉症スペクトラム障害	1 (0.3)	0	0
恐怖	1 (0.3)	0	0
自殺念慮	1 (0.3)	0	0
神経系障害	43 (11.9)	10 (2.8)	3 (0.8)
頭痛	10 (2.8)	1 (0.3)	0
傾眠	8 (2.2)	0	0
てんかん重積状態	6 (1.7)	3 (0.8)	3 (0.8)
嗜眠	4 (1.1)	0	0
痙攣発作	4 (1.1)	1 (0.3)	0
運動失調	3 (0.8)	1 (0.3)	0

対象例数 グレード	N=361		
	全グレードの合計		グレード4
	n (%)	グレード3 n (%)	n (%)
浮動性めまい	2 (0.6)	0	0
認知障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0
過眠症	1 (0.3)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	0
錯感覚	1 (0.3)	0	0
姿勢時振戦	1 (0.3)	0	0
精神運動亢進	1 (0.3)	0	0
鎮静	1 (0.3)	1 (0.3)	0
群発発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0
振戦	1 (0.3)	0	0
眼障害	6 (1.7)	1 (0.3)	0
眼瞼炎	1 (0.3)	0	0
後天性涙腺炎	1 (0.3)	0	0
眼球浮腫	1 (0.3)	0	0
流涙増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	0	0
網膜色素脱失	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	5 (1.4)	0	0
耳痛	2 (0.6)	0	0
鼓膜穿孔	1 (0.3)	0	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	0
前庭障害	1 (0.3)	0	0
心臓障害	2 (0.6)	0	1 (0.3)
心停止	1 (0.3)	0	1 (0.3)
動悸	1 (0.3)	0	0
血管障害	8 (2.2)	0	0
高血圧	3 (0.8)	0	0
血腫	2 (0.6)	0	0
充血	2 (0.6)	0	0
リンパ浮腫	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	43 (11.9)	6 (1.7)	0
咳嗽	21 (5.8)	1 (0.3)	0
鼻出血	8 (2.2)	0	0
口腔咽頭痛	5 (1.4)	0	0
鼻漏	4 (1.1)	0	0
カタル	2 (0.6)	0	0
肺障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0
誤嚥性肺炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
喘息	1 (0.3)	0	0
喀血	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0
鼻潰瘍	1 (0.3)	0	0
咽頭浮腫	1 (0.3)	0	0
気胸	1 (0.3)	1 (0.3)	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0
肺出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
上気道うっ血	1 (0.3)	0	0
喘鳴	1 (0.3)	0	0

2. 臨床試験副作用一覧

対象例数 グレード	N=361					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	263	(72.9)	21	(5.8)	2	(0.6)
口内炎	124	(34.3)	9	(2.5)	1	(0.3)
口腔内潰瘍形成	100	(27.7)	5	(1.4)	0	
下痢	40	(11.1)	3	(0.8)	0	
アフタ性潰瘍	38	(10.5)	3	(0.8)	0	
嘔吐	16	(4.4)	0		0	
舌潰瘍	9	(2.5)	0		0	
上腹部痛	6	(1.7)	0		0	
口唇潰瘍	6	(1.7)	0		0	
悪心	6	(1.7)	0		0	
腹痛	5	(1.4)	1	(0.3)	0	
便秘	4	(1.1)	1	(0.3)	1	(0.3)
口内乾燥	3	(0.8)	0		0	
胃炎	3	(0.8)	0		0	
齦歯	2	(0.6)	0		0	
腸炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
歯肉出血	2	(0.6)	0		0	
口唇水疱	2	(0.6)	0		0	
口唇乾燥	2	(0.6)	0		0	
口腔内痛	2	(0.6)	0		0	
腹部膨満	1	(0.3)	0		1	(0.3)
呼気臭	1	(0.3)	0		0	
口唇のひび割れ	1	(0.3)	0		0	
口唇炎	1	(0.3)	0		0	
細菌叢異常症	1	(0.3)	0		0	
消化不良	1	(0.3)	0		0	
嚥下障害	1	(0.3)	0		0	
排便回数増加	1	(0.3)	0		0	
胃イレウス	1	(0.3)	0		1	(0.3)
歯肉紅斑	1	(0.3)	0		0	
舌炎	1	(0.3)	0		0	
腸管虚血	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
口唇痛	1	(0.3)	0		0	
口腔内出血	1	(0.3)	0		0	
口腔障害	1	(0.3)	0		0	
口腔粘膜疹	1	(0.3)	0		0	
口腔粘膜紅斑	1	(0.3)	0		0	
口の錯感覚	1	(0.3)	0		0	
流涎過多	1	(0.3)	0		0	
変色歯	1	(0.3)	0		0	
歯の脱落	1	(0.3)	0		0	
肝胆道系障害	1	(0.3)	0		0	
肝腫大	1	(0.3)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	68	(18.8)	2	(0.6)	0	
発疹	20	(5.5)	0		0	
ざ瘡	16	(4.4)	0		0	
脱毛症	8	(2.2)	0		0	
皮膚乾燥	4	(1.1)	0		0	
皮膚炎	3	(0.8)	0		0	
湿疹	3	(0.8)	0		0	
多毛症	3	(0.8)	0		0	
色素沈着障害	3	(0.8)	0		0	

対象例数 グレード	N=361					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
おむつ皮膚炎	2	(0.6)	0		0	
結節性紅斑	2	(0.6)	0		0	
全身性そう痒症	2	(0.6)	0		0	
皮膚剥脱	2	(0.6)	0		0	
血管浮腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
水疱	1	(0.3)	0		0	
ざ瘡様皮膚炎	1	(0.3)	0		0	
紅斑	1	(0.3)	0		0	
剥脱性発疹	1	(0.3)	0		0	
光線過敏性反応	1	(0.3)	0		0	
ばら色糝糠疹	1	(0.3)	0		0	
乾癬	1	(0.3)	0		0	
紫斑	1	(0.3)	0		0	
紅斑性皮疹	1	(0.3)	0		0	
全身性皮疹	1	(0.3)	0		0	
脂漏性皮膚炎	1	(0.3)	0		0	
皮膚びらん	1	(0.3)	0		0	
皮膚亀裂	1	(0.3)	0		0	
皮膚硬結	1	(0.3)	0		0	
皮膚刺激	1	(0.3)	0		0	
汗腺障害	1	(0.3)	0		0	
蕁麻疹	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
筋骨格系および結合組織障害	4	(1.1)	1	(0.3)	0	
成長遅延	1	(0.3)	0		0	
筋攣縮	1	(0.3)	0		0	
四肢痛	1	(0.3)	0		0	
多発性関節炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
腎および尿路障害	8	(2.2)	0		1	(0.3)
蛋白尿	5	(1.4)	0		0	
急性腎障害	1	(0.3)	0		1	(0.3)
排尿困難	1	(0.3)	0		0	
血尿	1	(0.3)	0		0	
頻尿	1	(0.3)	0		0	
生殖系および乳房障害	28	(7.8)	10	(2.8)	0	
無月経	10	(2.8)	4	(1.1)	0	
不規則月経	9	(2.5)	2	(0.6)	0	
月経過多	6	(1.7)	0		0	
子宮出血	3	(0.8)	1	(0.3)	0	
不正子宮出血	2	(0.6)	0		0	
卵巣嚢胞	2	(0.6)	2	(0.6)	0	
月経困難症	1	(0.3)	0		0	
月経障害	1	(0.3)	0		0	
子宮ポリープ	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
外陰腔そう痒症	1	(0.3)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	65	(18.0)	7	(1.9)	0	
発熱	40	(11.1)	4	(1.1)	0	
疲労	13	(3.6)	1	(0.3)	0	
無力症	7	(1.9)	1	(0.3)	0	
倦怠感	3	(0.8)	0		0	
浮腫	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
末梢性浮腫	2	(0.6)	0		0	
末梢腫脹	2	(0.6)	0		0	

