

# 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

抗悪性腫瘍剤  
(mTOR阻害剤)  
エベロリムス錠

**アフィニール<sup>®</sup>錠2.5mg**  
**アフィニール<sup>®</sup>錠5mg**

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)

薬価基準収載

## 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]

**RECORD-1試験:**

腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験

**RADIANT-3試験:**

膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験

**RADIANT-4試験:**

消化管又は肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験

**BOLERO-2試験:**

エストロゲン受容体 (estrogen receptor、ER) 陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験

# 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。

\*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、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「膵神経内分泌腫瘍」の効能・効果が承認されました。また、2014年3月には「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果が承認されました。さらに、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、「膵神経内分泌腫瘍」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。

本剤の、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、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対する本剤の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。

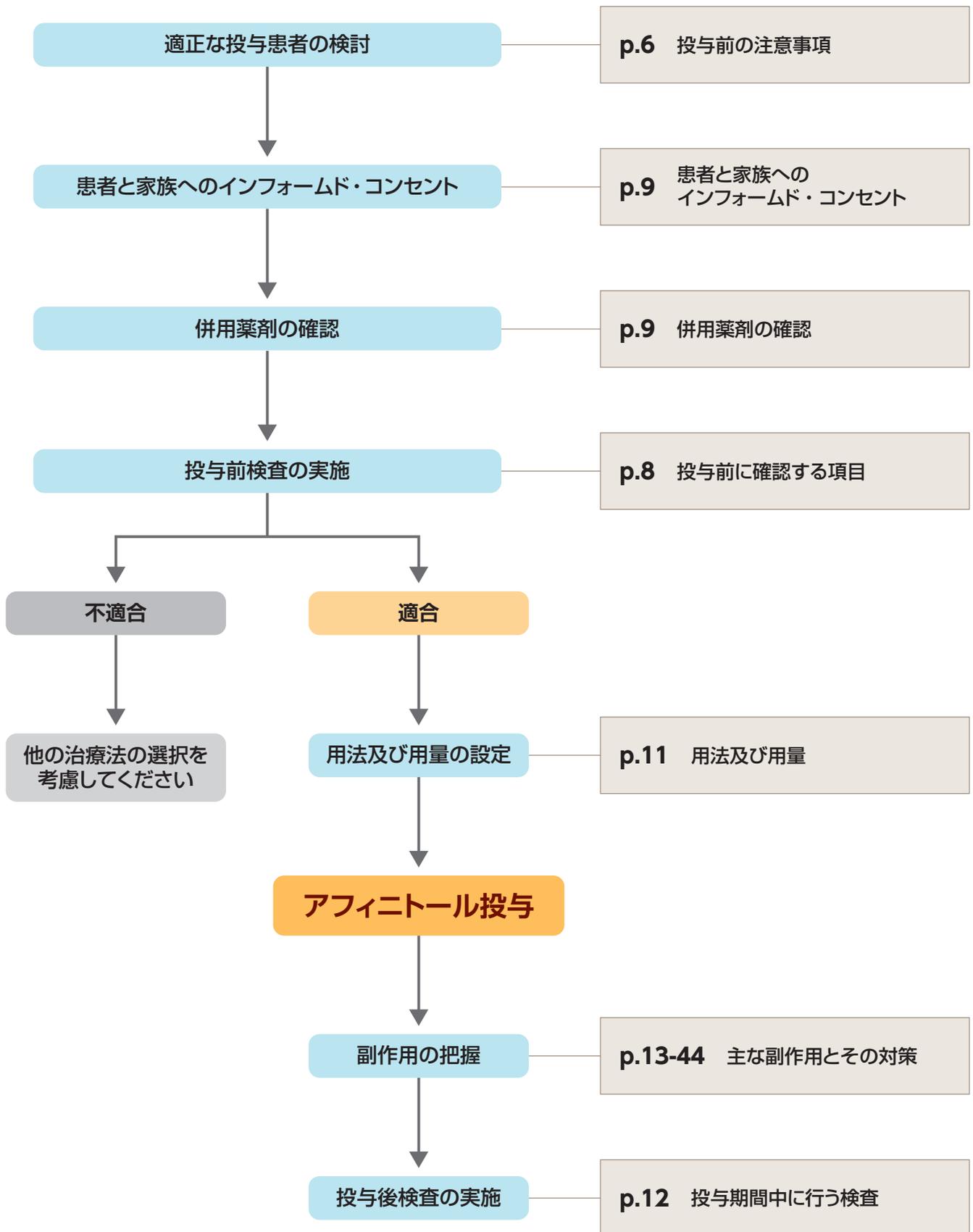
本剤をご使用いただく際には、最新の製品添付文書と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

本剤の適応症である「結節性硬化症」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(結節性硬化症編)にてご確認くださいませようお願いいたします。

本冊子では、どの臨床試験の情報か区別するため、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌は**オレンジ**、神経内分泌腫瘍は**グリーン**、手術不能又は再発乳癌は**ピンク**で、タイトルの周囲を色分けしております。

<b>1.治療の流れ</b>	<b>5</b>
<b>2.投与にあたって</b>	<b>6</b>
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	9
③併用薬剤の確認	9
投与方法・投与期間中の注意事項	11
①用法及び用量	11
②投与期間中に行う検査	12
③投与量の調節	12
<b>3.主な副作用とその対策</b>	<b>13</b>
間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等）	14
感染症	26
[参考] 免疫抑制により発症するB型肝炎の対策	27
腎障害	32
口内炎	34
高血糖、糖尿病	37
脂質異常	39
皮膚障害	40
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	41
その他注意すべき副作用	44
<b>4.Q &amp; A</b>	<b>46</b>
<b>5.臨床試験成績</b>	<b>60</b>
腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験（RECORD-1試験）	60
膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験（RADIANT-3試験）	74
消化管又は肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験（RADIANT-4試験）	88
エストロゲン受容体（estrogen receptor、ER）陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（BOLERO-2試験）	102
<b>6.特定使用成績調査</b>	<b>116</b>
<b>別 添</b>	<b>117</b>
1.投与前チェックリスト	118
2.臨床試験副作用一覧	120
RECORD-1試験（転移性腎細胞癌）	120
RADIANT-3試験（膵神経内分泌腫瘍）	124
RADIANT-4試験（消化管又は肺神経内分泌腫瘍）	128
BOLERO-2試験（閉経後乳癌）	132
3.[参考資料] 症候性神経内分泌腫瘍に対する臨床試験成績	136
4.その他	140

# 1. 治療の流れ



## 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.60～115参照) 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.118)

#### 【警告】【禁忌】

##### 警告 (抜粋)

- ・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。

##### 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	・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.27参照

対象患者	想定されるリスク等
肝機能障害患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血中濃度が上昇するおそれがあります。</li> <li>・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<sub>0-inf</sub>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。なお、小児の肝機能障害患者への影響は検討されておりません。</li> </ul> <p>◎Q&amp;A Q8 (p.49) も参照してください。 ◎Child-Pugh分類について⇒p.140参照</p>
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"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
授乳婦	<ul style="list-style-type: none"> <li>・授乳しないことが望ましいです。</li> <li>・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。</li> </ul>
小児等	腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌患者において、小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
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。

## 【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

## 【効能又は効果に関連する注意】

### 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

#### 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- ・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。
- ・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〉

- ・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、「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〉

- ・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。
- ・臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・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。

◎Q&A Q13、14(p.53)、Q15、16、17(p.54)、Q21、22、23(p.57)、Q24、25(p.58)も参照してください。

◎5.臨床試験成績⇒p.60～115参照

## 2. 投与にあたって

### 【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、腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査、血糖値、血液検査(血球算定等)を実施し、患者の状態を確認してください。
  - これらの検査の結果は、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。
- ◎臨床試験における選択基準、除外基準、投与前チェックリストも参照してください。
- ・臨床試験における選択基準、除外基準⇒5.臨床試験成績(p.61、75、89、103)
  - ・投与前チェックリスト⇒別添1(p.118)

- 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。

- 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歴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.27~29
- ・ 「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\\_guidlines/hepatitis\\_b.html](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/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。

◎結核等の感染歴の有無についても確認してください。

## ②患者と家族へのインフォームド・コンセント

- アフィニート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

- 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。

#### ●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。ただし、10mgを超えての増量はしないでください。

## 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、ポリコナゾール、フルコナゾール等	<ul style="list-style-type: none"> <li>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ます。</li> <li>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。</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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ます。</li> <li>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。</li> </ul>
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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
シクロスポリン	<ul style="list-style-type: none"> <li>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ます。</li> <li>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。</li> </ul>
グレープフルーツジュース	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>本剤投与時は飲食を避けてください。</li> </ul>

### ■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"> <li>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ます。</li> <li>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。</li> </ul>
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、プレドニゾロン等	<ul style="list-style-type: none"> <li>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ます。</li> <li>本剤の血中濃度が低下するおそれがあります。</li> </ul>
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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>

### ■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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
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"> <li>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。</li> </ul>

## 投与方法・投与期間中の注意事項

### ①用法及び用量(抜粋)

適応	腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合	手術不能又は再発乳癌の場合
用法及び用量	通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。	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を経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。
用法及び用量に関連する注意(抜粋)	〈効能共通〉 ・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。 〈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〉 ・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ません。 〈手術不能又は再発乳癌〉 ・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ません。	

- 食後投与の場合には、食後30分以内を目安に、空腹時に投与する場合には、食後2時間以内、食前1時間以内の服用を避けることを目安にしてください。
- 1日1回10mgを超える用量への増量は行わないでください。
- 健康成人を対象に、本剤10mg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<sub>0-inf</sub>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<sub>0-inf</sub>は32%低下しました。なお、T<sub>1/2</sub>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。

◎「特定の背景を有する患者に関する注意」(p.6)、Q&A(p.46～59)も参照してください。

### 参考

#### 各臨床試験における用法及び用量設定

試験	1回量	用法
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌(RECORD-1試験)	10mg	1日1回 毎日同じ時刻の空腹時
膵神経内分泌腫瘍(RADIANT-3試験) 消化管又は肺神経内分泌腫瘍(RADIANT-4試験)		1日1回 毎日同じ時刻の食後または空腹時のいずれか
局所進行性又は転移性の閉経後乳癌(BOLERO-2試験)	エキセメスタンと併用 10mg	1日1回 毎日同じ時刻の食後

◎各臨床試験の用法及び用量を参照してください⇒5.臨床試験成績(p.61、75、89、103)

## 2. 投与にあたって

### ②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。 ・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.14~25、Q&A Q11(p.51)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.44)
- ◎各臨床試験の検査スケジュールを参照してください⇒5.臨床試験成績(p.60~115)

### ③投与量の調節

- 本剤投与中に副作用が発現した場合は、患者の状態により適宜減量してください。
- 3.主な副作用とその対策の各項に掲載されている事象については、該当の項を参考に投与量を調節してください。その他の副作用については、下表を参考に投与量を調節してください。

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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、1日1回10mgで開始 ・2回目以降の場合、1日1回5mg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、1日1回5mgで投与開始	投与中止

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>]

### 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.14

感染症

p.26

腎障害

p.32

口内炎

p.34

高血糖、糖尿病

p.37

脂質異常

p.39

皮膚障害

p.40

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.41

その他注意すべき副作用

p.44

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

■【減量・休薬基準/治療指針】に示すフローチャートの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。

### 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）

#### 〈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。
- 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
- 各臨床試験及び使用成績調査における発現状況は以下のとおりです。

臨床試験等	発現状況
腎細胞癌を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RECORD-1試験) ◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の「安全性」の項を参照してください。 ⇒(p.67)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 間質性肺疾患は本剤投与群274例中32例 (11.7%) に認められました。(2008年2月カットオフ)</li> <li>● 間質性肺疾患により本剤を休薬した15例のうち、13例では本剤投与が再開され、11例では投与を継続しましたが、2例は間質性肺疾患の再発又は増悪により休薬・中止しました。</li> <li>● 本剤投与前に間質性肺疾患様の異常所見を認めた群では、認めなかった群と比較してグレード3以上の間質性肺疾患の発現が高かったことが報告されています(異常所見あり群7.1%、異常所見なし群2.5%)。</li> </ul>
膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-3試験) ◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の「安全性」の項を参照してください。 ⇒(p.81)	間質性肺疾患は本剤投与群204例中34例 (16.7%) に認められ、34例中肺臓炎14例、間質性肺疾患2例、肺浸潤及び肺線維症各1例において本剤を減量又は休薬し、肺臓炎7例、間質性肺疾患2例、肺浸潤1例で本剤の投与を中止しました。(2010年2月カットオフ)
消化管又は肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-4試験) ◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の「安全性」の項を参照してください。 ⇒(p.95)	間質性肺疾患は本剤投与群202例中32例 (15.8%) に認められ、32例中肺臓炎20例及び間質性肺疾患4例において本剤を減量又は休薬し、肺臓炎1例で本剤の投与を中止しました。(2014年11月カットオフ)
局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (BOLERO-2試験) ◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の「安全性」の項を参照してください。 ⇒(p.109)	間質性肺疾患は本剤投与群482例中87例 (18.0%) に認められました。(2011年7月カットオフ)
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)	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)
根治切除不能又は転移性腎細胞癌における特定使用成績調査	安全性解析対象症例1,694例中470例 (27.7%) に間質性肺疾患(間質性肺疾患、肺浸潤、肺臓炎、アレルギー性胞隔炎、肺線維症を含む)の副作用が認められ、発現時にグレード1であった症例は208例でした。そのうち、150例は本剤の投与が継続され、悪化した症例は34例でした。内訳はグレード2が23例、グレード3が11例でした。(2018年1月カットオフ)
膵神経内分泌腫瘍における特定使用成績調査	安全性解析対象例306例中64例 (20.9%) に間質性肺疾患(間質性肺疾患、肺臓炎を含む)の副作用が認められました。(2018年1月カットオフ)

◎各臨床試験における発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の「安全性」の項を参照してください。⇒(p.67、81、95、109)

### 〈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。
- **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.16) 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.17) 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.16) 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 Q11参照(p.51)

#### 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。
- 臨床試験では、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、以下のとおりです。  
 RECORD-1試験: 胞隔炎、肺臓炎、間質性肺疾患、肺浸潤、肺胞出血、肺毒性  
 RADIANT-3試験及びRADIANT-4試験: 肺臓炎、間質性肺疾患、肺浸潤、肺線維症、拘束性肺疾患  
 BOLERO-3試験: 肺臓炎、間質性肺疾患、肺浸潤、肺線維症

### 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。

- ・ SpO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub> 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.26～31) を確認してください。**

#### 間質性肺疾患と鑑別すべき疾患

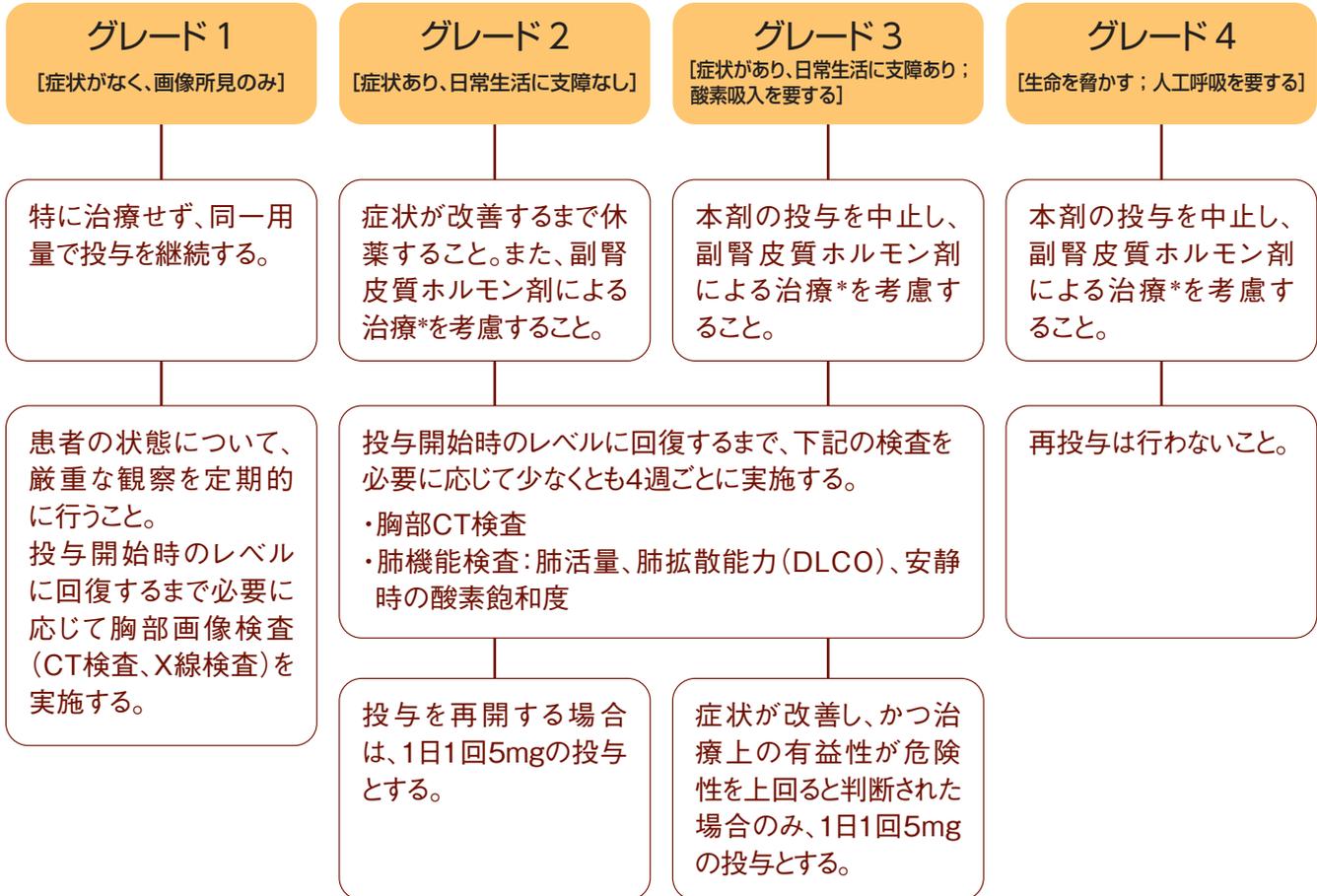
鑑別すべき疾患	検査法
原疾患の増悪	画像評価 血液検査 (KL-6等) 経気管支肺生検 (TBLB)
感染症	血液検査 (血算、血液像等) KL-6、SP-D等 β-Dグルカン サイトメガロウイルス抗原 細菌塗沫・培養・DNA検査 喀痰培養 尿中レジオネラ抗原 気管支肺胞洗浄 (BAL) 抗酸菌塗沫・培養・DNA検査
心疾患	心電図 心エコー
肺血栓症	血栓症検査 胸部造影CT

## 【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.60~115)参照

◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141~143)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、通常の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

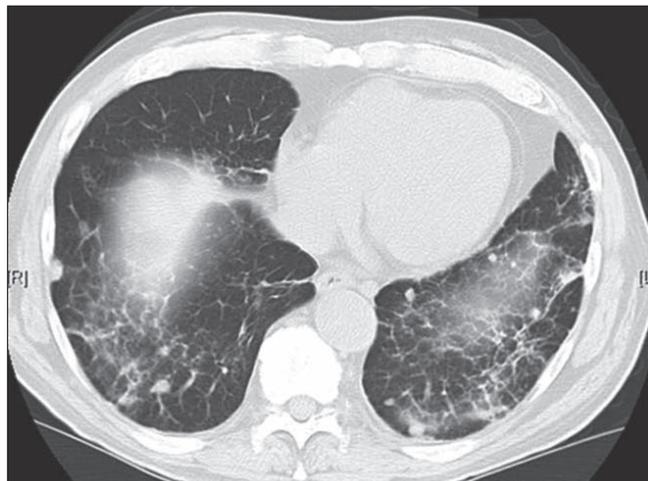
### 3. 主な副作用とその対策

#### 【間質性肺疾患の画像所見】

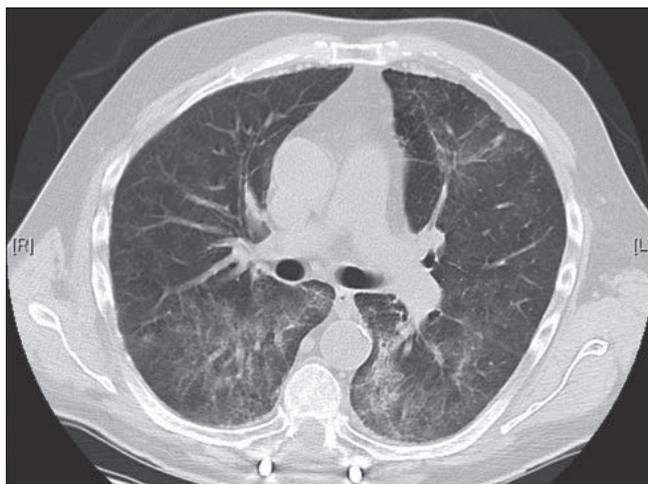
- 本剤の投与において認められた間質性肺疾患の画像所見を以下に示します。本剤においては、画像パターンA～Dの4種類の所見がみられました。



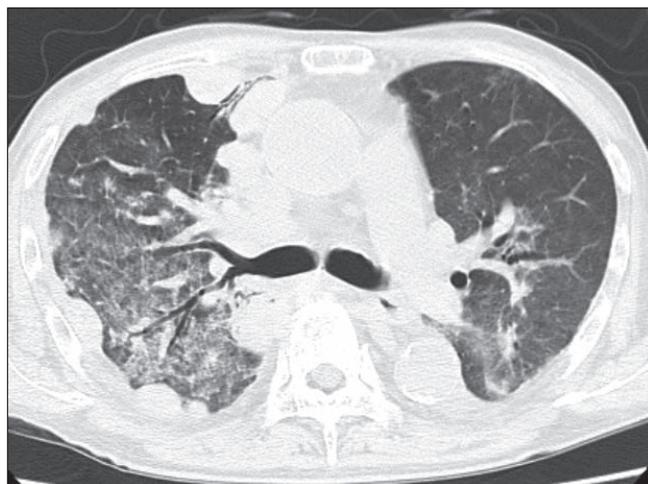
パターンA (非区域性のすりガラス陰影)



パターンB (肺泡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①】(画像所見は次ページに掲載)

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

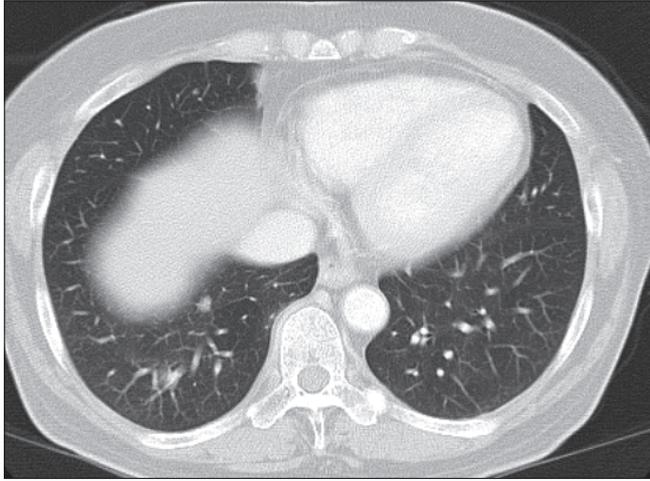
■症状・経過及び処置

投与開始日	本剤10mg/日投与開始。
投与323日目(中止翌日)	体動時息切れが出現。CTにて間質性肺炎が疑われ入院。血液ガス所見は異常なし。SP-A(肺サーファクタント蛋白質-A)117.0ng/mLと高値。 〈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。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。経過から薬剤性の間質性肺炎として矛盾しない。
中止2日後	39度の発熱あり。
中止4日後	発熱は持続。呼吸困難はないが、SpO <sub>2</sub> 94%と若干低下。CTにて肺の陰影増悪を認め、間質性肺炎の悪化と診断。ステロイドパルス療法を開始。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。 〈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、やや範囲が広がる。
不明	パルス療法開始後発熱なく、全身状態も徐々に回復。SpO <sub>2</sub> も96%以上を持続。
中止6日後	〈胸部単純撮影所見〉 ・両側下肺野主体の間質影は前回と著変なし。(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。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。 〈胸腹部造影CT所見〉 ・肺野のすりガラス影や網状影(間質性肺炎の所見)は改善傾向。
中止22日後	症状の悪化はなく、軽快。退院。
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。 〈CT報告書〉 ・肺野のすりガラス陰影や網状影(間質性肺炎の所見)は改善し、ほとんど消失。

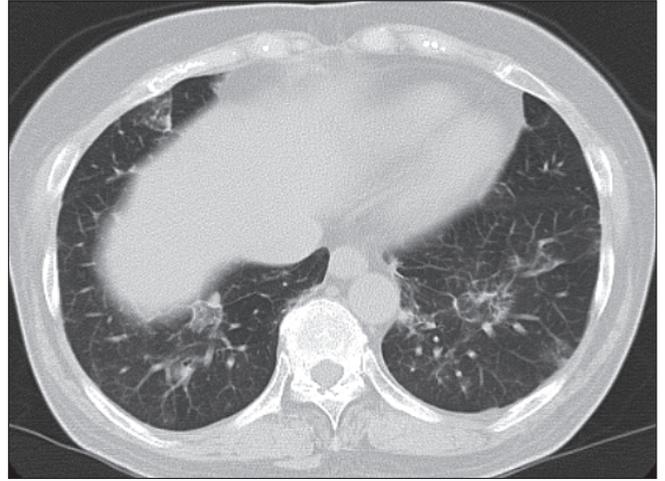
併用薬:センソノド、バロキセチン、リルマザホン、アトルバスタチンカルシウム、ポリカルボフィルカルシウム、クロタミン、オメプラゾール、ベタメタゾン・ゲンタマイシン、プロチゾラム

### 3. 主な副作用とその対策

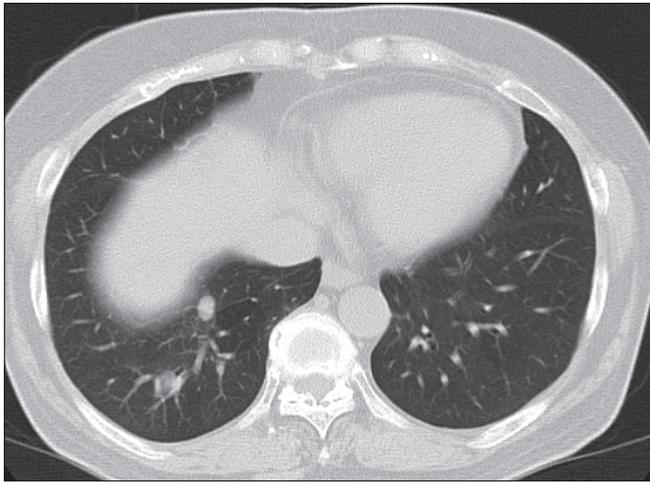
#### ■症例経過票①の画像所見



投与前



発現時



軽快後

【症例経過票②】(画像所見は次ページに掲載)

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)		
肺臓炎 (グレード3)	軽快	女性 30代	腓神経内分泌腫瘍 (転移性肝癌、膵炎、 アレルギー性結膜炎、 花粉症、肝機能不全)	10mg(105日間)	国内症例

■症状・経過及び処置

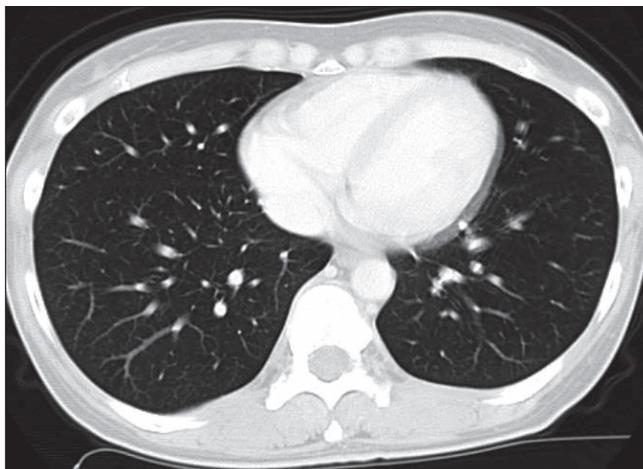
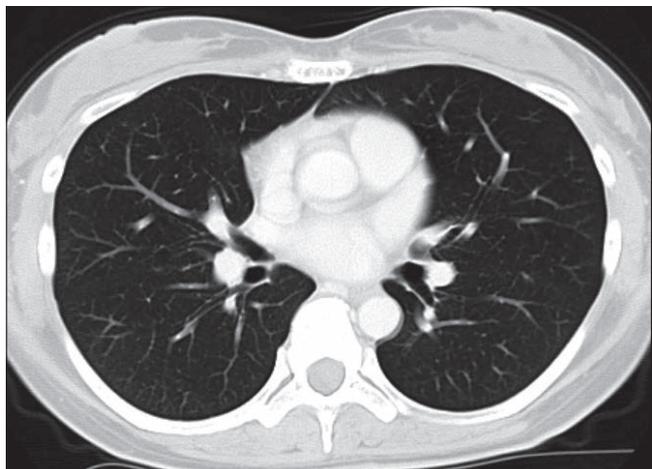
投与開始日	10mg/日にて本剤投与開始。
投与101日目	自宅にて38度の発熱あり、時間外来院。倦怠感、筋肉痛、頭痛あり。来院時、SaO <sub>2</sub> :97%、体温38.8度。緊急採血施行も、データ上特記事項なし。腹部異常なし。対症療法とし、アセトアミノフェン内服にて様子観察とする。KL-6:1463U/mL、β-D-グルカン:11pg/mL。
中止翌日	来院。アセトアミノフェン内服も夕方には38度台の発熱持続。咽頭違和感、咳、頭痛、深呼吸のしづらさあり。体温37.7度、SaO <sub>2</sub> :94～95%。X-P上、両側中肺野中心に網状影あり。間質性肺炎の疑いと診断。緊急入院となり、本剤投与中止(最終投与日:投与105日目)。
中止2日後	症状増悪なし。対症療法にて経過観察。
中止3日後	安静時呼吸苦ないが、労作苦あり。酸素2Lカヌラ使用開始にてSaO <sub>2</sub> :98%に改善。
中止4日後	X-P上、浸潤影やや増悪傾向も発熱は解熱傾向にあり。血液データWBC、CRPともに変動なし。
中止5日後	労作苦持続。酸素3LにアップにてSaO <sub>2</sub> :94～95%、発熱37度台。症状は横ばいで推移している。
中止6日後	X-Pにて浸潤増悪認める。酸素3Lカヌラ使用にてSaO <sub>2</sub> :92%、体温37.7度。WBC:4500/μL、CRP:1.53mg/dLと横ばいも症状改善傾向なし。本日よりメチルプレドニゾン1000mg+生食100mLにてステロイドバルス療法開始。また、感染も完全に否定できないため、予防目的でレボフロキサシン400mg/日を開始。
中止8日後	メチルプレドニゾン3日間投与終了。発熱なし。自覚的呼吸苦改善傾向。酸素2～3LにてSaO <sub>2</sub> :98%、X-P上両肺野とも浸潤影改善傾向。夕方より酸素投与オフするも、SaO <sub>2</sub> :95%。
中止9日後	プレドニゾン40mg/日内服にて維持療法開始。胃重感、胃痛あり、内服中のプロトンポンプ阻害薬を継続し、NSAIDs投与して経過観察。SaO <sub>2</sub> :97～98%と改善。
中止11日後	X-P上浸潤影改善。自覚症状も軽快。KL-6:1573U/mL。
中止13日後	胸部CT上浸潤影ほぼ消失。間質性肺炎は軽快と判断された。
中止16日後	プレドニゾン30mg/日へ減量。
中止21日後	自覚症状も改善されたため、プレドニゾン継続で退院。
中止23日後	プレドニゾン20mg/日へ減量。
中止27日後	プレドニゾン15mg/日へ減量。
中止43日後	プレドニゾン10mg/日へ減量。
中止71日後	プレドニゾン5mg/日へ減量。
中止100日後	プレドニゾン2.5mg/日へ減量。
中止106日後	別の治療を開始。
中止127日後	プレドニゾン内服終了。

併用薬:カモスタット、サナクターゼ、ランソプラゾール、ウルソデオキシコール酸、デキサメタゾン、アズレン、ベタメタゾン・ゲンタマイシン、アセトアミノフェン、クロベタゾール、ジフロラゾン、ヒアルロン酸、ヒドロコルチゾン、フラジオマイシン・ベタメタゾン、アトルバスタチン

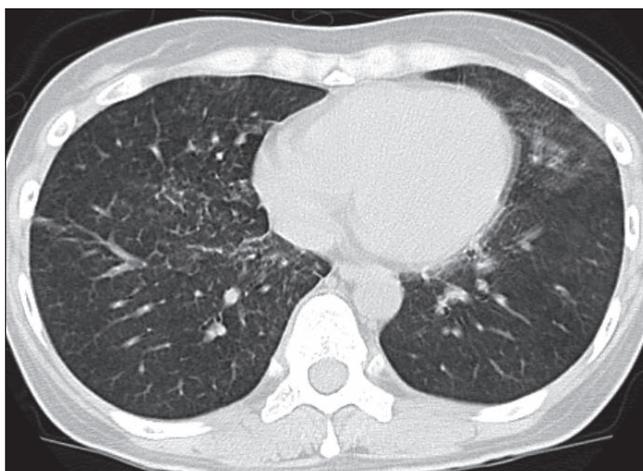
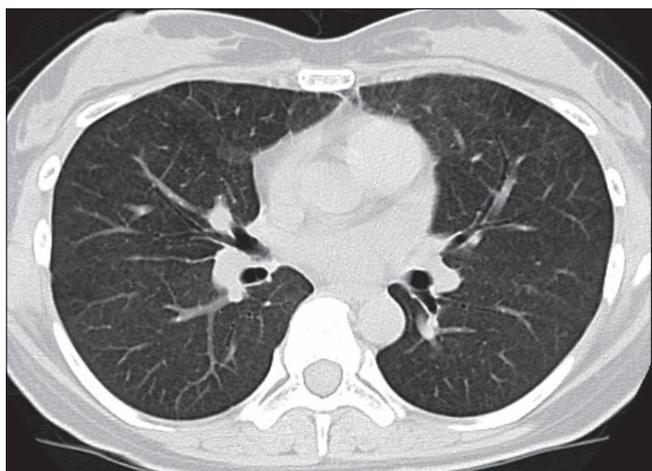
### 3. 主な副作用とその対策

#### ■症例経過票②の画像所見

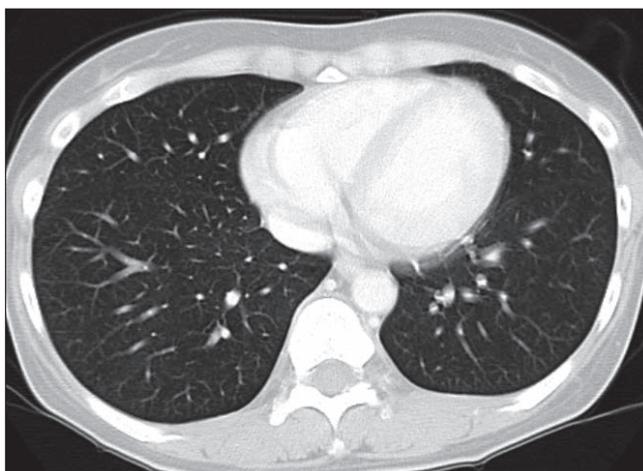
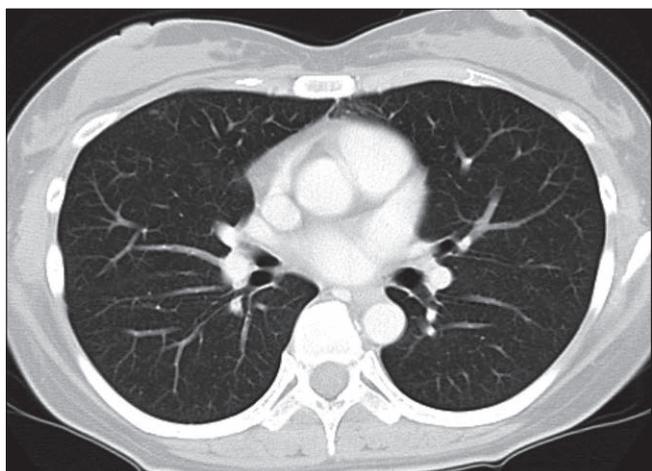
投与前



発現時



軽快時



【症例経過票③】 (画像所見は次々ページに掲載)

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)		
肺臓炎(グレード3)	回復	女性 50代	乳癌[肝転移] (脂肪肝、歯冠周囲炎)	10mg(44日間)	国内臨床試験

■症状・経過及び処置

投与開始 17日前	<CT所見> 両肺に転移を認めず。肺野には明らかな異常所見を認めず。
投与開始日	本剤10mg/日+エキセメスタン25mg/日投与開始。
投与2日目	咽頭痛出現。
投与4日目	鼻汁、咳嗽、頭痛出現。 その後、感冒様症状を反復。
投与29日目	体温37度台前半の微熱が出現。SpO <sub>2</sub> :97%。
投与43日目	咳嗽が持続。鎮咳去痰薬を内服開始。SpO <sub>2</sub> :96%、KL-6:514U/mL。 <CT所見> 右肺S5に胸膜に隣接する6mm大の結節が出現。両側肺野にはごく淡いすりガラス陰影が出現。小葉間隔壁の肥厚を認める。HP(hypersensitivity pneumonia:過敏性肺炎)類似の薬剤性肺障害の可能性。鑑別診断としては、PCP(pneumocystis pneumonia:ニューモシスチス肺炎)、ウイルス感染症等。
投与45日目 (中止日)	肺臓炎グレード2と判断し、本剤を休薬。エキセメスタンは継続。SpO <sub>2</sub> :96%、CRP:5.823mg/dL、KL-6:609U/mL。
中止5日後	体温:38.8度、SpO <sub>2</sub> :94~96%、CRP:8.024mg/dL、KL-6:664U/mL。CT画像から明らかに肺障害増悪。軽度呼吸困難出現。肺障害(肺臓炎)グレード3と判断。エキセメスタンを休薬。肺障害の治療と気管支鏡検査のため入院。発熱に対してアセトアミノフェン200mg内服。 <CT所見> 両側肺野のすりガラス陰影は前回よりも明らかに増悪し、全肺野に拡大。画像上はHP類似型の薬剤性肺障害が疑われる。検査所見と併せて薬剤性肺障害を強く疑う。鑑別診断としては、PCP、ウイルス肺炎等。
中止7日後	体温:36.9~40.2度、SpO <sub>2</sub> :88~98%。一時的にO <sub>2</sub> 吸入療法を施行。プレドニゾン50mg/日静脈内投与。アセトアミノフェン400mg/日内服。気管支鏡検査実施。
中止8日後	体温:36.2~36.8度、SpO <sub>2</sub> :86~97%。病理細胞診の結果より真菌感染症を疑う所見なし。プレドニゾン50mg/日、ランソプラゾール15mg/日、スルファメトキサゾール1,600mg・トリメプリーム320mg/日経口で内服開始。
中止11日後	X線検査実施。陰影の改善を認める。CRP:2.728mg/dL、KL-6:767U/mL。気管支鏡検査の病理組織診断結果より、非感染性肺臓炎の診断が確定。病状は軽快し退院。
中止18日後	SpO <sub>2</sub> :96%、CRP:0.232mg/dL。X線検査実施。陰影著明に改善。
中止19日後	プレドニゾン40mg/日(経口)に減量。
中止23日後	プレドニゾン30mg/日(経口)に減量。
中止27日後	プレドニゾン20mg/日(経口)に減量。
中止30日後	SpO <sub>2</sub> :99%、CRP:0.288mg/dL。症状は軽快。
中止31日後	プレドニゾン10mg/日(経口)に減量。

### 3. 主な副作用とその対策

#### ■症状・経過及び処置（症例経過票③の続き）

中止35日後	プレドニゾン5mg/日（経口）に減量。
中止39日後	プレドニゾン投与中止。
中止44日後	X線検査実施。明らかなリバウンドなし。CRP:0.652mg/dL。
中止58日後	SpO <sub>2</sub> :97%、CRP: 0.306mg/dL。X線検査実施。異常なし。
中止61日後	肺臓炎は完治と判断。