対象例数 グレード	N=361					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
泣き	1	(0.3)	0		0	
顔面浮腫	1	(0.3)	0		0	
高熱	1	(0.3)	0		0	
低体温	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治癒不良	1	(0.3)	0		0	
インフルエンザ様疾患	1	(0.3)	0		0	
粘膜の炎症	1	(0.3)	0		0	
粘膜潰瘍	1	(0.3)	0		0	
口渇	1	(0.3)	0		0	
臨床検査	66	(18.3)	9	(2.5)	1	(0.3)
血中コレステロール増加	26	(7.2)	0		0	
血中トリグリセリド増加	16	(4.4)	1	(0.3)	1	(0.3)
低比重リポ蛋白増加	12	(3.3)	0		0	
体重減少	11	(3.0)	0		0	
好中球数減少	10	(2.8)	3	(0.8)	0	
血中重炭酸塩減少	5	(1.4)	0		0	
体温上昇	5	(1.4)	2	(0.6)	0	
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.1)	1	(0.3)	0	
体重増加	4	(1.1)	1	(0.3)	0	
白血球数減少	4	(1.1)	0		0	
白血球数増加	4	(1.1)	0		0	
好塩基球数増加	3	(0.8)	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(0.8)	0		0	
血中テストステロン増加	3	(0.8)	0		0	
リンパ球数増加	3	(0.8)	0		0	
単球数減少	3	(0.8)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
血中ナトリウム増加	2	(0.6)	0		0	
薬物濃度治療量以上	2	(0.6)	0		0	
好酸球数増加	2	(0.6)	0		0	
肝酵素上昇	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
血小板数減少	2	(0.6)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	0		0	
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	0		0	
血中ブドウ糖増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
血中リン減少	1	(0.3)	0		0	
血中尿素増加	1	(0.3)	0		0	
血中尿酸減少	1	(0.3)	0		0	
血中尿酸増加	1	(0.3)	0		0	
尿中血陽性	1	(0.3)	0		0	
糸球体濾過率増加	1	(0.3)	0		0	
ヘマトクリット減少	1	(0.3)	0		0	
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1	(0.3)	0		0	
脂質増加	1	(0.3)	0		0	
単球数増加	1	(0.3)	0		0	
好中球数増加	1	(0.3)	0		0	
赤血球数減少	1	(0.3)	0		0	
総コレステロール/HDL比増加	1	(0.3)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	10	(2.8)	1	(0.3)	0	
転倒	4	(1.1)	0		0	

対象例数 グレード	N=361					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
咬刺傷	1	(0.3)	0		0	
挫傷	1	(0.3)	0		0	
大腿骨骨折	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
頭部損傷	1	(0.3)	0		0	
靭帯捻挫	1	(0.3)	0		0	
皮膚擦過傷	1	(0.3)	0		0	
創傷	1	(0.3)	0		0	

試験終了時解析:2017年10月カットオフ

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 臨床試験副作用一覧

● EXIST-3試験の国内症例 (35例) における副作用

対象例数	N=35		
	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	32 (91.4)	10 (28.6)	4 (11.4)
血液およびリンパ系障害	4 (11.4)	2 (5.7)	1 (2.9)
好中球減少症	3 (8.6)	2 (5.7)	0
血小板減少症	1 (2.9)	0	1 (2.9)
眼障害	1 (2.9)	0	0
後天性涙腺炎	1 (2.9)	0	0
胃腸障害	29 (82.9)	4 (11.4)	0
口内炎	26 (74.3)	3 (8.6)	0
アフタ性潰瘍	3 (8.6)	1 (2.9)	0
腸炎	2 (5.7)	1 (2.9)	0
便秘	1 (2.9)	0	0
下痢	1 (2.9)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (2.9)	0	0
悪心	1 (2.9)	0	0
嘔吐	1 (2.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.6)	0	0
発熱	3 (8.6)	0	0
感染症および寄生虫症	12 (34.3)	3 (8.6)	2 (5.7)
鼻咽頭炎	5 (14.3)	0	0
胃腸炎	4 (11.4)	0	1 (2.9)
肺炎	3 (8.6)	1 (2.9)	2 (5.7)
気管支炎	2 (5.7)	1 (2.9)	0
毛包炎	2 (5.7)	0	0
副鼻腔炎	2 (5.7)	0	0
上気道感染	2 (5.7)	0	0
口角口唇炎	1 (2.9)	0	0
虫垂炎	1 (2.9)	1 (2.9)	0
菌血症	1 (2.9)	1 (2.9)	0
感染性クループ	1 (2.9)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.9)	0	0
麦粒腫	1 (2.9)	0	0
膿痂疹	1 (2.9)	0	0
インフルエンザ	1 (2.9)	0	0
ムンプス	1 (2.9)	0	0
中耳炎	1 (2.9)	0	0
急性中耳炎	1 (2.9)	0	0
仮性クループ	1 (2.9)	1 (2.9)	0
扁桃炎	1 (2.9)	0	1 (2.9)
水痘	1 (2.9)	0	0

対象例数	N=35		
	全グレードの合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.9)	0	0
靱帯捻挫	1 (2.9)	0	0
臨床検査	4 (11.4)	0	0
血中コレステロール増加	3 (8.6)	0	0
体重減少	2 (5.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.9)	0	0
好中球数減少	1 (2.9)	0	0
代謝および栄養障害	7 (20.0)	2 (5.7)	0
食欲減退	4 (11.4)	1 (2.9)	0
脱水	1 (2.9)	0	0
高コレステロール血症	1 (2.9)	0	0
高脂血症	1 (2.9)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (2.9)	1 (2.9)	0
神経系障害	2 (5.7)	0	1 (2.9)
傾眠	1 (2.9)	0	0
てんかん重積状態	1 (2.9)	0	1 (2.9)
精神障害	2 (5.7)	0	0
不眠症	1 (2.9)	0	0
睡眠障害	1 (2.9)	0	0
腎および尿路障害	2 (5.7)	0	0
蛋白尿	2 (5.7)	0	0
血尿	1 (2.9)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (8.6)	1 (2.9)	0
無月経	2 (5.7)	1 (2.9)	0
月経障害	1 (2.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.7)	1 (2.9)	0
咳嗽	1 (2.9)	0	0
間質性肺疾患	1 (2.9)	1 (2.9)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (17.1)	0	0
脱毛症	2 (5.7)	0	0
多毛症	2 (5.7)	0	0
ざ瘡	1 (2.9)	0	0
湿疹	1 (2.9)	0	0
発疹	1 (2.9)	0	0
血管障害	1 (2.9)	0	0
高血圧	1 (2.9)	0	0

試験終了時解析:2017年10月カットオフ

⑤ 各試験の時期別副作用発現率

● EXIST-2試験 (国内症例含む) における時期別副作用発現率

発現時期 対象例数	12か月以内 N=112			13~24か月 N=101			25~36か月 N=100			37~48か月 N=91			49~60か月 N=52			60か月超 N=8		
	全グレード の合計	グレード3		全グレード の合計	グレード3		全グレード の合計	グレード3		全グレード の合計	グレード3		全グレード の合計	グレード3		全グレード の合計	グレード3	
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
発現例数	106 (94.6)	21 (18.8)	1 (0.9)	80 (79.2)	7 (6.9)	0	66 (66.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	43 (47.3)	2 (2.2)	0	9 (17.3)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	24 (21.4)	1 (0.9)	0	8 (7.9)	0	0	7 (7.0)	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	12 (10.7)	0	0	7 (6.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	8 (7.1)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	8 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	7 (6.3)	1 (0.9)	0	2 (2.0)	0	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	7 (6.3)	0	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼酒さ	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	82 (73.2)	4 (3.6)	0	34 (33.7)	0	0	21 (21.0)	2 (2.0)	0	13 (14.3)	1 (1.1)	0	4 (7.7)	0	0	0	0	0
口内炎	45 (40.2)	0	0	9 (8.9)	0	0	5 (5.0)	1 (1.0)	0	5 (5.5)	0	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎	18 (16.1)	1 (0.9)	0	12 (11.9)	0	0	7 (7.0)	0	0	5 (5.5)	1 (1.1)	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	16 (14.3)	2 (1.8)	0	6 (5.9)	0	0	4 (4.0)	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	12 (10.7)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	11 (9.8)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	7 (6.3)	0	0	3 (3.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	7 (6.3)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
放屁	5 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	3 (2.7)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	2 (1.8)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門の炎症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇水疱	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺結石	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌水疱形成	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌乾燥	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変色便	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害 および投与部位 の状態	25 (22.3)	3 (2.7)	0	8 (7.9)	0	0	9 (9.0)	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
疲労	15 (13.4)	1 (0.9)	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	4 (3.6)	0	0	4 (4.0)	0	0	6 (6.0)	0	0	2 (2.2)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
発熱	4 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ 様疾患	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2. 臨床試験副作用一覧