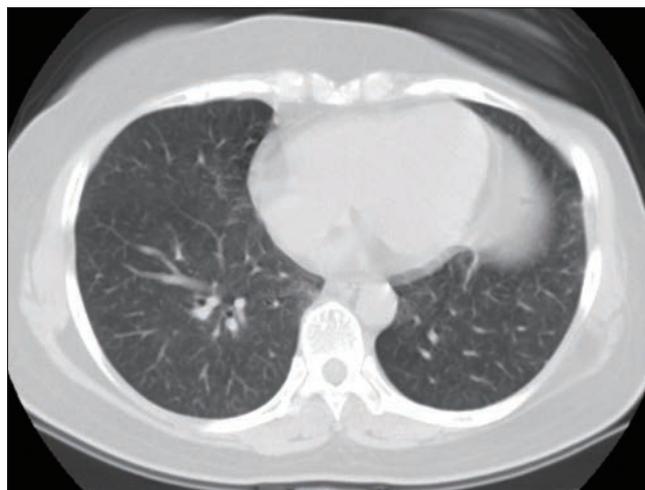
併用薬：エキセメスタン、バタメタゾン・ゲンタマイシン軟膏、テブレノン

<b>[病理組織診断]</b>
Lung, biopsy: Consistent with hypersensitivity pneumonia.
<b>[所 見]</b>
検体：肺生検片。 (1) 異型の乏しい肺組織。少量のフィブリンが滲出。 (2) granulomaの形成を伴う巣状炎症性病変が既存肺組織を置換している。その他、慢性炎症細胞浸潤、線維化などを示している。好酸球浸潤はごく軽度。 hypersensitivity pneumoniaとして矛盾しない組織像。悪性所見なし。

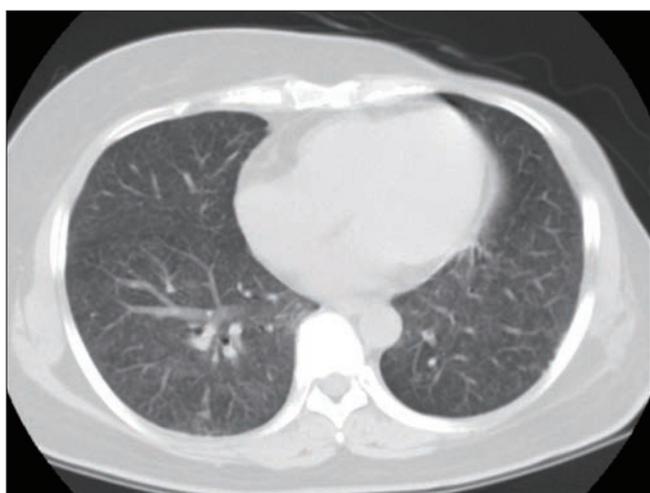
■症例経過票③の画像所見



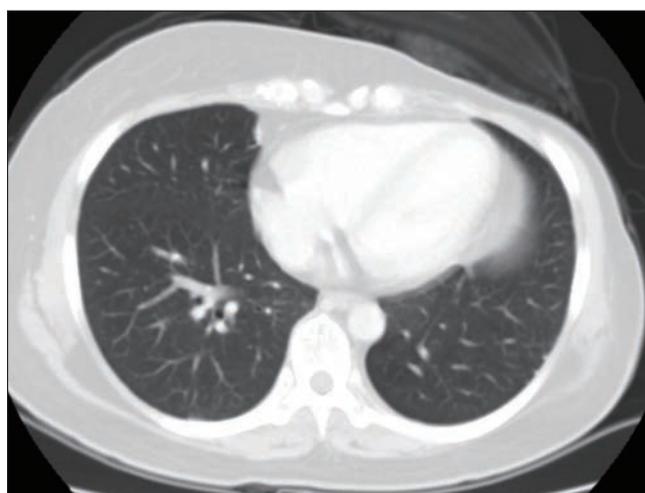
投与前



発現時

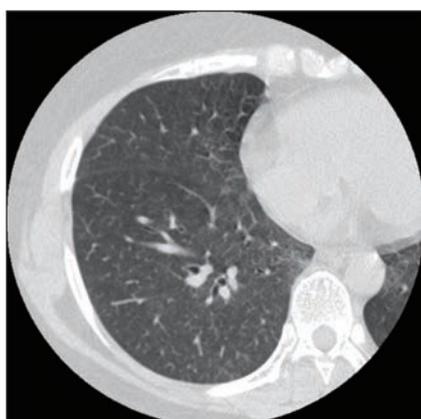


悪化時

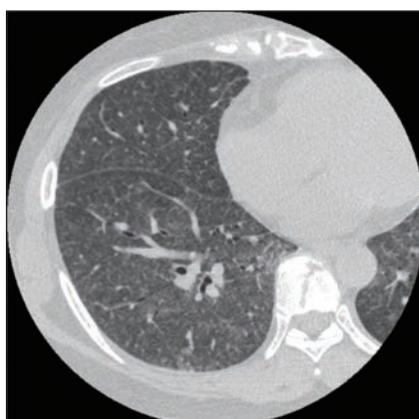


軽快時

HRCT



発現時



悪化時

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

## 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。

◎各臨床試験における発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の《安全性》の項を参照してください。  
⇒(p.68、82、96、110)

- 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。
- 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.30) 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。

◎アフィニトールの相互作用について⇒p.9～10参照

### 〈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.27～29)も参考にご検討ください。
- 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](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。

## 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、致死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.28～29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。

アフィニート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ので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:**

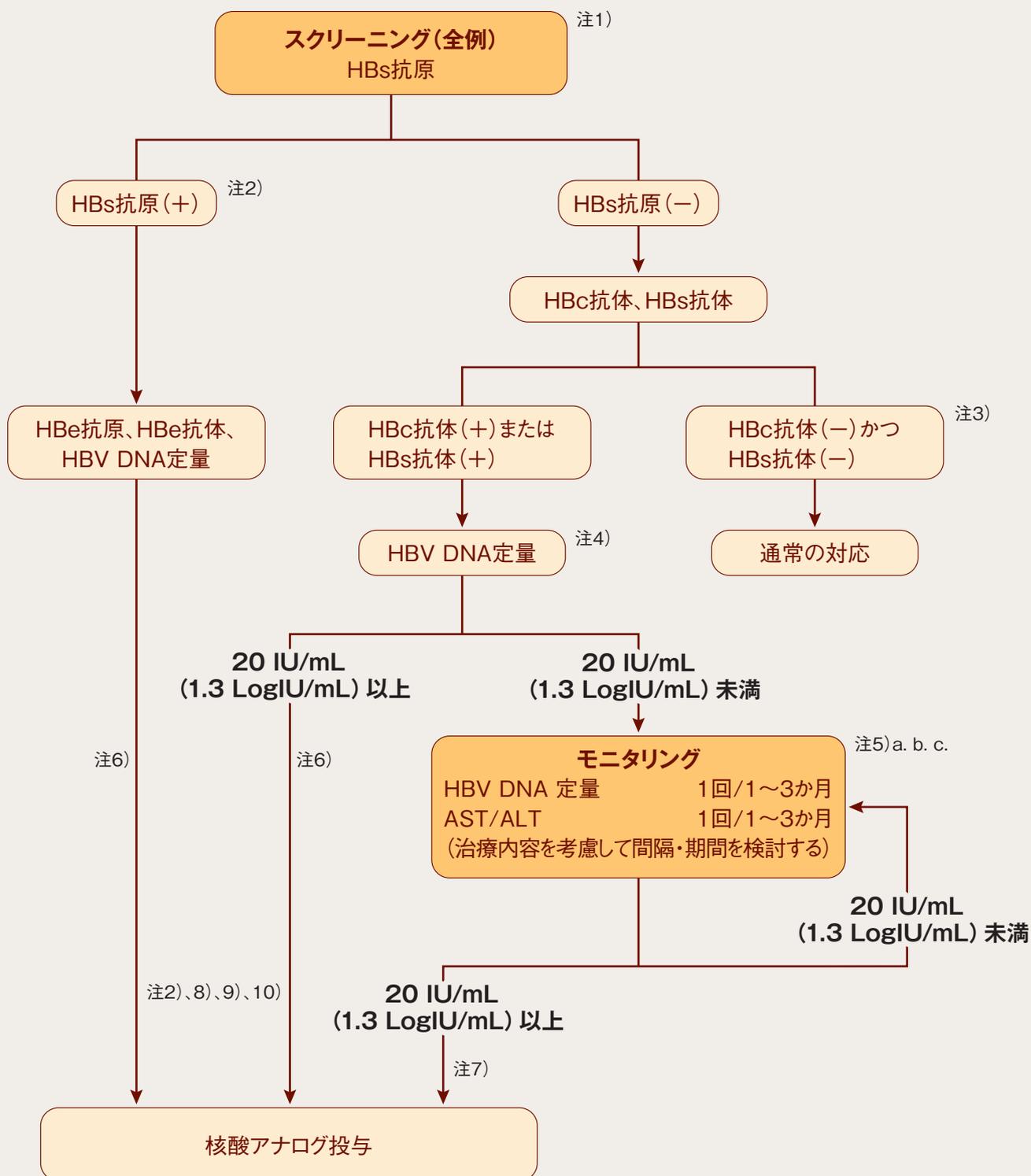
- ガイドラインではエンテカビル (ETV)、テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩 (TDF)、テノホビル・アラフェナミド (TAF) の使用が推奨されています。
- 投与開始時期については、次ページの図の注6)、注7)、投与終了時期については、注9)、注10)を参照してください。

**アフィニート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。

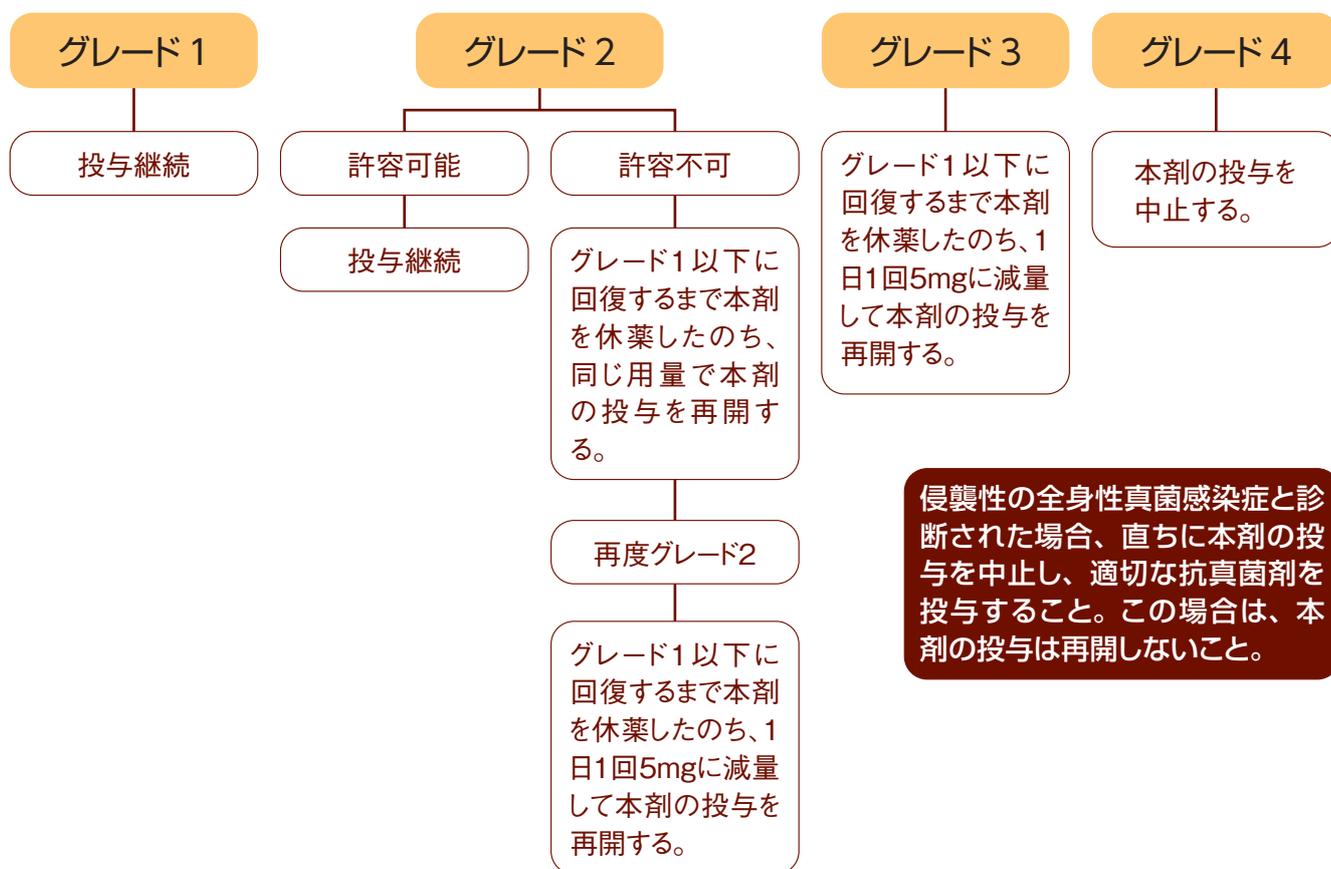
### 3. 主な副作用とその対策

#### 【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.60～115)参照

○グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141～143)参照



【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	HBs Ag : 陽性、HBc IgM : 陰性。
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。ALT : 42 IU/L、AST : 53 IU/L、総ビリルビン : 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 : 0.35mg/dL。
投与167日目 (中止日)	本剤投与中止。
中止2日後	ALT : 263 IU/L、AST : 698 IU/L、総ビリルビン : 1.64mg/dLとなり、急性肝壊死を認める。
中止16日後	B型肝炎ウイルス量 : >10 <sup>8</sup> IU/mL。
中止24日後	ALT : 210 IU/L、AST : 548 IU/L、総ビリルビン : 1.87mg/dL。
中止40日後	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。急性非代償性肝不全が疑われ、エンテカビル、ラクトース及びラミブジンによる治療開始。
中止45日後	ALT : 552 IU/L、AST : 1,730 IU/L。
中止56日後	アンモニア : 211 μg/dL。
中止61日後	状態悪化のため、ICUへ搬送。
中止63日後	死亡。剖検は未実施。

併用薬 : インスリン、ランソプラゾール

※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) に本剤投与を検討する際には、添付文書の「警告」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項をご参照ください。また、日本肝臓学会の「B型肝炎治療ガイドライン」を参考に肝臓専門医にコンサルタントするなどしてください。

### 3. 主な副作用とその対策

## 腎障害

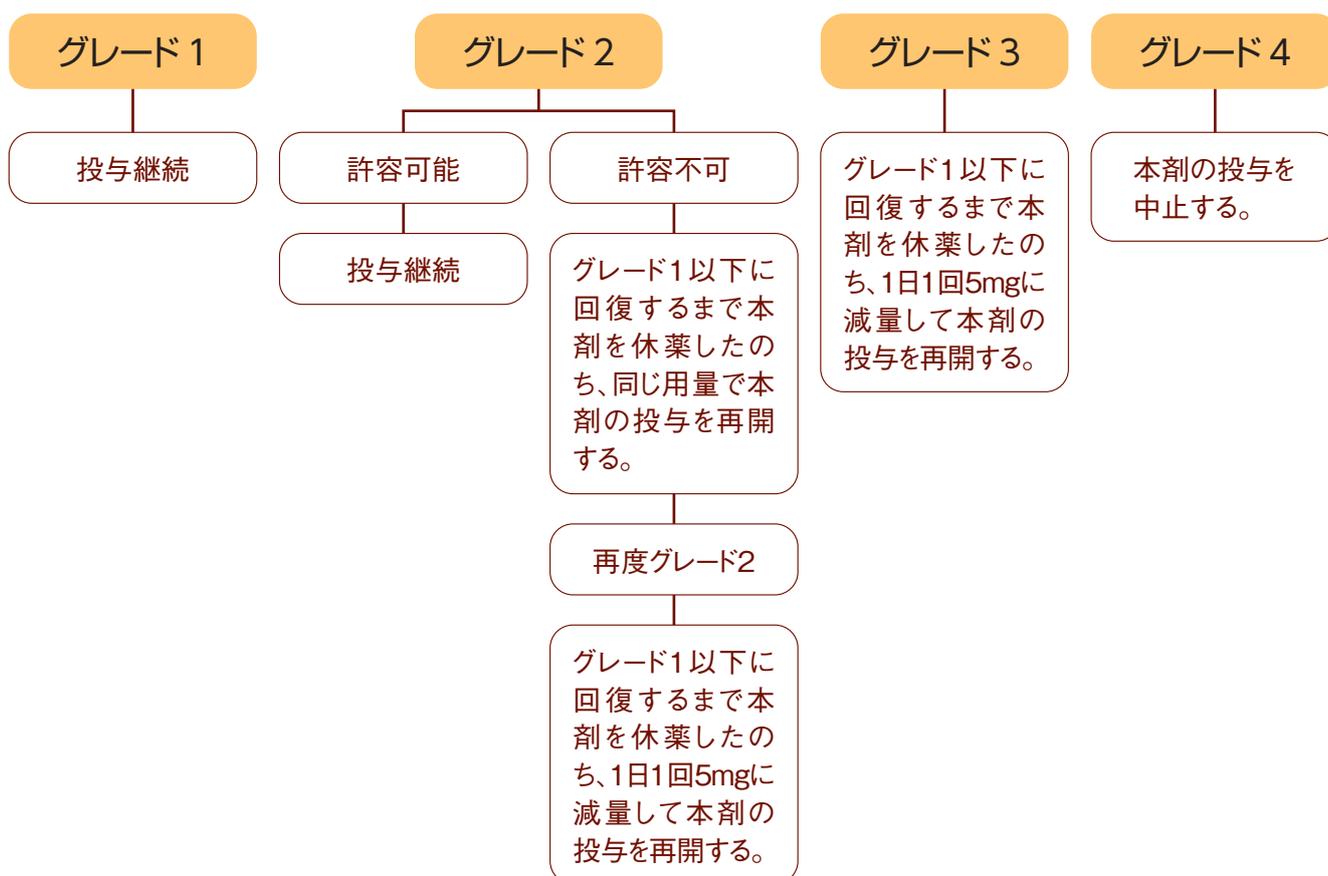
- 本剤投与により重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されています。  
◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の《安全性》の項を参照してください。⇒(p.68、83、97、111)
- 本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を実施してください。
- 異常が認められた場合には【減量・休薬基準】の項(下記)を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

### 【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.60~115)参照

◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141~143)参照



## 【症例経過票】

## 症例の概要〈慢性腎不全の急性増悪〉

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)		
慢性腎不全の急性増悪 (グレード4)	軽快	女性 60代	右側多発性腎癌 (慢性腎不全、ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症、高血圧、高脂血症、貧血)	10mg (15日間)	国内症例 (特定使用成績調査)

## ■症状・経過及び処置

投与7日前	・ソラフェニブによる腎機能低下の既往あり。 ・スニチニブによるネフローゼ症候群、慢性腎不全の合併あり。
投与開始日	クレアチニン値3.08mg/dL。
投与12日目	本剤10mg投与開始。
投与15日目 (投与中止日)	口内炎が発現。アズレンうがい液及びデキサメタゾン軟膏にて治療。
中止3日後	慢性腎不全の急性増悪が発現。 クレアチニン値が5.45mg/dLまで急激に上昇。 本剤投与中止。輸液の持続点滴開始 (5日間投与)。
中止5日後	フロセミド20mg静注開始 (2日間投与)。 貧血の悪化あり。
中止11日後	フロセミド40mg経口投与開始 (7日間投与)。
中止21日後	口内炎は回復。
中止21日後	貧血は軽快。
中止35日後	クレアチニン値3.28mg/dL クレアチニン値は、ほぼ投与前値まで改善。 慢性腎不全の急性増悪は軽快。

項目 (単位)	投与7日前	投与15日目 (投与中止日)	中止翌日	中止3日後	中止21日後	中止35日後
クレアチニン (mg/dL)	3.08	5.45	5.68	4.65	3.64	3.28
BUN (mg/dL)	—	49	48	37	48	35
尿酸 (mg/dL)	—	7.5	7.6	6.1	9.7	7.0
尿蛋白 (定性)	3+	3+	—	—	3+	3+
赤血球数 ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	3.04	3.11	2.8	2.45	3.14	3.12
ヘモグロビン (g/dL)	8.8	8.7	8.0	7.0	8.7	9.1
血清アルブミン (g/dL)	—	3.1	2.7	—	3.2	3.3
血清ナトリウム (mEq/L)	143	140	138	139	142	144
血清カリウム (mEq/L)	5.1	3.6	3.6	3.1	3.9	4.8

併用薬：レボチロキシン、アムロジピン、ロスバスタチン、イコサペント酸エチル、ドキサゾリン

### 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。  
◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の《安全性》の項を参照してください。⇒(p.69、83、97、111)
- 異常が認められた場合は、【減量・休薬基準/治療指針】の項(下記)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。

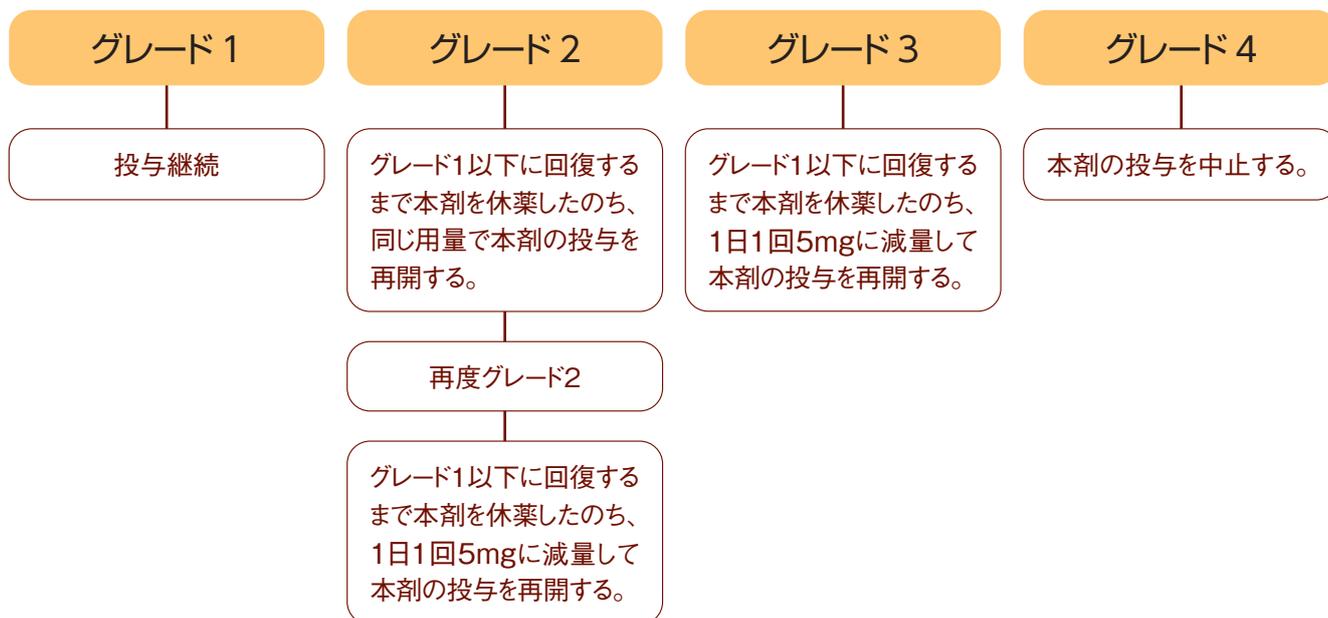
### 【減量・休薬基準/治療指針】

- 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.60~115)参照

◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141~143)参照

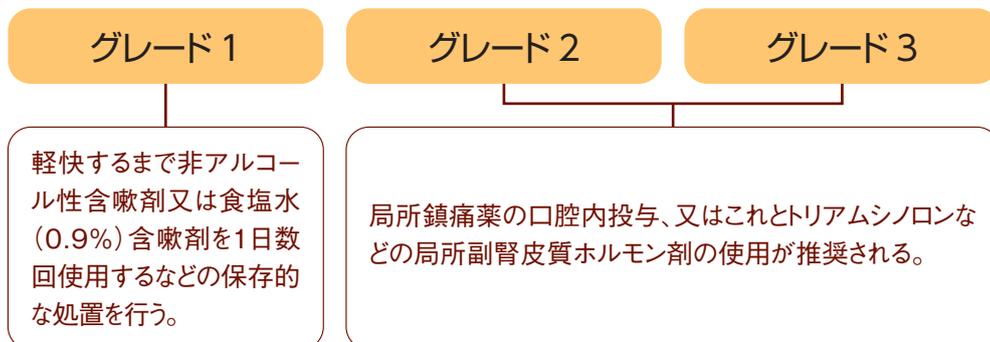


#### 処置の際における注意事項(グレード2~3)

- 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。

## 一般的な処置

◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141~143)参照



## 【症例経過票①】

### 症例の概要〈口内炎〉

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)		
口内炎(グレード3)	回復	男性 50代	転移性腎細胞癌(喫煙歴、動脈性高血圧)	10mg(15日間)	外国症例

### ■症状・経過及び処置

投与開始日	本剤10mg/日投与開始。
投与9日目	口内炎発現。
投与15日目(中止日)	グレード3の口内炎のため入院。本剤投与中止し、マルチビタミン、アセトアミノフェン、マイコスタチン、エシタロプラム等による治療開始。
中止19日後	口内炎はグレード1まで改善。
中止20日後	本剤投与再開。
再投与14日後	退院。
不明	症状は完全治癒し、回復。

併用薬：アテノロール、クロナゼパム、エシタロプラム、ステルキュリアエキス・フラングラエキス、アムホテリシンB、フェンタニル、モルヒネ

### 3. 主な副作用とその対策

#### 【症例経過票②】

##### 症例の概要〈口内炎〉

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)		
口内炎 (グレード3)	軽快	女性 60代	乳癌 [肺、肝、骨転移] (高血圧症、高脂血症、 薬物アレルギー (ピリン系、 アルコール、ペンタジン)、 子宮内膜ポリープ、肝嚢胞、 腎嚢胞、胆石)	10mg (12日間) 5mg (14日間)	国内 臨床試験

#### ■症状・経過及び処置

投与開始日	本剤10mg/日+エキセメスタン25mg/日投与開始。
投与9日目	口腔内の違和感を自覚。
投与13日目 (中止日)	口内炎グレード2を確認。経口摂取が困難であったため輸液施行。本剤及びエキセメスタン投与中止。
中止翌日	口内炎グレード3を確認。輸液施行。
中止2日後	口内炎グレード3持続。経口摂取が全くできないため、持続的な輸液が必要と判断し、入院。
中止9日後	口内炎改善傾向にあり流動食開始。
中止10日後	口内炎グレード1に改善を確認。
中止14日後	経口摂取量が増えたため、退院可と判断。エキセメスタン25mg/日投与再開。
中止25日後	本剤5mg/日にて投与再開。

併用薬：エキセメスタン、バルサルタン、ロスバスタチン、センナ・センナジツ

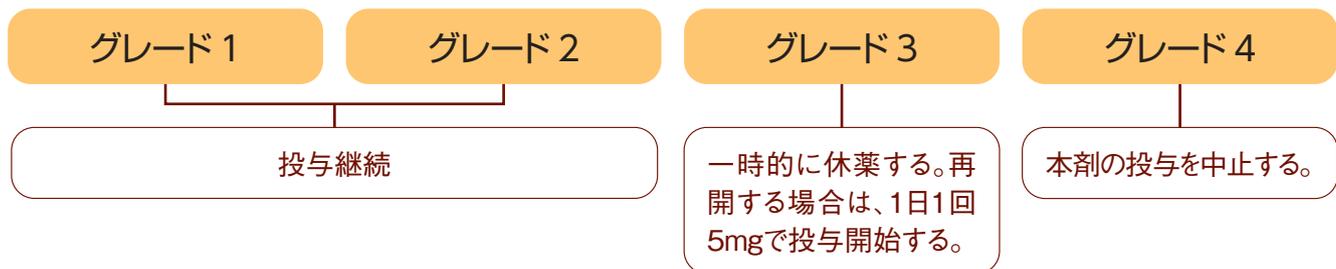
## 高血糖、糖尿病

- 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。
  - ◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の《安全性》の項を参照してください。⇒(p.69、84、98、112)
- 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。
  - ◎5.臨床試験成績の《対象》の項の「主な選択基準」の該当項目を参照してください。⇒(p.61、75、89、103)
- 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(下記)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。

### 【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.60~115)参照  
 ◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141~143)参照



### 【症例経過票①】

#### 症例の概要〈糖尿病増悪〉

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)		
糖尿病増悪(グレード3)	回復	男性 60代	転移性腎細胞癌(2型糖尿病)	10mg(169日間)	外国症例

#### ■症状・経過及び処置

投与開始日	糖尿病合併患者。ピオグリタゾン、インスリン製剤により治療。投与開始前の血糖値:141mg/dL。
投与28日目	本剤10mg/日投与開始。血糖値:229mg/dL。
投与28日目	糖尿病増悪を認める。血糖値:317mg/dL。
投与65日目	血糖値:369mg/dL。
投与82日目	糖尿病増悪のため入院。インスリンにより治療。
投与86日目	完全に回復。
投与88日目	血糖値:133mg/dL。
投与168日目	悪性新生物の進行を認める。
投与169日目(中止日)	悪性新生物進行のため本剤投与中止。
中止翌日	血糖値:166mg/dL。

併用薬:ピオグリタゾン、インスリン製剤

### 3. 主な副作用とその対策

#### 【症例経過票②】

#### 症例の概要〈高血糖〉

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)		
高血糖 (グレード3)	軽快	女性 60代	乳癌[骨転移] (糖尿病、高血圧症、 高脂血症、浮腫、 腎機能障害、右腎嚢胞、 脂肪肝、筋肉痛、 左変形性膝関節症)	10mg(209日間)	国内 臨床試験

#### ■症状・経過及び処置

投与開始前日	糖尿病合併患者。40歳代からインスリン治療開始。自己測定 of 血糖値は130～190台でコントロール。 ヒトインスリン(速効型)(12-10-12-0単位)毎食前皮下注射 インスリンデテミル(持効型)(0-0-0-15単位)眠前皮下注射
投与開始日	空腹時血糖値:173mg/dL。 本剤10mg/日+エキセメスタン25mg/日投与開始。
投与14日目	空腹時血糖値:206mg/dL。
投与17日目	高血糖のため他院受診(糖尿病でかかりつけの病院)。
投与19日目	インスリン用量調整、血糖コントロール目的で同院入院。
投与25日目	同院退院。 ヒトインスリン(速効型)(22-10-16-0単位)毎食前皮下注射 インスリンデテミル(持効型)(0-0-0-24単位)眠前皮下注射
投与26日目	自己測定 of 血糖値:199mg/dL。
投与28日目	空腹時血糖値:195mg/dL。
投与42日目	空腹時血糖値:303mg/dL。
投与84日目	空腹時血糖値:130mg/dL。
投与129日目	空腹時血糖値:125mg/dL。
投与168日目	空腹時血糖値:158mg/dL。

併用薬:エキセメスタン、ヒトインスリン、インスリンデテミル、バルサルタン、メコバラミン、フラビンアデニンジヌクレオチド、アズレン、ロサルタン・ヒドロクロロチアジド、アスピリン、アトルバスタチン、アムロジピン、テブレノン

## 脂質異常

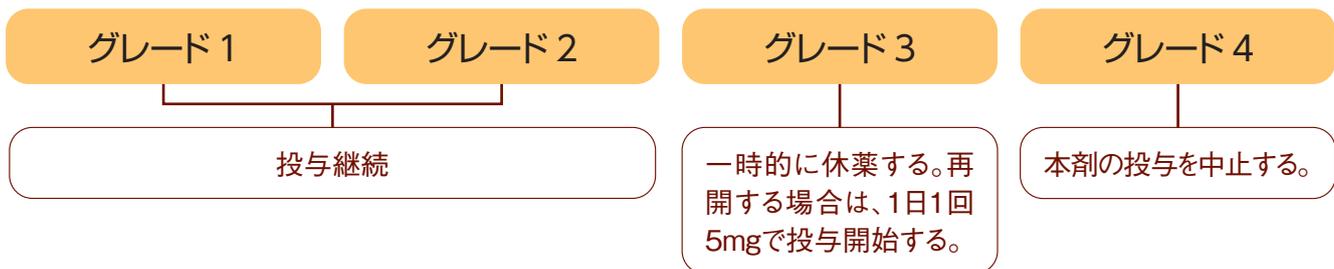
- 本剤の投与により、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症等の脂質異常があらわれることがあります。
  - ◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の《安全性》の項を参照してください。⇒(p.70、84、98、113)
- 異常が認められた場合には【減量・休薬基準】の項(下記)を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。
- 対症療法が必要な場合には、スタチン系薬剤又は適切な脂質低下薬を投与してください。

### 【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.60~115)参照

◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141~143)参照



### 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。
  - ◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の《安全性》の項を参照してください。⇒(p.71、85、99、113)
- 異常が認められた場合には【減量・休薬基準】の項(下記)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。

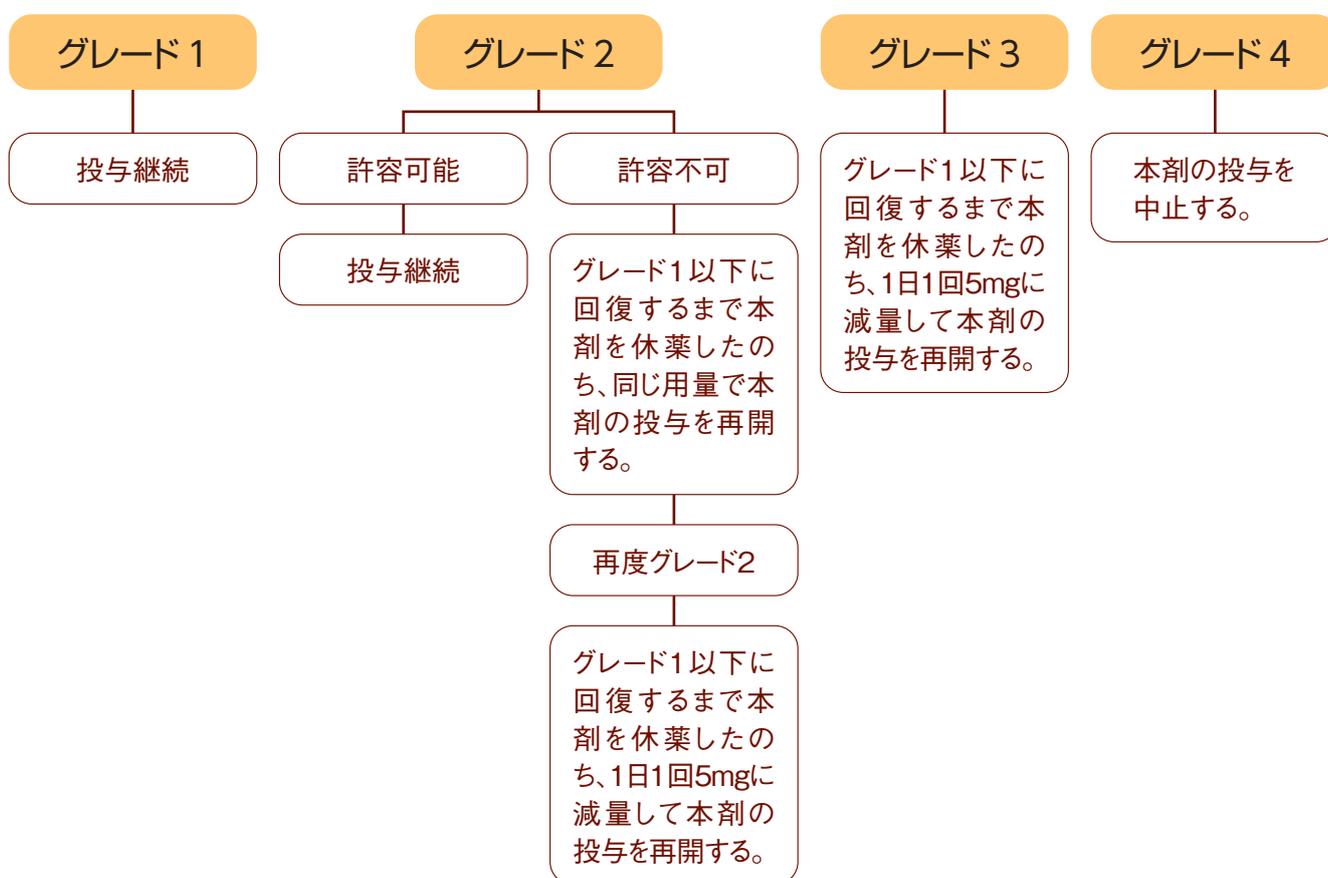
吉田清一監修:がん化学療法の有害反応対策ハンドブック第3版 先端医学社,274,2003より引用・一部改変

### 【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.60~115)参照

◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141~143)参照



## 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。

◎発現状況、発現時期は、5.臨床試験成績の《安全性》の項を参照してください。⇒(p.72、86、100、114)

- 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.41~43)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

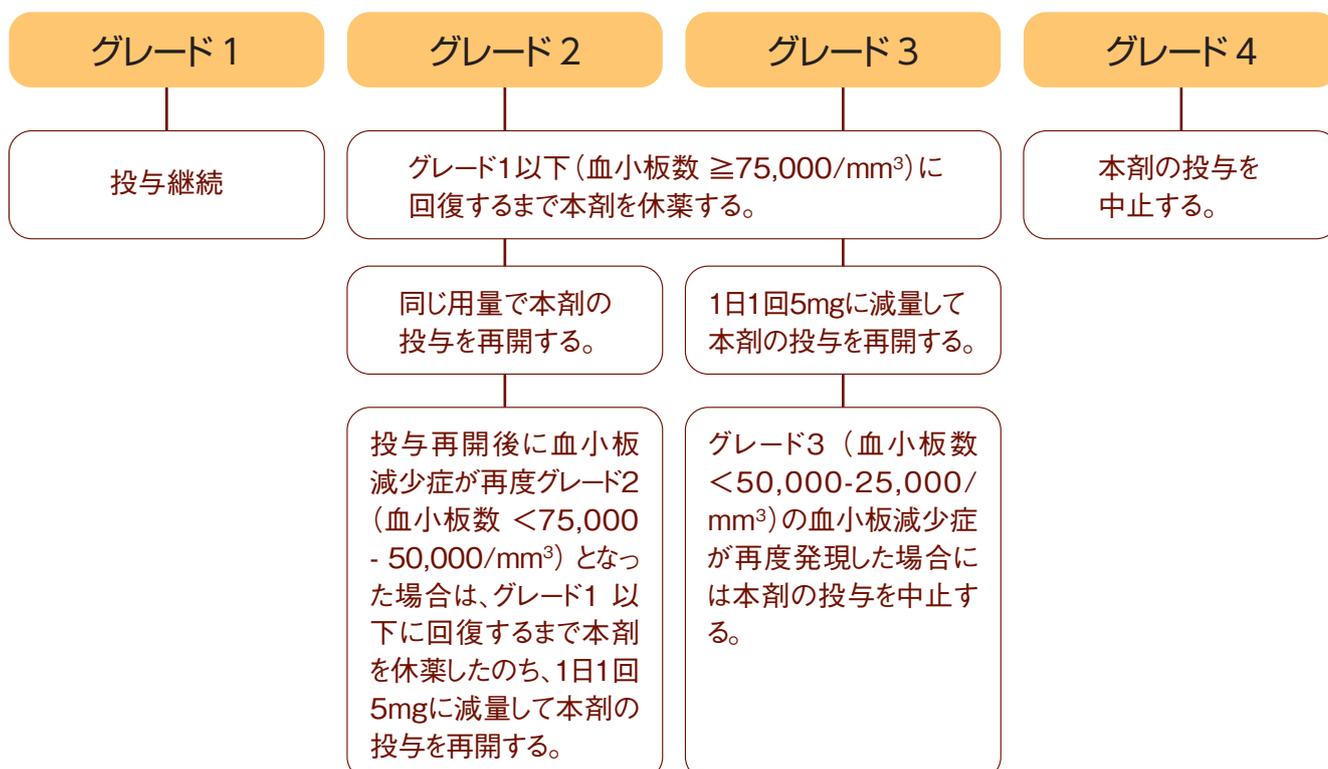
### 【減量・休薬基準】

- 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.60~115)参照

◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141~143)参照

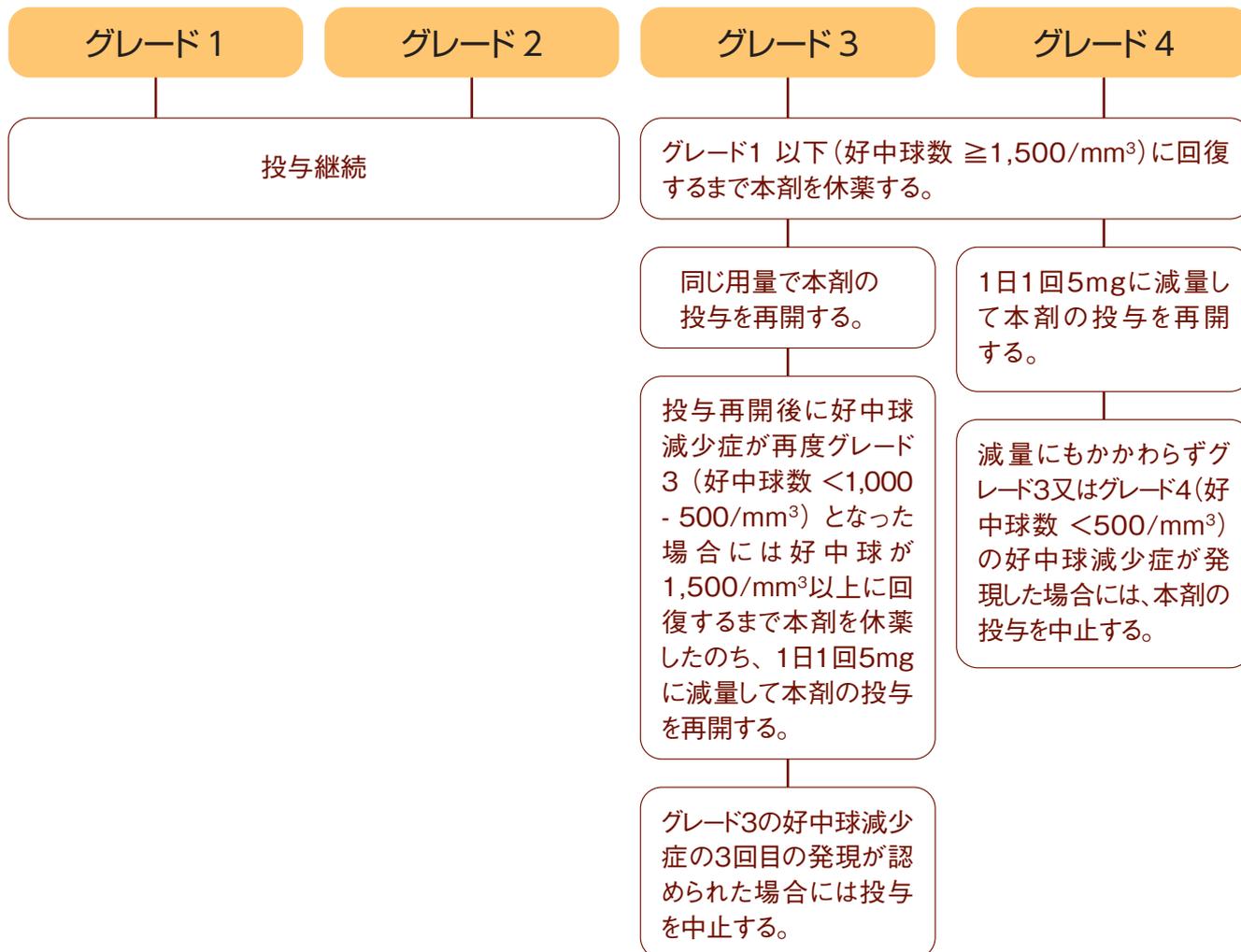


### 3. 主な副作用とその対策

#### 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.60～115)参照

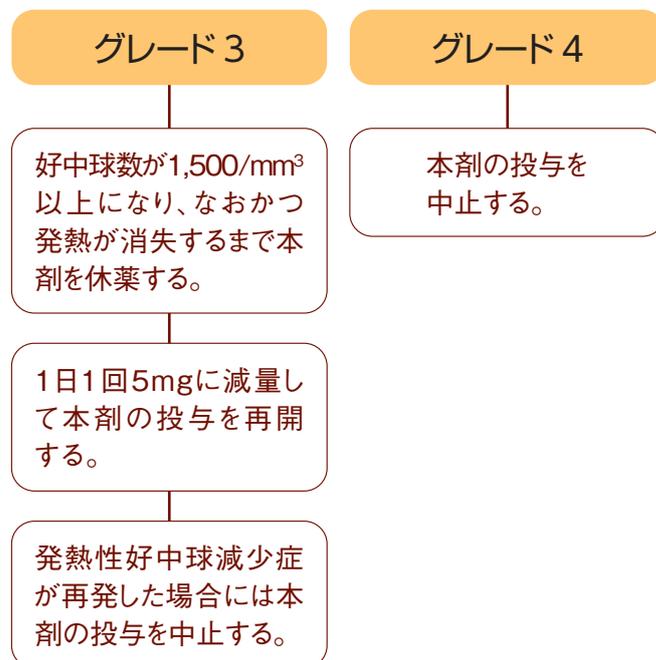
◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141～143)参照



### 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.60~115)参照

◎グレード分類(CTCAE Ver4.0)⇒別添4.その他(p.141~143)参照



### 【症例経過票】

#### 症例の概要〈血小板減少〉

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）		
血小板減少症（グレード3）	軽快	男性 50代	転移性腎細胞癌（右腎摘出、高血圧、便秘、背部痛、神経系疾患）	10mg（19日間） 10mg（中止後再開：47日間） 10mg（中止後再開：8日間）	外国症例

#### ■症状・経過及び処置

投与開始日	本剤10mg/日投与開始。グレード1の血小板減少を認める。
投与18日目	血小板減少はグレード2に悪化。
投与19日目（中止日）	本剤投与中止。
中止9日後	血小板数が130,000/μL（グレード1）に改善したため、本剤投与再開。
中止50日後	グレード1の血小板減少が持続。
中止55日後	再度、本剤投与中止。
中止59日後	血小板減少がグレード3に悪化。
中止68日後	本剤投与再開。
中止75日後	本剤投与中止。
中止82日後	血小板減少はグレード2に改善。

併用薬：クロニジン、ポリカルボフィルカルシウム、アセチルサリチル酸、オメプラゾール、ゾレドロン酸

### 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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
急性呼吸窮迫症候群	<ul style="list-style-type: none"> <li>急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあります。</li> <li>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。</li> </ul>
肺塞栓症、深部静脈血栓症	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあります。</li> <li>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。</li> </ul>
悪性腫瘍(二次発癌)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
創傷治癒不良	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
進行性多巣性白質脳症(PML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあります。</li> <li>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。</li> </ul>
BKウイルス*腎症	<ul style="list-style-type: none"> <li>BKウイルス腎症があらわれることがあります。</li> <li>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。</li> </ul>
血栓性微小血管障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
肺胞蛋白症	<ul style="list-style-type: none"> <li>肺胞蛋白症があらわれることがあります。</li> <li>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。</li> </ul>
心嚢液貯留	<ul style="list-style-type: none"> <li>心嚢液貯留があらわれることがあります。</li> <li>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。</li> </ul>

\*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

## 1) 共通編

Q1

腫瘍の増悪又は効果不十分が認められた患者に対して、1日1回10mgを超える用量に増量してもよいですか？

A1

1日1回10mgを超えて増量した場合の有効性及び安全性は確立していません。そのため、1日1回10mgを超える用量では投与しないでください。

Q2

患者の状態により適宜減量するとありますが、どのような場合に減量すべきですか？

A2

以下の場合には、減量することが考えられます。また、このほかにも患者の状態に応じて減量を検討してください。

- 本剤の血中濃度は肝機能障害により上昇する可能性があるため、肝機能障害（Child-Pugh分類クラスA～C）のある患者では、Child-Pugh分類に応じた減量及び投与の要否について検討してください。

◎Q&A Q8「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？」  
⇒p.49参照

◎Child-Pugh分類について⇒p.140参照

◎用法及び用量について⇒p.11参照

- CYP3A4又はP糖蛋白（Pgp）阻害作用を有する薬剤とやむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮してください。

◎相互作用について⇒p.9～10参照

- 副作用が発現した場合には、それぞれの副作用の減量・休薬基準を参考に、患者の状態に応じて本剤の減量を検討してください。

◎投与量の調節の一覧⇒p.12参照

**Q3** 他の抗悪性腫瘍剤とアフィニトールを併用してもよいですか？**A3**

- ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌および神経内分泌腫瘍の場合  
サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していないため、推奨できません。
- ・手術不能又は再発乳癌の場合  
エキセメスタン以外のアロマターゼ阻害剤（レトロゾール、アナストロゾール）や抗エストロゲン薬（タモキシフェンクエン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、フルベストラント）などの他の内分泌療法及び抗悪性腫瘍剤（アンストラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、分子標的治療薬など）との併用による有効性及び安全性は確立していません。そのため、エキセメスタン以外の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨できません。

**Q4****CYP3A4又はPgp誘導作用を有する薬剤と併用したいので、アフィニトールを増量してもよいですか？****A4**

本剤とCYP3A4又はPgp誘導作用を有する薬剤を併用する際、1日1回10mgを超えて増量した場合の有効性及び安全性は確立していません。そのため1日1回10mgを超える用量では投与しないでください。

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。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度が低下することがあること、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。

◎相互作用について⇒p.9～10参照

**Q5****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？****A5**

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。

## Q6 アフィニトールを砕いて投与してもよいですか？

Q6 本剤を粉碎したり、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。

## Q7 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？

A7 健康成人を対象に、本剤10mg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<sub>0-inf</sub>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<sub>0-inf</sub>は32%低下しました。なお、T<sub>1/2</sub>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。

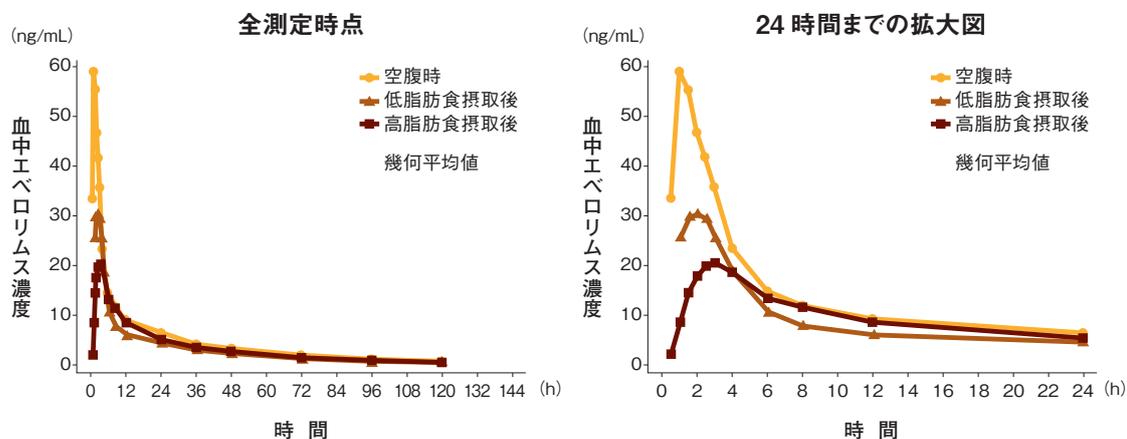
本剤の投与時期は、適応症毎の臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与してください。

### 食事の影響 (外国人のデータ)

対 象:健康成人24例

方 法:アフィニトール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)

Q8

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？

A8

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。

本剤の血中濃度は肝機能障害により上昇します。Child-Pugh分類を肝臓の障害度の指標として用いた臨床試験成績では、軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 及び重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときのAUC<sub>0-inf</sub>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。

◎Child-Pugh分類について⇒p.140参照

### 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10mgを単回投与したとき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 <sub>0-inf</sub> (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<sub>0-inf</sub>、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例が最終観察日には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例が最終観察日には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

Q9

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？

A9

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。

Q10

感染症を合併している患者に投与してもよいですか？

A10

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.26～31参照

Q11

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？

A11

患者の状態に応じて適切な頻度は異なると考えられます。少なくとも腫瘍の画像評価を行う際には、同時に間質性肺疾患についても画像を評価していただきますようお願いいたします。なお、腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験(RECORD-1試験)では、投与開始後1年目は8週毎、2年目以降は12週毎に胸部/腹部及び骨盤のCTスキャン又はMRIを実施しました。腓神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験(RADIANT-3試験)では、投与開始前と開始後は12週毎に胸部X線検査又はCTスキャンを実施しました。消化管又は肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験(RADIANT-4試験)では、医学的に必要性が認められる場合に、胸部X線、CTスキャン又はMRIを実施しました。エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者対象第Ⅲ相国際共同臨床試験(BOLERO-2試験)では、低酸素症、胸水、咳嗽、呼吸困難などの間質性肺疾患が疑われる症状がないかを定期的に問診し、間質性肺疾患が疑われる場合には、必要に応じて胸部CTスキャン及び肺機能検査を実施しました。また、BOLERO-2試験においては、胸部、腹部及び骨盤のCT又はMRIによる腫瘍の画像評価について、腫瘍病変の有無にかかわらず、投与開始前及び投与開始後6週間ごとに実施しました。

◎各臨床試験の検査スケジュールを参照してください⇒5. 臨床試験成績 (p.60～115)

◎間質性肺疾患が発現した場合の対処について⇒間質性肺疾患【減量・休薬基準/治療指針】(p.17)参照

Q12

腎細胞癌と神経内分泌腫瘍・手術不能又は再発乳癌で副作用に違いはありますか？

A12

臨床試験において、腎細胞癌で神経内分泌腫瘍・手術不能又は再発乳癌と比較して、発生頻度が高かった副作用としては、貧血、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、粘膜の炎症などがありました。しかしながら、腎細胞癌と神経内分泌腫瘍・手術不能又は再発乳癌で副作用の種類、重症度、発現頻度等については大きな違いは認められていません。ただし、これらの副作用以外にも他の副作用が発現するおそれがあります。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。

#### 各臨床試験における副作用の例数と発現率(いずれかの試験で発現率が10%以上)

事象名	RECORD-1試験 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (n=274) <sup>1)</sup>		BOLERO-2試験 手術不能又は再発乳癌 (n=482) <sup>2)</sup>		RADIANT-3試験 膵神経内分泌腫瘍 (n=204) <sup>3)</sup>		RADIANT-4試験 消化管又は肺神経内分泌腫瘍 (n=202) <sup>4)</sup>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口内炎	102	(37.2)	277	(57.5)	108	(52.9)	111	(55.0)
発疹	81	(29.6)	163	(33.8)	99	(48.5)	55	(27.2)
貧血	77	(28.1)	55	(11.4)	35	(17.2)	33	(16.3)
疲労	68	(24.8)	115	(23.9)	66	(32.4)	62	(30.7)
下痢	65	(23.7)	94	(19.5)	70	(34.3)	63	(31.2)
無力症	63	(23.0)	38	(7.9)	26	(12.7)	33	(16.3)
食欲減退	57	(20.8)	96	(19.9)	41	(20.1)	32	(15.8)
高コレステロール血症	54	(19.7)	36	(7.5)	21	(10.3)	11	(5.4)
悪心	53	(19.3)	85	(17.6)	41	(20.1)	35	(17.3)
嘔吐	48	(17.5)	34	(7.1)	31	(15.2)	14	(6.9)
粘膜の炎症	48	(17.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)
末梢性浮腫	46	(16.8)	34	(7.1)	45	(22.1)	52	(25.7)
高トリグリセリド血症	44	(16.1)	24	(5.0)	7	(3.4)	9	(4.5)
咳嗽	41	(15.0)	43	(8.9)	23	(11.3)	26	(12.9)
そう痒症	39	(14.2)	48	(10.0)	30	(14.7)	26	(12.9)
皮膚乾燥	36	(13.1)	27	(5.6)	21	(10.3)	15	(7.4)
鼻出血	34	(12.4)	54	(11.2)	36	(17.6)	17	(8.4)
味覚異常	28	(10.2)	92	(19.1)	35	(17.2)	30	(14.9)
呼吸困難	28	(10.2)	43	(8.9)	15	(7.4)	21	(10.4)
アフタ性口内炎	26	(9.5)	18	(3.7)	22	(10.8)	7	(3.5)
高血糖	25	(9.1)	51	(10.6)	28	(13.7)	21	(10.4)
頭痛	24	(8.8)	47	(9.8)	40	(19.6)	14	(6.9)
肺臓炎	24	(8.8)	72	(14.9)	25	(12.3)	27	(13.4)
爪の障害	20	(7.3)	35	(7.3)	26	(12.7)	11	(5.4)
体重減少	18	(6.6)	66	(13.7)	34	(16.7)	16	(7.9)
発熱	17	(6.2)	24	(5.0)	24	(11.8)	22	(10.9)
血小板減少症	16	(5.8)	50	(10.4)	27	(13.2)	7	(3.5)

1)2009年11月カットオフ、2)2011年7月カットオフ、3)2010年6月カットオフ、4)2014年11月カットオフ

## 2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌編

**Q13** スニチニブ、ソラフェニブが投与されていない患者にアフィニトールを投与してもよいですか？

**A13** スニチニブ又はソラフェニブが投与されていない患者に本剤を投与することは推奨できません。腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RECORD-1 試験) は、スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で病態進行した転移性腎細胞癌患者に限定して実施したことから、スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴がない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する使用経験は限られています。

**Q14** 術後補助化学療法としてアフィニトールを投与してもよいですか？

**A15** 腎細胞癌患者に対してこれまでに実施した本剤の臨床試験は、すべて転移性腎細胞癌患者を対象としており、術後補助化学療法における使用経験がなく、有効性及び安全性は確認されていません。術後補助化学療法として本剤を投与することは推奨できません。

## 3) 神経内分泌腫瘍編

**Q15** 低分化型の神経内分泌腫瘍（神経内分泌癌）患者にアフィニトールを投与してもよいですか？

**A15** 低分化型の神経内分泌腫瘍（神経内分泌癌）患者に対する本剤の投与は推奨できません。膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験（RADIANT-3試験）は、高分化型又は中分化型（低悪性度～中悪性度）の膵神経内分泌腫瘍患者を対象に実施されました。また、消化管又は肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験（RADIANT-4試験）は、消化管又は肺を原発部位とする高分化型（Grade 1又はGrade 2）の進行性（切除不能又は転移性）神経内分泌腫瘍を対象に実施されました。そのため、低分化型の神経内分泌腫瘍（神経内分泌癌）患者に対する使用経験がなく、有効性及び安全性は確認されていません。

◎5.臨床試験成績⇒p.60～115参照

**Q16** 膵、消化管又は肺原発以外の神経内分泌腫瘍患者にアフィニトールを投与してもよいですか？

**A16** 膵、消化管又は肺原発以外の神経内分泌腫瘍患者に対する本剤の投与は推奨できません。膵、消化管又は肺原発以外の神経内分泌腫瘍の患者に対する有効性及び安全性は、確立していません。

◎5.臨床試験成績⇒p.60～115参照

**Q17** 症候性の神経内分泌腫瘍患者にアフィニトールを投与してもよいですか？

**A17** 膵原発の神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験（RADIANT-3試験）では、症候性及び非症候性の患者を対象に、有効性及び安全性が確認されていますので、症候性の膵原発神経内分泌腫瘍患者への本剤の投与は可能です。

一方、消化管又は肺原発の神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験（RADIANT-4試験）では、非症候性（カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない）の患者を対象に実施され、有効性及び安全性が確認されているため、症候性の患者に対する有効性及び安全性は確立していません。そのため、症候性の消化管又は肺原発の神経内分泌腫瘍患者に対する本剤の投与は推奨できません。

◎5.臨床試験成績⇒p.60～115参照

Q18

アフィニトールとオクトレオチド徐放性製剤を併用した場合、薬物動態に影響はありますか？

A18

本剤とオクトレオチド徐放性製剤を併用した場合、本剤のトラフ濃度は本剤を単独投与した時に比べて大きな変化は認められませんでした。一方、オクトレオチドのトラフ濃度は、オクトレオチド徐放性製剤を単独投与した時に比べて、本剤併用下では1.47倍高かったことが報告されています。なお、併用による副作用増強などの臨床的な影響は認められていません。

### アフィニトール併用有無でのオクトレオチドのトラフ濃度 (サンドスタチンLAR30mg投与)

	オクトレオチド徐放性製剤 単独投与 (n=148)	アフィニトール／オクトレオチド徐放性製剤 併用投与 (n=141)
トラフ濃度 (ng/mL)	3.53	5.19
トラフ濃度の併用投与／単独投与比	1.47 (1.32 ~ 1.64)	

トラフ濃度：幾何平均値、トラフ濃度の併用投与／単独投与比：幾何平均比 (90%信頼区間)

Q19

神経内分泌腫瘍の臨床試験において、プラセボ群と比べてアフィニトール群で発現率の高かった有害事象にはどのようなものがありますか？

A19

膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-3試験) 及び消化管又は肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-4試験) において、プラセボ群と比べてアフィニトール群で発現率の高かった有害事象は、口内炎、発疹、末梢性浮腫、発熱などがありました。

### RADIANT-3試験及びRADIANT-4試験のいずれかの試験においてアフィニトール群で発現率が15%以上高かった有害事象\*

事象名	RADIANT-3試験 膵神経内分泌腫瘍		RADIANT-4試験 消化管又は肺神経内分泌腫瘍					
	アフィニトール群 (n=204)		プラセボ群 (n=203)		アフィニトール群 (n=202)		プラセボ群 (n=98)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口内炎	110	(53.9)	27	(13.3)	111	(55.0)	19	(19.4)
発疹	107	(52.5)	32	(15.8)	61	(30.2)	9	(9.2)
下痢	98	(48.0)	48	(23.6)	83	(41.1)	30	(30.6)
疲労	90	(44.1)	54	(26.6)	75	(37.1)	35	(35.7)
末梢性浮腫	77	(37.7)	24	(11.8)	78	(38.6)	6	(6.1)
頭痛	62	(30.4)	30	(14.8)	25	(12.4)	15	(15.3)
発熱	62	(30.4)	25	(12.3)	47	(23.3)	8	(8.2)
体重減少	58	(28.4)	23	(11.3)	44	(21.8)	11	(11.2)
鼻出血	44	(21.6)	3	(1.5)	26	(12.9)	3	(3.1)
無力症	38	(18.6)	41	(20.2)	47	(23.3)	8	(8.2)

\*本剤との関連性の有無にかかわらず発現した事象

Q20

神経内分泌腫瘍の臨床試験において、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？

A20

膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-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、発疹、口内炎、鼻出血、高脂血症、血球減少、間質性肺疾患、鼻咽頭炎などがありました。消化管又は肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-4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、間質性肺疾患、鼻出血、口内炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、爪の障害などがありました。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。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。

## 4) 手術不能又は再発乳癌編

**Q21** アフィニトールの投与が考慮されるのはどのような乳癌患者ですか？

**A21** 現在、手術不能の転移・再発乳癌治療では、エストロゲン受容体 (estrogen receptor、ER) 並びにHER2の発現状況、閉経状況などを考慮し、治療薬剤の選択がされています。アフィニトールは、ER陽性かつHER2陰性で、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤であるレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性を示し再発あるいは進行した、閉経後の手術不能の転移・再発乳癌患者に対し、治療選択の一つとなると考えられます。

**Q22** 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤が投与されていない手術不能又は再発乳癌患者にアフィニトールを投与してもよいですか？

**A22** 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤であるレトロゾール又はアナストロゾールが投与されていない手術不能又は再発乳癌患者に本剤を投与することは推奨できません。  
BOLERO-2試験は、ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性を示し再発あるいは進行した、閉経後の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施されました。レトロゾール又はアナストロゾールによる治療歴のない手術不能又は再発乳癌に対する使用経験は限られています。

**Q23** HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者にアフィニトールを使用することはできますか？

**A23** HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本剤の投与は推奨できません。  
BOLERO-2試験は、ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性を示し再発あるいは進行した、閉経後の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施されました。HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する使用経験は限られています。

Q24

閉経前のER陽性の手術不能又は再発乳癌患者にアフィニトールを使用することはできますか？

A24

閉経前のER陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する使用経験がなく、有効性及び安全性は確認されていません。そのため、閉経前のER陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本剤の投与は推奨できません。

BOLERO-2試験は、ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性を示し再発あるいは進行した、閉経後の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施されました。

Q25

術前又は術後の補助化学療法としてアフィニトールを投与してもよいですか？

A25

本剤の術前又は術後の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していません。そのため、術前又は術後の補助化学療法として本剤を投与することは推奨できません。

BOLERO-2試験は、ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性を示し再発あるいは進行した、閉経後の手術不能又は再発乳癌患者を対象に実施されたため、術前又は術後の補助化学療法として本剤を投与された患者は含まれておりません。

Q26

BOLERO-2試験において、外国人と比べて日本人で発現頻度が高かった副作用にはどのようなものがありますか？

A26

BOLERO-2試験において外国人と比べて日本人で発現頻度の高かった副作用としては、口内炎、発疹、爪の障害、味覚異常、頭痛、間質性肺疾患、発熱、肺臓炎、関節痛、便秘などがありました。しかしながら、これらの副作用以外にも他の副作用が発現するおそれがあります。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。

#### BOLERO-2試験において日本人と外国人で発現率の差が10%以上の副作用

事象名	日本人 (n=71)		外国人 (n=411)	
	n	(%)	n	(%)
口内炎	64	(90.1)	213	(51.8)
発疹	39	(54.9)	124	(30.2)
爪の障害	18	(25.4)	17	(4.1)
味覚異常	24	(33.8)	68	(16.5)
頭痛	16	(22.5)	31	(7.5)
間質性肺疾患	11	(15.5)	4	(1.0)
発熱	12	(16.9)	12	(2.9)
肺臓炎	19	(26.8)	53	(12.9)
関節痛	11	(15.5)	15	(3.6)
便秘	11	(15.5)	17	(4.1)

# 5. 臨床試験成績

## 臨床成績に関する事項

アフィニトールは「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果に対し、日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RECORD-1 試験) をもとに承認されました。

## 腎細胞癌対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RECORD-1 試験)

RECORD-1: REnal Cell cancer treatment with Oral RAD001 (Evelorimus) given Daily-1

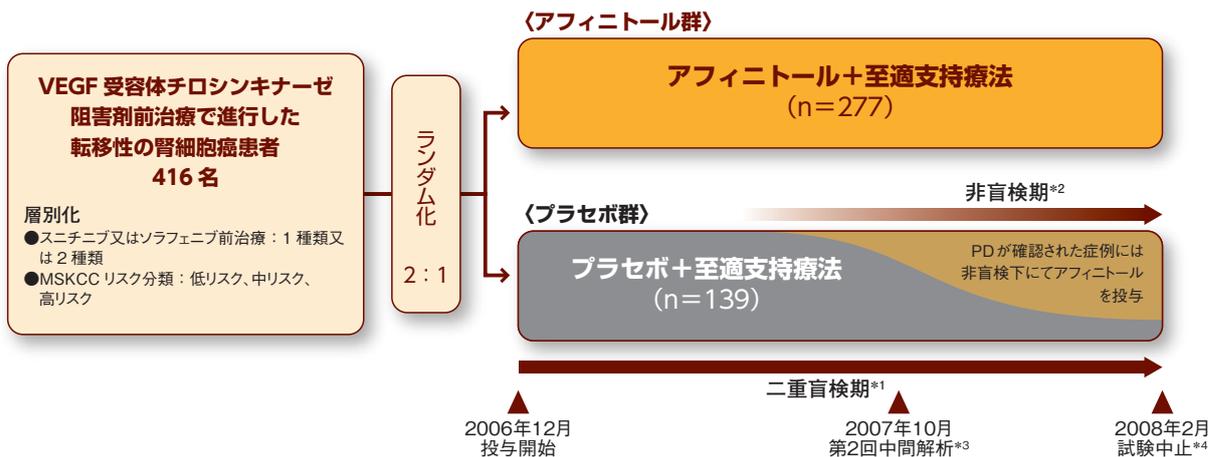
Motzer, R. J. et al.: Lancet 2008; 372(9637): 449-456

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



\*1 投与期間は固定せず、RECISTでPDを確認するまで、許容できない毒性が認められるまで、死亡又はその他の理由で中止するまで継続し、1サイクル28日とした。

\*2 2008年2月試験中止時までに、プラセボ群に割り付けられた139例のうち109例(78%)の症例が病勢進行のため、アフィニトール群にクロスオーバーした。

\*3 2007年10月カットオフ時点での有効性を評価した。

\*4 独立データモニタリング委員会の勧告により、2008年2月試験中止となった。

「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

## 《対象》

VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤（スニチニブ又はソラフェニブ）による前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者416例

## 主な選択基準

- 転移性腎細胞癌患者で、淡明細胞型腎細胞癌が組織学的又は細胞学的に確認されている患者
- スニチニブ又はソラフェニブ（両剤又は1剤のみ）の投与中又は投与中止後に病勢が進行した患者で、かつ投与中止後6ヵ月以内の患者
- ベースラインの身体検査、CTスキャン又はMRIでRECISTによる測定可能病変を1つ以上有する患者
- Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq 70\%$   
◎KPSについて⇒p.140参照
- 適切な骨髄機能、肝機能、腎機能を有する患者  
好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$   
血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$   
ヘモグロビン $> 9\text{g/dL}$   
血清クレアチニン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$   
ALT及びAST $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ （肝転移なしの場合）、 $\leq 5.0 \times \text{ULN}$ （肝転移ありの場合）  
血清ビリルビン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

## 主な除外基準

- mTOR阻害薬の投与を受けたことがある患者
- 副腎皮質ステロイド又は他の免疫抑制薬の長期投与を受けている患者
- 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、肺機能障害等）
- 空腹時血糖値 $> 1.5 \times \text{ULN}$

## 《投与方法》

アフィニトール群は至適支持療法下でアフィニトール10mgを1日1回、空腹時に連日経口投与した。

## 《評価項目》

## ● 主要評価項目：

無増悪生存期間 (PFS) \*

\*ランダム割り付け日からRECISTに基づく効果判定でPDが最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）までの期間

## ● 副次的評価項目：

全生存期間 (OS)、奏効率、奏効期間、PRO (FKSI-DRS、EORTC QLQ-C30)

投与前及び試験開始後8週間毎に胸部/腹部及び骨盤のCTスキャン又はMRI検査を実施した。

（投与開始2年目以降は12週間毎）

◎RECORD-1試験における主な検査スケジュール⇒p.64参照

## 参考

## MSKCCリスク分類（全身治療歴がある場合）

Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerが作成した予後に関するリスク分類

MSKCC リスク分類	該当するリスク因子
低リスク	いずれにも該当しない
中リスク	1つ該当する
高リスク	2つ以上に該当する

## MSKCC リスク因子

KPS	$< 80\%$
ヘモグロビン値	男性 $\leq 13\text{g/dL}$ 、女性 $\leq 11.5\text{g/dL}$
補正後の血清カルシウム濃度	$\geq 10\text{mg/dL}$

◎KPSについて⇒p.140参照

「する注意」等についてはp.6～12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

### 《用量調節<sup>注)</sup>》

#### RECORD-1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の連日投与
1段階減量	5mgの連日投与
2段階減量	5mgの隔日投与

### 《減量・休薬基準<sup>注)</sup>》

#### 非血液毒性および血液毒性が発現した場合の用量調節

毒性	措置	
<b>非血液毒性</b>		
グレード2 (非感染症肺臓炎を除く)	毒性が許容可能な場合は同じ用量で投与を継続する。毒性が許容できない場合はグレード1以下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。投与再開後に再度グレード2となった場合は、グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。	
グレード3 (高脂血症を除く)	グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。肺臓炎の場合は、副腎皮質ホルモン剤の短期間の使用を検討する。	
グレード3の高脂血症 (高コレステロール血症及び/又は高トリグリセリド血症)	標準的な薬物療法により管理する。	
グレード4	アフィニールの投与を中止する。	
<b>血液毒性</b>		
血小板減少症	グレード2 ( $<75 \times 10^9/L$ 、 $\geq 50 \times 10^9/L$ )	グレード1以下(血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ )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。投与再開後に血小板減少症が再度グレード2となった場合は、グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。
	グレード3 ( $<50 \times 10^9/L$ 、 $\geq 25 \times 10^9/L$ )	グレード1以下(血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ )に回復するまでアフィニールを休薬したのち、1段階減量してアフィニールの投与を再開する。グレード3の血小板減少症が再度発現した場合にはアフィニールの投与を中止する。
	グレード4 ( $<25 \times 10^9/L$ )	アフィニールの投与を中止する。
好中球減少症	グレード3 ( $<1 \times 10^9/L$ 、 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ )	グレード1以下(好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ )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。投与再開後に好中球が再度グレード3となった場合には好中球が $1.5 \times 10^9/L$ 以上に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。グレード3の好中球減少症の3回目の発現が認められた場合には投与を中止する。
	グレード4 ( $<0.5 \times 10^9/L$ )	グレード1以下(好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ )に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。この減量にも関わらずグレード3又はグレード4の好中球減少症が発現した場合には、アフィニールの投与を中止する。
発熱性好中球減少症	グレード3 (生命を脅かさない)	好中球数が $1500/mm^3$ 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、減量してアフィニールの投与を再開する。発熱性好中球減少症が再発した場合にはアフィニールの投与を中止する。
	グレード4 (生命を脅かす)	アフィニールの投与を中止する。
3週間以上の投与中断を要する血液学的又は非血液学的毒性		アフィニールの投与を中止する。

## 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。 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。 ベースラインのレベルに回復するまで2サイクルごとに胸部画像検査(胸部X線検査、胸部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を実施する。 ベースラインのレベルに回復するまで、これらの検査を各サイクルごとに実施する。 気管支鏡検査*の実施を検討する。	対症療法のみ。 厄介な咳嗽がある場合は副腎皮質ホルモン剤を処方する。	グレード1以下に回復するまでアフィニールを減量する。 厄介な症状がみられる場合はアフィニ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。 ベースラインのレベルに回復するまで、これらの検査を各サイクルごとに実施する。 気管支鏡検査*を実施する。	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を処方する。 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、2週間以内であれば1段階減量して投与を再開してもよい。
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。 ベースラインのレベルに回復するまで、これらの検査を各サイクルごとに実施する。 気管支鏡検査*を実施する。	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を処方する。 医学的な必要性に応じて漸減中止する。	アフィニールの投与を中止する。

\* 生検及び/又は気管支肺胞洗浄と併せて気管支鏡検査を実施すること。

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q &amp; A

臨床試験成績

別添

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.12の「2.投与にあたって ③投与量の調節」、p.13~44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

### 《検査スケジュール》

#### RECORD-1試験における検査スケジュール

評価項目		第1サイクル		第2サイクル		第3サイクル		その後の サイクル
		(28日間)		(28日間)		(28日間)		(28日間)
試験日	投与前	1日目	15日目	1日目	15日目	1日目	15日目	1日目
バイタルサイン	○	○		○		○		○
神経学的検査を含む詳細な 身体診察	○	○		○		○		○
Karnofsky Performance Status	○	○		○		○		○
血液学的検査 <sup>1</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固検査 <sup>2</sup> (PT/INR)	○			○				
血清生化学的検査 <sup>3</sup>	○	○		○		○		○
血清脂質プロファイル <sup>4</sup>	○	○		○		○		○
尿検査 <sup>5</sup>	○							
胸部/腹部及び骨盤のCTスキャン 又はMRI	○					○		8週間毎 (投与2年目以降 は12週間毎)
胸部X線検査	○							4、6及び 8サイクル目
心電図検査 (ECG) <sup>6</sup>	○	ECGは臨床的に必要な場合に実施する						
肺機能検査 (PFT) <sup>7</sup>	○	肺機能検査 (PFT) は脚注7の要領で実施する						

1: 血液学的検査: ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球数 (WBC) 及び白血球分画

2: スクリーニング時及び第2サイクル1日目にプロトロンビン時間 (PT) を測定する。PTは臨床的に必要な場合に測定する。

3: 血清生化学的検査: LDH、空腹時血糖値、リン、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、クレアチニン、血中尿素窒素、アルブミン、総蛋白、SGOT (AST)、SGPT (ALT)、総ビリルビン、GGT、アルカリホスファターゼ、尿素、尿酸、血清カルシウム及び補正後の血清カルシウム (スクリーニング時のみ測定)

4: 血清脂質プロファイル: 総コレステロール、トリグリセリド、LDL及びHDL

5: 尿検査は、肉眼又は顕微鏡による尿検査を含む。

[ディップスティック検査: 比重、pH、蛋白、グルコース、ビリルビン、ケトン、血球及び白血球]

6: 標準的な12誘導ECGを記録。

7: 肺機能検査: 肺活量、DLCO及び室内空気による安静時の酸素飽和度。スクリーニング時及び治験終了時 (2週間以内)、間質性肺疾患の所見が認められた場合に必要に応じて実施。

[患者の治療に関する判断のために必要な場合には生検及び/又は気管支肺胞洗浄と併せて気管支鏡検査を実施する]

## 試験結果

## 《患者背景》

MSKCCリスク分類別で見ると、すべてのリスク群が対象となっていました。前治療として、スニチニブ又はソラフェニブのどちらか1剤による治療を74.0%、2剤による治療を26.0%が受けていました。

	アフィニール群 (n=272)	プラセボ群 (n=138)	全体 (n=410)	
性別:男性の例数 (%)	212 (77.9)	105 (76.1)	317 (77.3)	
年齢:歳 中央値 (範囲)	61 (27-85)	60 (29-79)	61 (27-85)	
日本人の症例数 (%)	10 (3.7)	8 (5.8)	18 (4.4)	
人種 例数 (%)	アジア人	11 (4.0)	10 (7.2)	21 (5.1)
	黒人	2 (0.7)	3 (2.2)	5 (1.2)
	白人	246 (90.4)	121 (87.7)	367 (89.5)
	アメリカ先住民	1 (0.4)	0	1 (0.2)
	その他 (不明を含む)	12 (4.4)	4 (2.9)	16 (3.9)
KPS 例数 (%)	100	75 (27.6)	40 (29.0)	115 (28.0)
	90	98 (36.0)	53 (38.4)	151 (36.8)
	80	70 (25.7)	30 (21.7)	100 (24.4)
	70	28 (10.3)	15 (10.9)	43 (10.5)
	不明	1 (0.4)	0	1 (0.2)
MSKCCリスク分類 例数 (%)	低リスク	79 (29.0)	39 (28.3)	118 (28.8)
	中リスク	153 (56.3)	78 (56.5)	231 (56.3)
	高リスク	40 (14.7)	21 (15.2)	61 (14.9)
前治療 (VEGF阻害剤) 例数 (%)	ソラフェニブ	77 (28.3)	42 (30.4)	119 (29.0)
	スニチニブ	124 (45.6)	60 (43.5)	184 (44.9)
	両剤	71 (26.1)	36 (26.1)	107 (26.1)
その他の前治療 例数 (%)	化学療法	36 (13.2)	22 (15.9)	58 (14.1)
	内分泌療法	5 (1.8)	5 (3.6)	10 (2.4)
	サイトカイン療法	174 (64.0)	91 (65.9)	265 (64.6)
	放射線療法	83 (30.5)	38 (27.5)	121 (29.5)
	手術	262 (96.3)	131 (94.9)	393 (95.9)
組織型/細胞型 例数 (%)	淡明細胞癌	261 (96.0)	132 (95.7)	393 (95.9)
	その他	11 (4.0)	6 (4.3)	17 (4.1)
病変部位数 例数 (%)	1	26 (9.6)	14 (10.1)	40 (9.8)
	2	67 (24.6)	35 (25.4)	102 (24.9)
	3	87 (32.0)	41 (29.7)	128 (31.2)
	4	59 (21.7)	30 (21.7)	89 (21.7)
	>4	29 (10.7)	15 (10.9)	44 (10.7)
病変部位 例数 (%)	肝	94 (34.6)	49 (35.5)	143 (34.9)
	肺	199 (73.2)	112 (81.2)	311 (75.9)
	中枢神経系	15 (5.5)	11 (8.0)	26 (6.3)
	骨	100 (36.8)	43 (31.2)	143 (34.9)
	リンパ節	203 (74.6)	98 (71.0)	301 (73.4)
	腎	31 (11.4)	16 (11.6)	47 (11.5)
その他	134 (49.3)	57 (41.3)	191 (46.6)	