発現時期 対象例数	12か月以内 N=112			13~24か月 N=101			25~36か月 N=100			37~48か月 N=91			49~60か月 N=52			60か月超 N=8		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
無力症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬効低下	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腋窩痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆管狭窄	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆道障害	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および 寄生虫症	48 (42.9)	3 (2.7)	0	29 (28.7)	2 (2.0)	0	26 (26.0)	0	0	12 (13.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	13 (11.6)	0	0	6 (5.9)	0	0	7 (7.0)	0	0	4 (4.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	8 (7.1)	0	0	6 (5.9)	0	0	7 (7.0)	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	5 (4.5)	0	0	5 (5.0)	0	0	4 (4.0)	0	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	5 (4.5)	0	0	4 (4.0)	0	0	3 (3.0)	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	4 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	3 (2.7)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	3 (2.7)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎	3 (2.7)	0	0	1 (1.0)	0	0	3 (3.0)	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
せつ	3 (2.7)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	3 (2.7)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	2 (1.8)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性 咽頭炎	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	2 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	2 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
腔感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体部白癬	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性性器感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿道炎	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

発現時期 対象例数	12か月以内 N=112			13~24か月 N=101			25~36か月 N=100			37~48か月 N=91			49~60か月 N=52			60か月超 N=8		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ウイルス性 咽頭炎	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創離開	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	34 (30.4)	2 (1.8)	0	12 (11.9)	3 (3.0)	0	12 (12.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.3)	0	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水 素酵素増加	10 (8.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステ ロール増加	7 (6.3)	0	0	2 (2.0)	0	0	5 (5.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセ リド増加	6 (5.4)	0	0	2 (2.0)	0	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニアミノ トランスフェラーゼ 増加	5 (4.5)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
体重減少	4 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	4 (3.6)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
血中アルカリ ホスファターゼ 増加	4 (3.6)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中フィブリノ ゲン増加	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低比重リポ 蛋白増加	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	2 (1.8)	1 (0.9)	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中黄体形成 ホルモン増加	2 (1.8)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン 減少	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチン ホスホキナーゼ 増加	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中卵巣刺激 ホルモン増加	1 (0.9)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿蛋白	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
活性化部分 トロンボプラス チン時間延長	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
活性化部分 トロンボプラス チン時間短縮	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン 増加	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中テスト ステロン減少	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温低下	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一酸化炭素 拡散能減少	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数減少	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット 減少	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 臨床試験副作用一覧

発現時期 対象例数	12か月以内 N=112			13~24か月 N=101			25~36か月 N=100			37~48か月 N=91			49~60か月 N=52			60か月超 N=8		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
プロトロンビン 時間延長	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中フィブリノ ゲン減少	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチ ニン増加	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中テストス テロン増加	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム 減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチ ン増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図QT延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
代謝および 栄養障害	42 (37.5)	2 (1.8)	0	16 (15.8)	2 (2.0)	0	15 (15.0)	0	0	6 (6.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール 血症	25 (22.3)	0	0	9 (8.9)	1 (1.0)	0	7 (7.0)	0	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	11 (9.8)	0	0	3 (3.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	10 (8.9)	1 (0.9)	0	4 (4.0)	0	0	5 (5.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	9 (8.0)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏	4 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリ ド血症	3 (2.7)	0	0	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高リン酸血症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム 血症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2型糖尿病	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液量減少症	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および 結合組織障害	7 (6.3)	0	1 (0.9)	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節滲出液	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙攣	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリ プを含む)	2 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓の 良性新生物	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維腫	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾癌	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	23 (20.5)	1 (0.9)	0	9 (8.9)	0	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	8 (7.1)	0	0	6 (5.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	5 (4.5)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	4 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚消失	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複合性局所 疼痛症候群	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
知覚過敏	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前兆を伴う 片頭痛	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚 ニューロパシー	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小発作てんかん	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

発現時期 対象例数	12か月以内 N=112			13~24か月 N=101			25~36か月 N=100			37~48か月 N=91			49~60か月 N=52			60か月超 N=8		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	4 (3.6)	1 (0.9)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気分動揺	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
双極1型障害	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	9 (8.0)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	5 (5.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	8 (7.1)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	4 (4.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および 乳房障害	25 (22.3)	3 (2.7)	0	19 (18.8)	0	0	18 (18.0)	0	0	9 (9.9)	0	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
無月経	12 (10.7)	3 (2.7)	0	8 (7.9)	0	0	5 (5.0)	0	0	3 (3.3)	0	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
不規則月経	7 (6.3)	0	0	4 (4.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
腔出血	4 (3.6)	0	0	3 (3.0)	0	0	4 (4.0)	0	0	4 (4.4)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
月経過多	4 (3.6)	0	0	2 (2.0)	0	0	5 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞	2 (1.8)	0	0	4 (4.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
希発月経	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多嚢胞性卵巣	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮出血	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮内膜増殖症	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞破裂	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過長過多 不規則月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	18 (16.1)	1 (0.9)	0	0	0	0	8 (8.0)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
咳嗽	6 (5.4)	0	0	0	0	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	5 (4.5)	0	0	0	0	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	2 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および 皮下組織障害	51 (45.5)	2 (1.8)	0	12 (11.9)	0	0	15 (15.0)	0	0	7 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
さ瘡	22 (19.6)	1 (0.9)	0	5 (5.0)	0	0	6 (6.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	8 (7.1)	0	0	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
さ瘡様皮膚炎	7 (6.3)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	6 (5.4)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	5 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	5 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	2 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	2 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 臨床試験副作用一覧

発現時期 対象例数	12か月以内 N=112			13~24か月 N=101			25~36か月 N=100			37~48か月 N=91			49~60か月 N=52			60か月超 N=8		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脂漏性皮膚炎	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛髪変色	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管浮腫	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冷汗	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
汗腺炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪変色	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫痛	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛髪障害	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	6 (5.4)	0	0	5 (5.0)	0	0	4 (4.0)	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	4 (3.6)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
循環虚脱	2 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
レイノー現象	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