第2回中間解析時(2007年10月カットオフ)では、アフィニール群272例、プラセボ群138例、計410例が有効性の解析対象例とされています。

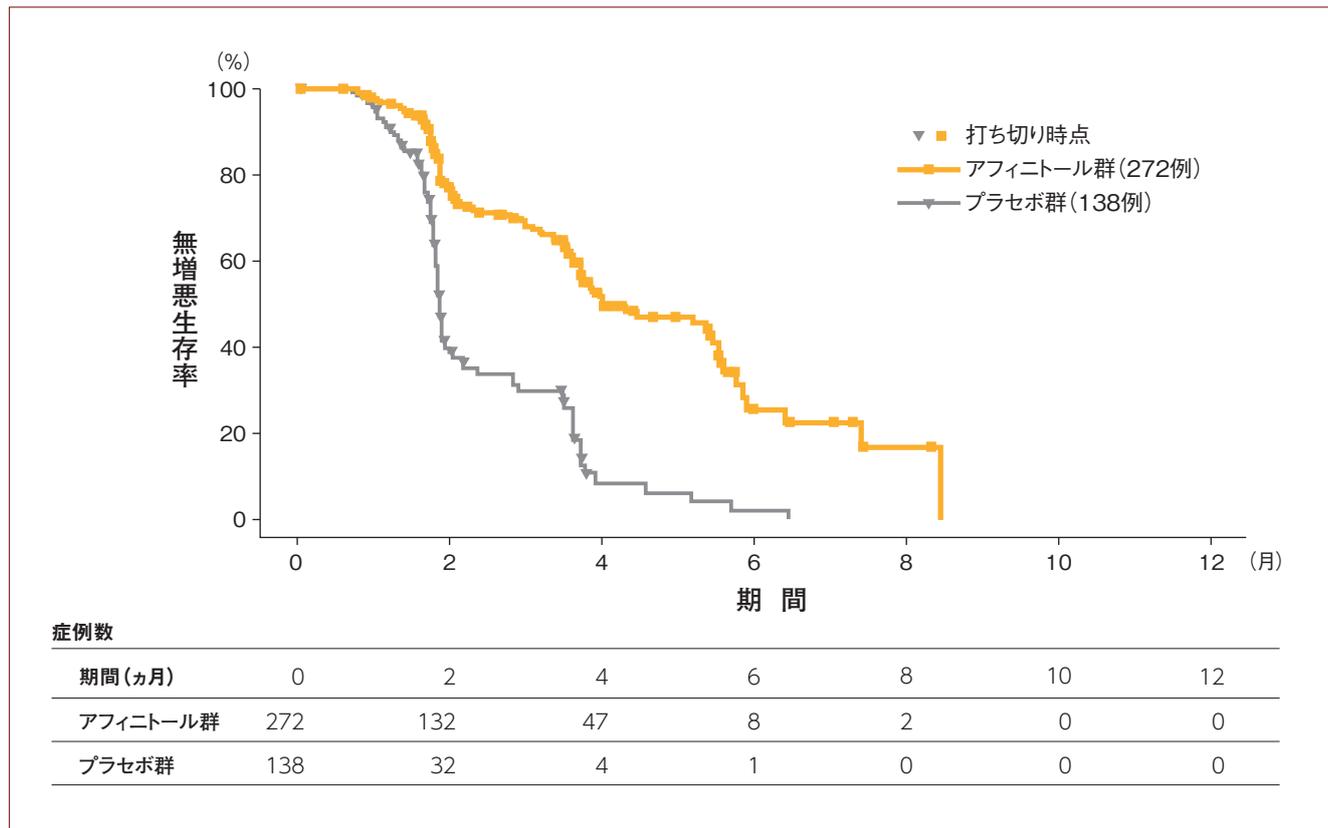
## 5. 臨床試験成績

### 《有効性》

#### 無増悪生存期間(全体、プラセボとの比較)

第2回中間解析(2007年10月カットオフ、PFSイベント件数191件)における主要評価項目である無増悪生存期間(PFS; 中央値)は、アフィニートール群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、アフィニートール群ではプラセボ群と比較して有意なPFSの延長が認められました(ハザード比 0.30、95%CI 0.22-0.40、MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定  $p < 0.001$ )。

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



投与群	PFS中央値(月)	ハザード比	層別ログランク検定値
アフィニートール群	4.01	0.30 95%信頼区間(CI):0.22~0.40	$p < 0.001$
プラセボ群	1.87		

(第2回中間解析時のデータ:2007年10月カットオフ、最大の解析対象集団)

### 《安全性》

#### 副作用

転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与385例(日本人24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339例(88.1%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)167例(43.4%)、発疹109例(28.3%)、貧血103例(26.8%)、疲労97例(25.2%)、下痢86例(22.3%)、無力症81例(21.0%)、高コレステロール血症74例(19.2%)、粘膜の炎症73例(19.0%)、食欲減退72例(18.7%)、悪心68例(17.7%)、高トリグリセリド血症61例(15.8%)、感染症58例(15.1%)、嘔吐55例(14.3%)、末梢性浮腫55例(14.3%)、咳嗽52例(13.5%)、そう痒症49例(12.7%)、皮膚乾燥46例(11.9%)、間質性肺疾患46例(11.9%)、鼻出血44例(11.4%)、味覚異常41例(10.6%)、呼吸困難40例(10.4%)等であった。(2012年3月カットオフ)

臨床試験における副作用一覧⇒別添2(p.120~123)参照

## 主な副作用の発現状況及び発現時期 (2008年2月カットオフ)

臨床試験の副作用の重症度評価は、NC (National Cancer Institute) のCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver. 3.0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日本語訳JCOG版 [JCOG Webサイト <http://www.jcog.jp/doctor/tool/index3.html>]

### 間質性肺疾患 (肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等)

#### 【発現状況】

##### RECORD-1試験

全症例 (n=274、日本人n=15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	23 (8.4)	5 (1.8)	12 (4.4)	6 (2.2)	0
間質性肺疾患	6 (2.2)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	0
肺浸潤	4 (1.5)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
胞隔炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
肺胞出血	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
肺毒性	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
合計	32 (11.7)	7 (2.6)	16 (5.8)	9 (3.3)	0

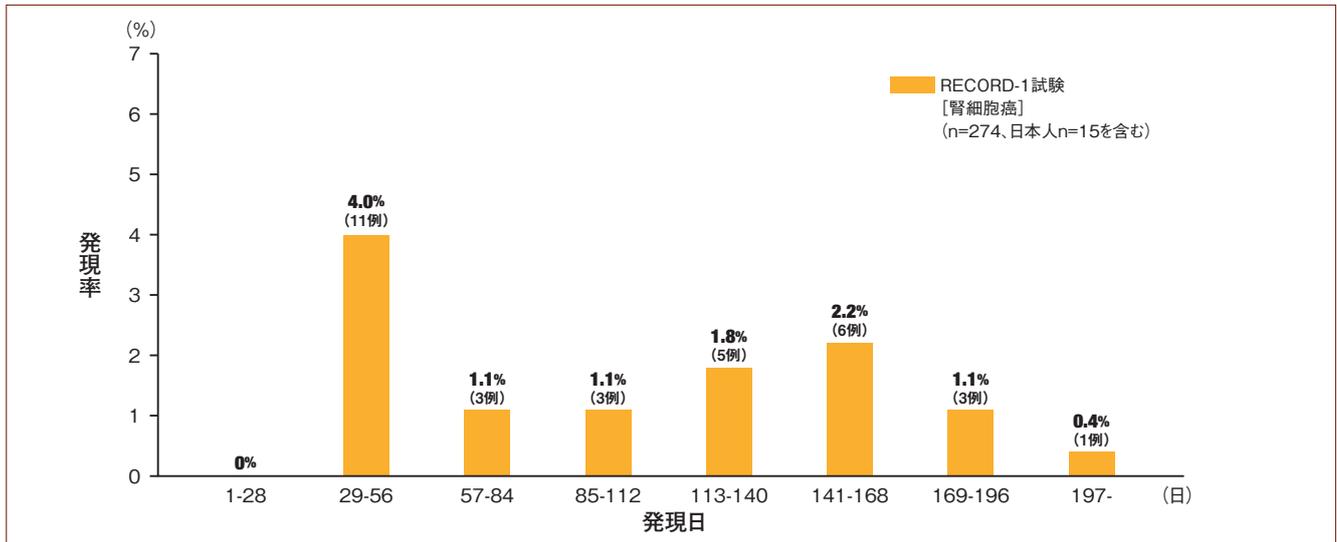
国内症例 (n=15)

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	2 (13.3)	0	2 (13.3)	0	0
肺臓炎	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	0
合計	4 (26.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0

#### 【発現時期】

##### RECORD-1試験



## 5. 臨床試験成績

### 感染症

#### 【発現状況】

##### RECORD-1試験

全症例 (n=274、日本人n=15を含む)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
肺炎	7 (2.6)	4 (1.5)
鼻咽頭炎	4 (1.5)	0
口腔ヘルペス	4 (1.5)	0
毛包炎	3 (1.1)	0
肺感染	3 (1.1)	1 (0.4)
爪囲炎	3 (1.1)	0
尿路感染	3 (1.1)	0

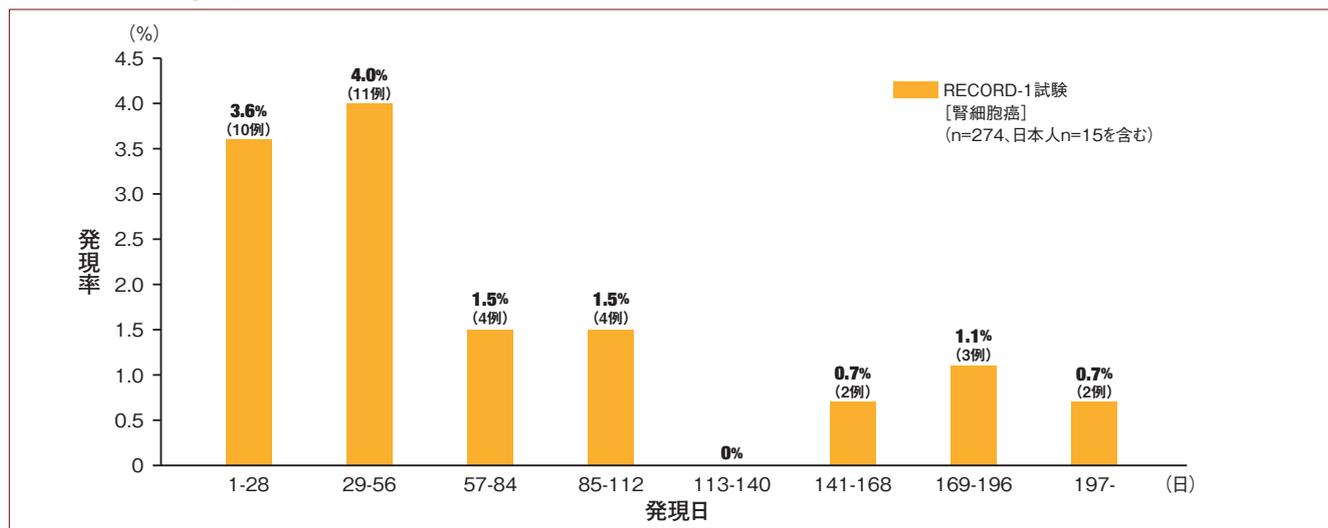
国内症例 (n=15)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
肺炎	3 (20.0)	1 (6.7)
鼻咽頭炎	3 (20.0)	0
爪囲炎	2 (13.3)	0
インフルエンザ	1 (6.7)	0
気管支炎	1 (6.7)	0
口腔カンジダ症	1 (6.7)	0
口腔ヘルペス	1 (6.7)	0
鼻炎	1 (6.7)	0

#### 【発現時期】

##### RECORD-1試験



### 腎障害

#### 【発現状況】

##### RECORD-1試験

(n=274、日本人n=15を含む)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
血中クレアチニン増加	14 (5.1)	0
高クレアチニン血症	1 (0.4)	0
腎不全	3 (1.1)	2 (0.7)

#### 【発現時期】

##### RECORD-1試験

副作用	発現までの日数: 中央値 (範囲)
	RECORD-1試験 (n=274、日本人含む)
血中クレアチニン増加	52.5日 (14-197)
腎不全	50日 (44-83)
高クレアチニン血症	42日
腎機能障害	—
蛋白尿	—

## 口内炎

### 【発現状況】

#### RECORD-1 試験

全症例 (n=274、日本人n=15を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=15)

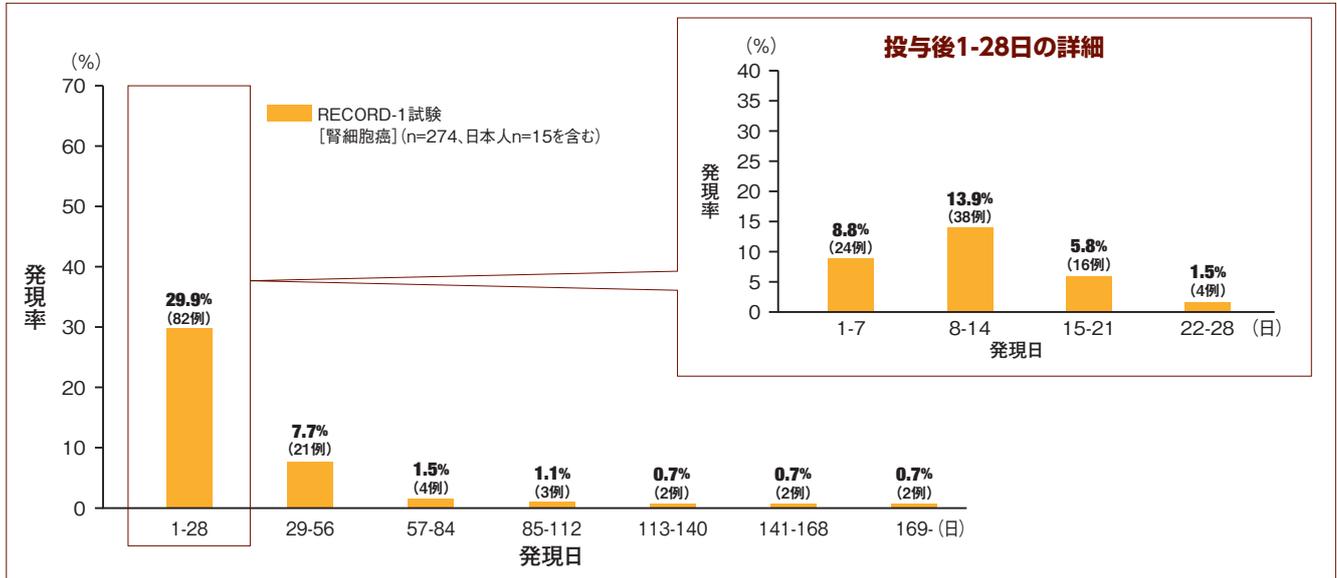
例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	99 (36.1)	9 (3.3)
アフタ性口内炎	25 (9.1)	0
口腔内潰瘍形成	4 (1.5)	0
舌潰瘍	3 (1.1)	0

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	9 (60.0)	0
アフタ性口内炎	1 (6.7)	0
舌潰瘍	2 (13.3)	0

### 【発現時期】

#### RECORD-1 試験



## 高血糖、糖尿病

### 【発現状況】

#### RECORD-1 試験

全症例 (n=274、日本人n=15を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=15)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高血糖	21 (7.7)	12 (4.4)
糖尿病	3 (1.1)	3 (1.1)
2型糖尿病	1 (0.4)	0

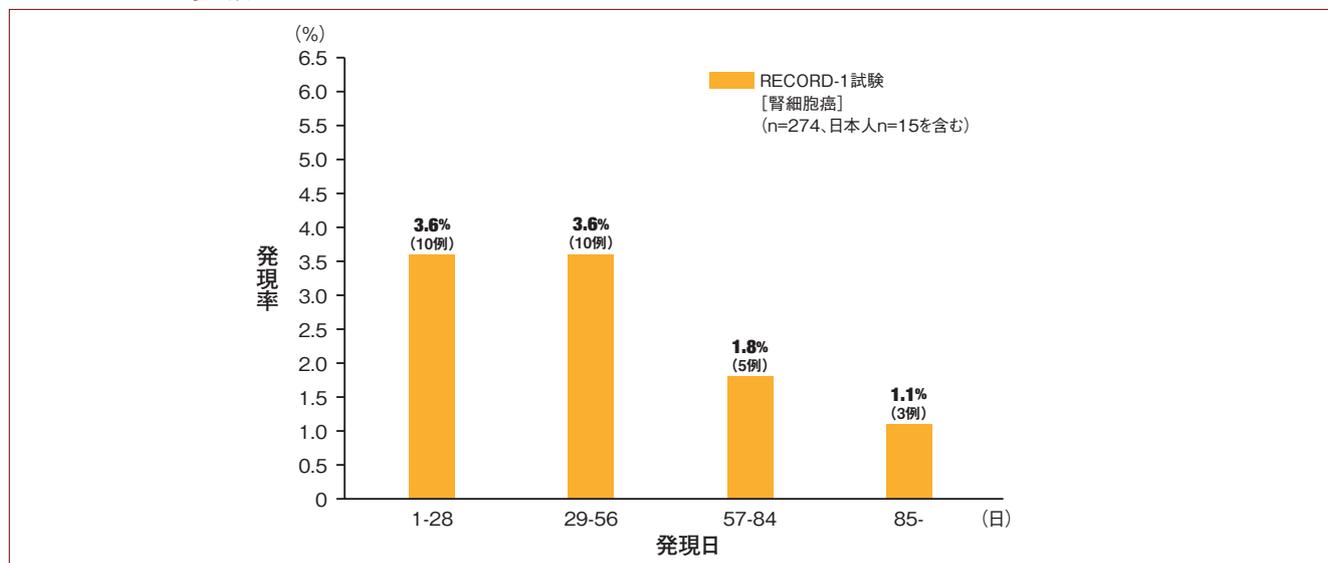
副作用	全グレード	グレード3/4
高血糖	4 (26.7)	1 (6.7)

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中ブドウ糖増加	4 (1.5)	2 (0.7)

## 5. 臨床試験成績

### 【発現時期】

#### RECORD-1試験



### 脂質異常

#### 【発現状況】

#### RECORD-1試験

全症例 (n=274、日本人n=15を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=15)

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	49 (17.9)	7 (2.6)
高トリグリセリド血症	40 (14.6)	3 (1.1)
高脂血症	5 (1.8)	1 (0.4)

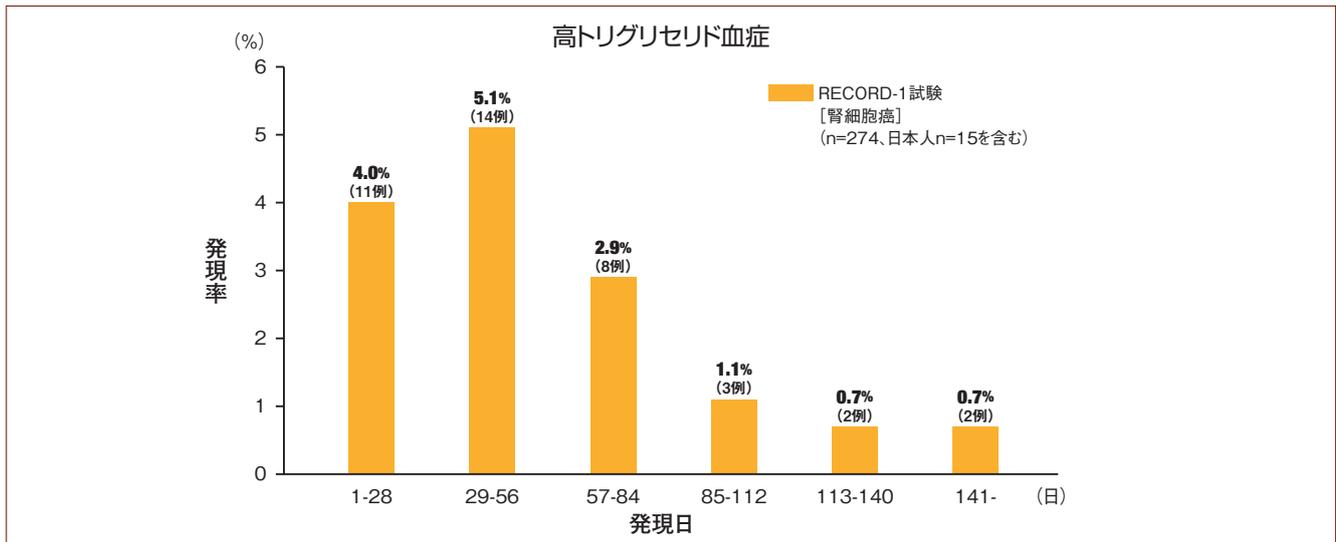
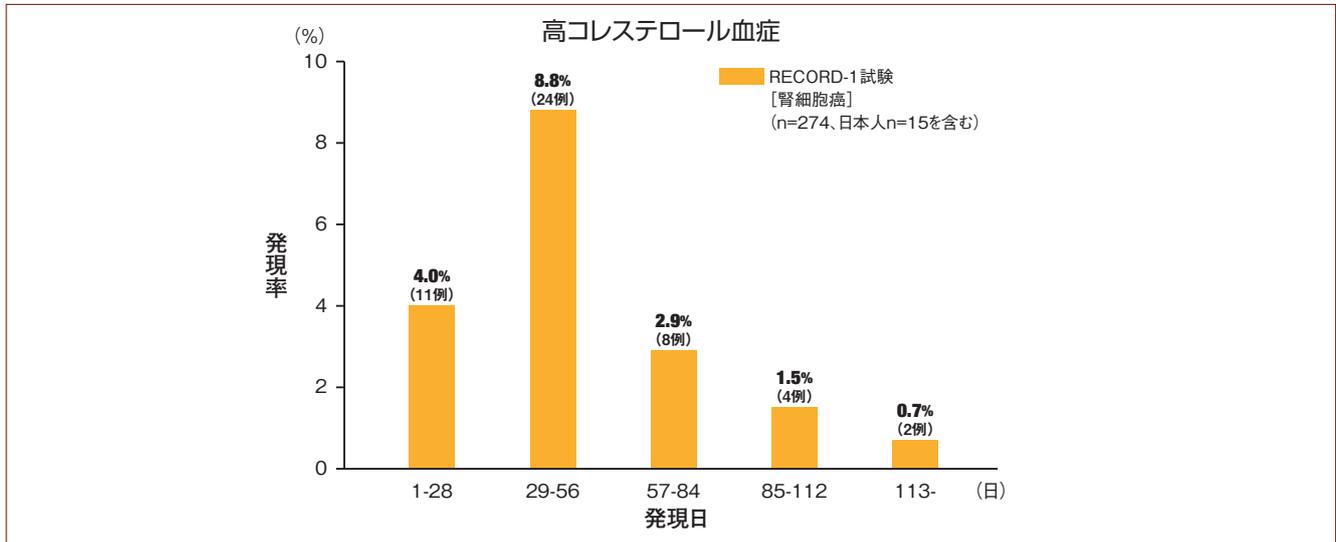
副作用	全グレード	グレード3/4
高コレステロール血症	3 (20.0)	0
高脂血症	4 (26.7)	1 (6.7)

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	2 (0.7)	0
血中トリグリセリド増加	5 (1.8)	2 (0.7)

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中トリグリセリド増加	1 (6.7)	0

【発現時期】

RECORD-1 試験



皮膚障害

【発現状況】

RECORD-1 試験

全症例 (n=274、日本人n=15を含む)

例数 (%) 国内症例 (n=15)

例数 (%)

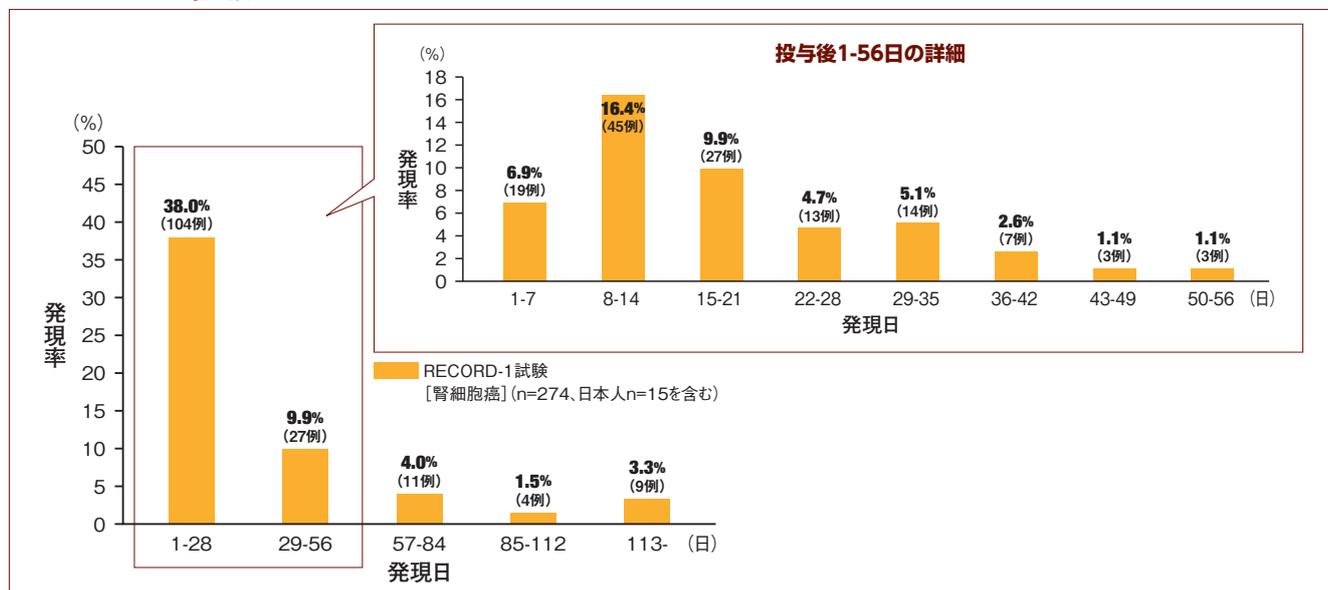
副作用	全グレード	グレード3/4
発疹	77 (28.1)	3 (1.1)
皮膚乾燥	33 (12.0)	1 (0.4)
そう痒症	32 (11.7)	1 (0.4)

副作用	全グレード	グレード3/4
発疹	10 (66.7)	0
爪の障害	4 (26.7)	0
そう痒症	2 (13.3)	0
ざ瘡	1 (6.7)	0
皮膚乾燥	1 (6.7)	0
湿疹	1 (6.7)	0
毛髪成長異常	1 (6.7)	0
過角化	1 (6.7)	0
爪破損	1 (6.7)	0
皮膚病変	1 (6.7)	0
蕁麻疹	1 (6.7)	0

## 5. 臨床試験成績

### 【発現時期】

#### RECORD-1 試験



### 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

### 【発現状況】

#### RECORD-1 試験

全症例 (n=274、日本人n=15を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=15)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
貧血	69 (25.2)	18 (6.6)
リンパ球減少症	18 (6.6)	9 (3.3)
血小板減少症	14 (5.1)	3 (1.1)
白血球減少症	4 (1.5)	0
好中球減少症	3 (1.1)	1 (0.4)
汎血球減少症	1 (0.4)	0

副作用	全グレード	グレード3/4
血小板減少症	3 (20.0)	1 (6.7)
貧血	3 (20.0)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血小板数減少	3 (1.1)	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	3 (1.1)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
ヘモグロビン減少	1 (6.7)	0

### 【発現時期】

#### RECORD-1 試験

副作用	発現までの日数: 中央値 (範囲)	
	RECORD-1 試験	
	全体 (n=274、日本人含む)	国内症例 (n=15)
リンパ球減少症	50日 (14-211)	—
血小板減少症	15日 (13-85)	15日
好中球減少症	15日 (13-15)	—
血小板数減少	20日 (14-27)	—
好中球数減少	—	—
ヘモグロビン減少	83日 (64-99)	63日

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

神経内分泌腫瘍の適応は、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-3試験) 及び消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-4試験) をもとに承認されました。安全性については、RADIANT-3試験及びRADIANT-4試験のほか、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (RADIANT-1試験) とRADIANT-3試験の併合データを参考資料とし、安全性プロファイルが検討されました。

## 膵神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-3試験)

RADIANT-3: RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors-3

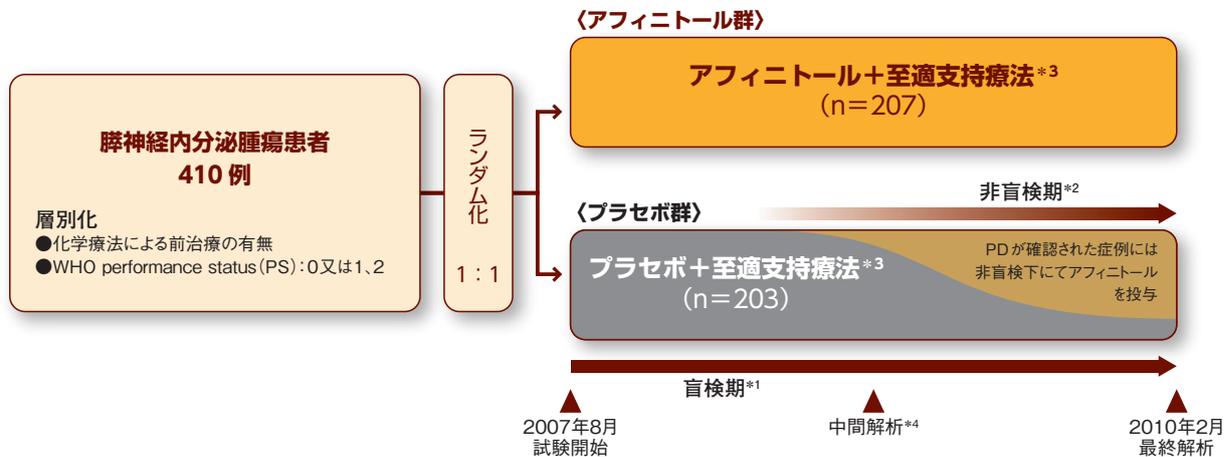
Yao, J. C. et al.: N. Engl. J. Med. 2011; 364(6): 514-523

### 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、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、韓国、オランダ、スロバキア、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、タイ、イギリス、アメリカの世界18カ国



- \*1 投与期間は固定せず、RECISTでPDを確認するまで、許容できない毒性が発現するまで、死亡又はその他の理由で中止するまで連日投与を継続し、1サイクルを28日とした。
- \*2 2010年2月の最終解析時まで、プラセボ群に割り付けられた203例のうち148例(72.9%)の症例が病勢進行のため、アフィニートール群にクロスオーバーした。
- \*3 至適支持療法として、サンドスタチンLAR又は他の持続性ソマトスタチンアナログ製剤の併用も認められていた。
- \*4 中間解析と最終解析の間隔が短くなることが想定されたため、中間解析は実施されなかった。

「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

## 《対象》

組織学的に確認された進行性（切除不能又は転移性）の膵神経内分泌腫瘍患者（低分化型を除く）410例（日本人40例を含む）

### 主な選択基準

- 高分化型又は中分化型（低悪性度～中悪性度）の膵神経内分泌腫瘍であることが確認されている患者
- ランダム割り付け前12ヵ月以内に疾患の病勢進行が、画像上確認されている患者。過去12ヵ月以内に抗腫瘍療法を受けた患者は、その治療中あるいは治療後に病勢進行（PD）したことが画像上確認されていること
- RECIST (ver.1.0) による評価可能病変を有する患者
- 適切な臓器機能（骨髄、肝、腎）を有する患者
- WHO PSが0～2である患者  
◎WHO PSについて⇒p.140参照
- 18歳以上の患者
- 適切な骨髄機能、肝機能、腎機能を有する患者  
好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$   
血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$   
ヘモグロビン $\geq 9\text{g/dL}$   
血清クレアチニン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$   
血清ビリルビン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$   
国際標準化プロトロンビン比 $< 1.3$ （抗凝固療法を受けていない場合）、 $< 3.0$ （抗凝固療法を受けている場合）  
ALT及びAST $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ （肝転移なしの場合）、 $\leq 5.0 \times \text{ULN}$ （肝転移ありの場合）  
空腹時血清コレステロール $\leq 300\text{mg/dL}$ 又は $\leq 7.75\text{mmol/L}$ かつ空腹時トリグリセリド $\leq 2.5 \times \text{ULN}$

### 主な除外基準

- 低分化型・高悪性度の膵神経内分泌腫瘍（膵神経内分泌癌）、腺カルチノイド、杯細胞カルチノイド及び小細胞癌の患者
- mTOR阻害剤の投与を受けたことがある患者
- 副腎皮質ステロイド又は他の免疫抑制薬の長期投与を受けている患者
- 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、肺機能障害等）
- 6ヵ月以内の肝動脈塞栓術の施行
- 空腹時血糖値 $> 1.5 \times \text{ULN}$

## 《投与方法》

アフィニートール群は至適支持療法下でアフィニートール10mgを1日1回、空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与した。

## 《評価項目》

### ● 主要評価項目:

無増悪生存期間 (PFS) \*

\*ランダム割り付け日からRECISTに基づく効果判定でPDが最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）までの期間

### ● 副次的評価項目:

全生存期間 (OS)、抗腫瘍効果（奏効率、腫瘍縮小効果）、安全性

◎RADIANT-3試験における主な検査スケジュール⇒p.78参照

「する注意」等についてはp.6～12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

### 《用量調節<sup>注)</sup>》

#### RADIANT-3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の連日投与
1段階減量	5mgの連日投与
2段階減量	5mgの隔日投与

### 《減量・休薬基準<sup>注)</sup>》

#### 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	
<b>非血液毒性</b>		
グレード2 (非感染性肺臓炎を除く)	毒性が許容可能な場合は同じ用量で投与を継続する。毒性が許容できない場合はグレード1以下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。投与再開後にグレード2に戻った場合は、グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。	
グレード3 (高脂血症を除く)	グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。非感染性肺臓炎の場合は、副腎皮質ホルモン剤の短期間の使用を検討する。	
グレード3の高脂血症 (高コレステロール血症及び/又は高トリグリセリド血症)	標準的な薬物療法により管理する。	
グレード4	アフィニールの投与を中止する。	
<b>血液毒性</b>		
血小板減少症	グレード2 ( $<75 \times 10^9/L$ 、 $\geq 50 \times 10^9/L$ )	グレード1以下(血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ )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。投与再開後に血小板減少症がグレード2に戻った場合は、グレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。
	グレード3 ( $<50 \times 10^9/L$ 、 $\geq 25 \times 10^9/L$ )	グレード1以下(血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ )に回復するまでアフィニールを休薬したのち、1段階減量してアフィニールの投与を再開する。グレード3の血小板減少症が再発した場合にはアフィニールの投与を中止する。
	グレード4 ( $<25 \times 10^9/L$ )	アフィニールの投与を中止する。
好中球減少症	グレード3 ( $<1 \times 10^9/L$ 、 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ )	グレード1以下(好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ )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。投与再開後に好中球数がグレード3に戻った場合には好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 以上に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。グレード3の好中球減少症の3回目の発現が認められた場合にはアフィニールの投与を中止する。
	グレード4 ( $<0.5 \times 10^9/L$ )	グレード1以下(好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ )に回復するまでアフィニールを休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。この減量にもかかわらずグレード3又はグレード4の好中球減少症が発現した場合には、アフィニールの投与を中止する。
発熱性好中球減少症	グレード3 (生命を脅かさない)	発熱及び好中球減少症がグレード1以下に回復するまでアフィニールを休薬する。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アフィニールをさらに休薬したのち、減量してアフィニールの投与を再開する。発熱性好中球減少症が再発した場合にはアフィニールの投与を中止する。
	グレード4 (生命を脅かす)	アフィニールの投与を中止する。
3週間以上の投与中断を要する血液又は非血液毒性	アフィニールの投与を中止する。	

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3サイクルごとに実施する。	特別な治療は必要なし。	アフィニールの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少なくとも3サイクルごとに実施する。 気管支鏡検査(気管支肺胞洗浄又は生検を併用)の実施を検討する。	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の投与を検討する。	グレード1以下に回復するまでアフィニールの用量を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少なくとも2サイクルごとに実施する。 気管支鏡検査(気管支肺胞洗浄又は生検を併用)の実施が推奨される。	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スキャン及び肺機能検査を実施する(必須)。 可能であれば、肺機能検査には肺活量、DLCO及び室内空気による安静時の酸素飽和度を含める。 正常範囲内に回復するまで少なくとも2サイクルごとに実施する。 可能であれば、気管支鏡検査(気管支肺胞洗浄又は生検を併用)の実施が推奨される。	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。	投与を中止する。

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

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.12の「2.投与にあたって ③投与量の調節」、p.13~44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

### 《検査スケジュール》

#### RADIANT-3試験における検査スケジュール

評価項目		第1サイクル (28日間)		第2サイクル (28日間)	その後のサイクル (28日間)	
		投与前	1日目	15日目	1日目	1日目
試験日		投与前	1日目	15日目	1日目	1日目
バイタルサイン、内科的診察	○	○	○	○	○	○
WHO PS	○	○		○	○	○
血液学的検査 <sup>1</sup>	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査 <sup>2</sup>	○	○	○	○	○	○
凝固検査 <sup>3</sup>	○			3サイクル毎に実施		
血清脂質検査 <sup>4</sup>	○			3サイクル毎に実施		
尿検査 <sup>5</sup>	○	○		○	○	○
甲状腺機能検査 <sup>6</sup> 、ビタミンB <sub>12</sub>	○			6サイクル毎に実施		
胸部X線検査又は胸部CT検査 <sup>7</sup>	○			3サイクル毎に実施		
心電図	○			医学的に必要な場合に実施		
腫瘍の画像評価 <sup>8</sup>	○			3サイクル毎に実施		
腫瘍マーカー <sup>9</sup>	○	○		○	○	○
血管新生マーカー <sup>10</sup>	○			○		3、4サイクル
肝炎ウイルス検査 <sup>11</sup>	○					○

1: 血液学的検査:ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、白血球数、白血球分画

2: 血液生化学的検査:ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、クレアチニン、アルブミン、総蛋白、AST、ALT、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、尿酸、血中尿素窒素(BUN)、カルシウム、マグネシウム、リン酸塩、LDH、空腹時血糖

3: 凝固検査:国際標準化プロトロンビン比(INR)

4: 血清脂質検査:総コレステロール、トリグリセリド、HDL-C、LDL-C

5: 尿検査:pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、白血球

6: 甲状腺機能検査:TSH、遊離T<sub>4</sub>

7: 医学的に必要な場合に肺機能検査(肺活量、肺一酸化炭素拡散能及び室内空気による安静時の酸素飽和度)及び気管支鏡検査(Bronchoalveolar lavage及び/又は生検を併用)を実施

8: 画像評価(MRI又はCT)は投与前に実施、それ以降は3サイクル毎に実施した。CR又はPRが初めて認められた場合には、その4週後から6週後までの間に確認のための評価を再度実施

9: 投与前に評価し、増加が認められた場合、各サイクルの1日目に評価

腫瘍マーカー:CgA、NSE、膵臓ポリペプチド、ガストリン、グルカゴン、血管作動性腸管ペプチド、インスリン、プロインスリン、C-ペプチド

10: 投与前、サイクル2及び3、4の1日目に評価

血管新生マーカー:bFGF、VEGF、PLGF、sVEGFR1、sVEGFR2

11: 肝炎ウイルス検査:HBsAg、HBcAb、HBsAb、HBV-DNA、HCV-RNA

B型又はC型肝炎の既往歴のある被験者、肝炎のリスクファクターを有する被験者を対象に実施。抗ウイルス薬の予防投与を実施している被験者やHBsAb又はHBcAbが陽性の被験者、HCV-RNA PCRが陽性の被験者やHCV感染歴のある被験者(治療の結果、治癒と判断された被験者を含む)は、各サイクルの1日目及びアフニートの投与中止時(1週以内)に肝炎検査を実施

## 試験結果

### 《患者背景》

		アフィニール群 (n=207)	プラセボ群 (n=203)	全体 (n=410)
性別:男性の例数 (%)		110 (53.1)	117 (57.6)	227 (55.4)
年齢:歳 中央値(範囲)		58 (23-87)	57 (20-82)	58 (20-87)
65歳以上 (%)		61 (29.5)	50 (24.6)	111 (27.1)
日本人の症例数 (%)		23 (11.1)	19 (9.4)	42 (10.2)
人種 例数 (%)	アジア人	40 (19.3)	34 (16.7)	74 (18.0)
	白人	156 (75.4)	166 (81.8)	322 (78.5)
	黒人	9 (4.3)	2 (1.0)	11 (2.7)
	その他	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
WHO PS 例数 (%)	0	139 (67.1)	133 (65.5)	272 (66.3)
	1	62 (30.0)	64 (31.5)	126 (30.7)
	2	6 (2.9)	6 (3.0)	12 (2.9)
	3又は4	0	0	0
前治療 例数 (%)	手術(生検を含む)	207 (100.0)	203 (100.0)	410 (100.0)
	化学療法	104 (50.2)	102 (50.2)	206 (50.2)
	分子標的療法	10 (4.8)	14 (6.9)	24 (5.9)
	放射線療法	47 (22.7)	41 (20.2)	88 (21.5)
	免疫療法	7 (3.4)	9 (4.4)	16 (3.9)
	ホルモン療法	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
	持続性 ソマトスタチンアナログ	101 (48.8)	102 (50.2)	203 (49.5)
	その他の薬物療法	20 (9.7)	26 (12.8)	46 (11.2)
原発腫瘍 部位	膵	201 (97.1)	200 (98.5)	401 (97.8)
	その他	6 (2.9)	3 (1.5)	9 (2.2)
腫瘍型 例数 (%)	ガストリノーマ	21 (10.1)	25 (12.3)	46 (11.2)
	グルカゴノーマ	11 (5.3)	11 (5.4)	22 (5.4)
	VIPオーマ	8 (3.9)	6 (3.0)	14 (3.4)
	インスリノーマ	6 (2.9)	6 (3.0)	12 (2.9)
	PPオーマ	1 (0.5)	5 (2.5)	6 (1.5)
	ソマトスタチノーマ	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (1.2)
	その他*	159 (76.8)	144 (70.9)	303 (73.9)
	不明	0	2 (1.0)	2 (0.5)
組織学的 分化度 例数 (%)	高分化型	170 (82.1)	171 (84.2)	341 (83.2)
	中分化型	35 (16.9)	30 (14.8)	65 (15.9)
	低分化型	0	0	0
	未分化	0	0	0
	不明	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
病変部位数 例数 (%)	1	51 (24.6)	62 (30.5)	113 (27.6)
	2	85 (41.1)	64 (31.5)	149 (36.3)
	≥3	70 (33.8)	77 (37.9)	147 (35.9)
病変部位 例数 (%)	肝	190 (91.8)	187 (92.1)	377 (92.0)
	膵	92 (44.4)	84 (41.4)	176 (42.9)
	リンパ節	68 (32.9)	73 (36.0)	141 (34.4)
	肺	28 (13.5)	30 (14.8)	58 (14.1)
	骨	13 (6.3)	29 (14.3)	42 (10.2)
その他	53 (25.6)	56 (27.6)	109 (26.6)	