継続期終了時解析:2015年2月カットオフ

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

● C2485試験における時期別副作用発現率

発現時期 対象例数	12か月以内 N=28			13~24か月 N=27			25~36か月 N=25			37~48か月 N=24			49~60か月 N=24			60か月超 N=24		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
発現例数	28 (100.0)	3 (10.7)	0	25 (92.6)	0	0	23 (92.0)	3 (12.0)	0	22 (91.7)	3 (12.5)	0	18 (75.0)	1 (4.2)	0	17 (70.8)	1 (4.2)	0
胃腸障害	24 (85.7)	1 (3.6)	0	18 (66.7)	0	0	13 (52.0)	1 (4.0)	0	12 (50.0)	0	0	11 (45.8)	0	0	8 (33.3)	0	0
口内炎	19 (67.9)	1 (3.6)	0	16 (59.3)	0	0	11 (44.0)	1 (4.0)	0	6 (25.0)	0	0	10 (41.7)	0	0	5 (20.8)	0	0
下痢	5 (17.9)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	2 (7.1)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	2 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	4 (14.8)	0	0	3 (12.0)	0	0	9 (37.5)	0	0	4 (16.7)	0	0	4 (16.7)	0	0
歯肉の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
感染症および 寄生虫症	22 (78.6)	2 (7.1)	0	23 (85.2)	0	0	19 (76.0)	2 (8.0)	0	21 (87.5)	2 (8.3)	0	17 (70.8)	1 (4.2)	0	12 (50.0)	1 (4.2)	0
上気道感染	16 (57.1)	0	0	14 (51.9)	0	0	12 (48.0)	0	0	11 (45.8)	0	0	8 (33.3)	0	0	6 (25.0)	0	0
中耳炎	10 (35.7)	0	0	7 (25.9)	0	0	4 (16.0)	0	0	3 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
副鼻腔炎	10 (35.7)	1 (3.6)	0	2 (7.4)	0	0	6 (24.0)	0	0	9 (37.5)	1 (4.2)	0	3 (12.5)	0	0	2 (8.3)	0	0
蜂巣炎	5 (17.9)	0	0	3 (11.1)	0	0	4 (16.0)	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	4 (16.7)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0
体部白癬	4 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
胃腸炎	3 (10.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	6 (24.0)	0	0	5 (20.8)	0	0	2 (8.3)	0	0	1 (4.2)	0	0
外耳炎	2 (7.1)	0	0	5 (18.5)	0	0	3 (12.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
胃感染	2 (7.1)	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
咽頭炎	2 (7.1)	0	0	1 (3.7)	0	0	3 (12.0)	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染	2 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
尿路感染	1 (3.6)	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
皮膚感染	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	0	0	4 (16.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	0	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0
気管支炎	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性 気管支炎	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置 部位蜂巣炎	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼感染	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター 感染	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	2 (7.4)	0	0	5 (20.0)	0	0	4 (16.7)	0	0	3 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0
せつ	0	0	0	2 (7.4)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)	0	0	1 (4.2)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
膿疱疹	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節感染	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮膚疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性膣炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)	0	0
消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 臨床試験副作用一覧

発現時期 対象例数	12か月以内 N=28			13~24か月 N=27			25~36か月 N=25			37~48か月 N=24			49~60か月 N=24			60か月超 N=24		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染性クレーブ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
レンサ球菌性 咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
ロタウイルス 胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
股部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
皮膚および 皮下組織障害	11 (39.3)	0	0	3 (11.1)	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	3 (12.5)	0	0	3 (12.5)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (21.4)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	3 (10.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	3 (12.5)	0	0
皮膚乾燥	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ばら色秕糠疹	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸部 および縦隔障害	7 (25.0)	0	0	2 (7.4)	0	0	2 (8.0)	0	0	2 (8.3)	0	0	3 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0
咳嗽	3 (10.7)	0	0	1 (3.7)	0	0	2 (8.0)	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	2 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性 鼻炎	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
臨床検査	5 (17.9)	1 (3.6)	0	5 (18.5)	0	0	2 (8.0)	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
血中トリグリセ リド増加	2 (7.1)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	2 (7.1)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロ ブリンG減少	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白 減少	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステ ロール増加	0	0	0	3 (11.1)	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリ ホスファターゼ 増加	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白 増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中テストス テロン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
一般・全身障害 および投与部位 の状態	5 (17.9)	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
発熱	5 (17.9)	0	0	2 (7.4)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
代謝および 栄養障害	3 (10.7)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	3 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0
高トリグリセリ ド血症	3 (10.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
高コレステロ ール血症	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

発現時期 対象例数	12か月以内 N=28			13~24か月 N=27			25~36か月 N=25			37~48か月 N=24			49~60か月 N=24			60か月超 N=24		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
過体重	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
腎および尿路障害	2 (7.1)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0
蛋白尿	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0
血尿	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (7.1)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前兆	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚 ニューロパチー	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (7.1)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
怒り	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血流および リンパ系障害	2 (7.1)	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (4.0)	0	0	2 (8.3)	0	0	4 (16.7)	0	0	1 (4.2)	0	0
眼充血	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (4.0)	0	0	2 (8.3)	0	0	4 (16.7)	0	0	1 (4.2)	0	0
心臓障害	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および 結合組織障害	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
関節不安定	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳漏	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および 乳房障害	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生物 (表皮およびポリ- プを含む)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0

試験終了時解析:2014年1月カットオフ

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 臨床試験副作用一覧

● EXIST-1試験における時期別副作用発現率

発現時期 対象例数	12か月以内 N=111			13~24か月 N=106			25~36か月 N=98			37~48か月 N=88			48か月超 N=57			
	全グレード の合計		グレード3	グレード4	全グレード の合計		グレード3	グレード4	全グレード の合計		グレード3	グレード4	全グレード の合計		グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	93 (83.8)	15 (13.5)	1 (0.9)	53 (50.0)	15 (14.2)	3 (2.8)	52 (53.1)	17 (17.3)	1 (1.0)	33 (37.5)	6 (6.8)	1 (1.1)	19 (33.3)	5 (8.8)	0	
血液およびリンパ系障害	10 (9.0)	4 (3.6)	0	10 (9.4)	5 (4.7)	1 (0.9)	7 (7.1)	3 (3.1)	0	4 (4.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	
好中球減少症	7 (6.3)	4 (3.6)	0	6 (5.7)	4 (3.8)	1 (0.9)	3 (3.1)	1 (1.0)	0	3 (3.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	
貧血	3 (2.7)	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	
好酸球増加症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
白血球減少症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
凝血異常	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
耳痛	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
眼障害	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
眼瞼紅斑	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
眼充血	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胃腸障害	73 (65.8)	7 (6.3)	0	30 (28.3)	5 (4.7)	0	21 (21.4)	3 (3.1)	0	14 (15.9)	2 (2.3)	0	7 (12.3)	1 (1.8)	0	
口内炎	43 (38.7)	6 (5.4)	0	13 (12.3)	3 (2.8)	0	11 (11.2)	3 (3.1)	0	6 (6.8)	2 (2.3)	0	5 (8.8)	1 (1.8)	0	
口腔内潰瘍形成	30 (27.0)	2 (1.8)	0	15 (14.2)	2 (1.9)	0	10 (10.2)	0	0	6 (6.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	
口腔内痛	4 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
下痢	2 (1.8)	0	0	4 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	0	0	
嘔吐	2 (1.8)	0	0	3 (2.8)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
小腸炎	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	
歯肉の炎症	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
アフタ性口内炎	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
悪心	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
上腹部痛	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
便秘	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腹痛	1 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
舌潰瘍	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	
肛門直腸障害	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胃炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
口唇潰瘍	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
口腔浮腫	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
齲歯	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
噴出性嘔吐	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
口腔粘膜紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	
一般・全身障害および 投与部位の状態	11 (9.9)	1 (0.9)	0	6 (5.7)	1 (0.9)	0	8 (8.2)	1 (1.0)	0	2 (2.3)	0	0	1 (1.8)	0	0	
発熱	5 (4.5)	1 (0.9)	0	6 (5.7)	1 (0.9)	0	7 (7.1)	1 (1.0)	0	2 (2.3)	0	0	1 (1.8)	0	0	
疲労	5 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	
顔面浮腫	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
歩行障害	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
治癒不良	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
インフルエンザ様疾患	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
感染症および寄生虫症	26 (23.4)	3 (2.7)	1 (0.9)	24 (22.6)	5 (4.7)	2 (1.9)	24 (24.5)	9 (9.2)	0	14 (15.9)	2 (2.3)	0	8 (14.0)	2 (3.5)	0	
上気道感染	6 (5.4)	1 (0.9)	0	3 (2.8)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
鼻咽頭炎	4 (3.6)	0	0	3 (2.8)	0	0	3 (3.1)	0	0	3 (3.4)	0	0	2 (3.5)	0	0	
肺炎	3 (2.7)	0	0	8 (7.5)	5 (4.7)	1 (0.9)	4 (4.1)	4 (4.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	
中耳炎	3 (2.7)	1 (0.9)	0	4 (3.8)	0	0	3 (3.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	
ウイルス感染	3 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	
ウイルス性胃腸炎	2 (1.8)	2 (1.8)	0	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
耳感染	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	
咽頭炎	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.9)	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	2 (3.5)	1 (1.8)	0	
気管支炎	1 (0.9)	0	0	2 (1.9)	2 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0	

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

発現時期 対象例数	12か月以内 N=111			13~24か月 N=106			25~36か月 N=98			37~48か月 N=88			48か月超 N=57		
	全グレード の合計	グレード3		全グレード の合計	グレード3		全グレード の合計	グレード3		全グレード の合計	グレード3		全グレード の合計	グレード3	
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
ウイルス性気道感染	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
熱性感染症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	0
蜂巣炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
アシネトバクター性菌血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性耳感染	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
せつ	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿痂疹	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性クループ	0	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0	3 (3.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	2 (3.5)	0	0
皮膚感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
手足口病	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咬傷感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
口腔膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
乳様突起炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	20 (18.0)	2 (1.8)	0	12 (11.3)	2 (1.9)	0	6 (6.1)	1 (1.0)	0	4 (4.5)	1 (1.1)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
血中コレステロール増加	8 (7.2)	0	0	5 (4.7)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	6 (5.4)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
好中球数減少	5 (4.5)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (1.8)	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中アルコールホスファターゼ増加	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (0.9)	0	0	4 (3.8)	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
国際標準比増加	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	0	0

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 臨床試験副作用一覧

発現時期 対象例数	12か月以内 N=111			13~24か月 N=106			25~36か月 N=98			37~48か月 N=88			48か月超 N=57		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中黄体形成ホルモン増加	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肝酵素異常	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単球数減少	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
プロトロン時間延長	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
二酸化炭素減少	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	18 (16.2)	1 (0.9)	0	6 (5.7)	1 (0.9)	0	7 (7.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	2 (3.5)	1 (1.8)	0
高コレステロール血症	9 (8.1)	0	0	2 (1.9)	0	0	3 (3.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
食欲減退	5 (4.5)	0	0	1 (0.9)	0	0	3 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (1.8)	0	0	2 (1.9)	0	0	3 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	2 (3.5)	1 (1.8)	0
脱水	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.7)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
神経系障害	7 (6.3)	1 (0.9)	0	2 (1.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
頭痛	3 (2.7)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
痙攣	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複雑部分発作	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
部分発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
精神障害	5 (4.5)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
易刺激性	4 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
不眠症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
チック	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (3.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
無月経	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
不規則月経	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖器病変	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性器潰瘍形成	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無精子症	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (7.2)	0	0	7 (6.6)	1 (0.9)	0	4 (4.1)	0	1 (1.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	0	1 (1.8)	0	0
咳嗽	6 (5.4)	0	0	3 (2.8)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

発現時期 対象例数	12か月以内 N=111			13~24か月 N=106			25~36か月 N=98			37~48か月 N=88			48か月超 N=57		
	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4	全グレード の合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
気道の炎症	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支反応性亢進	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺気腫	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉病変	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (10.8)	0	0	7 (6.6)	0	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
発疹	3 (2.7)	0	0	2 (1.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
ざ瘡	2 (1.8)	0	0	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
おむつ皮膚炎	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0

試験終了時解析:2014年10月カットオフ

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 臨床試験副作用一覧

● EXIST-3試験(国内症例含む)における時期別副作用発現率

グレード	6か月以内 N=361	7~12か月 N=333	13~24か月 N=292	25~36か月 N=253	37~48か月 N=129	48か月超 N=6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	282 (78.1)	152 (45.6)	158 (54.1)	93 (36.8)	19 (14.7)	1 (16.7)
血液およびリンパ系障害	10 (2.8)	4 (1.2)	4 (1.4)	10 (4.0)	0	0
好中球減少症	6 (1.7)	0	1 (0.3)	2 (0.8)	0	0
貧血	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	6 (2.4)	0	0
白血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
血小板減少症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.3)	0	0	0	0
単球減少症	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
白血球増加症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
心臓障害	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	0	0
動悸	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
心停止	0	0	1 (0.3)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
回転性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
鼓膜穿孔	1 (0.3)	0	0	0	0	0
前庭障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
内分泌障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
思春期早発症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
眼障害	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
眼瞼炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
後天性涙腺炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
網膜色素脱失	0	0	1 (0.3)	0	0	0
眼球浮腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	220 (60.9)	91 (27.3)	91 (31.2)	52 (20.6)	12 (9.3)	1 (16.7)
口内炎	104 (28.8)	35 (10.5)	35 (12.0)	13 (5.1)	4 (3.1)	0
口腔内潰瘍形成	77 (21.3)	34 (10.2)	36 (12.3)	26 (10.3)	4 (3.1)	0
アフタ性潰瘍	32 (8.9)	12 (3.6)	6 (2.1)	8 (3.2)	2 (1.6)	1 (16.7)
下痢	24 (6.6)	10 (3.0)	11 (3.8)	6 (2.4)	1 (0.8)	0
嘔吐	8 (2.2)	4 (1.2)	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0
舌潰瘍	6 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
上腹部痛	4 (1.1)	2 (0.6)	0	0	0	0
口唇潰瘍	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
悪心	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
腹痛	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0	0
歯肉出血	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
口内乾燥	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
胃炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
口唇炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
口唇乾燥	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
呼気臭	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.3)	0	0	0	0	0
嚥下障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
排便回数増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
歯肉紅斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0
舌炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.3)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.3)	0	0	0	0	0
変色歯	1 (0.3)	0	0	0	0	0
歯の脱落	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0

グレード	6か月以内 N=361	7~12か月 N=333	13~24か月 N=292	25~36か月 N=253	37~48か月 N=129	48か月超 N=6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
齦歯	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
口唇水疱	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
口腔内出血	0	1 (0.3)	0	0	0	0
便秘	0	0	4 (1.4)	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (0.3)	0	0	0
細菌叢異常症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
消化不良	0	0	1 (0.3)	0	0	0
胃イレウス	0	0	1 (0.3)	0	0	0
腸管虚血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
口唇痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
口腔障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
口腔粘膜疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (9.4)	13 (3.9)	24 (8.2)	4 (1.6)	1 (0.8)	0
発熱	15 (4.2)	10 (3.0)	22 (7.5)	0	0	0
疲労	9 (2.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.8)	0	0
無力症	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0
浮腫	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
泣き	1 (0.3)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
高熱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
粘膜潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口渇	1 (0.3)	0	0	0	0	0
低体温	0	0	1 (0.3)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.4)	0	0
治癒不良	0	0	0	0	1 (0.8)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肝腫大	0	0	1 (0.3)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
免疫不全症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	72 (19.9)	54 (16.2)	72 (24.7)	33 (13.0)	6 (4.7)	0
上咽頭炎	15 (4.2)	4 (1.2)	7 (2.4)	1 (0.4)	0	0
上気道感染	11 (3.0)	15 (4.5)	13 (4.5)	8 (3.2)	2 (1.6)	0
肺炎	11 (3.0)	8 (2.4)	13 (4.5)	1 (0.4)	0	0
鼻炎	9 (2.5)	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (0.8)	0	0
気管支炎	4 (1.1)	5 (1.5)	10 (3.4)	2 (0.8)	0	0
咽頭炎	4 (1.1)	5 (1.5)	7 (2.4)	0	0	0
胃腸炎	4 (1.1)	4 (1.2)	7 (2.4)	3 (1.2)	0	0
蜂巣炎	4 (1.1)	3 (0.9)	4 (1.4)	0	1 (0.8)	0
扁桃炎	4 (1.1)	2 (0.6)	6 (2.1)	3 (1.2)	0	0
尿路感染	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
気道感染	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
口腔ヘルペス	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
結膜炎	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0
副鼻腔炎	2 (0.6)	4 (1.2)	4 (1.4)	0	0	0
耳感染	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (1.0)	1 (0.4)	0	0
粘膜感染	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
インフルエンザ	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	0	0
中耳炎	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.8)	0
皮膚感染	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
膿瘍疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
下気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.8)	0	0