\*:非機能性膵神経内分泌腫瘍を含む

(最終解析時のデータ:2010年2月カットオフ、最大の解析対象集団)

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

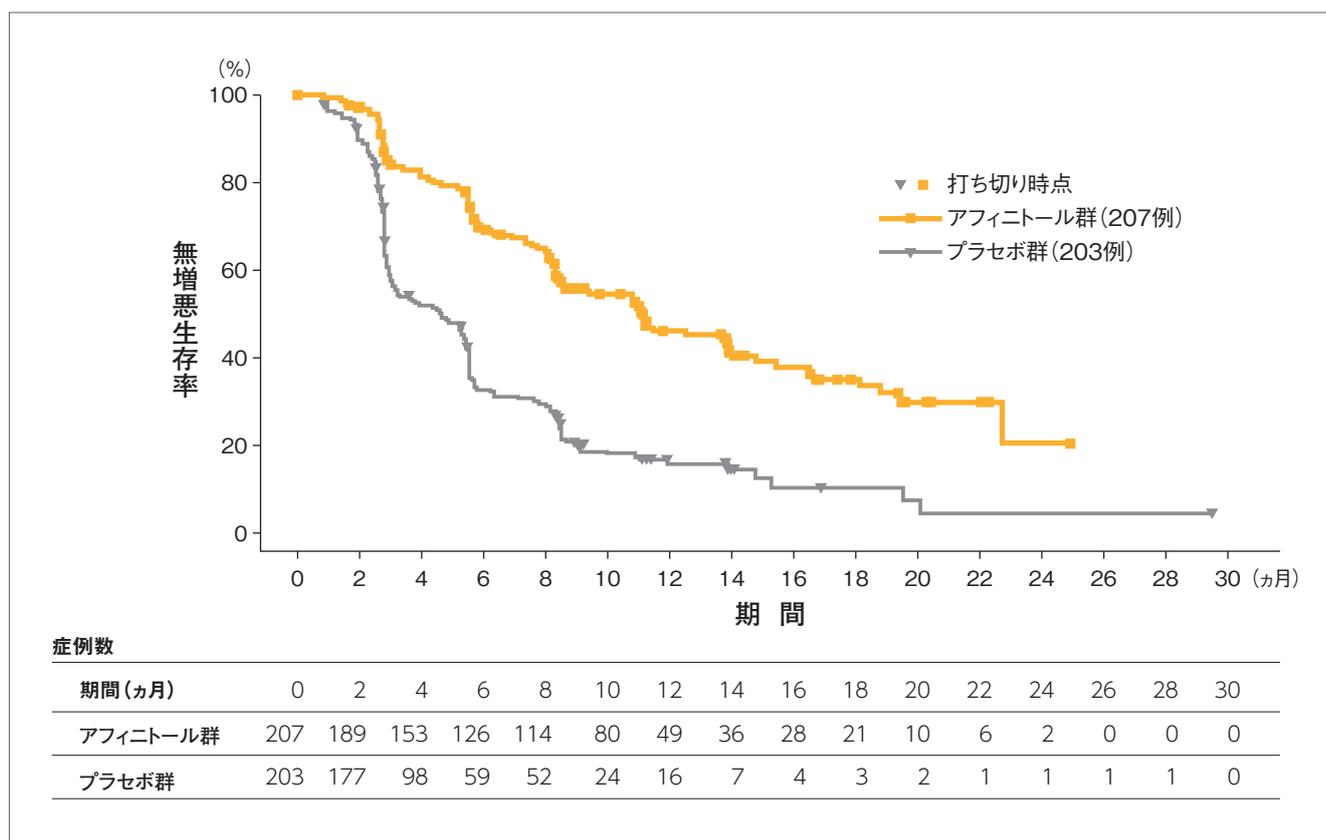
## 5. 臨床試験成績

### 《有効性》

#### 無増悪生存期間(全体、プラセボとの比較)

無増悪生存期間(PFS)の中央値は、アフィニートール群が11.04ヵ月、プラセボ群が4.60ヵ月であり、アフィニートール群ではプラセボ群に比べて有意なPFSの延長が認められました( $p < 0.001$ )。

#### ● 治験責任医師の判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線



投与群	PFS中央値(ヵ月)	ハザード比(95%信頼区間)	p値*
アフィニートール群	11.04	0.35 (0.27 ~ 0.45)	$p < 0.001$
プラセボ群	4.60		

\*: 層別片側ログランク検定

(最終解析時のデータ: 2010年2月カットオフ、最大の解析対象集団)

### 《安全性》

#### 副作用

腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与376例(日本人39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360例(95.7%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)246例(65.4%)、発疹178例(47.3%)、下痢124例(33.0%)、疲労111例(29.5%)、感染症110例(29.3%)、食欲減退79例(21.0%)、悪心76例(20.2%)、末梢性浮腫72例(19.1%)、味覚異常72例(19.1%)、貧血69例(18.4%)、体重減少64例(17.0%)、高血糖63例(16.8%)、そう痒症62例(16.5%)、鼻出血59例(15.7%)、頭痛59例(15.7%)、間質性肺疾患54例(14.4%)、血小板減少54例(14.4%)、嘔吐53例(14.1%)、無力症50例(13.3%)、爪の障害48例(12.8%)、発熱41例(10.9%)、皮膚乾燥41例(10.9%)、好中球減少41例(10.9%)、咳嗽39例(10.4%)、高コレステロール血症39例(10.4%)等であった。(2014年3月カットオフ)

臨床試験における副作用一覧⇒別添2(p.124~127)参照

## 主な副作用の発現状況及び発現時期 (2010年2月カットオフ)

臨床試験の副作用の重症度評価は、NCI (National Cancer Institute) のCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver. 3.0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日本語訳JCOG版 [JCOG Webサイト <http://www.jcog.jp/doctor/tool/index3.html>]

### 間質性肺疾患 (肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等)

#### 【発現状況】

#### RADIANT-3試験

全症例 (n=204、日本人n=23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	25 (12.3)	4 (2.0)	18 (8.8)	3 (1.5)	0
間質性肺疾患	5 (2.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
肺浸潤	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0
肺線維症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
拘束性肺疾患	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
合計	34 (16.7)	9 (4.4)	20 (9.8)	5 (2.5)	0

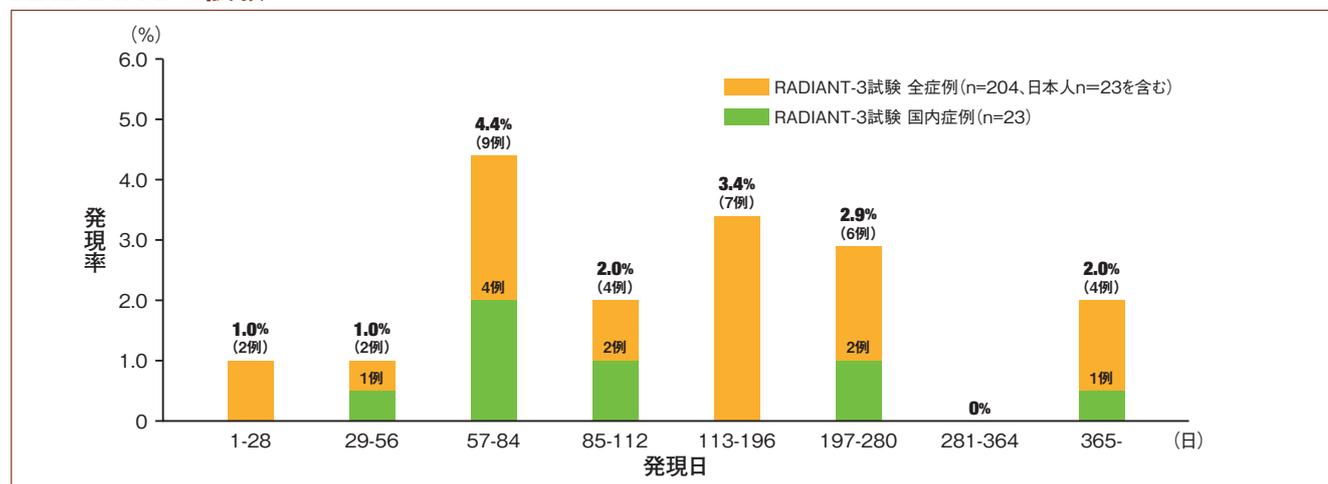
国内症例 (n=23)

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	7 (30.4)	0	6 (26.1)	1 (4.3)	0
間質性肺疾患	2 (8.7)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
拘束性肺疾患	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
合計	10 (43.5)	2 (8.7)	6 (26.1)	2 (8.7)	0

#### 【発現時期】

#### RADIANT-3試験



## 5. 臨床試験成績

### 感染症

#### 【発現状況】

#### RADIANT-3試験

全症例 (n=204、日本人n=23を含む)

例数 (%)

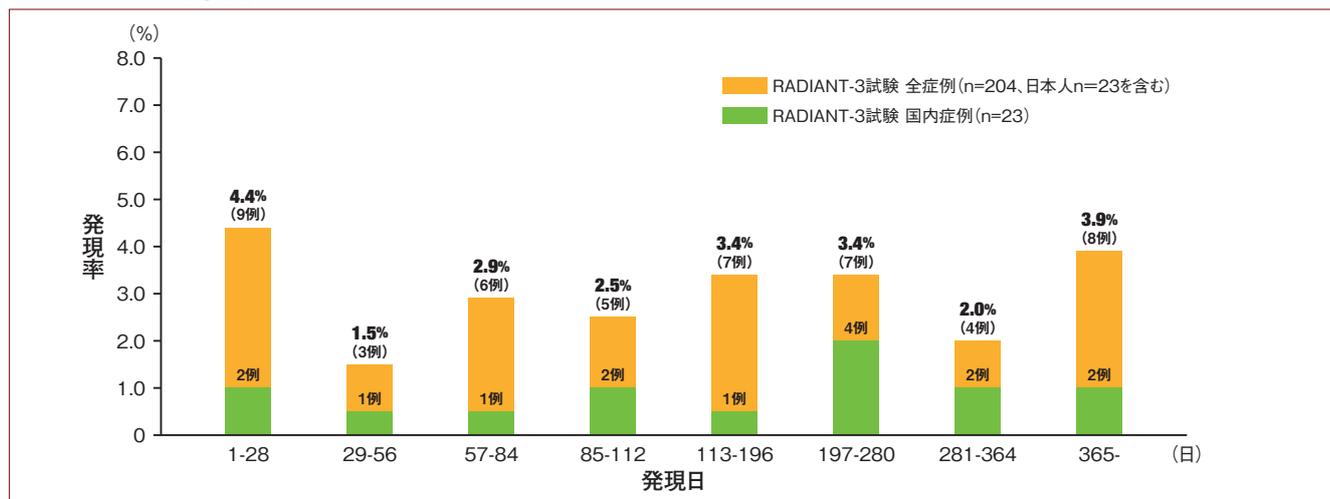
国内症例 (n=23)

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
肺炎	8 (3.9)	1 (0.5)	鼻咽頭炎	3 (13.0)	0
膀胱炎	3 (1.5)	0	四肢膿瘍	1 (4.3)	0
毛包炎	3 (1.5)	0	カンジダ症	1 (4.3)	0
鼻咽頭炎	3 (1.5)	0	蜂巣炎	1 (4.3)	1 (4.3)
尿路感染	3 (1.5)	0	膀胱炎	1 (4.3)	0
蜂巣炎	2 (1.0)	1 (0.5)	ヘルペスウイルス感染	1 (4.3)	0
帯状疱疹	2 (1.0)	0	肝膿瘍	1 (4.3)	1 (4.3)
インフルエンザ	2 (1.0)	0	限局性感染	1 (4.3)	0
口腔カンジダ症	2 (1.0)	0	爪真菌症	1 (4.3)	0
口腔ヘルペス	2 (1.0)	0	口腔カンジダ症	1 (4.3)	0
爪囲炎	2 (1.0)	0	爪囲炎	1 (4.3)	0
上気道感染	2 (1.0)	0	咽頭炎	1 (4.3)	0
咽頭炎	2 (1.0)	0	肺炎	1 (4.3)	0
膣感染	2 (1.0)	0	術後創感染	1 (4.3)	0
			肺結核	1 (4.3)	0
			気道感染	1 (4.3)	0
			副鼻腔炎	1 (4.3)	0
			ブドウ球菌感染	1 (4.3)	0
			ブドウ球菌性敗血症	1 (4.3)	1 (4.3)
			外陰部膣カンジダ症	1 (4.3)	0

#### 【発現時期】

#### RADIANT-3試験



## 腎障害

### 【発現状況】

#### RADIANT-3試験

全症例 (n=204、日本人n=23を含む)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	5 (2.5)	0
腎機能障害	2 (1.0)	0
腎不全	1 (0.5)	0
急性腎不全	1 (0.5)	1 (0.5)
高クレアチニン血症	1 (0.5)	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	5 (2.5)	1 (0.5)

国内症例 (n=23)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	2 (8.7)	0
腎機能障害	1 (4.3)	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 (4.3)	0

## 口内炎

### 【発現状況】

#### RADIANT-3試験

全症例 (n=204、日本人n=23を含む)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	108 (52.9)	10 (4.9)
アフタ性口内炎	22 (10.8)	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	12 (5.9)	3 (1.5)
舌潰瘍	7 (3.4)	0

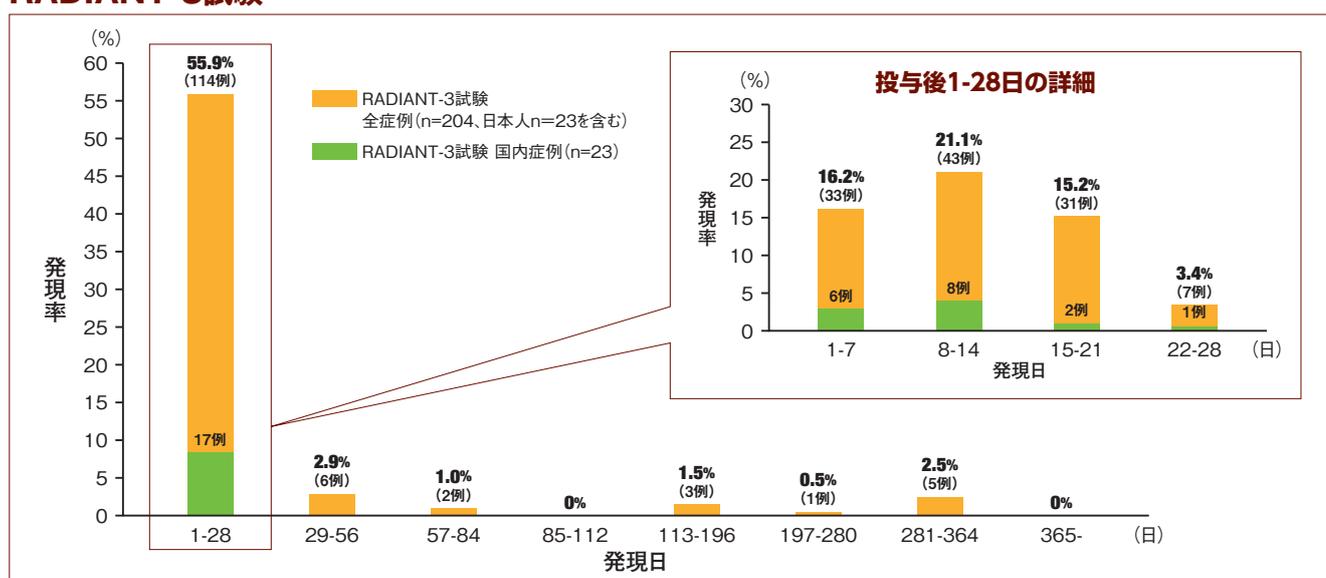
国内症例 (n=23)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	17 (73.9)	0

### 【発現時期】

#### RADIANT-3試験



## 5. 臨床試験成績

### 高血糖、糖尿病

#### 【発現状況】

##### RADIANT-3試験

全症例 (n=204、日本人n=23を含む)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高血糖	28 (13.7)	12 (5.9)
糖尿病	17 (8.3)	5 (2.5)

国内症例 (n=23)

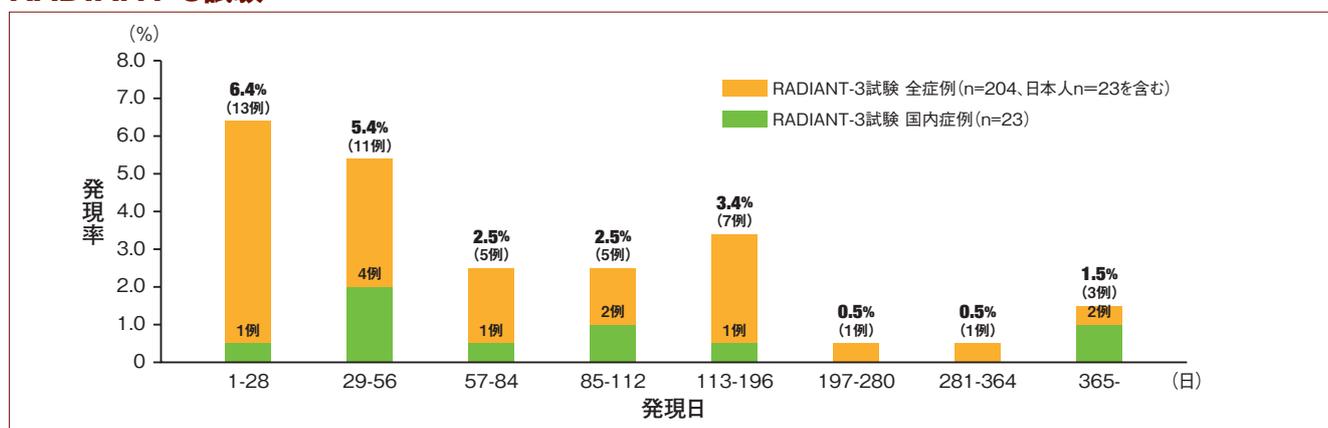
例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高血糖	6 (26.1)	1 (4.3)
糖尿病	5 (21.7)	1 (4.3)

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血中ブドウ糖増加	2 (1.0)	2 (1.0)

#### 【発現時期】

##### RADIANT-3試験



### 脂質異常

#### 【発現状況】

##### RADIANT-3試験

全症例 (n=204、日本人n=23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	21 (10.3)	0
高脂血症	11 (5.4)	0
高トリグリセリド血症	7 (3.4)	1 (0.5)
脂質異常症	1 (0.5)	0

国内症例 (n=23)

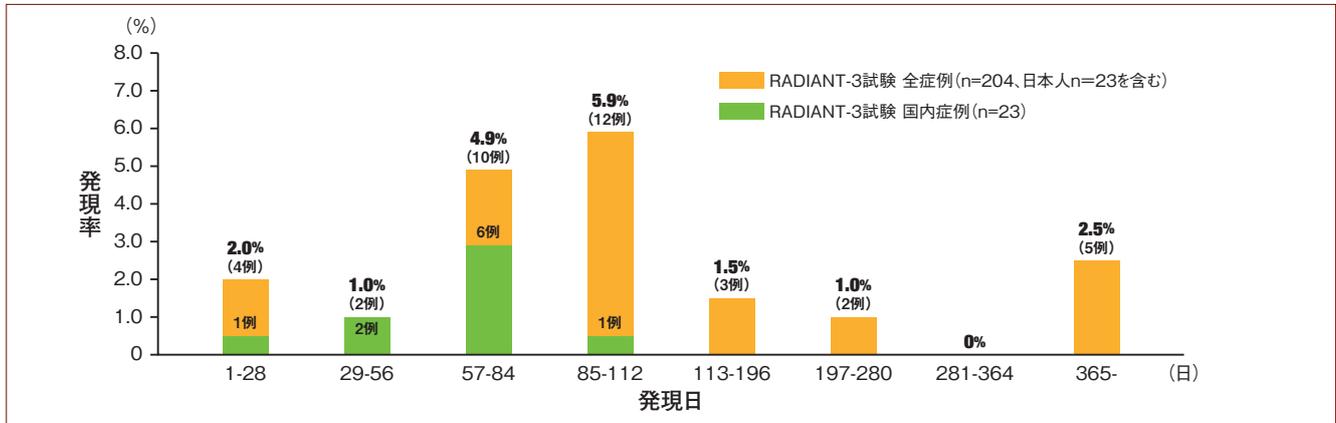
例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高脂血症	7 (30.4)	0
高コレステロール血症	3 (13.0)	0
高トリグリセリド血症	1 (4.3)	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	4 (2.0)	1 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0

【発現時期】

RADIANT-3試験



皮膚障害

【発現状況】

RADIANT-3試験

全症例 (n=204、日本人n=23を含む)

例数 (%)

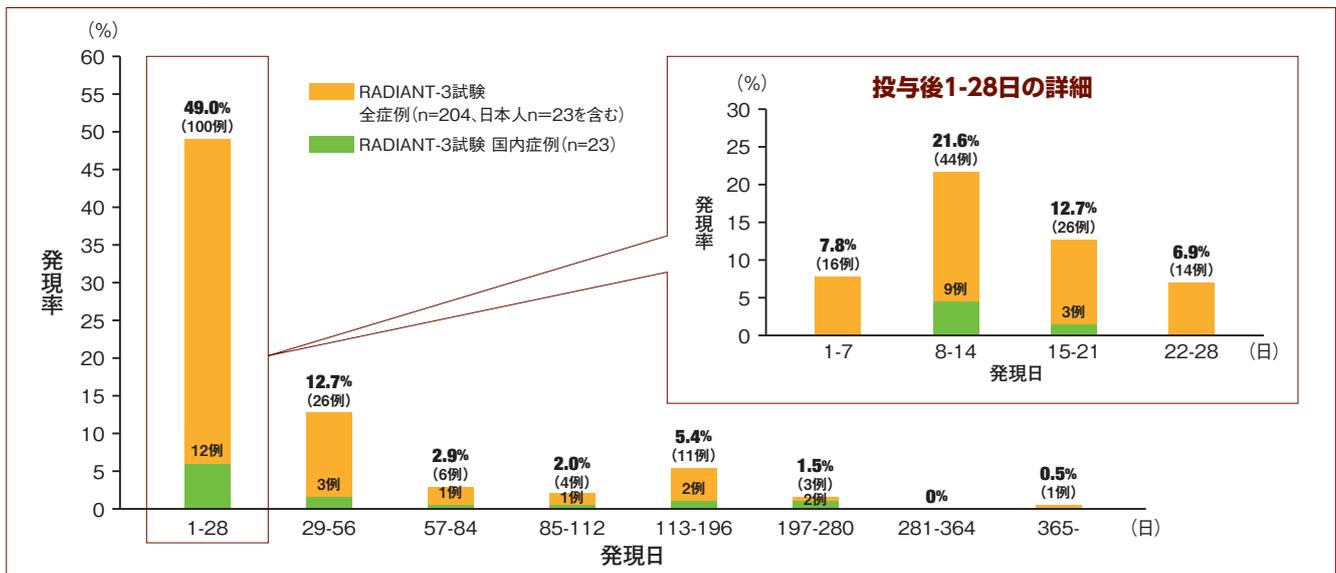
国内症例 (n=23)

例数 (%)

副作用	全症例 (n=204、日本人n=23を含む)		国内症例 (n=23)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
発疹	99 (48.5)	1 (0.5)	20 (87.0)	0
そう痒症	30 (14.7)	0	4 (17.4)	0
爪の障害	26 (12.7)	1 (0.5)	12 (52.2)	0
皮膚乾燥	21 (10.3)	0	2 (8.7)	0
ざ瘡	13 (6.4)	0	2 (8.7)	0

【発現時期】

RADIANT-3試験



## 5. 臨床試験成績

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

### 【発現状況】

#### RADIANT-3試験

全症例 (n=204、日本人n=23を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=23)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
貧血	35 (17.2)	12 (5.9)
血小板減少症	27 (13.2)	8 (3.9)
リンパ球減少症	13 (6.4)	5 (2.5)
好中球減少症	13 (6.4)	6 (2.9)
白血球減少症	12 (5.9)	2 (1.0)

副作用	全グレード	グレード3/4
好中球減少症	7 (30.4)	4 (17.4)
貧血	7 (30.4)	2 (8.7)
白血球減少症	6 (26.1)	2 (8.7)
血小板減少症	4 (17.4)	1 (4.3)
リンパ球減少症	3 (13.0)	1 (4.3)

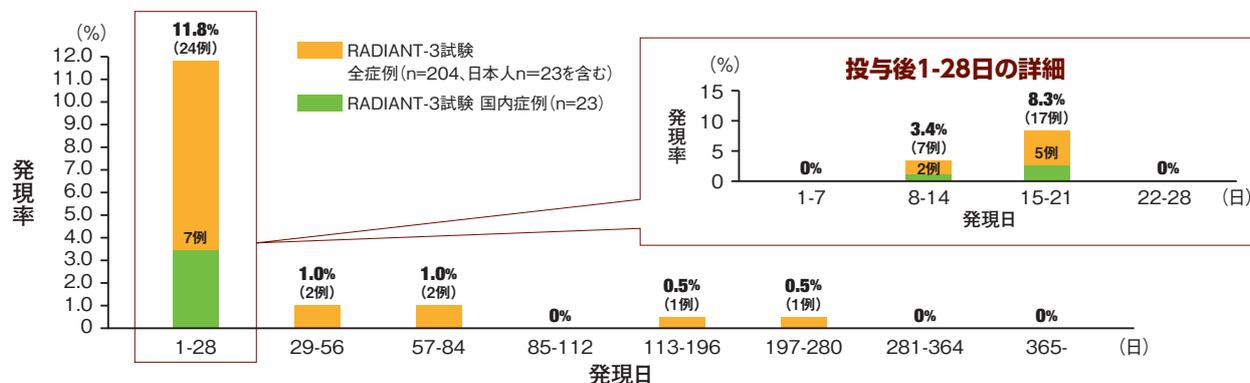
臨床検査	全グレード	グレード3/4
ヘモグロビン減少	13 (6.4)	5 (2.5)
ヘマトクリット減少	4 (2.0)	0
好中球数減少	4 (2.0)	1 (0.5)
白血球数減少	4 (2.0)	2 (1.0)
血小板数減少	3 (1.5)	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	0
赤血球数減少	1 (0.5)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
ヘモグロビン減少	3 (13.0)	1 (4.3)
血小板数減少	3 (13.0)	0

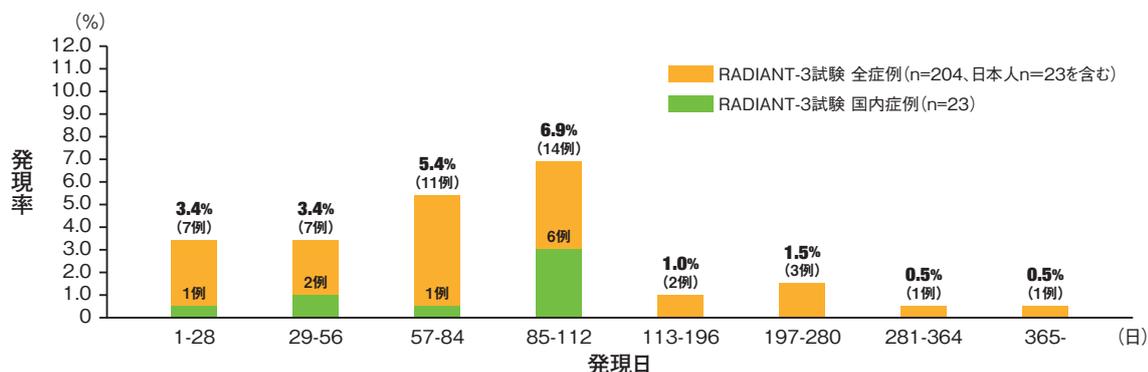
### 【発現時期】

#### RADIANT-3試験

##### 血小板減少



##### ヘモグロビン減少 (貧血)



- 好中球減少及びリンパ球減少の発現までの期間(日数)は以下のとおりです。

副作用、臨床検査	RADIANT-3試験	
	全症例 (n=204、日本人含む)	国内症例 (n=23)
好中球減少 [好中球減少症、好中球数減少、発熱性好中球減少症]	29日 (1-253)	15日 (1-113)
リンパ球減少 [リンパ球減少症、リンパ球数減少]	56日 (1-197)	29日 (1-197)

## 5. 臨床試験成績

# 消化管又は肺神経内分泌腫瘍対象第Ⅲ相国際共同臨床試験 (RADIANT-4試験)

RADIANT-4: RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors-4

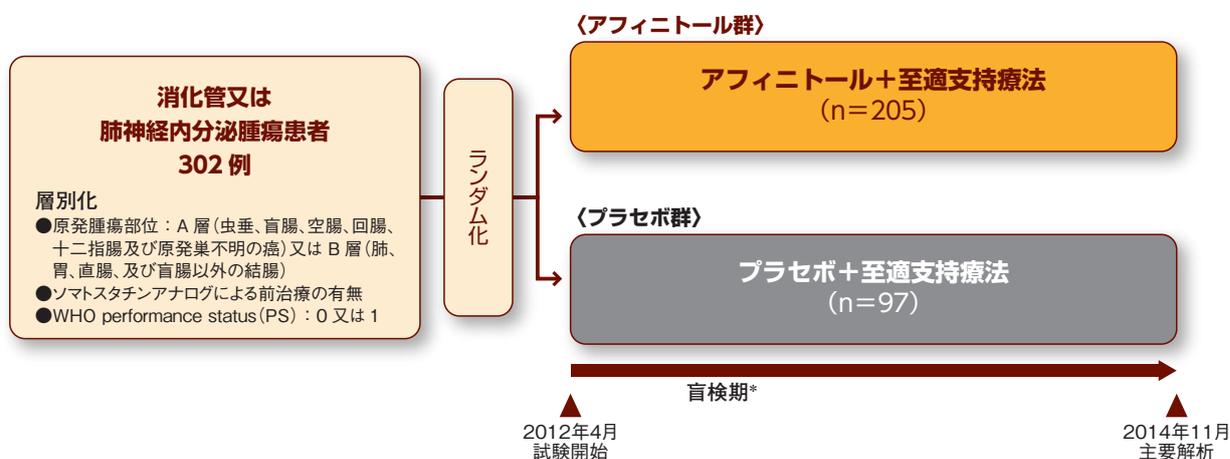
Yao, J. C. et al.:Lancet 2016; 387(10022): 968-977

### 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、オーストリア、ベルギー、カナダ、中国、コロンビア、チェコ、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、レバノン、オランダ、ポーランド、韓国、ロシア、サウジアラビア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、台湾、タイ、トルコ、イギリス及びアメリカの世界25ヵ国



\* 投与期間は固定せず、RECISTでPDを確認するまで、許容できない毒性が発現するまで、死亡又はその他の理由で中止するまで連日投与を継続し、1サイクルを28日とした。

「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

## 《対象》

カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない、消化管又は肺を原発部位とする高分化型の切除不能または転移性の神経内分泌腫瘍患者(302例)(日本人11例含む)

### 主な選択基準

- 消化管又は肺を原発部位とする高分化型(グレード1又はグレード2)の進行性(切除不能又は転移性)神経内分泌腫瘍が病理学的に確認された患者
- カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する症状がない患者
- ランダム化前6ヵ月以内に画像上で疾患進行が確認されている患者(疾患進行の確認からランダム化までの期間が24週間以内)
- RECIST(Ver.1.0)による測定可能病変を有する患者
- WHO PSが1以下の患者  
◎WHO PSについて⇒p.140参照
- 18歳以上の男女
- 適切な骨髄機能、肝機能、腎機能を有する患者  
好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$   
血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$   
ヘモグロビン $> 9\text{g/dL}$   
血清クレアチニン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$   
血清ビリルビン $\leq 2.0\text{mg/dL}$   
国際標準化プロトロンビン比 $\leq 2$   
ALT及びAST $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (肝転移なしの場合)、 $\leq 5.0 \times \text{ULN}$ (肝転移ありの場合)  
空腹時血清コレステロール $\leq 300\text{mg/dL}$ 又は $\leq 7.75\text{mmol/L}$ かつ空腹トリグリセリド $\leq 2.5 \times \text{ULN}$

### 主な除外基準

- 低分化型の神経内分泌癌、高悪性度の神経内分泌癌、腺カルチノイド、膵島細胞癌、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリノーマ、杯細胞カルチノイド、大細胞神経内分泌癌及び小細胞癌の患者
- 膵神経内分泌腫瘍患者又は消化管及び肺以外を原発部位とする神経内分泌腫瘍患者
- mTOR阻害薬による前治療歴がある患者
- 過去6ヵ月以内に肝動脈内塞栓術を受けたか、ランダム化前2ヵ月以内に肝転移のクライオアブレーション又は高周波アブレーションを受けた患者
- 2ライン以上の化学療法による治療歴がある患者
- 重度及び/又はコントロール不良な病態を有する患者(糖尿病、心疾患、感染症、肝硬変、非代償性肝疾患及び慢性肝炎[定量可能なHBV-DNA及び/又はHbsAg陽性、定量可能なHCV-RNAなどの肝疾患]、肺機能障害、活動性の出血性素因)
- コルチコステロイド又は他の免疫抑制剤による長期治療を受けている患者
- HbA1c $> 8\%$

## 《投与方法》

アフィニトール群は至適支持療法下でアフィニトール10mgを1日1回、空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与した。

## 《評価項目》

### ●主要評価項目:

無増悪生存期間(PFS)\*

\*ランダム割り付け日からRECISTに基づく効果判定でPDが最初に確認された日又は死亡日(死因は問わない)までの期間

### ●副次的評価項目:

全生存期間(OS)、全奏効率(ORR)、疾患コントロール率(DCR)、健康関連QoL(HRQoL)、WHO-PS、CgA及びNSEのベースラインからの変化量

◎RADIANT-4試験における主な検査スケジュール⇒p.92参照

## 《用量調節》

### RADIANT-4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
用量レベル1	5mg/日
用量レベル2	5mg隔日投与

「する注意」等についてはp.6~12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

### 《減量・休薬基準<sup>注)</sup>》

#### 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
<b>非血液毒性</b>		
AST又はALT増加	グレード1 (>ULN ~ 3.0×ULN) グレード2 (>3.0 ~ 5.0×ULN)	同じ用量で投与継続
	グレード3 (>5.0 ~ 20.0×ULN)	グレード1以下(ベースライン値がグレード2の範囲内にある場合はグレード2以下)に軽快するまでアフィニトールを休薬する。 軽快までの期間が7日以下の場合は、中断前の用量でアフィニトールの投与を再開する。 軽快までの期間が7日を超えるか、28日以内に事象が再発した場合は、グレード1以下又はベースラインのグレード/値に軽快するまでアフィニトールを休薬したのち、減量できる場合は1段階減量してアフィニトールの投与を再開する。
	グレード4 (>20×ULN)	グレード1以下(ベースライン値がグレード2の範囲内にある場合はグレード2以下)に軽快するまでアフィニトールを休薬する。 軽快までの期間が7日以下の場合は、1段階減量してアフィニトールの投与を再開する。 軽快までの期間が7日を超える場合はアフィニトールの投与を中止する。
	減量後にグレード4の事象が再発するか、28日間を超える投与中断を要した場合	アフィニトールの投与を中止する。
許容できないグレード2の粘膜炎、又はグレード3のAE (高血糖、高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症を除く)		グレード1以下又はベースラインのグレード/値に軽快するまでアフィニトールを休薬する。 軽快までの期間が7日以下の場合は、中断前の用量でアフィニトールの投与を再開する。 軽快までの期間が7日を超えるか、28日以内に事象が再発した場合は、グレード1以下又はベースラインのグレード/値に軽快するまでアフィニトールを休薬したのち、減量できる場合は1段階減量してアフィニトールの投与を再開する。 28日以内にグレード1以下又はベースラインのグレード/値に軽快しない場合は治験を中止する。
その他のあらゆるグレード4の毒性		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トールを休薬したのち、減量できる場合は1段階減量してアフィニトールの投与を再開する。
グレード3又は4の肝不全 (固定姿勢保持困難又は脳症・昏睡)		アフィニトールの投与を中止する。
許容できないグレード2の粘膜炎の再発 又は減量後のグレード3の事象		減量できる場合は1段階減量する。アフィニトールの投与可能な最小用量は5mgの隔日投与(2.5mg/日)である。これ以上の減量が必要な場合はアフィニトールの投与を中止する。
減量後のグレード4の再発		アフィニトールの投与を中止する。
28日間を超える投与中断を要するあらゆる非血液毒性		アフィニトールの投与を中止する。
<b>血液毒性</b>		
血小板減少症	グレード2	措置なし
	グレード3	グレード1以下に軽快するまでアフィニトールを休薬する。 軽快までの期間が7日以下の場合は、休薬前の用量でアフィニトールの投与を再開する。 軽快までの期間が7日を超えるか、28日以内に事象が再発した場合は、減量できれば1段階減量してアフィニトールの投与を再開する。
	グレード4	グレード1以下に軽快するまでアフィニトールを休薬したのち、減量できる場合は1段階減量してアフィニトールの投与を再開する。
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トールを休薬する。 軽快までの期間が7日以下の場合は、同じ用量でアフィニトールの投与を再開する。 軽快までの期間が7日を超えるか、28日以内に事象が再発した場合は、減量できれば1段階減量してアフィニトールの投与を再開する。
	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トールを休薬したのち、減量できる場合は1段階減量してアフィニトールの投与を再開する。
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)に軽快して発熱がなくなるまでアフィニトールを休薬したのち、減量できる場合は1段階減量してアフィニトールの投与を再開する。
減量後のグレード3の毒性の再発		減量できる場合は1段階減量する。アフィニトールの投与可能な最小用量は5mg隔日投与(2.5mg/日)である。これ以上の減量が必要な場合はアフィニトールの投与を中止する。
減量後のグレード4の毒性 (発熱性好中球減少症を含む)の再発		アフィニトールの投与を中止する。
28日間を超える投与中断を要するあらゆる血液毒性		アフィニトールの投与を中止する。

**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	肺臓炎の管理	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。 気管支鏡検査の実施(生検と気管支肺胞洗浄又はそのいずれかを実施)を検討する。 グレード1以下に軽快するまで各来院時にモニタリングし、再発がなければ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はコルチコステロイドの投与及び/又は他の支持療法を検討する。	グレード1以下に軽快するまでアフィニトールの用量を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。 4週間以内にグレード1以下に軽快しない場合は投与を中止する。
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。 グレード1以下に軽快するまで各来院時にモニタリングし、再発がなければ最初のモニタリング頻度に戻す。 気管支鏡検査の実施(生検と気管支肺胞洗浄又はそのいずれかを実施)が推奨される。	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以下に軽快するまで休薬する。 臨床ベネフィットの証拠がある場合は、4週間以内であれば(1段階)減量して投与を再開してもよい。
グレード4	肺野条件のCTスキャン及び必要な肺機能検査を実施する。 可能であれば、肺機能検査には肺活量、DLCO及び室内空気による安静時の酸素飽和度を含める。 グレード1以下に軽快するまで各来院時にモニタリングし、再発がなければ最初のモニタリング頻度に戻す。 可能であれば、気管支鏡検査の実施(生検と気管支肺胞洗浄又はそのいずれかを実施)が推奨される。	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。

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

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.12の「2.投与にあたって ③投与量の調節」、p.13~44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

### 《検査スケジュール》

#### RADIANT-4試験における検査スケジュール

検査項目	投与前	1日目	その後のサイクル (28日間)
バイタルサイン、内科的診察	○	○	○
WHO PS	○	○	○
血液学的検査 <sup>1</sup>	○	○	○
血液生化学的検査 <sup>2</sup>	○	○	○
血清脂質検査 <sup>3</sup>	○	最初の12ヵ月は8週ごと、その後は12週ごと	
凝固検査 <sup>4</sup>	○	○	最初の12ヵ月は8週ごと、その後は12週ごと
尿検査 <sup>5</sup>	○	○	○
胸部画像検査 <sup>6</sup>	○	医学的に必要な場合に実施	
心電図	○	医学的に必要な場合に実施	
腫瘍評価 <sup>7</sup>	○	最初の12ヵ月は8週ごと、その後は12週ごと	
バイオマーカー <sup>8</sup>		○	○
肝炎ウイルス検査 <sup>9</sup>	○	○	○