グレード	6か月以内	7~12か月	13~24か月	25~36か月	37~48か月	48か月超
	N=361	N=333	N=292	N=253	N=129	N=6
	n (%)	n (%)				
眼感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
毛包炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
骨髄炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
急性中耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.8)	0	0
喉頭炎	1 (0.3)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
エンテロウイルス感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
眼瞼感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
感染性水泡	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
創傷感染	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
涙小管炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ウイルス血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.4)	0	0
敗血症	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
ヘルパンギーナ	0	2 (0.6)	0	0	0	0
膀胱炎	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
ウイルス性肺炎	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0
感染性クループ	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
腔感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
水痘	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
菌血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
コロナウイルス感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
ムンプス	0	1 (0.3)	0	0	0	0
足部白癬	0	1 (0.3)	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.8)	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
虫垂炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
熱性感染症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
腎感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
口腔細菌感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
仮性クループ	0	0	1 (0.3)	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	2 (0.8)	0	0
乳様突起炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
髄膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0

グレード	6か月以内	7~12か月	13~24か月	25~36か月	37~48か月	48か月超
	N=361	N=333	N=292	N=253	N=129	N=6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
歯膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
化膿	0	0	0	0	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
転倒	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0
咬刺傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
創傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0
挫傷	0	0	0	1 (0.4)	0	0
臨床検査	36 (10.0)	11 (3.3)	33 (11.3)	17 (6.7)	2 (1.6)	0
血中コレステロール増加	14 (3.9)	3 (0.9)	8 (2.7)	5 (2.0)	0	0
体重減少	9 (2.5)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.8)	0	0
血中トリグリセリド増加	7 (1.9)	3 (0.9)	9 (3.1)	4 (1.6)	0	0
好中球数減少	5 (1.4)	2 (0.6)	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0
血中重炭酸塩減少	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	1 (0.8)	0
単球数減少	3 (0.8)	0	0	0	0	0
低比重リボ蛋白増加	2 (0.6)	2 (0.6)	8 (2.7)	4 (1.6)	1 (0.8)	0
体温上昇	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.8)	0	0
白血球数減少	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
好塩基球数増加	2 (0.6)	0	2 (0.7)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中テストステロン増加	2 (0.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中ナトリウム増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0
血小板数減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0
単球数増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中リン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中尿酸減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
糸球体濾過率増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脂質増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
体重増加	0	2 (0.6)	2 (0.7)	0	0	0
白血球数増加	0	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0
リンパ球数増加	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	0
薬物濃度治療量以上	0	0	2 (0.7)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (0.3)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0
総コレステロール/HDL比増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	37 (10.2)	15 (4.5)	14 (4.8)	5 (2.0)	1 (0.8)	0
食欲減退	14 (3.9)	4 (1.2)	5 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.8)	0
高トリグリセリド血症	13 (3.6)	2 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
高コレステロール血症	7 (1.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
高脂血症	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (0.8)	0	0
高ナトリウム血症	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

2. 臨床試験副作用一覧

グレード	6か月以内	7~12か月	13~24か月	25~36か月	37~48か月	48か月超
	N=361	N=333	N=292	N=253	N=129	N=6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脂質異常症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
過小食	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
低リン酸血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
高血糖	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脱水	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0
高クロール血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
高蛋白血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋攣縮	1 (0.3)	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
成長遅延	0	0	0	1 (0.4)	0	0
神経系障害	33 (9.1)	9 (2.7)	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0
頭痛	8 (2.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
傾眠	7 (1.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
てんかん重積状態	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
嗜眠	4 (1.1)	0	0	0	0	0
運動失調	3 (0.8)	0	0	0	0	0
痙攣発作	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
浮動性めまい	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
認知障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
過眠症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
姿勢時振戦	1 (0.3)	0	0	0	0	0
群発発作	1 (0.3)	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.3)	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)	0	0	0	0
精神運動亢進	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鎮静	0	1 (0.3)	0	0	0	0
錯覚	0	0	0	1 (0.4)	0	0
精神障害	17 (4.7)	9 (2.7)	3 (1.0)	0	0	0
睡眠障害	4 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
不眠症	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
攻撃性	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
易刺激性	3 (0.8)	0	0	0	0	0
激越	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
不安	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
恐怖	1 (0.3)	0	0	0	0	0
自殺念慮	1 (0.3)	0	0	0	0	0
注意欠陥多動性障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
自閉症スペクトラム障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
感情不安定	0	0	1 (0.3)	0	0	0
腎および尿路障害	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.4)	0	0
蛋白尿	2 (0.6)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
頻尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
急性腎障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.3)	0	0	0
血尿	0	0	0	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	16 (4.4)	6 (1.8)	12 (4.1)	7 (2.8)	0	0
無月経	6 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.8)	0	0
不規則月経	5 (1.4)	2 (0.6)	6 (2.1)	2 (0.8)	0	0
月経過多	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.8)	0	0
月経障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
子宮ポリープ	1 (0.3)	0	0	0	0	0

グレード	6か月以内	7~12か月	13~24か月	25~36か月	37~48か月	48か月超
	N=361	N=333	N=292	N=253	N=129	N=6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
外陰腔そう痒症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	2 (0.6)	0	0	0	0
月経困難症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	0	0	2 (0.7)	0	0	0
子宮出血	0	0	1 (0.3)	2 (0.8)	0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	24 (6.6)	11 (3.3)	14 (4.8)	4 (1.6)	0	0
咳嗽	8 (2.2)	5 (1.5)	10 (3.4)	2 (0.8)	0	0
鼻出血	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.7)	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
鼻漏	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.7)	0	0	0
カタル	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
肺障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
咯血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
鼻潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
咽頭浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
上気道うっ血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.3)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.3)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	1 (0.3)	0	0	0	0
気胸	0	1 (0.3)	0	0	0	0
肺出血	0	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸不全	0	1 (0.3)	0	0	0	0
喘息	0	0	1 (0.3)	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	1 (0.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	47 (13.0)	15 (4.5)	13 (4.5)	7 (2.8)	2 (1.6)	0
発疹	14 (3.9)	3 (0.9)	6 (2.1)	1 (0.4)	0	0
ざ瘡	13 (3.6)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0
脱毛症	6 (1.7)	2 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	4 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0
おむつ皮膚炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
多毛症	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
湿疹	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
色素沈着障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
血管浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
水疱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.3)	0	0	0	0	0
汗腺障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
紅斑	0	1 (0.3)	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	1 (0.3)	0	0	0	0
紫斑	0	1 (0.3)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚ひらん	0	1 (0.3)	0	0	0	0
結節性紅斑	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.8)	0
皮膚亀裂	0	0	1 (0.3)	0	0	0
ばら色靴擦疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚硬結	0	0	0	1 (0.4)	0	0
乾癬	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血管障害	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
充血	2 (0.6)	0	0	0	0	0

グレード	6か月以内 N=361	7~12か月 N=333	13~24か月 N=292	25~36か月 N=253	37~48か月 N=129	48か月超 N=6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
高血圧	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
リンパ浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0