1: 血液学的検査: ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、総白血球数、白血球分画

2: 血液生化学的検査: ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、クレアチニン、LDH、GGT、アルブミン、総蛋白、AST、ALT、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、尿酸、血中尿素窒素 (BUN)、カルシウム、マグネシウム、リン酸塩、空腹時血糖

3: 血清脂質検査: 総コレステロール、トリグリセリド、LDL、HDL

4: 凝固検査: プロトロンビン時間、国際標準比 (INR)

5: 尿検査: pH、比重、蛋白、糖、潜血、ケトン体、白血球を含む標準的な尿試験紙検査

6: 胸部画像検査: 安全性評価のために実施 (X線検査、CT又はMRI)

7: 腫瘍評価: CT又はMRI、完全奏効又は部分奏効が認められた場合は、すべてその4週間以降に再評価を実施

8: バイオマーカー: CgA、NSE

9: 肝炎ウイルス検査: HBsAg、HBcAb、HBsAb、HBV-DNA、HCV-RNA

B型又はC型肝炎の既往歴のある被験者及び肝炎のリスクファクターを有する被験者は、投与前に肝炎検査を実施。HBV-DNA陰性でHBsAb又はHBcAb陽性の被験者は投与終了時及び投与終了後30日まで4週ごとにHBV-DNA検査を実施。C型肝炎感染歴が確認されている被験者は、投与終了時及び投与終了後30日まで4週ごとにHCV-RNA検査を実施。

## 試験結果

### 《患者背景》

		アフィニール群 (n=205)	プラセボ群 (n=97)	全体 (n=302)
性別:男性の例数 (%)		89 (43.4)	53 (54.6)	142 (47.0)
年齢:歳 中央値(範囲)		65 (22-86)	60 (24-83)	63 (22-86)
65歳以上 (%)		105 (51.2)	38 (39.2)	143 (47.4)
日本人の症例数 (%)		7 (3.4)	4 (4.1)	11 (3.6)
人種 例数 (%)	白人	162 (79.0)	68 (70.1)	230 (76.2)
	アジア人	32 (15.6)	18 (18.6)	50 (16.6)
	黒人	6 (2.9)	9 (9.3)	15 (5.0)
	その他	5 (2.4)	2 (2.1)	7 (2.3)
WHO PS 例数 (%)	0	149 (72.7)	73 (75.3)	222 (73.5)
	1	55 (26.8)	24 (24.7)	79 (26.2)
	2	1 (0.5)	0	1 (0.3)
前治療 例数 (%)	手術(生検は除く)	121 (59.0)	70 (72.2)	191 (63.2)
	ソマトスタチンアナログ	109 (53.2)	54 (55.7)	163 (54.0)
	化学療法	54 (26.3)	23 (23.7)	77 (25.5)
	放射線療法	44 (21.5)	19 (19.6)	63 (20.9)
	局所療法*	23 (11.2)	10 (10.3)	33 (10.9)
	免疫療法	7 (3.4)	5 (5.2)	12 (4.0)
	分子標的療法	2 (1.0)	0	2 (0.7)
	ホルモン療法	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)
	その他の薬物療法	2 (1.0)	4 (4.1)	6 (2.0)
原発腫瘍部位 例数 (%)	肺	63 (30.7)	27 (27.8)	90 (29.8)
	回腸	47 (22.9)	24 (24.7)	71 (23.5)
	直腸	25 (12.2)	15 (15.5)	40 (13.2)
	原発不明の癌	23 (11.2)	13 (13.4)	36 (11.9)
	空腸	16 (7.8)	6 (6.2)	22 (7.3)
	胃	7 (3.4)	4 (4.1)	11 (3.6)
	十二指腸	8 (3.9)	2 (2.1)	10 (3.3)
	結腸	5 (2.4)	3 (3.1)	8 (2.6)
	盲腸	4 (2.0)	1 (1.0)	5 (1.7)
	虫垂	1 (0.5)	0	1 (0.3)
	その他	6 (2.9)	2 (2.1)	8 (2.6)
腫瘍グレード	グレード1	129 (62.9)	65 (67.0)	194 (64.2)
	グレード2	75 (36.6)	32 (33.0)	107 (35.4)
	グレード3	0	0	0
	分類なし	1 (0.5)	0	1 (0.3)
病変部位数 例数 (%)	1	70 (34.1)	34 (35.1)	104 (34.4)
	2	64 (31.2)	30 (30.9)	94 (31.1)
	≥3	71 (34.6)	33 (34.0)	104 (34.4)

\*:肝動脈閉塞術、経皮的エタノール注入法、冷凍アブレーション、高周波アブレーション、選択的内部放射線療法

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

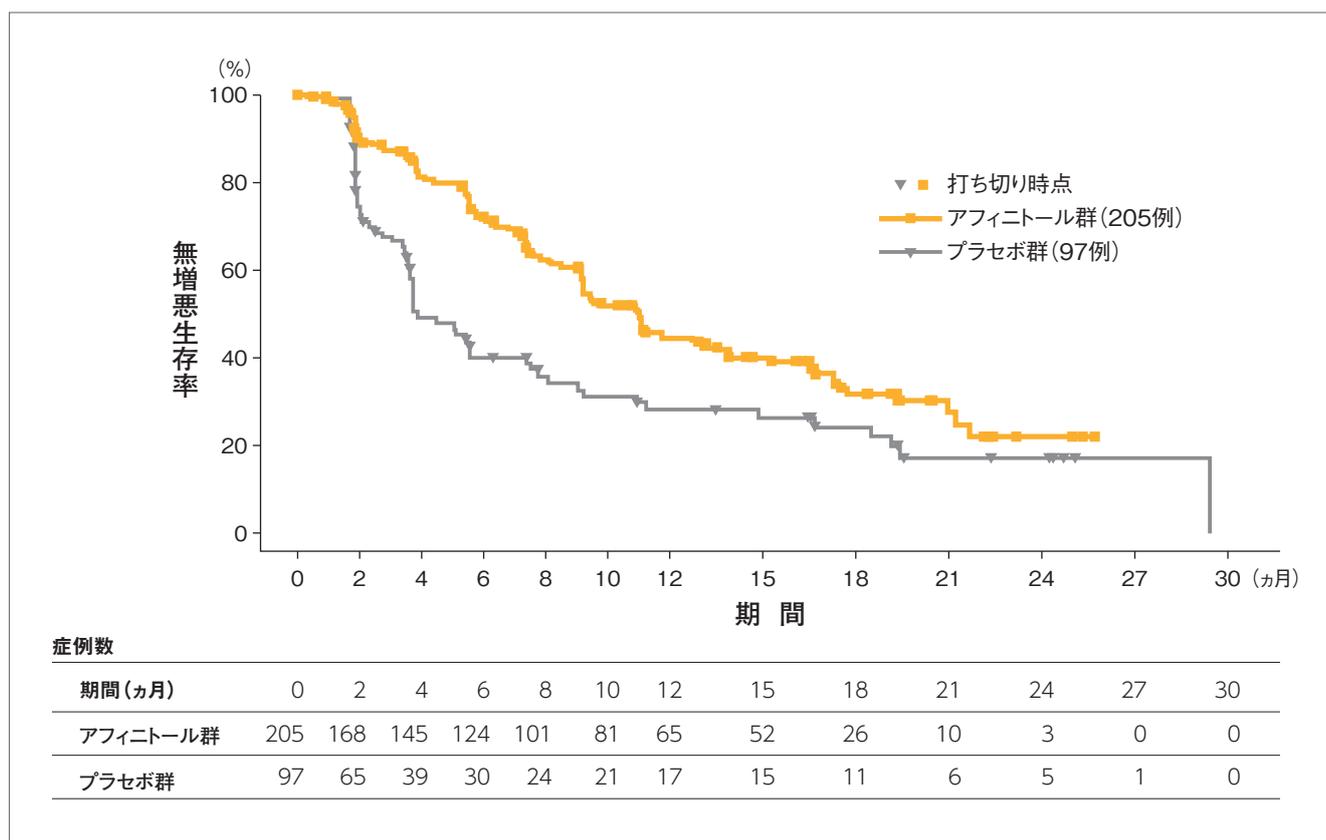
## 5. 臨床試験成績

### 《有効性》

#### 無増悪生存期間(全体、プラセボとの比較)

無増悪生存期間(PFS)の中央値は、アフィニートール群11.01ヵ月、プラセボ群3.91ヵ月であり、アフィニートール群ではプラセボ群に比べて有意なPFSの延長が認められました(p<0.001)。

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



投与群	PFS中央値(ヵ月)	ハザード比(95%信頼区間)	p値*
アフィニートール群	11.01	0.48 (0.35 ~ 0.67)	p<0.001
プラセボ群	3.91		

\*:層別片側ログランク検定

(最終解析時のデータ:2014年11月カットオフ、最大の解析対象集団)

### 《安全性》

#### 副作用

消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与202例(日本人7例を含む)中、副作用は193例(95.5%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)127例(62.9%)、下痢63例(31.2%)、疲労62例(30.7%)、感染症60例(29.7%)、発疹55例(27.2%)、末梢性浮腫52例(25.7%)、悪心35例(17.3%)、無力症33例(16.3%)、貧血33例(16.3%)、食欲減退32例(15.8%)、間質性肺疾患32例(15.8%)、味覚異常30例(14.9%)、咳嗽26例(12.9%)、そう痒症26例(12.9%)、発熱22例(10.9%)、高血糖21例(10.4%)、呼吸困難21例(10.4%)等であった。(2014年11月カットオフ)

臨床試験における副作用一覧⇒別添2(p.128~131)参照

## 主な副作用の発現状況及び発現時期 (2014年11月カットオフ)

臨床試験の副作用の重症度評価は、NCI(National Cancer Institute)のCTCAE 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>]

### 間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等)

#### 【発現状況】

#### RADIANT-4試験

全症例 (n=202、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	27 (13.4)	4 (2.0)	20 (9.9)	3 (1.5)	0
間質性肺疾患	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0
合計	32 (15.8)	5 (2.5)	24 (11.9)	3 (1.5)	0

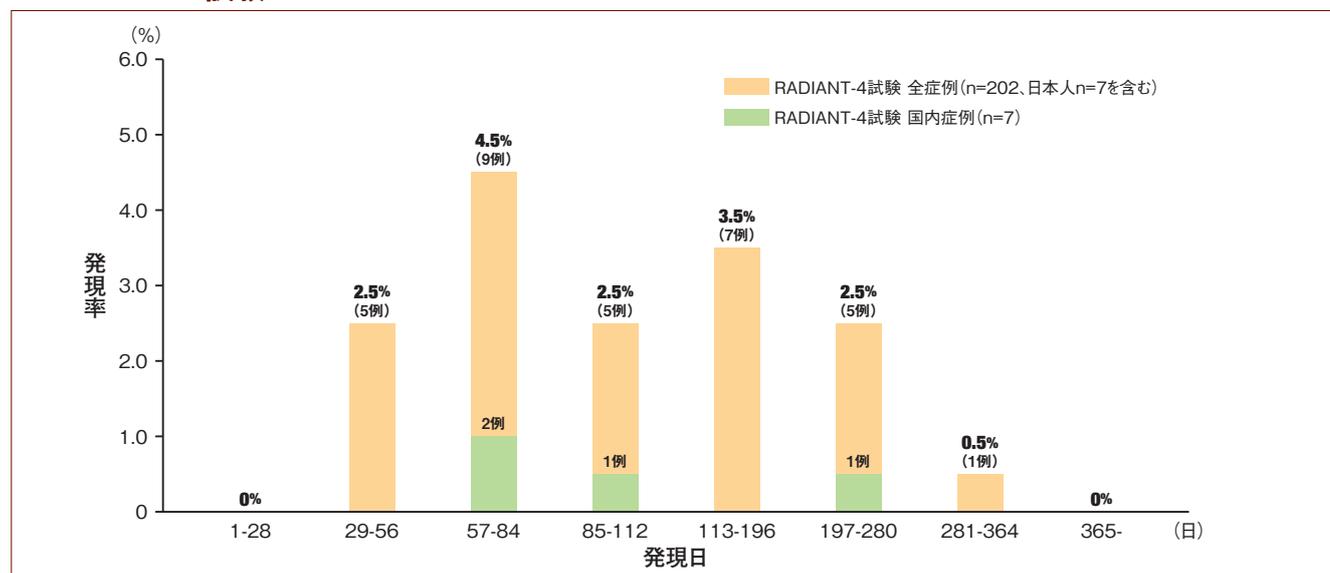
国内症例 (n=7)

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	4 (57.1)	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0
肺臓炎	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0
合計	4 (57.1)	1 (14.3)	3 (42.9)	0	0

#### 【発現時期】

#### RADIANT-4試験



## 5. 臨床試験成績

### 感染症

#### 【発現状況】

##### RADIANT-4試験

全症例 (n=202、日本人n=7を含む)

例数 (%)

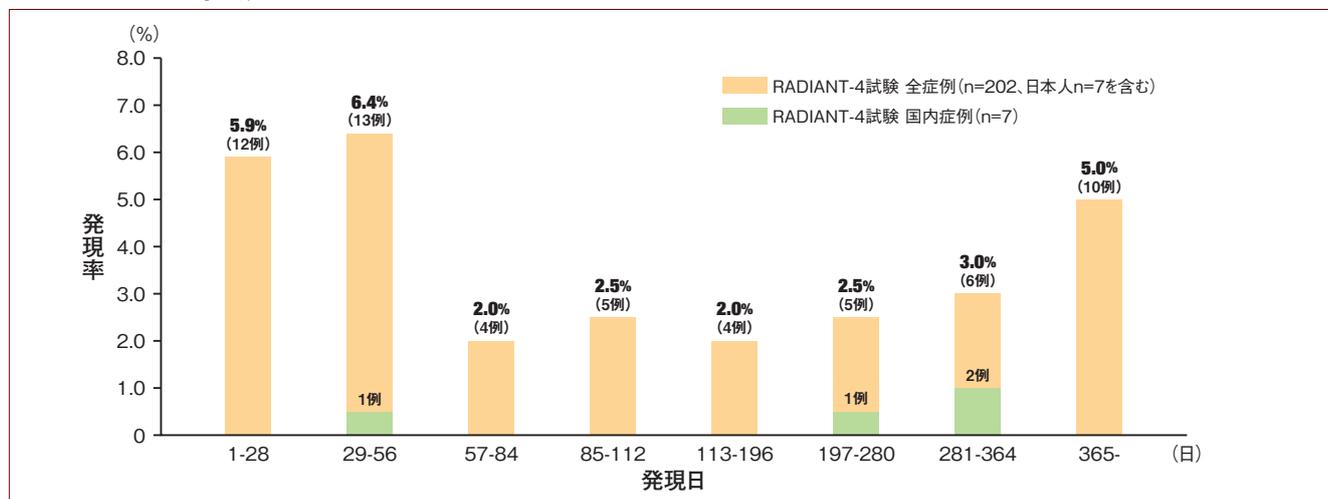
国内症例 (n=7)

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
肺炎	9 (4.5)	6 (3.0)	带状疱疹	2 (28.6)	0
尿路感染	6 (3.0)	3 (1.5)	気管支炎	1 (14.3)	0
毛包炎	5 (2.5)	0	肺感染	1 (14.3)	0
带状疱疹	5 (2.5)	1 (0.5)	歯肉炎	1 (14.3)	0
上気道感染	5 (2.5)	1 (0.5)	咽頭炎	1 (14.3)	0
気管支炎	4 (2.0)	0	中耳炎	1 (14.3)	0
下気道感染	4 (2.0)	1 (0.5)			
肺感染	4 (2.0)	0			
口腔ヘルペス	4 (2.0)	0			
歯肉炎	3 (1.5)	0			
咽頭炎	3 (1.5)	0			
気道感染	3 (1.5)	1 (0.5)			
結膜炎	2 (1.0)	0			
単純ヘルペス	2 (1.0)	0			

#### 【発現時期】

##### RADIANT-4試験



腎障害

【発現状況】

RADIANT-4試験

全症例 (n=202、日本人n=7を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=7)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	11 (5.4)	3 (1.5)
腎不全	2 (1.0)	1 (0.5)
ネフローゼ症候群	1 (0.5)	1 (0.5)
慢性腎不全	1 (0.5)	0
腎機能障害	1 (0.5)	1 (0.5)

副作用	全グレード	グレード3/4
蛋白尿	2 (28.6)	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 (0.5)	0

口内炎

【発現状況】

RADIANT-4試験

全症例 (n=202、日本人n=7を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=7)

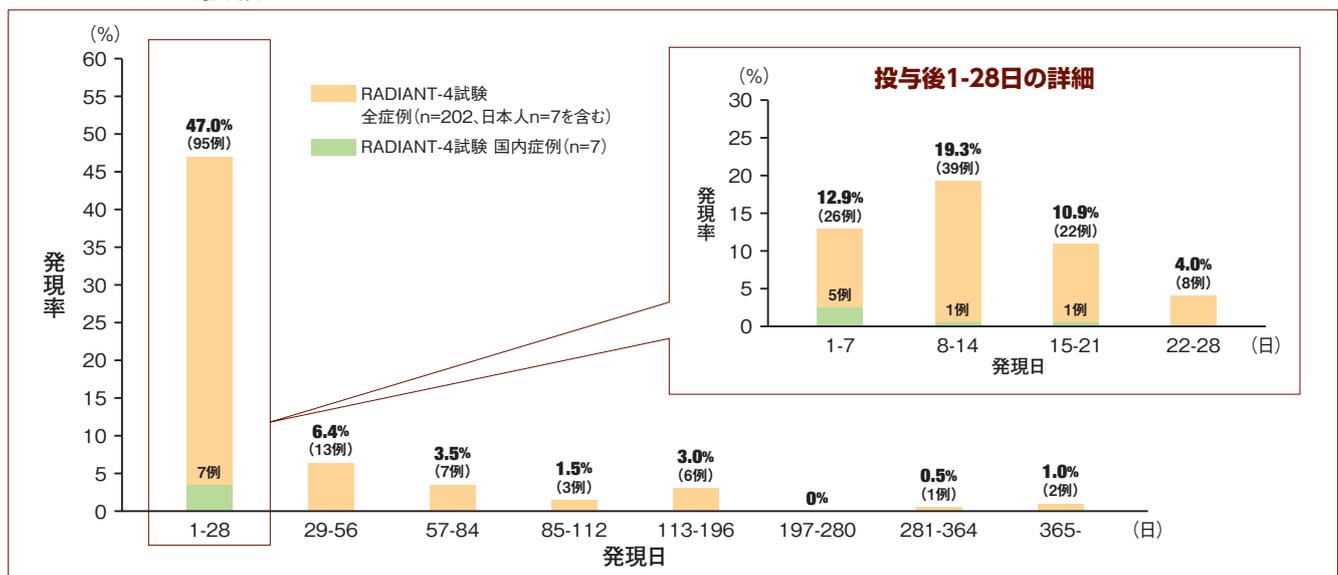
例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	111 (55.0)	15 (7.4)
口腔内潰瘍形成	18 (8.9)	4 (2.0)
アフタ性口内炎	7 (3.5)	0
歯肉痛	2 (1.0)	0
舌炎	2 (1.0)	0
舌潰瘍	1 (0.5)	0

副作用	全グレード	グレード3/4
口内炎	7 (100.0)	1 (14.3)
舌炎	1 (14.3)	0

【発現時期】

RADIANT-4試験



## 5. 臨床試験成績

### 高血糖、糖尿病

#### 【発現状況】

##### RADIANT-4試験

全症例 (n=202、日本人n=7を含む)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高血糖	21 (10.4)	7 (3.5)
糖尿病	7 (3.5)	3 (1.5)
耐糖能障害	1 (0.5)	0
2型糖尿病	1 (0.5)	0

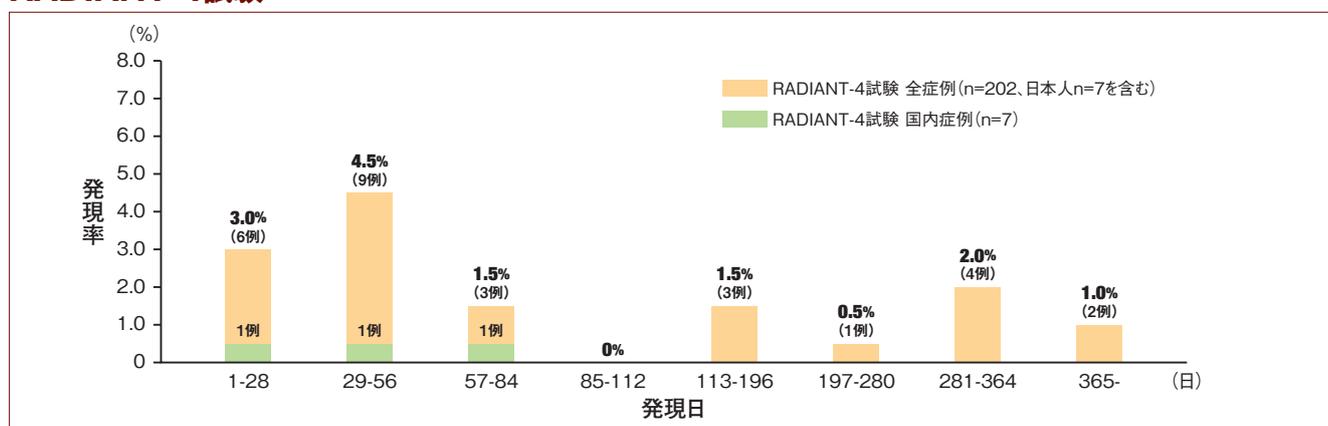
国内症例 (n=7)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
高血糖	2 (28.6)	0
糖尿病	1 (14.3)	0

#### 【発現時期】

##### RADIANT-4試験



### 脂質異常

#### 【発現状況】

##### RADIANT-4試験

全症例 (n=202、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	11 (5.4)	0
高トリグリセリド血症	9 (4.5)	1 (0.5)
高脂血症	5 (2.5)	1 (0.5)

国内症例 (n=7)

例数 (%)

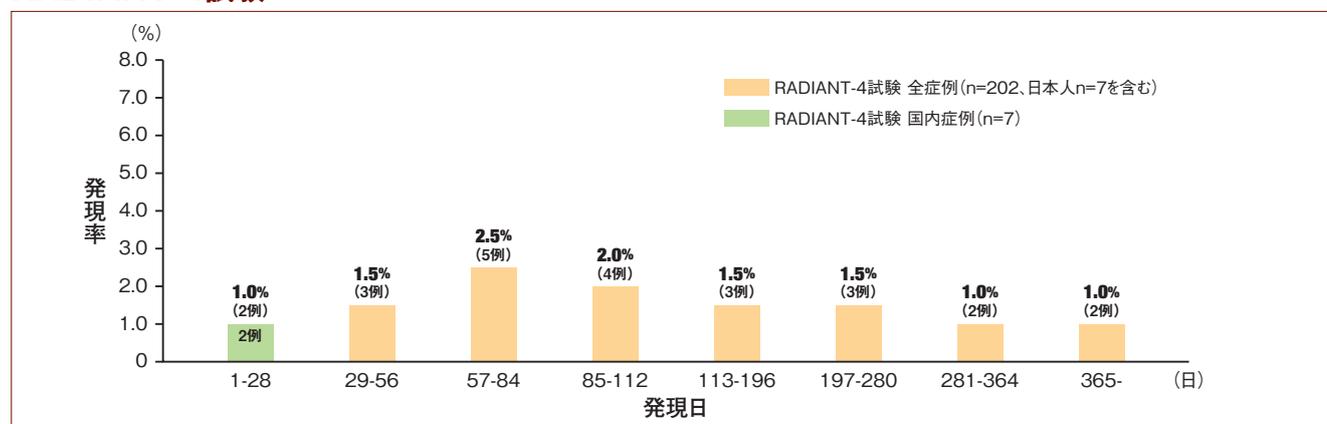
副作用	全グレード	グレード3/4
高トリグリセリド血症	2 (28.6)	0

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	6 (3.0)	0
血中トリグリセリド増加	2 (1.0)	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	1 (14.3)	0

## 【発現時期】

### RADIANT-4試験



## 皮膚障害

### 【発現状況】

#### RADIANT-4試験

全症例 (n=202、日本人n=7を含む)

例数 (%) 国内症例 (n=7)

例数 (%)

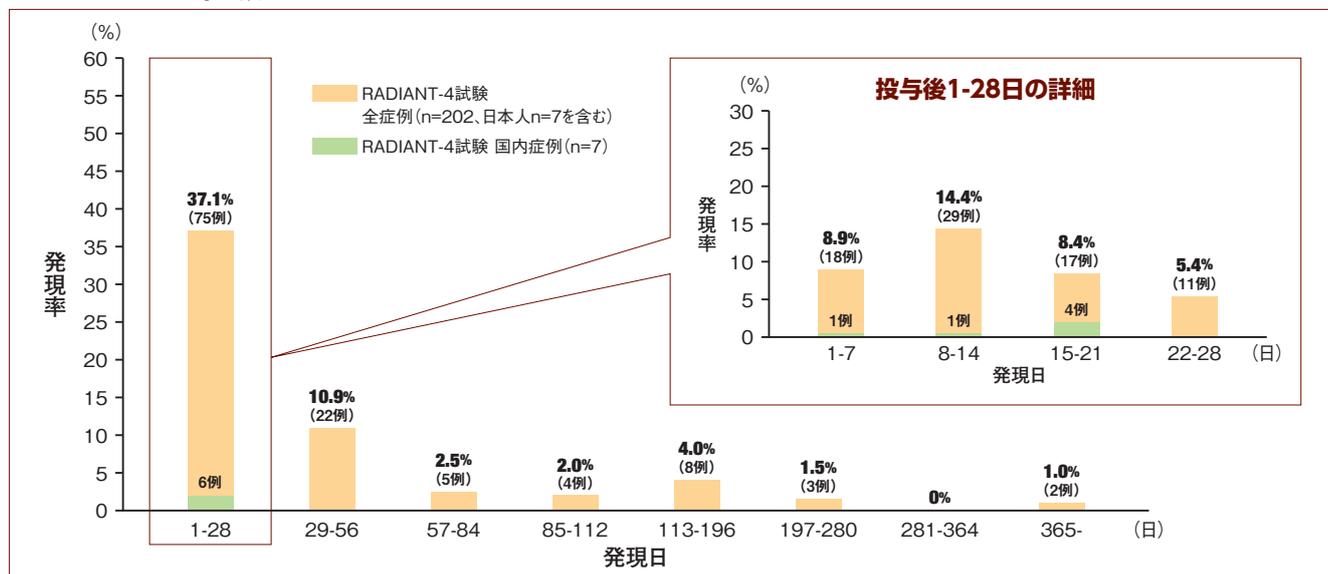
副作用	全グレード	グレード3/4
発疹	55 (27.2)	1 (0.5)
そう痒症	26 (12.9)	1 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	19 (9.4)	0
皮膚乾燥	15 (7.4)	0
爪の障害	11 (5.4)	0

副作用	全グレード	グレード3/4
発疹	3 (42.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (42.9)	0
爪の障害	3 (42.9)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (28.6)	0
そう痒症	1 (14.3)	0
皮膚乾燥	1 (14.3)	0
ざ瘡	1 (14.3)	0
紅斑	1 (14.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (14.3)	0
皮膚炎	1 (14.3)	0
爪甲脱落症	1 (14.3)	0
皮膚びらん	1 (14.3)	0

## 5. 臨床試験成績

### 【発現時期】

#### RADIANT-4試験



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

### 【発現状況】

#### RADIANT-4試験

全症例 (n=202、日本人n=7を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=7)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3/4
貧血	33 (16.3)	8 (4.0)
血小板減少症	7 (3.5)	2 (1.0)
好中球減少症	4 (2.0)	3 (1.5)
白血球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)
リンパ球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)

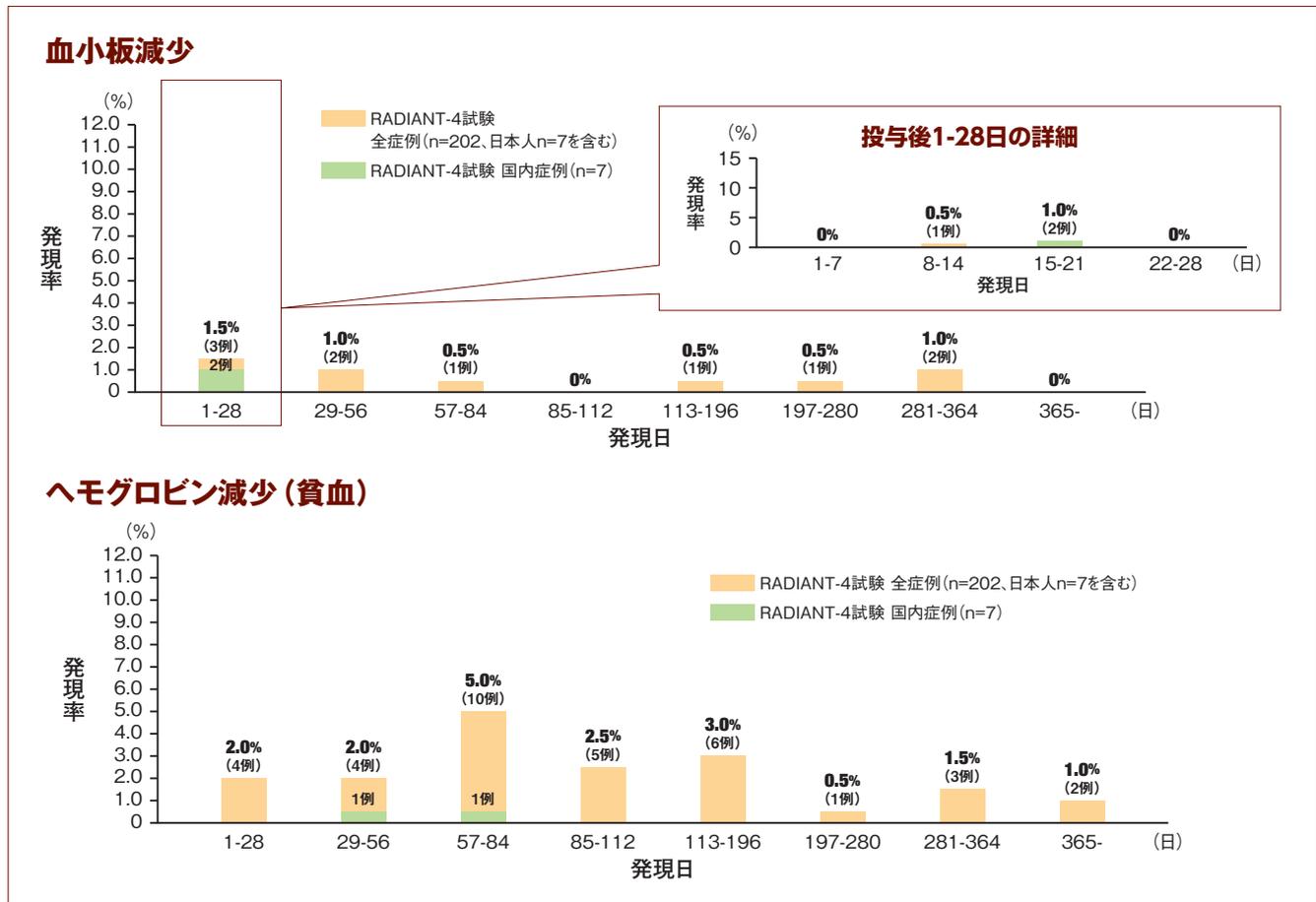
副作用	全グレード	グレード3/4
貧血	2 (28.6)	1 (14.3)
血小板減少症	1 (14.3)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血小板数減少	3 (1.5)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	2 (1.0)	0
白血球数減少	2 (1.0)	0
好中球数減少	2 (1.0)	1 (0.5)
リンパ球数減少	1 (0.5)	0

臨床検査	全グレード	グレード3/4
血小板数減少	1 (14.3)	0

【発現時期】

RADIANT-4試験



- 好中球減少及びリンパ球減少の発現までの期間(日数)は以下のとおりです。

副作用、臨床検査	RADIANT-4試験	
	全症例 (n=202、日本人含む)	国内症例 (n=7)
好中球減少 [好中球減少症、好中球数減少、発熱性好中球減少症]	98.5日 (29-225)	—
リンパ球減少 [リンパ球減少症、リンパ球数減少]	419.5日 (29-810)	—

## 5. 臨床試験成績

### 臨床成績に関する事項

アフィニトールは「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果に対し、日本人を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験 (BOLERO-2 試験) をもとに承認されました。

## エストロゲン受容体 (estrogen receptor、ER) 陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌対象 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (BOLERO-2試験)

BOLERO-2: Breast cancer trials of OraL EveROlimus-2

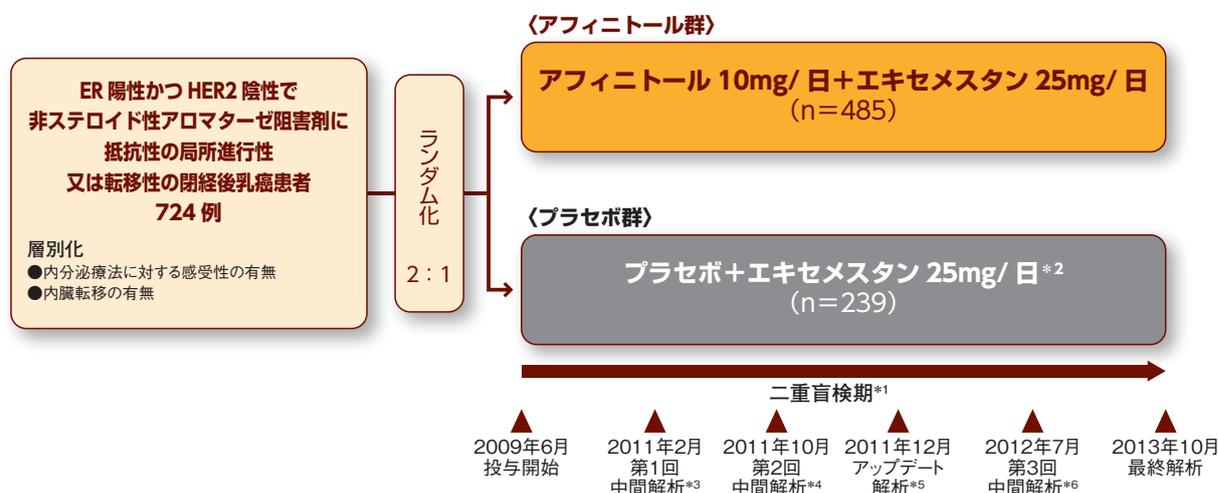
Baselga, J. et al.: N. Engl. J. Med. 2012; 366(6): 520-529

### 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、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、エジプト、フランス、ドイツなどの世界 24 カ国



\*1 投与期間は固定せず、治験責任医師が病勢進行を確認するまで、許容できない毒性が発現するまで、又はその他の理由による試験中止のいずれか早い時点まで継続した。

\*2 プラセボ群で病勢進行した場合も、アフィニトール群へのクロスオーバーは認められなかった。

\*3 2011年2月11日カットオフ時点で有効性(無増悪生存期間[PFS]及び全生存期間[OS])を評価した。OSの群間比較で有意差がみられなかったため、独立データモニタリング委員会の勧告に従い、盲検化を解除せず試験を継続した。

\*4 2011年10月31日カットオフ時点で、OSの中止基準に合致しなかったため、独立データモニタリング委員会の勧告に従い、盲検化を解除せず試験を継続した。

\*5 本解析は事前に計画していなかったが、FDAからの要求に応じPFSの結果をアップデートした。

\*6 2012年7月16日カットオフ時点のOS解析でも投与群間に有意差がみられなかったため、独立データモニタリング委員会の勧告に従い、盲検化を解除せず試験を継続した。

「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

## 《対象》

ER陽性かつHER2陰性で非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤（レトロゾール又はアナストロゾール）に抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者724例

## 主な選択基準

- 手術又は放射線療法による根治的な治療の適用でない転移性又は局所進行性乳癌の女性（18歳以上）
- ER陽性の乳癌が組織学的又は細胞学的に確認されている患者
- 閉経後女性。以下のいずれかに該当する場合は閉経後と定義する：
  - ・55歳以上で無月経期間が1年以上
  - ・55歳未満で無月経期間が1年以上、かつE2値が20pg/mL未満
  - ・両側卵巣摘出術による外科的閉経
 注：卵巣への放射線照射又は黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト（酢酸ゴセリン又は酢酸リュープロライド）による卵巣機能抑制は認めない
- 非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤（non-steroidal aromatase inhibitors: NSAI）に抵抗性を示す患者。以下のいずれかに該当する場合はNSAI抵抗性と定義する：
  - ・レトロゾール又はアナストロゾールによる術後補助療法中あるいは術後補助療法終了後12ヵ月以内の再発
  - ・局所進行性又は転移性乳癌に対してレトロゾール又はアナストロゾールによる治療中あるいは治療終了後1ヵ月以内の進行
- ランダム割付け前の直近の全身療法で再発又は進行が生じたことが画像又は臨床で確認されている患者
  - 注：ランダム割付け前の直近の全身療法に制限はなく、ランダム割付け前に前治療に関連するすべての有害事象（脱毛症を除く）がグレード1以下に軽快している必要がある
- ECOG Performance Status (PS) ≤2
  - ◎ECOG PSについて⇒p.140参照
- 適切な骨髄機能、肝機能、腎機能を有する患者
  - 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - ヘモグロビン $\geq 9\text{g/dL}$
  - 国際標準化プロトロンビン比 $\leq 2$
  - 血清クレアチニン $\leq 1.5\times\text{ULN}$
  - ALT及びAST $\leq 2.5\times\text{ULN}$ （肝転移なしの場合）、 $\leq 5.0\times\text{ULN}$ （肝転移ありの場合）
  - 血清ビリルビン $\leq 1.5\times\text{ULN}$
  - 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 $\leq 2.5\times\text{ULN}$

## 主な除外基準

- ヒト上皮増殖因子受容体2（Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2: HER2）の過剰発現が認められた患者（免疫組織学的検査で3+又はfluorescence *in situ* hybridization で陽性）
- 骨転移以外の測定不能病変（例：胸水、腹水）のみ有する患者
- 進行性乳癌に対する化学療法を2レジメン以上受けた患者
  - 注：細胞毒性を有する化学療法剤が1つ以上含まれ、21日以上投与された場合を1レジメンと数える。病勢進行以外の理由で化学療法を中止し、かつその投与期間が21日未満であった場合は1レジメンとして数えない
- エキセメスタン又はmTOR阻害剤による前治療歴がある患者
- 重度又はコントロール不良の病態を有する患者：
  - ・不安定狭心症、症候性うっ血性心不全、試験登録前6ヵ月以内の心筋梗塞、重篤なコントロール不良の不整脈
  - ・空腹時の血糖値が施設基準値上限の1.5倍を超えるコントロール不良な糖尿病
  - ・コントロール不良であるか、試験治療により疾患コントロールが損なわれる可能性のある急性及び慢性の活動性感染症（B型及びC型肝炎を除く）又は非悪性疾患
  - ・消化管機能障害又は治療薬の吸収に著明な影響を及ぼす可能性のある消化器疾患
  - ・グレード2以上の活動性の皮膚障害、粘膜障害、眼障害又は胃腸障害
  - ・重要な症候性の肺機能低下
- 空腹時血糖値 $> 1.5\times\text{ULN}$

## 《投与方法》

アフィニトール群はアフィニトール10mgとエキセメスタン25mgを、毎日同じ時刻、1日1回食後に連日経口投与した。

## 《評価項目》

## ●主要評価項目：

無増悪生存期間（PFS）\*

主要解析は治験責任医師判定に基づくPFSとし、独立中央画像判定機関に基づくPFSは補助的な解析とした。

\*ランダム割付け日からRECISTに基づく総合効果でPDが最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間

## ●副次的評価項目：

全生存期間（OS）、奏効率、クリニカルベネフィット率、奏効までの期間及び奏効期間、ECOG PSの悪化までの期間、患者報告に基づくアウトカム（patient reported outcome、PRO）（EORTC QLQ-C30）、安全性等