試験終了時解析:2017年10月カットオフ

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

臨床試験成績

別添

3. 結節性硬化症に関する診断基準

修正Gomez基準

主要特性
<ol style="list-style-type: none"> 1. 顔面血管線維腫又は前額プラーク 2. 非外傷性多発性爪囲線維腫 3. 3つ以上の白斑 4. シャグリンパッチ 5. 多発性の網膜の過誤腫 6. 皮質結節^a 7. 上衣下結節 8. 上衣下巨細胞性星細胞腫 9. 単発性又は多発性心横紋筋腫 10. リンパ脈管筋腫症^b 11. 腎血管筋脂肪腫^b
副次的特性
<ol style="list-style-type: none"> 1. 歯エナメル質の多発性小腔 2. 過誤腫性直腸ポリープ^c 3. 骨シスト^d 4. 放射状大脳白質神経細胞移動線^{a,d} 5. 歯肉の線維腫 6. 腎以外の過誤腫^c 7. 網膜無色素斑 8. 散在性小白斑 9. 多発性腎嚢胞^c
結節性硬化症複合体の定義
<p>主要特性が2つ認められるか、又は主要特性が1つと副次的特性が2つ認められる。</p>

- a. 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線を同時に認める場合は主要特性1つと考える。
- b. リンパ脈管筋腫症と腎血管筋脂肪腫を同時に認める場合はTSCと診断するには他の特性を認める必要がある。
- c. 組織診断があることが望ましい。
- d. レントゲン所見で十分である。

結節性硬化症の診断基準

TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis (2012)

(1) 遺伝学的診断基準

TSC1又はTSC2遺伝子の病因となる変異が正常組織からのDNAで同定されれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。病因となる変異は、TSC1又はTSC2タンパクの機能を不活化したり(例えばout-of-frame挿入・欠失変異やナンセンス変異)、タンパク産生を妨げる(例えば大きなゲノム欠失)ことが明らかな変異あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。それ以外のTSC1又はTSC2遺伝子の変化で機能への影響がさほど確実でないものは、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。結節性硬化症患者の10~25%では一般的な遺伝子検査で変異が同定されず、正常な検査結果が結節性硬化症を否定する訳ではなく、結節性硬化症の診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさない事に留意すべきである。

遺伝子診断を受けていないものもしくは検査を受けたが変異が見つからなかった場合

(2) 臨床的診断基準

A. 大症状

1. 脱色素斑(長径5mm以上の白斑3つ以上)
2. 顔面血管線維腫(3つ以上)又は前額線維性局面
3. 爪線維腫(2つ以上)
4. シャグリンパッチ(粒起革様皮)
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質結節又は放射状大脳白質神経細胞移動線*1
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. 肺リンパ脈管筋腫症*2
11. 血管筋脂肪腫(2つ以上)*2

B. 小症状

1. 金平糖様白斑
2. 歯エナメル小窩(3つ以上)
3. 口腔内線維腫(2つ以上)
4. 網膜無色素斑
5. 多発性腎嚢胞
6. 腎以外の過誤腫

C. 注釈

*1 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線の両症状を同時に認めるときは1つと考える。

*2 肺リンパ脈管筋腫症と血管筋脂肪腫の両症状がある場合は確定診断するには他の症状を認める必要がある。

<診断のカテゴリ>

Definite: 臨床的診断基準のうち大症状2つ又は大症状1つと2つ以上の小症状のいずれかを満たす。

Probable: 大症状1つ又は小症状2つ以上のいずれかが認められる。

小症状1つだけの場合は、遺伝学的診断基準を満たすこと。

難病情報センターホームページ(2022年5月現在)から引用
(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4385>)

Drug Information

抗悪性腫瘍剤 (mTOR 阻害剤)

エベロリムス錠

アフィニートル[®]錠 2.5mg 5mg

AFINITOR[®] tablets

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号		874291	
		2.5mg	5mg
貯法	室温保存		
有効期間	3年		
承認番号	22400AMX01370000	22200AMX00246000	
承認年月	2012年8月	2010年1月	
薬価収載	2012年11月	2010年4月	
販売開始	2012年11月	2010年4月	
国際誕生	2009年3月		
再審査結果	2019年3月		
効能追加	2019年8月		

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 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。[8.2、9.1.3、11.1.2 参照]
- 1.4 本剤とアフィニート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。[7.5、7.8、16.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分、シロリムス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
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アフィニートル錠 2.5mg	アフィニートル錠 5mg
有効成分	1錠中エベロリムス 2.5mg	1錠中エベロリムス 5mg
添加剤	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ルエン、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	アフィニートル錠 2.5mg	アフィニートル錠 5mg
性状	白色～微黄白色の素錠	
識別コード	NVR LCL	NVR 5
外形		
大きさ（約）	長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g

4. 効能又は効果

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 神経内分泌腫瘍
- 手術不能又は再発乳癌
- 結節性硬化症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.1 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。
 - 5.2 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。
- ### 〈神経内分泌腫瘍〉
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、「17. 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。

〈手術不能又は再発乳癌〉

- 5.4 非ステロイド性アロマトラ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。
 - 5.5 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、「17. 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。
 - 5.6 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。
- ### 〈結節性硬化症〉
- 5.7 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、「17. 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。
 - 5.8 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
 - 5.9 てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはエベロリムスとして 1日 1回 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〉

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〉

成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

通常、エベロリムスとして 1日 1回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

上記以外の場合

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 食後に本剤を投与した場合、Cmax 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。[16.2.1、17.1.1-17.1.8 参照]
- 7.2 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、休業又は中止すること。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

間質性肺疾患に対する減量、休業及び中止基準

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業すること。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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍〉

- 7.3 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。
- ### 〈手術不能又は再発乳癌〉
- 7.4 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。[17.1.4 参照]
- ### 〈結節性硬化症〉
- 7.5 本剤とアフィニート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 週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。[1.4、16.1.2 参照]
 - 7.6 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合には本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が 5 ~ 15ng/mL となるように投与量を調節すること。
 - 7.7 成人腎血管筋脂肪腫の場合には必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が 5 ~ 15ng/mL となるように投与量を調節すること。
 - 7.8 血中トラフ濃度は、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。[1.4.9.3.10、16.6.3 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- ・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。
 - ・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。
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。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 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。[1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 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、BUN 等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.4 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。[11.1.4 参照]
- 8.5 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。[11.1.5 参照]
- 8.6 心臓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すること。[11.1.16 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.2、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者

免疫抑制により肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがある。また、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。[1.3、8.2、11.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

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、結節性硬化症患者では、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[7.8、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、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。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、手術不能又は再発乳癌)

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(結節性硬化症)

9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 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、他の薬類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、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。[7.8、16.4 参照]

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等) [2.3 参照]	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ため併用しないこと。	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。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファレンツ 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。	
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。	
オムベタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤の AUC が 27 倍、Cmax が 4.7 倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。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。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤服用時は飲食を避けることによると考えられる。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4 等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムの Cmax 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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 (11.6%)

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。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。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 感染症 (28.9%)

細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症 (ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、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。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験に

において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。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。[1.1.3、8.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 腎不全 (0.9%)

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。[8.3参照]

11.1.4 高血糖 (8.6%)、糖尿病の発症又は増悪 (2.7%)

[8.4参照]

11.1.5 貧血 (14.1%)、ヘモグロビン減少 (2.1%)、白血球減少 (4.9%)、リンパ球減少 (3.8%)、好中球減少 (6.7%)、血小板減少 (8.6%)

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。[8.5参照]

11.1.6 口内炎 (62.1%)

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。

11.1.7 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。

11.1.8 急性呼吸窮迫症候群 (0.1%)

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。

11.1.9 肺塞栓症 (0.3%)、深部静脈血栓症 (0.2%)

11.1.10 悪性腫瘍 (二次発癌) (0.1%未満)

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。

11.1.11 創傷治癒不良

創傷治癒不良 (0.2%) や創傷治癒不良による創傷感染 (0.1%)、瘢痕ヘルニア (頻度不明)、創離開 (0.1%未満) 等の合併症があらわれることがある。

11.1.12 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態十分に観察し、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。

11.1.13 BKウイルス腎症 (頻度不明)

11.1.14 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。

11.1.15 肺胞蛋白症 (頻度不明)

11.1.16 心嚢液貯留 (0.3%)

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
代謝・栄養	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、低比重リポ蛋白 (LDL) 増加	鉄欠乏、低血糖症	血中カリウム増加
精神・神経系	味覚異常	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣	—
眼	—	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	咯血、咽頭の炎症	—
消化器	下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎	—
肝臓	—	A S T、A L T、 γ -G T P、A L P の増加	血中ビリルビン増加	—
皮膚	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	血管浮腫	白血球破砕性血管炎
筋骨格系	—	関節痛	—	—
腎臓・泌尿器	—	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿	—
生殖器	—	不規則月経、無月経	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)、卵巣嚢胞、無精子症	—
全身症状	疲労、無力症、浮腫	体重減少、発熱、粘膜炎の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害	—

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
その他	—	LDH増加、出血 (腔出血、網膜出血、メレナ、血尿等) (注)	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、APTT延長、血中アルブミン減少	血中IgG減少

(注) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

20. 取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

22. 包装

〈アフィニール錠 2.5mg〉

30錠 [10錠 (PTP) × 3]

〈アフィニール錠 5mg〉

30錠 [10錠 (PTP) × 3]

2024年6月改訂 (第3版、再審査結果)

*2023年1月改訂 (第2版)

●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。

●電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

バルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティスダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

Drug Information

抗悪性腫瘍剤 (mTOR 阻害剤)

エベロリムス分散錠

アフィニートル[®]分散錠 2mg 3mg

AFINITOR[®] dispersible tablets

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号	874291
貯法	室温保存
有効期間	3年
承認番号	2mg: 22400AMX01486000 3mg: 22400AMX01487000
承認年月	2012年12月
薬価収載	2013年2月
販売開始	2013年2月
国際誕生	2009年3月
効能追加	2019年8月

1. 警告

- 1.1 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、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。
- 1.2 アフィニートルの投与により、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。[7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者で、アフィニートル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。[8.2、9.1.3、11.1.2 参照]
- 1.4 本剤とアフィニートル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。[7.4、7.7、16.1.2 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分、シロリムス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
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アフィニートル分散錠 2mg	アフィニートル分散錠 3mg
有効成分	1錠中エベロリムス 2mg	1錠中エベロリムス 3mg
添加剤	乳糖、D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトールエン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	アフィニートル分散錠 2mg	アフィニートル分散錠 3mg
性状	白色～微黄白色の素錠	
識別コード	NVR D2	NVR D3
外形	  	  
大きさ (約)	直径：9.1mm 厚さ：3.6mm 質量：0.25g	直径：10.1mm 厚さ：4.4mm 質量：0.375g

4. 効能又は効果

結節性硬化症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、「17. 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。
- 5.2 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- 5.3 てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

通常、エベロリムスとして 10mg を 1 日 1 回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

上記以外の場合

通常、エベロリムスとして 3.0mg/m² を 1 日 1 回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 結節性硬化症に伴う成人腎血管筋脂肪腫及び上衣下巨細胞性星細胞腫に対する本剤の使用は、原則として、アフィニートル錠の服用ができない場合とすること。
- 7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax 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。[16.2.1、17.1.1-17.1.4 参照]
- 7.3 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

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

- 7.4 本剤とアフィニートル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 週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。[1.4、16.1.2 参照]
- 7.5 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は、本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が 5～15ng/mL となるように投与量を調節すること。
- 7.6 成人腎血管筋脂肪腫の場合は必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が 5～15ng/mL となるように投与量を調節すること。
- 7.7 血中トラフ濃度は、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。[1.4、9.3、10.、16.6.3 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。

・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。

・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。

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。[1.2、7.3、9.1.1、11.1.1 参照]

- 8.2 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。[1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 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、BUN 等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.4 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。[11.1.4 参照]
- 8.5 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。[11.1.5 参照]
- 8.6 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すること。[11.1.16 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.2、7.3、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者

免疫抑制により肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがある。また、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。[1.3、8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

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、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[7.7、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、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。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 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、他の薬類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、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。[7.7、16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.3参照]	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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌 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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムピタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤の AUC が 27 倍、Cmax が 4.7 倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。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。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等	ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により、ミダゾラムの Cmax 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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 (11.6%)

間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胸膜炎、肺出血、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。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。[1.2、7.3、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症 (28.9%)

細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、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。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。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。[1.3、8.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 腎不全 (0.9%)

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。[8.3参照]

11.1.4 高血糖 (8.6%)、糖尿病の発症又は増悪 (2.7%) [8.4参照]

11.1.5 貧血 (14.1%)、ヘモグロビン減少 (2.1%)、白血球減少 (4.9%)、リンパ球減少 (3.8%)、好中球減少 (6.7%)、血小板減少 (8.6%)

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。[8.5参照]

11.1.6 口内炎 (62.1%)

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。

11.1.7 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。

11.1.8 急性呼吸窮迫症候群 (0.1%)

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等胸部 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。

11.1.9 肺塞栓症 (0.3%)、深部静脈血栓症 (0.2%)

11.1.10 悪性腫瘍（二次発症）(0.1%未満)

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。

11.1.11 創傷治癒不良

創傷治癒不良 (0.2%) や創傷治癒不良による創傷感染 (0.1%)、瘢痕ヘルニア（頻度不明）、創離開 (0.1%未満) 等の合併症があらわれることがある。

11.1.12 進行性多巣性白質脳症 (PML)（頻度不明）

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。

11.1.13 BK ウイルス腎症（頻度不明）

11.1.14 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。

11.1.15 肺胞蛋白症（頻度不明）

11.1.16 心嚢液貯留（0.3%）【8.6参照】

11.2 その他の副作用

〈アフィニトール分散錠 3mg〉

30錠 [10錠（両面アルミニウム PTP）× 3]

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
代謝・栄養	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、低比重リポ蛋白(LDL)増加	鉄欠乏、低血糖症	血中カリウム増加
精神・神経系	味覚異常	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣	—
眼	—	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	咯血、咽頭の炎症	—
消化器	下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎	—
肝臓	—	AST、ALT、 γ -GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加	—
皮膚	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹状発疹、全身性発疹、斑状発疹）	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	血管浮腫	白血球破砕性血管炎
筋骨格系	—	関節痛	—	—
腎臓・泌尿器	—	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿	—
生殖器	—	不規則月経、無月経	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）、卵巣嚢胞、無精子症	—
全身症状	疲労、無力症、浮腫	体重減少、発熱、粘膜の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害	—
その他	—	LDH増加、出血（腔出血、網膜出血、メレナ、血尿等） ^{注)}	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、APTT延長、血中アルブミン減少	血中IgG減少

注) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 コップ等を使用する場合は、本剤を約25mLの水に分散して服用し、コップ等の底に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。シリンジを使用する場合は、シリンジ内で約5mLの水に分散して服用すること。シリンジ内に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。なお、本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりしないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

20. 取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

22. 包装

〈アフィニトール分散錠 2mg〉

30錠 [10錠（両面アルミニウム PTP）× 3]

2024年6月改訂（第3版、再審査結果）

*2023年1月改訂（第2版）

●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。

●電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

バルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く）

■監修

大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻

神経皮膚症候群の治療法の開発と病態解析学寄附講座

大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 泌尿器科学

心身障害児総合医療療育センター むらさき愛育園

静岡県立静岡がんセンター 画像診断科

公益財団法人結核予防会 複十字病院

日本医科大学

近畿大学医学部 消化器内科学

熊本大学大学院 生命科学研究部 生体機能病態学分野 消化器内科学講座

金田 眞理 先生

野々村 祝夫 先生

水口 雅 先生

(五十音順)

遠藤 正浩 先生

工藤 翔二 先生

弦間 昭彦 先生

(五十音順)

工藤 正俊 先生

田中 靖人 先生

(五十音順)

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

AFI200007ZB0002(HD_EM)
2024年6月改訂