◎BOLERO-2試験における主な検査スケジュール⇒p.106参照

「する注意」等についてはp.6～12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

### 《用量調節<sup>注)</sup>》

#### BOLERO-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の連日投与
1段階減量	5mgの連日投与
2段階減量	5mgの隔日投与

### 《減量・休薬基準<sup>注)</sup>》

#### 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
<b>非血液毒性</b>		
高脂血症又は高トリグリセリド血症	全グレード	標準的な薬物療法により管理する。特に減量する必要はない。
高血糖	全グレード	標準的な薬物療法により管理する。特に減量する必要はない。
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トルの投与を休薬したのち、同じ用量でアフィニート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トルの投与を休薬したのち、1段階低い用量でアフィニートルの投与を再開する。 口内炎が4週間以内にグレード1以下に回復しない場合は、アフィニートルの投与を中止する。
	グレード4	アフィニートルの投与を中止する。
その他の有害事象	グレード2	グレード1以下に回復するまでアフィニートルの投与を休薬したのち、同じ用量でアフィニートルの投与を再開する。
	グレード3	
	グレード4	グレード1以下に回復するまでアフィニートルの投与を休薬したのち、さらに低い用量が利用可能であれば減量してアフィニートルの投与を再開する。
<b>血液毒性</b>		
血小板減少症 血小板数	グレード2 ( $<75 \times 10^9/L$ 、 $\geq 50 \times 10^9/L$ )	グレード1以下 (血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ ) に回復するまでアフィニートルの投与を休薬したのち、同じ用量でアフィニートルの投与を再開する。
	グレード3 ( $<50 \times 10^9/L$ 、 $\geq 25 \times 10^9/L$ )	グレード1以下 (血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ ) に回復するまでアフィニートルの投与を休薬したのち、さらに低い用量が利用可能であれば1段階減量してアフィニートルの投与を再開する。
	グレード4 ( $<25 \times 10^9/L$ )	アフィニートルの投与を中止する。
絶対好中球数	グレード3 ( $<1.0 \times 10^9/L$ 、 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ )	グレード2以下 (好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ) に回復するまでアフィニートルの投与を休薬したのち、同じ用量でアフィニートルの投与を再開する。
	グレード4 ( $<0.5 \times 10^9/L$ )	グレード2以下 (好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ) に回復するまでアフィニートルの投与を休薬したのち、さらに低い用量が利用可能であれば1段階減量してアフィニートルの投与を再開する。
発熱性好中球減少症		絶対好中球数が $1.25 \times 10^9/L$ 以上に回復し、発熱がなくなるまで投与を休薬する。その後、さらに低い用量が利用可能であれば1段階減量してアフィニートルの投与を再開する。
4週間を超える投与中断を要する有害事象		アフィニートルの投与を中止する。

## 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12週間ごとに実施する。 気管支鏡検査*の実施を検討する。	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の投与を検討する。	グレード1以下に回復するまでアフィニトールの用量を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アフィニト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6週間ごとに実施する。 気管支鏡検査*の実施が推奨される。	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。 臨床上のベネフィットがある場合は、3週間以内であれば、グレード1以下に回復後(1段階)減量して投与を再開してもよい。
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6週間ごとに実施する。 気管支鏡検査*の実施が推奨される。	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。

\* 生検と気管支肺胞洗浄検査又はそのいずれかを実施する。

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q &amp; A

臨床試験成績

別添

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.12の「2.投与にあたって ③投与量の調節」、p.13~44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

### 《検査スケジュール》

#### BOLERO-2試験における検査スケジュール

評価項目	投与前	1日目	15日目	4週目	6週目	12週目	18週目、以降6週ごと	投与終了	追跡調査
バイタルサイン、身長、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	
内科的診察	○	○	○	○	○	○	○	○	
ECOG PS <sup>1</sup>	○	○			○	○	○		○
血液学的検査 <sup>2</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学的検査 <sup>3</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	
血清脂質検査 <sup>4</sup>	○				○	○	○	○	
凝固検査 <sup>5</sup>	○	臨床的に必要な場合							
尿検査 <sup>6</sup>	○								
心電図	○	臨床的に必要な場合							
腫瘍評価 <sup>7</sup>	○				○	○	○	○	○
可溶性バイオマーカー <sup>8</sup>	○		○	○		○		○	
骨吸収及び骨形成バイオマーカー <sup>9</sup>	○				○	○			
EORTC QLQ-C30及びBR-23 <sup>10</sup>		○			○	○	○		○
肝炎検査 <sup>11</sup>	○	○		○	○	○	○	○	○
肺機能検査		臨床的に必要な場合							

1: 病勢進行が認められるまで6週ごとに追跡調査を実施。

2: 血液学的検査: ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数

3: 血液生化学的検査: BUN又は尿酸、クレアチニン、LDH、総蛋白、ナトリウム、カリウム、カルシウム、総ビリルビン、γ-GTP、アルブミン、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、空腹時血糖

4: 血清脂質検査: 総コレステロール、トリグリセリド

5: 凝固検査: 国際標準化プロトロンビン比 (INR)

6: 尿検査: pH、蛋白、糖、ケトン、潜血、白血球

7: 腫瘍評価: 胸部、腹部及び骨盤のCT又はMRIによる腫瘍評価は投与前、その後6週ごと及び投与終了時に実施。CR又はPRが認められた場合には、最初に奏効が認められた時点から4週間以上後に再度実施。皮膚病変については、測定に加え写真撮影を実施。骨スキャン又は骨検査をベースラインに実施し、病変が認められた場合にはX線、CT又はMRIによる腫瘍評価を実施。中枢神経系症状がある場合には、投与前に脳スキャン (静注造影剤を用いるCT又はMRI) を実施。病勢進行が認められるまで腫瘍評価による追跡調査を6週ごとに実施。治験責任医師判定で病勢進行とされた場合も、後治療が開始されるまで独立中央画像判定機関に腫瘍評価の画像を送付。

8: 血清サンプルを投与前、15日目、12週目及び投与中止時に、血漿サンプルを投与前、4週目、12週目及び投与中止時に採取。

血管新生の可溶性バイオマーカー: bFGF、VEGF A、VEGF D、PLGF、sVEGFR1、sVEGFR2、sVEGFR3

アポトーシスの可溶性バイオマーカー: M30、M65

9: 骨吸収バイオマーカー: CTX、骨形成バイオマーカー: BSAP及びP1NP

10: QOL (Quality of life) 質問票 (EORTC QLQ-C30及びBR-23) は、投与前又は1日目 (投与開始前7日以内) に記入し、その後は病勢進行が認められるまで6週ごとに実施。

11: 肝炎ウイルス検査: HBsAg、HBcAb、HBsAb、HBV-DNA、HCV-RNA

B型又はC型肝炎の既往歴のある被験者及び肝炎のリスクファクターを有する被験者は、投与前に肝炎検査を実施。HBV-DNA又はHBsAgが陽性であった被験者は投与終了時及び投与終了後28日まで6週ごとにHBV-DNA検査を実施。HCV-RNA PCRが陽性であった被験者又は肝炎感染歴のある被験者は、投与終了時及び投与終了後28日まで6週ごとにHCV-RNA検査を実施。HBsAb又はHBcAbが陽性であった被験者は、投与終了時及び投与終了後28日まで4週ごとにHBV-DNA検査を実施。

## 試験結果

## 《患者背景》

		アフィニートール群 (n=485)	プラセボ群 (n=239)	全体 (n=724)
年齢:歳 中央値(範囲)		62 (34 - 93)	61 (28 - 90)	61 (28 - 93)
日本人の症例数 (%)		71 (14.6)	35 (14.6)	106 (14.6)
人種 例数 (%)	白人	361 (74.4)	186 (77.8)	547 (75.6)
	アジア人	98 (20.2)	45 (18.8)	143 (19.8)
	黒人	13 (2.7)	3 (1.3)	16 (2.2)
	太平洋諸島系	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
	その他	11 (2.3)	4 (1.7)	15 (2.1)
ECOG PS 例数 (%)	0	293 (60.4)	142 (59.4)	435 (60.1)
	1	174 (35.9)	84 (35.1)	258 (35.6)
	2	9 (1.9)	7 (2.9)	16 (2.2)
	不明*1	9 (1.9)	6 (2.5)	15 (2.1)
直近の再発からの 期間(ヵ月) 例数 (%)	<3	469 (96.7)	232 (97.1)	701 (96.8)
	≥3-<6	11 (2.3)	5 (2.1)	16 (2.2)
	≥6	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.6)
	不明	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
前治療 (NSAI) 例数 (%)	レトロゾール	237 (48.9)	106 (44.4)	343 (47.4)
	アナストロゾール	210 (43.3)	114 (47.7)	324 (44.8)
	両剤	38 (7.8)	19 (7.9)	57 (7.9)
前治療 (その他の薬物療法) 例数 (%)	NSAI以外の内分泌療法	281 (57.9)	146 (61.1)	427 (59.0)
	化学療法	336 (69.3)	156 (65.3)	492 (68.0)
	分子標的治療	35 (7.2)	11 (4.6)	46 (6.4)
転移部位 例数 (%)	骨	369 (76.1)	184 (77.0)	553 (76.4)
	骨のみ	105 (21.6)	50 (20.9)	155 (21.4)
	内臓転移 (CNS除く)*2	281 (57.9)	143 (59.8)	424 (58.6)
	肝臓	160 (33.0)	72 (30.1)	232 (32.0)
	肺	140 (28.9)	79 (33.1)	219 (30.2)
	肝臓及び肺	42 (8.7)	25 (10.5)	67 (9.3)
	CNS*3	5 (1.0)	0	5 (0.7)
その他	243 (50.1)	132 (55.2)	375 (51.8)	
転移部位数 例数 (%)	1	155 (32.0)	69 (28.9)	224 (30.9)
	2	152 (31.3)	81 (33.9)	233 (32.2)
	3	103 (21.2)	52 (21.8)	155 (21.4)
	4	48 (9.9)	28 (11.7)	76 (10.5)
	5	17 (3.5)	6 (2.5)	23 (3.2)
	>5	7 (1.4)	3 (1.3)	10 (1.4)
ER 例数 (%)	陰性	0	0	0
	陽性	485 (100.0)	239 (100.0)	724 (100.0)
PgR 例数 (%)	陰性	122 (25.2)	62 (25.9)	184 (25.4)
	陽性	351 (72.4)	173 (72.4)	524 (72.4)
	評価不能	12 (2.5)	4 (1.7)	16 (2.2)
HER2 例数 (%)	陰性	483 (99.6)	239 (100.0)	722 (99.7)
	陽性	0	0	0
	不明	2 (0.4)	0	2 (0.3)

(中間解析時のデータ:2011年2月カットオフ)

\*1 15名中13名において、治験薬初回投与前又は初回投与日のECOG PSが得られている。いずれの被験者もECOG PSは2以下であった。

\*2 内臓転移 (CNS除く):肺、肝臓、胸膜、胸水、腹膜、腹水への浸潤

\*3 CNS:脊髄、脳、髄膜への浸潤

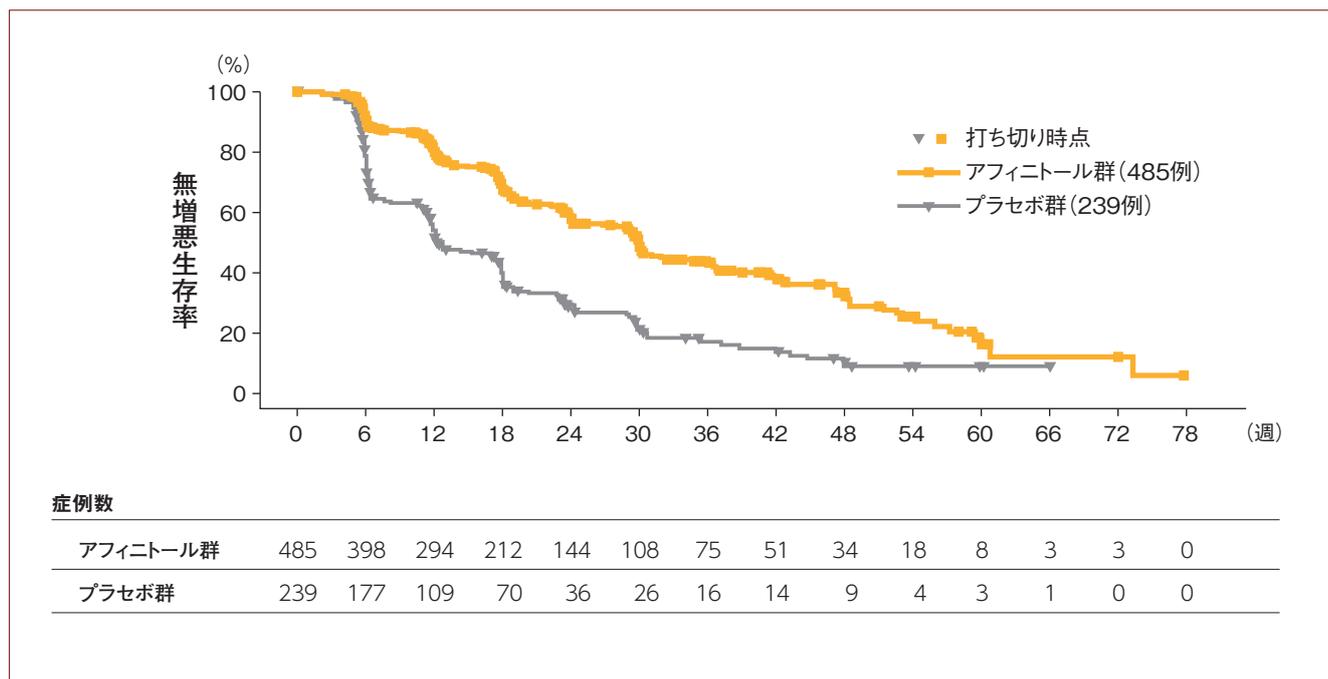
## 5. 臨床試験成績

### 《有効性》

#### 無増悪生存期間(全体、プラセボとの比較)

主要評価項目である治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間(PFS;中央値)は、アフィニートール群6.93ヵ月、プラセボ群2.83ヵ月であり、アフィニートール群ではプラセボ群と比較して有意なPFSの延長が認められました(ハザード比 0.43、95%CI 0.35-0.54、内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定  $p<0.0001$ )。(中間解析時のデータ:2011年2月カットオフ)

#### 治験責任医師の判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線



投与群	PFS中央値(月)	ハザード比	層別ログランク検定値
アフィニートール群	6.93	0.43 95%信頼区間(CI):0.35 - 0.54	$p<0.0001$
プラセボ群	2.83		

(中間解析時のデータ:2011年2月カットオフ)

#### 全生存期間(全体、プラセボとの比較)

副次評価項目である全生存期間(OS;中央値)は、アフィニートール群30.98ヵ月、プラセボ群26.55ヵ月でした(ハザード比 0.89、95%CI 0.73~1.10;内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定  $p=0.1426$ )。(OSの最終解析時のデータ:2013年10月カットオフ)

## 《安全性》

### 副作用

エストロゲン受容体 (estrogen receptor、ER) 陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与482例(日本人71例を含む)中、副作用は466例(96.7%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)318例(66.0%)、発疹167例(34.6%)、疲労118例(24.5%)、間質性肺疾患102例(21.2%)、食欲減退97例(20.1%)、下痢97例(20.1%)、味覚異常93例(19.3%)、感染症91例(18.9%)、悪心89例(18.5%)、体重減少72例(14.9%)、血小板減少66例(13.7%)、貧血58例(12.0%)、鼻出血56例(11.6%)、高血糖55例(11.4%)、AST (GOT) 増加52例(10.8%)、咳嗽51例(10.6%)、呼吸困難51例(10.6%)、ALT (GPT) 増加50例(10.4%)、そう痒症48例(10.0%)、頭痛48例(10.0%)等であった。(2014年12月カットオフ)

臨床試験における副作用一覧⇒別添2(p.132~135)参照

### 主な副作用の発現状況及び発現時期(2011年7月カットオフ)

臨床試験の副作用の重症度評価は、NC (National Cancer Institute) のCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver. 3.0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日本語訳JCOG版[JCOG Webサイト <http://www.jcog.jp/doctor/tool/index3.html>]

### 間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤等)

#### 【発現状況】

#### BOLERO-2試験

全症例(n=482、日本人n=71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	72 (14.9)	31 (6.4)	26 (5.4)	15 (3.1)	0
間質性肺疾患	15 (3.1)	6 (1.2)	7 (1.5)	2 (0.4)	0
肺浸潤	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
合計	87 (18.0)	36 (7.5)	34 (7.1)	17 (3.5)	0

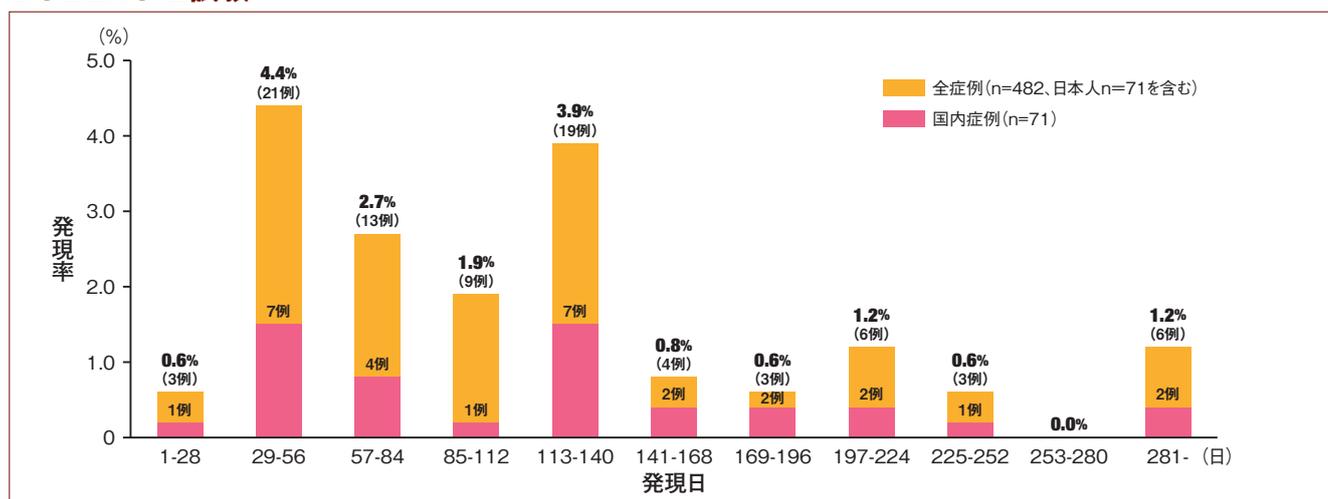
国内症例(n=71)

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	19 (26.8)	10 (14.1)	7 (9.9)	2 (2.8)	0
間質性肺疾患	11 (15.5)	6 (8.5)	4 (5.6)	1 (1.4)	0
合計	29 (40.8)	15 (21.1)	11 (15.5)	3 (4.2)	0

#### 【発現時期】

#### BOLERO-2試験



## 5. 臨床試験成績

### 感染症

#### 【発現状況】

##### BOLERO-2試験

全症例 (n=482、日本人n=71を含む)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
膀胱炎	8 (1.7)	0	0
尿路感染	8 (1.7)	1 (0.2)	0
鼻咽頭炎	6 (1.2)	0	0
口腔ヘルペス	6 (1.2)	0	0
爪囲炎	5 (1.0)	0	0
肺炎	5 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道感染	5 (1.0)	0	0

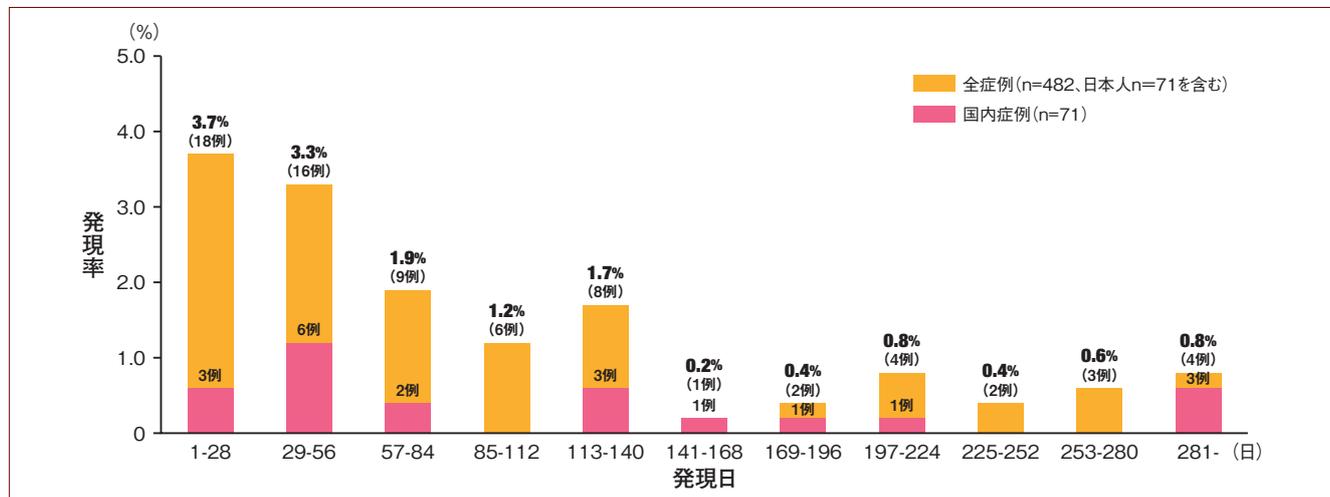
国内症例 (n=71)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
鼻咽頭炎	6 (8.5)	0	0
爪囲炎	5 (7.0)	0	0
膀胱炎	4 (5.6)	0	0
細菌感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0
扁桃周囲炎	1 (1.4)	1 (1.4)	0
肺炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)
尿路感染	1 (1.4)	0	0
気管支炎	1 (1.4)	0	0
単純ヘルペス	1 (1.4)	0	0
咽頭炎	1 (1.4)	0	0
四肢膿瘍	1 (1.4)	0	0
細気管支炎	1 (1.4)	0	0
帯状疱疹	1 (1.4)	0	0
外耳炎	1 (1.4)	0	0

#### 【発現時期】

##### BOLERO-2試験



## 腎障害

## 【発現状況】

## BOLERO-2試験

全症例 (n=482、日本人n=71を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=71)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
腎不全	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)
腎機能障害	2 (0.4)	0	0
腎尿細管壊死	1 (0.2)	0	1 (0.2)

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
腎不全	1 (1.4)	1 (1.4)	0
腎機能障害	1 (1.4)	0	0

臨床検査	全グレード	グレード3	グレード4
血中クレアチニン増加	24 (5.0)	2 (0.4)	0
血中尿素増加	2 (0.4)	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	0	0
腎機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0

臨床検査	全グレード	グレード3	グレード4
血中クレアチニン増加	4 (5.6)	1 (1.4)	0

## 【発現時期】

## BOLERO-2試験

副作用	発現までの日数:中央値(範囲)	
	全体 (n=482、日本人含む)	国内症例 (n=71)
腎障害*	43.0日 (13-246)	81.0日 (13-246)

\*血中クレアチニン増加、血中尿素増加、糸球体濾過率減少、腎機能検査異常、腎不全、腎機能障害、腎尿細管壊死

## 口内炎

## 【発現状況】

## BOLERO-2試験

全症例 (n=482、日本人n=71を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=71)

例数 (%)

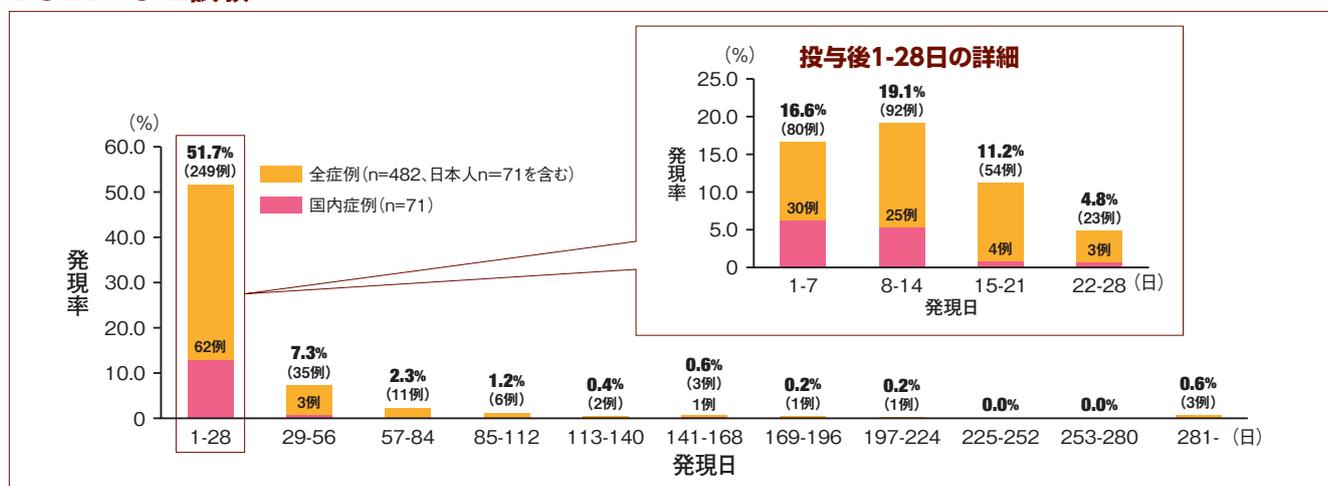
副作用	全グレード	グレード3	グレード4
口内炎	277 (57.5)	38 (7.9)	0
口腔内潰瘍形成	21 (4.4)	2 (0.4)	0
アフタ性口内炎	18 (3.7)	0	0
舌痛	5 (1.0)	0	0
舌炎	4 (0.8)	0	0
口唇潰瘍	4 (0.8)	0	0

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
口内炎	64 (90.1)	7 (9.9)	0
舌炎	3 (4.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.4)	0	0
舌痛	1 (1.4)	0	0

## 5. 臨床試験成績

### 【発現時期】

#### BOLERO-2試験



### 高血糖、糖尿病

### 【発現状況】

#### BOLERO-2試験

全症例 (n=482、日本人n=71を含む)

例数 (%)

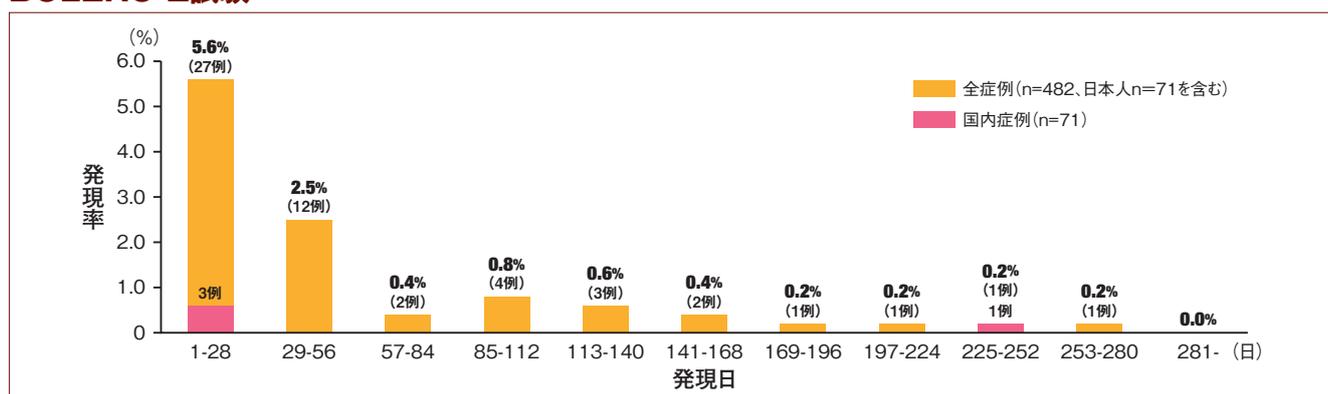
国内症例 (n=71)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3	グレード4	副作用	全グレード	グレード3	グレード4
高血糖	51 (10.6)	22 (4.6)	1 (0.2)	高血糖	3 (4.2)	2 (2.8)	0
糖尿病	4 (0.8)	0	0	糖尿病	1 (1.4)	0	0

### 【発現時期】

#### BOLERO-2試験



## 脂質異常

## 【発現状況】

## BOLERO-2試験

全症例 (n=482、日本人n=71を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=71)

例数 (%)

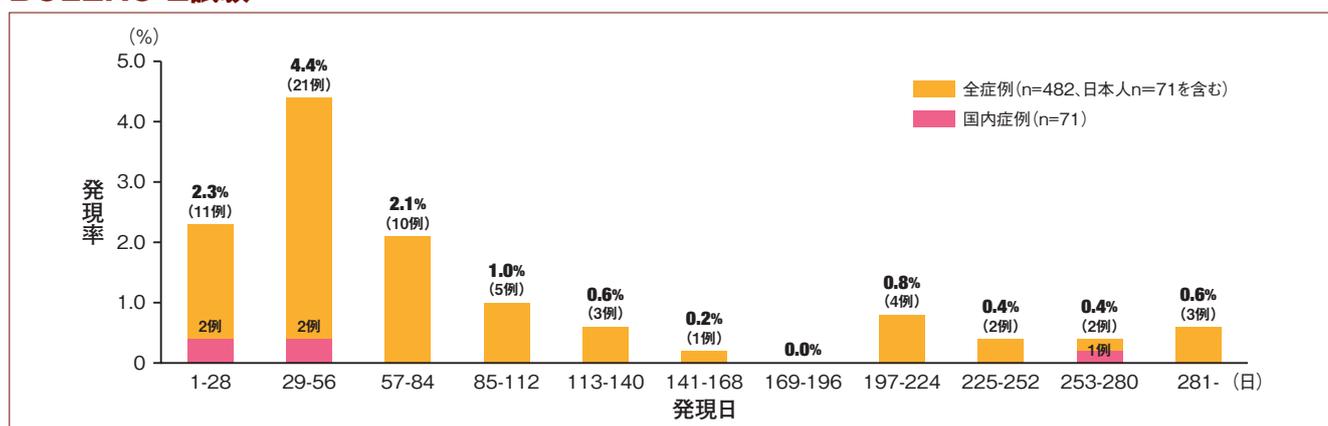
副作用	全グレード	グレード3	グレード4
高コレステロール血症	36 (7.5)	1 (0.2)	0
高トリグリセリド血症	24 (5.0)	1 (0.2)	0
高脂血症	6 (1.2)	0	0

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
高コレステロール血症	3 (4.2)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (1.4)	0	0
高脂血症	1 (1.4)	0	0

臨床検査	全グレード	グレード3	グレード4
血中トリグリセリド増加	12 (2.5)	1 (0.2)	0
血中コレステロール増加	4 (0.8)	1 (0.2)	0

## 【発現時期】

## BOLERO-2試験



## 皮膚障害

## 【発現状況】

## BOLERO-2試験

全症例 (n=482、日本人n=71を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=71)

例数 (%)

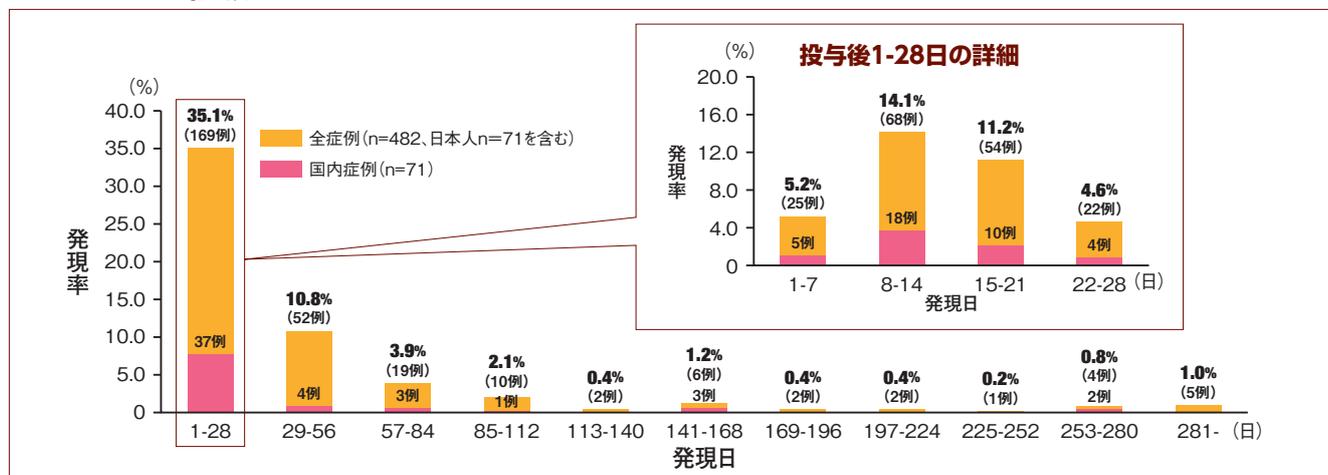
副作用	全グレード	グレード3	グレード4
発疹	163 (33.8)	6 (1.2)	0
そう痒症	48 (10.0)	0	0
爪の障害	35 (7.3)	0	0
脱毛症	32 (6.6)	0	0
皮膚乾燥	27 (5.6)	0	0
紅斑	15 (3.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
ざ瘡	12 (2.5)	0	0
皮膚炎	7 (1.5)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (1.5)	0	0
皮膚剥脱	7 (1.5)	0	0
皮膚病変	6 (1.2)	0	0
多汗症	5 (1.0)	0	0
全身性皮疹	5 (1.0)	0	0

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
発疹	39 (54.9)	0	0
爪の障害	18 (25.4)	0	0
そう痒症	6 (8.5)	0	0
脱毛症	3 (4.2)	0	0
皮膚乾燥	3 (4.2)	0	0
皮膚潰瘍	2 (2.8)	1 (1.4)	0
皮膚剥脱	2 (2.8)	0	0
湿疹	2 (2.8)	0	0
ざ瘡	1 (1.4)	0	0
皮膚炎	1 (1.4)	0	0
多汗症	1 (1.4)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.4)	0	0
蕁麻疹	1 (1.4)	0	0
接触性皮膚炎	1 (1.4)	0	0
皰癬疹	1 (1.4)	0	0

## 5. 臨床試験成績

### 【発現時期】

#### BOLERO-2試験



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

### 【発現状況】

#### BOLERO-2試験

全症例 (n=482、日本人n=71を含む)

例数 (%)

国内症例 (n=71)

例数 (%)

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
貧血	55 (11.4)	15 (3.1)	2 (0.4)
血小板減少症	50 (10.4)	9 (1.9)	1 (0.2)
好中球減少症	33 (6.8)	11 (2.3)	0
白血球減少症	25 (5.2)	2 (0.4)	0
リンパ球減少症	12 (2.5)	4 (0.8)	0
小球性貧血	1 (0.2)	0	0

副作用	全グレード	グレード3	グレード4
貧血	8 (11.3)	2 (2.8)	1 (1.4)
血小板減少症	6 (8.5)	0	0
好中球減少症	6 (8.5)	2 (2.8)	0
白血球減少症	4 (5.6)	1 (1.4)	0
リンパ球減少症	1 (1.4)	1 (1.4)	0

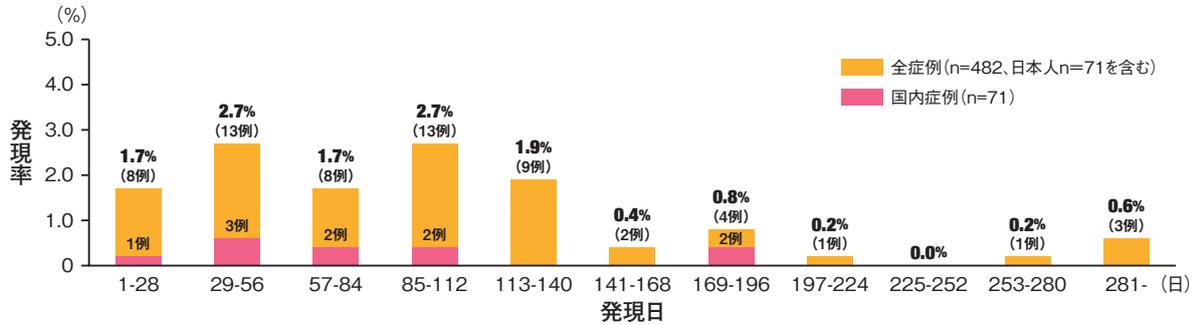
臨床検査	全グレード	グレード3	グレード4
血小板数減少	15 (3.1)	0	0
ヘモグロビン減少	9 (1.9)	1 (0.2)	0
白血球数減少	9 (1.9)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0	0

臨床検査	全グレード	グレード3	グレード4
血小板数減少	6 (8.5)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (2.8)	0	0
白血球数減少	1 (1.4)	0	0

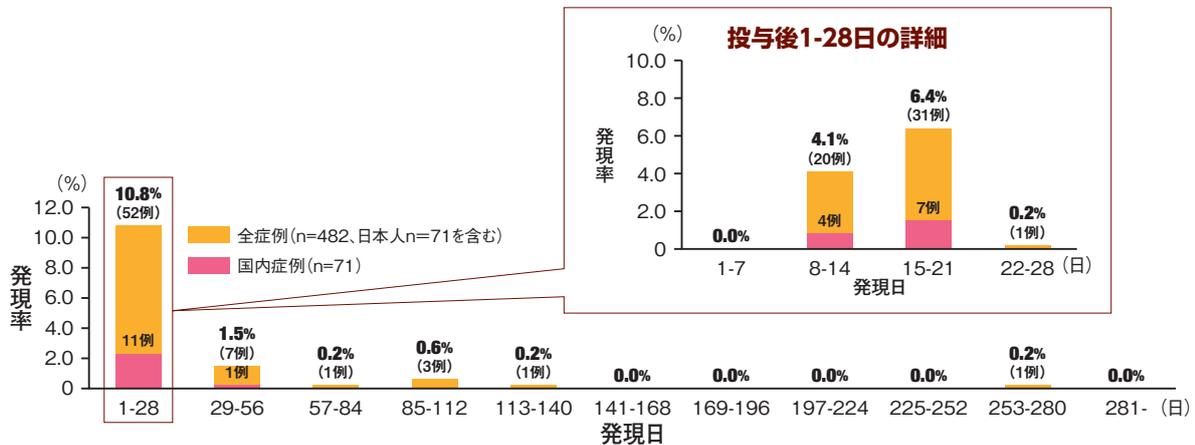
【発現時期】

BOLERO-2試験

貧血、ヘモグロビン減少



血小板減少



● 白血球減少、リンパ球減少及び好中球減少の発現時期は以下のとおりでした。

副作用	発現までの日数: 中央値 (範囲)	
	全体 (n=482、日本人含む)	国内症例 (n=71)
白血球減少 [白血球減少症 白血球数減少]	42.0日 (13-338)	43.0日 (13-211)
リンパ球減少 [リンパ球減少症 リンパ球数減少]	63.5日 (15-174)	112.0日 (112-112)
好中球減少 [好中球減少症]	17.0日 (1-338)	36.5日 (13-253)

## 6. 特定使用成績調査

特定使用成績調査の詳細は、下記弊社ホームページ(Dr'sNet)に掲載の製造販売後調査集計結果をご確認ください。また、副作用の種類別発現状況一覧はアフィニートル錠のインタビューフォームに掲載しています。

<https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/afinitor/document/>

### 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査:終了

目的	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の長期使用例における製造販売後の使用実態下での本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性の確認、並びに問題点等を迅速に把握する。
調査方法	全例調査
対象患者	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者
実施期間	平成22年3月8日～平成30年1月17日
観察期間	12ヵ月
収集症例数 (目標症例数)	1,731例(1,400例)
主な調査結果	<p>安全性 安全性解析対象症例1,694例中、1,469例に副作用を認め、副作用発現割合は86.72%であった。主な副作用(発現割合5%以上)は、口内炎764例(45.10%)、間質性肺疾患453例(26.74%)、血小板数減少350例(20.66%)、貧血177例(10.45%)、高血糖144例(8.50%)、発疹130例(7.67%)、白血球数減少120例(7.08%)、血中クレアチニン増加95例(5.61%)及び腎機能障害85例(5.02%)であった。副作用の転帰の多くは回復又は軽快であった。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例1,219例のうち、抗腫瘍効果は、CR、PR及びSDが、各々0.08%、6.73%及び68.74%であり、有効割合(CR+PR+SD)は75.55%(921/1,219例)であった。無増悪生存期間(PFS)の中央値は196日(95%信頼区間:181～216日)であった。全生存期間(OS)の365日累積生存率は82.42%であった。</p>

### 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした特定使用成績調査:終了

目的	膵神経内分泌腫瘍の効能・効果における使用実態下での長期使用時の本剤の安全性及び有効性の確認、並びに問題点等を迅速に把握する。
調査方法	全例調査
対象患者	膵神経内分泌腫瘍の患者
実施期間	平成23年12月22日～平成30年1月18日
観察期間	2年間
収集症例数 (目標症例数)	339例(130例)
主な調査結果	<p>安全性 安全性解析対象症例306例中、266例に副作用を認め、副作用発現割合は86.93%であった。主な副作用(発現割合5%以上)は、口内炎145例(47.39%)、間質性肺疾患58例(18.95%)、血小板数減少45例(14.71%)、発疹39例(12.75%)、高血糖32例(10.46%)、貧血27例(8.82%)、下痢20例(6.54%)、好中球数減少19例(6.21%)及び倦怠感16例(5.23%)であった。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例248例のうち、RECISTに基づく抗腫瘍効果はCRが4例(1.61%)、PRが36例(14.52%)、SDが176例(70.97%)及びPDが32例(12.90%)であった。有効割合(CR+PR+SD)は87.10%(216/248例)であった。奏効割合(CR+PR)は16.13%(40/248例)であった。無増悪生存期間(PFS)の中央値は19.55ヵ月であった。</p>

## 別 添

---

1. 投与前チェックリスト .....	118
2. 臨床試験副作用一覧 .....	120
RECORD-1試験(転移性腎細胞癌) .....	120
RADIANT-3試験(膵神経内分泌腫瘍) .....	124
RADIANT-4試験(消化管又は肺神経内分泌腫瘍) .....	128
BOLERO-2試験(閉経後乳癌) .....	132
3. <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">参考資料</span> 症候性神経内分泌腫瘍に対する 臨床試験成績 .....	136
4. その他 .....	140

# 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】

以下の項目を確認し、本剤投与患者を選択してください。

<b>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</b>		
・スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴がある	<input type="checkbox"/>	はい
・術後補助化学療法としての使用ではない	<input type="checkbox"/>	はい
<b>神経内分泌腫瘍</b>		
・臨床試験組み入れ患者の原発部位、病理組織型、症候性の有無等について、添付文書【臨床成績】の項を熟知し、本剤による有効性及び安全性を十分理解した上で、患者選択を行う	<input type="checkbox"/>	はい
<b>手術不能又は再発乳癌</b>		
・非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴がある	<input type="checkbox"/>	はい
・ER陽性かつHER2陰性である	<input type="checkbox"/>	はい
・手術の補助化学療法としての使用ではない	<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。

胸部CT検査により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。〕	<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） 〔再活性化するおそれがあります。〕 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 〔再活性化するおそれがあります。〕	<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。〕	<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
小児 〔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, 98-100  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b.html](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html) (2022年12月参照)⇒p.27~29参照  
 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】

本剤投与前に患者の状態及び臨床試験における主な選択基準及び除外基準<sup>\*</sup>を参考に、下記の項目を確認し、本剤の投与について検討してください。

これらの項目は、副作用を早期に発見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。

※ 臨床試験における主な選択基準及び除外基準⇒p.61、75、89、103参照

下記の項目の確認を行ってください。

全身状態	Performance Status (PS)	確認 <input type="checkbox"/>
骨髄機能検査	好中球数	確認 <input type="checkbox"/>
	血小板数	確認 <input type="checkbox"/>
	ヘモグロビン	確認 <input type="checkbox"/>
腎機能検査	血清クレアチニン	確認 <input type="checkbox"/>
肝機能検査	国際標準化プロトロンビン比 (INR)	確認 <input type="checkbox"/>
	ALT及びAST	確認 <input type="checkbox"/>
	血清ビリルビン	確認 <input type="checkbox"/>
糖・脂質代謝検査	空腹時血糖もしくはHbA1c	確認 <input type="checkbox"/>
	空腹時血清コレステロールかつトリグリセリド	確認 <input type="checkbox"/>

## 【併用薬剤】

1) 以下の薬剤との併用は有効性及び安全性が確立していないことを確認してください。

腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の場合	他のサイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤	確認 <input type="checkbox"/>
乳癌の場合	エキセメスタン以外の内分泌療法剤	確認 <input type="checkbox"/>

2) 下記に該当する薬剤に関する注意を確認してください。これらの薬剤は、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	併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあります。	確認 <input type="checkbox"/>
CYP3A4又はPgpを誘導する薬剤	本剤の血中濃度が低下することがあります。	確認 <input type="checkbox"/>

## 2. 臨床試験副作用一覧

## RECORD-1試験(転移性腎細胞癌)

## ● RECORD-1試験(国内症例を含む)における副作用

対象例数	n=385					
	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	339	(88.1)	148	(38.4)	20	(5.2)
感染症および寄生虫症	58	(15.1)	7	(1.8)	6	(1.6)
肺炎	10	(2.6)	2	(0.5)	2	(0.5)
鼻咽頭炎	5	(1.3)	0		0	
口腔ヘルペス	5	(1.3)	0		0	
口角口唇炎	4	(1.0)	0		0	
結膜炎	4	(1.0)	0		0	
毛包炎	4	(1.0)	0		0	
歯肉炎	4	(1.0)	0		0	
尿路感染	4	(1.0)	0		0	
肺感染	3	(0.8)	1	(0.3)	0	
爪囲炎	3	(0.8)	0		0	
鼻炎	3	(0.8)	0		0	
気管支炎	2	(0.5)	0		0	
単純ヘルペス	2	(0.5)	0		0	
带状疱疹	2	(0.5)	0		0	
感染	2	(0.5)	1	(0.3)	0	
限局性感染	2	(0.5)	0		0	
歯周炎	2	(0.5)	0		0	
四肢膿瘍	1	(0.3)	0		0	
気管支肺炎アスペルギルス症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
カンジダ感染	1	(0.3)	0		0	
慢性副鼻腔炎	1	(0.3)	0		0	
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.3)	0		0	
大腸菌感染	1	(0.3)	0		1	(0.3)
眼感染	1	(0.3)	0		0	
胃腸炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
クレブシエラ感染	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
クレブシエラ性敗血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
口腔カンジダ症	1	(0.3)	0		0	
口腔ウイルス感染	1	(0.3)	0		0	
中耳炎	1	(0.3)	0		0	
腎盂腎炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
膿疱性皮膚疹	1	(0.3)	0		0	
敗血症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
敗血症性ショック	1	(0.3)	0		1	(0.3)
副鼻腔炎	1	(0.3)	0		0	
皮膚感染	1	(0.3)	0		0	
股部白癬	1	(0.3)	0		0	
足部白癬	1	(0.3)	0		0	
歯感染	1	(0.3)	0		0	
腔感染	1	(0.3)	0		0	
外陰腔真菌感染	1	(0.3)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	
基底細胞癌	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
腫瘍疼痛	1	(0.3)	0		0	
血液およびリンパ系障害	140	(36.4)	51	(13.2)	2	(0.5)
貧血	103	(26.8)	32	(8.3)	1	(0.3)
リンパ球減少症	31	(8.1)	14	(3.6)	1	(0.3)
血小板減少症	24	(6.2)	5	(1.3)	0	

対象例数	n=385					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球減少症	9	(2.3)	1	(0.3)	0	
好中球減少症	9	(2.3)	3	(0.8)	0	
白血球増加症	2	(0.5)	1	(0.3)	0	
血球減少症	1	(0.3)	0		0	
鉄欠乏性貧血	1	(0.3)	0		0	
小球性貧血	1	(0.3)	0		0	
免疫系障害	1	(0.3)	0		0	
過敏症	1	(0.3)	0		0	
内分泌障害	3	(0.8)	0		0	
甲状腺機能低下症	2	(0.5)	0		0	
甲状腺機能亢進症	1	(0.3)	0		0	
代謝および栄養障害	172	(44.7)	36	(9.4)	5	(1.3)
高コレステロール血症	74	(19.2)	8	(2.1)	1	(0.3)
食欲減退	72	(18.7)	2	(0.5)	0	
高トリグリセリド血症	61	(15.8)	5	(1.3)	0	
高血糖	33	(8.6)	13	(3.4)	0	
低リン酸血症	17	(4.4)	6	(1.6)	0	
脱水	8	(2.1)	2	(0.5)	0	
高脂血症	8	(2.1)	1	(0.3)	2	(0.5)
糖尿病	6	(1.6)	4	(1.0)	0	
高カリウム血症	6	(1.6)	0		1	(0.3)
低カルシウム血症	6	(1.6)	0		0	
低ナトリウム血症	5	(1.3)	1	(0.3)	0	
脂質異常症	3	(0.8)	0		0	
高クレアチニン血症	2	(0.5)	0		0	
低アルブミン血症	2	(0.5)	0		0	
低マグネシウム血症	2	(0.5)	0		0	
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.3)	0		1	(0.3)
成長障害	1	(0.3)	0		0	
高カルシウム血症	1	(0.3)	0		0	
高尿酸血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
低血糖	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
低カリウム血症	1	(0.3)	0		0	
低蛋白血症	1	(0.3)	0		0	
食欲亢進	1	(0.3)	0		0	
2型糖尿病	1	(0.3)	0		0	
精神障害	19	(4.9)	2	(0.5)	0	
不眠症	14	(3.6)	1	(0.3)	0	
うつ病	2	(0.5)	0		0	
睡眠障害	2	(0.5)	0		0	
錯乱状態	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
リビドー減退	1	(0.3)	0		0	
涙ぐむ	1	(0.3)	0		0	
神経系障害	87	(22.6)	3	(0.8)	0	
味覚異常	41	(10.6)	0		0	
頭痛	31	(8.1)	0		0	
錯感覚	6	(1.6)	0		0	
浮動性めまい	5	(1.3)	1	(0.3)	0	
味覚消失	3	(0.8)	0		0	
末梢性感覚ニューロパチー	3	(0.8)	0		0	

対象例数 グレード	n=385					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
平衡障害	2	(0.5)	0		0	
知覚過敏	2	(0.5)	0		0	
感覚鈍麻	2	(0.5)	0		0	
末梢性ニューロパチー	2	(0.5)	0		0	
末梢性運動ニューロパチー	2	(0.5)	1	(0.3)	0	
健忘	1	(0.3)	0		0	
無嗅覚	1	(0.3)	0		0	
失声症	1	(0.3)	0		0	
脳出血	1	(0.3)	0		0	
複合性局所疼痛症候群	1	(0.3)	0		0	
異常感覚	1	(0.3)	0		0	
味覚減退	1	(0.3)	0		0	
意識消失	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
嗅覚錯誤	1	(0.3)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(0.3)	0		0	
感覚障害	1	(0.3)	0		0	
傾眠	1	(0.3)	0		0	
一過性脳虚血発作	1	(0.3)	0		0	
振戦	1	(0.3)	0		0	
<b>眼障害</b>	<b>26</b>	<b>(6.8)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
眼瞼浮腫	14	(3.6)	0		0	
流涙増加	3	(0.8)	0		0	
眼刺激	2	(0.5)	0		0	
眼高周囲浮腫	2	(0.5)	0		0	
霰粒腫	1	(0.3)	0		0	
眼乾燥	1	(0.3)	0		0	
緑内障	1	(0.3)	0		0	
眼充血	1	(0.3)	0		0	
眼傍結合織炎	1	(0.3)	0		0	
網膜出血	1	(0.3)	0		0	
眼瞼腫脹	1	(0.3)	0		0	
霧視	1	(0.3)	0		0	
視力障害	1	(0.3)	0		0	
<b>耳および迷路障害</b>	<b>7</b>	<b>(1.8)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
回転性めまい	4	(1.0)	0		0	
耳痛	3	(0.8)	0		0	
耳閉	1	(0.3)	0		0	
<b>心臓障害</b>	<b>20</b>	<b>(5.2)</b>	<b>5</b>	<b>(1.3)</b>	<b>1</b>	<b>(0.3)</b>
動悸	5	(1.3)	0		0	
うっ血性心不全	3	(0.8)	2	(0.5)	0	
心不全	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.3)
左室機能不全	2	(0.5)	1	(0.3)	0	
心嚢液貯留	2	(0.5)	1	(0.3)	0	
頻脈	2	(0.5)	0		0	
狭心症	1	(0.3)	0		0	
大動脈弁閉鎖不全症	1	(0.3)	0		0	
不整脈	1	(0.3)	0		0	
心障害	1	(0.3)	0		0	
心筋症	1	(0.3)	0		0	
拡張機能障害	1	(0.3)	0		0	
右室不全	1	(0.3)	0		0	
洞性頻脈	1	(0.3)	0		0	
<b>血管障害</b>	<b>16</b>	<b>(4.2)</b>	<b>4</b>	<b>(1.0)</b>	<b>0</b>	
高血圧	8	(2.1)	3	(0.8)	0	

対象例数 グレード	n=385					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ほてり	2	(0.5)	0		0	
低血圧	2	(0.5)	0		0	
末梢冷感	2	(0.5)	0		0	
深部静脈血栓症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
潮紅	1	(0.3)	0		0	
<b>呼吸器、胸郭および縦郭障害</b>	<b>145</b>	<b>(37.7)</b>	<b>26</b>	<b>(6.8)</b>	<b>5</b>	<b>(1.3)</b>
咳嗽	52	(13.5)	0		0	
鼻出血	44	(11.4)	0		0	
呼吸困難	40	(10.4)	9	(2.3)	1	(0.3)
肺臓炎	29	(7.5)	9	(2.3)	0	
労作性呼吸困難	12	(3.1)	1	(0.3)	0	
間質性肺疾患	10	(2.6)	4	(1.0)	0	
肺障害	10	(2.6)	3	(0.8)	0	
胸水	9	(2.3)	3	(0.8)	0	
肺浸潤	7	(1.8)	2	(0.5)	0	
口腔咽頭痛	7	(1.8)	0		0	
喀血	4	(1.0)	1	(0.3)	0	
湿性咳嗽	4	(1.0)	0		0	
無気肺	3	(0.8)	0		0	
低酸素症	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
鼻潰瘍	3	(0.8)	0		0	
胸膜炎	3	(0.8)	0		0	
呼吸不全	3	(0.8)	0		1	(0.3)
鼻漏	3	(0.8)	0		0	
急性呼吸不全	2	(0.5)	0		2	(0.5)
鼻閉	2	(0.5)	0		0	
胞隔炎	1	(0.3)	0		0	
咽喉乾燥	1	(0.3)	0		0	
発声障害	1	(0.3)	0		0	
下気道の炎症	1	(0.3)	0		0	
鼻の炎症	1	(0.3)	0		0	
鼻粘膜障害	1	(0.3)	0		0	
口腔咽頭腫脹	1	(0.3)	0		0	
胸痛	1	(0.3)	0		0	
誤嚥性肺炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
肺胞出血	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
肺塞栓症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
肺線維症	1	(0.3)	0		0	
肺腫瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)
肺水腫	1	(0.3)	0		0	
肺毒性	1	(0.3)	0		0	
上気道の炎症	1	(0.3)	0		0	
<b>胃腸障害</b>	<b>268</b>	<b>(69.6)</b>	<b>24</b>	<b>(6.2)</b>	<b>0</b>	
口内炎	134	(34.8)	14	(3.6)	0	
下痢	86	(22.3)	5	(1.3)	0	
悪心	68	(17.7)	1	(0.3)	0	
嘔吐	55	(14.3)	3	(0.8)	0	
アフタ性潰瘍	39	(10.1)	0		0	
便秘	26	(6.8)	0		0	
口内乾燥	22	(5.7)	0		0	
腹痛	15	(3.9)	2	(0.5)	0	
消化不良	10	(2.6)	0		0	
上腹部痛	8	(2.1)	1	(0.3)	0	
嚥下障害	8	(2.1)	1	(0.3)	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

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q &amp; A

臨床試験成績

別添

対象例数 グレード	n=385					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口腔内痛	8	(2.1)	0		0	
腹部膨満	6	(1.6)	0		0	
痔核	6	(1.6)	0		0	
口腔内潰瘍形成	6	(1.6)	0		0	
歯肉痛	4	(1.0)	0		0	
口唇浮腫	4	(1.0)	0		0	
舌潰瘍	4	(1.0)	0		0	
口唇腫脹	3	(0.8)	0		0	
鼓腸	2	(0.5)	0		0	
胃食道逆流性疾患	2	(0.5)	0		0	
舌痛	2	(0.5)	0		0	
口腔内不快感	2	(0.5)	0		0	
口腔障害	2	(0.5)	0		0	
肛門周囲痛	2	(0.5)	0		0	
レッチング	2	(0.5)	0		0	
舌浮腫	2	(0.5)	0		0	
空気嚥下	1	(0.3)	0		0	
肛門の炎症	1	(0.3)	0		0	
口唇のひび割れ	1	(0.3)	0		0	
大腸炎	1	(0.3)	0		0	
心窩部不快感	1	(0.3)	0		0	
変色便	1	(0.3)	0		0	
胃腸出血	1	(0.3)	0		0	
胃腸の炎症	1	(0.3)	0		0	
歯肉不快感	1	(0.3)	0		0	
口唇水疱	1	(0.3)	0		0	
口唇障害	1	(0.3)	0		0	
口唇痛	1	(0.3)	0		0	
口唇潰瘍	1	(0.3)	0		0	
メレナ	1	(0.3)	0		0	
嚥下痛	1	(0.3)	0		0	
口腔粘膜水疱形成	1	(0.3)	0		0	
唾液管の炎症	1	(0.3)	0		0	
歯の知覚過敏	1	(0.3)	0		0	
亜イレウス	1	(0.3)	0		0	
<b>肝胆道系障害</b>	<b>7</b>	<b>(1.8)</b>	<b>1</b>	<b>(0.3)</b>	<b>0</b>	
肝機能異常	3	(0.8)	0		0	
肝障害	2	(0.5)	0		0	
肝毒性	1	(0.3)	0		0	
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>211</b>	<b>(54.8)</b>	<b>8</b>	<b>(2.1)</b>	<b>0</b>	
発疹	109	(28.3)	4	(1.0)	0	
そう痒症	49	(12.7)	1	(0.3)	0	
皮膚乾燥	46	(11.9)	1	(0.3)	0	
爪の障害	27	(7.0)	0		0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	17	(4.4)	1	(0.3)	0	
爪破損	13	(3.4)	0		0	
皮膚病変	12	(3.1)	1	(0.3)	0	
紅斑	10	(2.6)	1	(0.3)	0	
ざ瘡様皮膚炎	9	(2.3)	0		0	
寝汗	7	(1.8)	0		0	
皮膚剥脱	7	(1.8)	1	(0.3)	0	
そう痒性皮疹	6	(1.6)	0		0	
皮膚潰瘍	6	(1.6)	0		0	

対象例数 グレード	n=385					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脱毛症	5	(1.3)	0		0	
湿疹	4	(1.0)	0		0	
毛髪変色	4	(1.0)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	4	(1.0)	0		0	
丘疹性皮疹	4	(1.0)	0		0	
ざ瘡	3	(0.8)	0		0	
剥脱性発疹	3	(0.8)	0		0	
過角化	3	(0.8)	0		0	
全身性そう痒症	3	(0.8)	0		0	
皮膚色素過剰	3	(0.8)	0		0	
顔面腫脹	3	(0.8)	0		0	
乾皮症	3	(0.8)	0		0	
毛髪成長異常	2	(0.5)	0		0	
蕁麻疹	2	(0.5)	0		0	
血管浮腫	1	(0.3)	0		0	
皮膚炎	1	(0.3)	0		0	
乾癬様皮膚炎	1	(0.3)	0		0	
薬疹	1	(0.3)	0		0	
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.3)	0		0	
全身紅斑	1	(0.3)	0		0	
多汗症	1	(0.3)	0		0	
多毛症	1	(0.3)	0		0	
爪床の炎症	1	(0.3)	0		0	
爪変色	1	(0.3)	0		0	
爪甲剥離症	1	(0.3)	0		0	
皮膚疼痛	1	(0.3)	0		0	
光線過敏性反応	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	
皮膚亀裂	1	(0.3)	0		0	
皮膚刺激	1	(0.3)	0		0	
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>59</b>	<b>(15.3)</b>	<b>3</b>	<b>(0.8)</b>	<b>0</b>	
関節痛	18	(4.7)	1	(0.3)	0	
四肢痛	11	(2.9)	1	(0.3)	0	
筋痙縮	10	(2.6)	0		0	
背部痛	8	(2.1)	0		0	
筋肉痛	7	(1.8)	1	(0.3)	0	
筋骨格痛	4	(1.0)	0		0	
側腹部痛	3	(0.8)	0		0	
関節腫脹	2	(0.5)	0		0	
筋骨格系胸痛	2	(0.5)	0		0	
関節炎	1	(0.3)	0		0	
骨痛	1	(0.3)	0		0	
筋力低下	1	(0.3)	0		0	
筋骨格硬直	1	(0.3)	0		0	
骨減少症	1	(0.3)	0		0	
<b>腎および尿路障害</b>	<b>31</b>	<b>(8.1)</b>	<b>5</b>	<b>(1.3)</b>	<b>1</b>	<b>(0.3)</b>
頻尿	8	(2.1)	0		0	
夜間頻尿	7	(1.8)	0		0	
腎不全	5	(1.3)	4	(1.0)	0	
急性腎障害	3	(0.8)	0		1	(0.3)
多尿	3	(0.8)	0		0	
排尿困難	2	(0.5)	0		0	
血尿	2	(0.5)	1	(0.3)	0	

対象例数 グレード	n=385					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
膀胱痛	1	(0.3)	0		0	
蛋白尿	1	(0.3)	0		0	
腎機能障害	1	(0.3)	0		0	
尿閉	1	(0.3)	0		0	
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>6</b>	<b>(1.6)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
性器不快感	1	(0.3)	0		0	
性器紅斑	1	(0.3)	0		0	
不正子宮出血	1	(0.3)	0		0	
骨盤痛	1	(0.3)	0		0	
精巣腫脹	1	(0.3)	0		0	
腔出血	1	(0.3)	0		0	
外陰陰の炎症	1	(0.3)	0		0	
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>235</b>	<b>(61.0)</b>	<b>38</b>	<b>(9.9)</b>	<b>2</b>	<b>(0.5)</b>
疲労	97	(25.2)	15	(3.9)	1	(0.3)
無力症	81	(21.0)	13	(3.4)	0	
粘膜の炎症	73	(19.0)	7	(1.8)	0	
末梢性浮腫	55	(14.3)	1	(0.3)	0	
発熱	27	(7.0)	1	(0.3)	0	
顔面浮腫	9	(2.3)	1	(0.3)	0	
悪寒	7	(1.8)	0		0	
非心臓性胸痛	6	(1.6)	1	(0.3)	0	
倦怠感	5	(1.3)	0		0	
冷感	4	(1.0)	0		0	
胸痛	3	(0.8)	0		0	
インフルエンザ様疾患	3	(0.8)	0		0	
末梢腫脹	3	(0.8)	0		0	
全身健康状態低下	2	(0.5)	0		1	(0.3)
浮腫	2	(0.5)	0		0	
萎縮	1	(0.3)	0		0	
腋窩痛	1	(0.3)	0		0	
胸部不快感	1	(0.3)	0		0	
嚢胞	1	(0.3)	0		0	
顔面痛	1	(0.3)	0		0	
異常感	1	(0.3)	0		0	
熱感	1	(0.3)	0		0	
全身性浮腫	1	(0.3)	0		0	
低体温	1	(0.3)	0		0	
治癒不良	1	(0.3)	0		0	

対象例数 グレード	n=385					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
限局性浮腫	1	(0.3)	0		0	
粘膜乾燥	1	(0.3)	0		0	
疼痛	1	(0.3)	0		0	
活動状態低下	1	(0.3)	0		0	
乾燥症	1	(0.3)	0		0	
<b>臨床検査</b>	<b>87</b>	<b>(22.6)</b>	<b>23</b>	<b>(6.0)</b>	<b>0</b>	
体重減少	27	(7.0)	1	(0.3)	0	
血中クレアチニン増加	16	(4.2)	0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16	(4.2)	9	(2.3)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	11	(2.9)	1	(0.3)	0	
血中トリグリセリド増加	9	(2.3)	2	(0.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(2.1)	1	(0.3)	0	
血中コレステロール増加	8	(2.1)	0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(1.8)	1	(0.3)	0	
血中ブドウ糖増加	7	(1.8)	4	(1.0)	0	
血小板数減少	6	(1.6)	1	(0.3)	0	
ヘモグロビン減少	5	(1.3)	1	(0.3)	0	
駆出率減少	3	(0.8)	1	(0.3)	0	
血中重炭酸塩減少	2	(0.5)	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.5)	0		0	
白血球数減少	2	(0.5)	1	(0.3)	0	
血中クレアチン増加	1	(0.3)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
血中リン減少	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
血中ナトリウム減少	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
身長減少	1	(0.3)	0		0	
呼吸音異常	1	(0.3)	0		0	
体重増加	1	(0.3)	0		0	
白血球数増加	1	(0.3)	0		0	
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>4</b>	<b>(1.0)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
食道熱傷	1	(0.3)	0		0	
挫傷	1	(0.3)	0		0	
皮膚裂傷	1	(0.3)	0		0	
眼の擦過傷	1	(0.3)	0		0	
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.3)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
白質ジストロフィー	1	(0.3)	0		0	

2012年3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

## RADIANT-3試験(膵神経内分泌腫瘍)

## ● RADIANT-3試験(国内症例を含む)における副作用

対象例数	n=376
全グレード	n (%)
発現例数	360 (95.7)
感染症および寄生虫症	110 (29.3)
肺炎	21 (5.6)
上気道感染	10 (2.7)
鼻咽頭炎	10 (2.7)
歯肉炎	10 (2.7)
毛包炎	9 (2.4)
尿路感染	8 (2.1)
口腔ヘルペス	8 (2.1)
口角口唇炎	7 (1.9)
気管支炎	6 (1.6)
副鼻腔炎	5 (1.3)
咽頭炎	5 (1.3)
膀胱炎	5 (1.3)
爪囲炎	4 (1.1)
インフルエンザ	4 (1.1)
口腔カンジダ症	4 (1.1)
帯状疱疹	3 (0.8)
蜂巣炎	2 (0.5)
鼻炎	2 (0.5)
ウイルス感染	2 (0.5)
腔感染	2 (0.5)
カンジダ感染	2 (0.5)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.5)
クロストリジウム・ディフィシル感染	2 (0.5)
肝膿瘍	2 (0.5)
口腔真菌感染	2 (0.5)
肺結核	2 (0.5)
ブドウ球菌感染	2 (0.5)
胃腸炎	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.3)
耳感染	1 (0.3)
気道感染	1 (0.3)
皮膚感染	1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.3)
膿疱性皮膚疹	1 (0.3)
せつ	1 (0.3)
限局性感染	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	1 (0.3)
肺感染	1 (0.3)
四肢膿瘍	1 (0.3)
真菌感染	1 (0.3)
皮膚真菌感染	1 (0.3)
喉頭炎	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.3)
外陰腔真菌感染	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.3)
歯感染	1 (0.3)
麦粒腫	1 (0.3)
菌血症	1 (0.3)

対象例数	n=376
全グレード	n (%)
細気管支炎	1 (0.3)
大腸菌感染	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)
術後創感染	1 (0.3)
細菌性関節炎	1 (0.3)
感染性皮膚炎	1 (0.3)
憩室炎	1 (0.3)
感染性腸炎	1 (0.3)
感染性小腸結腸炎	1 (0.3)
B型肝炎	1 (0.3)
B型肝炎再活性化	1 (0.3)
感染性嚢腫	1 (0.3)
口唇感染	1 (0.3)
膵炎	1 (0.3)
真菌性口腔咽頭炎	1 (0.3)
処置後蜂巣炎	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.3)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (0.8)
ガストリノーマ	1 (0.3)
脂肪腫	1 (0.3)
舌の良性新生物	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	130 (34.6)
貧血	69 (18.4)
血小板減少症	44 (11.7)
好中球減少症	34 (9.0)
リンパ球減少症	20 (5.3)
白血球減少症	19 (5.1)
鉄欠乏性貧血	4 (1.1)
リンパ節症	1 (0.3)
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)
慢性疾患の貧血	1 (0.3)
赤芽球癆	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	1 (0.3)
低色素性貧血	1 (0.3)
小赤血球症	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.3)
性腺機能低下	1 (0.3)
代謝および栄養障害	197 (52.4)
食欲減退	79 (21.0)
高血糖	63 (16.8)
高コレステロール血症	39 (10.4)
糖尿病	35 (9.3)
低リン酸血症	28 (7.4)
高脂血症	16 (4.3)
高トリグリセリド血症	14 (3.7)
脱水	10 (2.7)
低カリウム血症	9 (2.4)
低血糖	6 (1.6)
低カルシウム血症	5 (1.3)
低マグネシウム血症	3 (0.8)

対象例数	n=376
全グレード	n (%)
悪液質	3 (0.8)
脂質異常症	2 (0.5)
高クレアチニン血症	2 (0.5)
高カルシウム血症	2 (0.5)
低ナトリウム血症	1 (0.3)
鉄欠乏	1 (0.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)
水分過負荷	1 (0.3)
痛風	1 (0.3)
高アンモニア血症	1 (0.3)
低鉄血症	1 (0.3)
ケトアシドーシス	1 (0.3)
代謝性アルカローシス	1 (0.3)
多飲症	1 (0.3)
1型糖尿病	1 (0.3)
精神障害	24 (6.4)
不眠症	13 (3.5)
うつ病	4 (1.1)
リビドー減退	2 (0.5)
気分変化	2 (0.5)
易刺激性	1 (0.3)
不安	1 (0.3)
錯乱状態	1 (0.3)
情動障害	1 (0.3)
初期不眠症	1 (0.3)
リビドー消失	1 (0.3)
神経系障害	137 (36.4)
味覚異常	72 (19.1)
頭痛	59 (15.7)
浮動性めまい	13 (3.5)
錯感覚	6 (1.6)
嗜眠	6 (1.6)
末梢性ニューロパチー	4 (1.1)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.5)
傾眠	2 (0.5)
片頭痛	2 (0.5)
記憶障害	2 (0.5)
健忘	2 (0.5)
脳血管発作	2 (0.5)
味覚消失	1 (0.3)
知覚過敏	1 (0.3)
運動失調	1 (0.3)
振戦	1 (0.3)
感覚障害	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)
カタプレキシー	1 (0.3)
意識レベルの低下	1 (0.3)
肝性脳症	1 (0.3)
視野欠損	1 (0.3)
眼障害	24 (6.4)
眼乾燥	6 (1.6)

対象例数	n=376	
全グレード	n	(%)
眼瞼浮腫	4	(1.1)
流涙増加	4	(1.1)
眼窩周囲浮腫	4	(1.1)
視力障害	3	(0.8)
霧視	2	(0.5)
眼充血	1	(0.3)
眼瞼炎	1	(0.3)
眼部腫脹	1	(0.3)
結膜出血	1	(0.3)
眼痛	1	(0.3)
眼瞼そう痒症	1	(0.3)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>8</b>	<b>(2.1)</b>
耳鳴	3	(0.8)
耳痛	2	(0.5)
回転性めまい	1	(0.3)
聴覚不全	1	(0.3)
メニエール病	1	(0.3)
<b>心臓障害</b>	<b>12</b>	<b>(3.2)</b>
動悸	3	(0.8)
頻脈	2	(0.5)
心嚢液貯留	2	(0.5)
心不全	1	(0.3)
右室不全	1	(0.3)
急性冠動脈症候群	1	(0.3)
徐脈	1	(0.3)
心拡大	1	(0.3)
心筋梗塞	1	(0.3)
右室機能不全	1	(0.3)
心室性期外収縮	1	(0.3)
<b>血管障害</b>	<b>38</b>	<b>(10.1)</b>
高血圧	24	(6.4)
潮紅	8	(2.1)
ほてり	3	(0.8)
血腫	3	(0.8)
深部静脈血栓症	2	(0.5)
末梢冷感	1	(0.3)
動脈瘤破裂	1	(0.3)
蒼白	1	(0.3)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>152</b>	<b>(40.4)</b>
鼻出血	59	(15.7)
肺臓炎	40	(10.6)
咳嗽	39	(10.4)
呼吸困難	31	(8.2)
口腔咽頭痛	19	(5.1)
間質性肺疾患	8	(2.1)
肺浸潤	8	(2.1)
鼻漏	6	(1.6)
発声障害	6	(1.6)
労作性呼吸困難	5	(1.3)
胸水	4	(1.1)
鼻閉	4	(1.1)
湿性咳嗽	3	(0.8)
肺塞栓症	3	(0.8)
鼻潰瘍	2	(0.5)
胸膜炎	2	(0.5)

対象例数	n=376	
全グレード	n	(%)
胸膜痛	2	(0.5)
上気道の炎症	2	(0.5)
鼻粘膜潰瘍	2	(0.5)
肺線維症	2	(0.5)
上気道咳症候群	2	(0.5)
肺障害	1	(0.3)
喀血	1	(0.3)
無気肺	1	(0.3)
咽頭の炎症	1	(0.3)
呼吸不全	1	(0.3)
低酸素症	1	(0.3)
鼻部不快感	1	(0.3)
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.3)
鼻の炎症	1	(0.3)
閉塞性細気管支炎	1	(0.3)
喘息	1	(0.3)
鼻粘膜障害	1	(0.3)
気管支拡張症	1	(0.3)
しゃっくり	1	(0.3)
鼻乾燥	1	(0.3)
鼻閉塞	1	(0.3)
器質性肺炎	1	(0.3)
肺高血圧症	1	(0.3)
拘束性肺疾患	1	(0.3)
副鼻腔うっ血	1	(0.3)
副鼻腔痛	1	(0.3)
<b>胃腸障害</b>	<b>313</b>	<b>(83.2)</b>
口内炎	194	(51.6)
下痢	124	(33.0)
悪心	76	(20.2)
嘔吐	53	(14.1)
アフタ性潰瘍	44	(11.7)
腹痛	24	(6.4)
口内乾燥	22	(5.9)
口腔内潰瘍形成	21	(5.6)
上腹部痛	18	(4.8)
舌炎	12	(3.2)
便秘	10	(2.7)
舌潰瘍	10	(2.7)
鼓腸	10	(2.7)
腹部膨満	9	(2.4)
口唇炎	8	(2.1)
舌痛	8	(2.1)
胃食道逆流性疾患	7	(1.9)
消化不良	6	(1.6)
口腔内痛	6	(1.6)
嚥下障害	5	(1.3)
痔核	5	(1.3)
口唇のひび割れ	4	(1.1)
歯肉痛	3	(0.8)
歯痛	3	(0.8)
下腹部痛	3	(0.8)
腹水	3	(0.8)
口唇潰瘍	2	(0.5)
胃炎	2	(0.5)

対象例数	n=376	
全グレード	n	(%)
口唇乾燥	2	(0.5)
腸炎	2	(0.5)
胃腸出血	2	(0.5)
歯肉出血	2	(0.5)
直腸出血	2	(0.5)
腹部不快感	2	(0.5)
嚥下痛	2	(0.5)
食道炎	2	(0.5)
歯周病	2	(0.5)
痔出血	2	(0.5)
メレナ	2	(0.5)
口の錯覚感	2	(0.5)
上部消化管出血	2	(0.5)
胃酸過多	2	(0.5)
イレウス	2	(0.5)
食道痛	2	(0.5)
口唇腫脹	1	(0.3)
肛門の炎症	1	(0.3)
口唇水疱	1	(0.3)
大腸炎	1	(0.3)
胃腸の炎症	1	(0.3)
消化器痛	1	(0.3)
口腔内不快感	1	(0.3)
小腸炎	1	(0.3)
変色便	1	(0.3)
肛門周囲痛	1	(0.3)
舌浮腫	1	(0.3)
慢性胃炎	1	(0.3)
おくび	1	(0.3)
びらん性胃炎	1	(0.3)
歯肉不快感	1	(0.3)
口腔粘膜疹	1	(0.3)
舌腫脹	1	(0.3)
腹部圧痛	1	(0.3)
肛門直腸不快感	1	(0.3)
肛門直腸潰瘍	1	(0.3)
唾液欠乏	1	(0.3)
口腔灼熱感症候群	1	(0.3)
歯肉腫脹	1	(0.3)
歯肉潰瘍	1	(0.3)
吐血	1	(0.3)
舌乳頭肥大	1	(0.3)
食道潰瘍	1	(0.3)
膵炎	1	(0.3)
出血性消化性潰瘍	1	(0.3)
直腸裂	1	(0.3)
小腸出血	1	(0.3)
舌変色	1	(0.3)
舌不快感	1	(0.3)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>14</b>	<b>(3.7)</b>
肝機能異常	6	(1.6)
胆管炎	3	(0.8)
高ビリルビン血症	2	(0.5)
脂肪肝	1	(0.3)
肝毒性	1	(0.3)

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

治療の流れ

投与にあたって

主な副作用とその対策

Q &amp; A

臨床試験成績

別添

対象例数	n=376	
全グレード	n	(%)
胆石症	1	(0.3)
肝壊死	1	(0.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>260</b>	<b>(69.1)</b>
発疹	178	(47.3)
そう痒症	62	(16.5)
爪の障害	48	(12.8)
皮膚乾燥	41	(10.9)
ざ瘡	23	(6.1)
ざ瘡様皮膚炎	21	(5.6)
脱毛症	18	(4.8)
爪破損	18	(4.8)
紅斑	9	(2.4)
湿疹	9	(2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8	(2.1)
皮膚剥脱	8	(2.1)
そう痒性皮疹	8	(2.1)
皮膚病変	7	(1.9)
皮膚炎	7	(1.9)
全身性そう痒症	7	(1.9)
寝汗	5	(1.3)
全身性皮疹	5	(1.3)
蕁麻疹	5	(1.3)
皮膚疼痛	5	(1.3)
色素沈着障害	4	(1.1)
紅斑性皮疹	4	(1.1)
丘疹	4	(1.1)
乾皮症	4	(1.1)
光線過敏性反応	3	(0.8)
斑	3	(0.8)
斑状丘疹状皮疹	2	(0.5)
顔面腫脹	2	(0.5)
皮膚潰瘍	2	(0.5)
丘疹性皮疹	2	(0.5)
多汗症	2	(0.5)
皮膚亀裂	2	(0.5)
点状出血	2	(0.5)
皮膚色素過剰	1	(0.3)
爪ジストロフィー	1	(0.3)
接触皮膚炎	1	(0.3)
毛孔性皮疹	1	(0.3)
冷汗	1	(0.3)
嵌入爪	1	(0.3)
痒疹	1	(0.3)
光線角化症	1	(0.3)
肝斑	1	(0.3)
好酸球性蜂巣炎	1	(0.3)
雀卵斑	1	(0.3)
紅色症	1	(0.3)
男性型多毛症	1	(0.3)
貧毛症	1	(0.3)
硬化性苔癬	1	(0.3)
爪軟化症	1	(0.3)
陰茎潰瘍形成	1	(0.3)
脂漏	1	(0.3)
皮膚脆弱性	1	(0.3)

対象例数	n=376	
全グレード	n	(%)
皮膚臭異常	1	(0.3)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>57</b>	<b>(15.2)</b>
関節痛	16	(4.3)
筋痙縮	15	(4.0)
四肢痛	13	(3.5)
筋肉痛	11	(2.9)
筋骨格痛	5	(1.3)
関節腫脹	4	(1.1)
背部痛	3	(0.8)
筋骨格系胸痛	3	(0.8)
側腹部痛	2	(0.5)
筋力低下	2	(0.5)
筋骨格硬直	2	(0.5)
滑液包炎	2	(0.5)
骨痛	1	(0.3)
骨粗鬆症	1	(0.3)
多発性関節炎	1	(0.3)
高クレアチン血症	1	(0.3)
椎間板変性症	1	(0.3)
筋炎	1	(0.3)
顎痛	1	(0.3)
脊柱管狭窄症	1	(0.3)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>29</b>	<b>(7.7)</b>
蛋白尿	11	(2.9)
排尿困難	4	(1.1)
腎機能障害	4	(1.1)
頻尿	2	(0.5)
腎不全	2	(0.5)
夜間頻尿	2	(0.5)
急性腎障害	2	(0.5)
血尿	1	(0.3)
糖尿	1	(0.3)
多尿	1	(0.3)
慢性腎臓病	1	(0.3)
ケトン尿	1	(0.3)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>16</b>	<b>(4.3)</b>
不規則月経	6	(1.6)
勃起不全	4	(1.1)
外陰腔の炎症	2	(0.5)
性器潰瘍形成	1	(0.3)
骨盤痛	1	(0.3)
腔潰瘍	1	(0.3)
外陰腔不快感	1	(0.3)
亀頭包皮炎	1	(0.3)
射精障害	1	(0.3)
性器出血	1	(0.3)
陰茎痛	1	(0.3)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>200</b>	<b>(53.2)</b>
疲労	111	(29.5)
末梢性浮腫	72	(19.1)
無力症	50	(13.3)
発熱	41	(10.9)
粘膜の炎症	5	(1.3)
倦怠感	5	(1.3)
悪寒	5	(1.3)

対象例数	n=376	
全グレード	n	(%)
顔面浮腫	4	(1.1)
末梢腫脹	4	(1.1)
全身性浮腫	4	(1.1)
インフルエンザ様疾患	3	(0.8)
胸部不快感	3	(0.8)
温度変化不耐症	3	(0.8)
限局性浮腫	2	(0.5)
浮腫	2	(0.5)
胸痛	2	(0.5)
口渇	2	(0.5)
非心臓性胸痛	1	(0.3)
粘膜乾燥	1	(0.3)
歩行障害	1	(0.3)
死亡	1	(0.3)
早期満腹	1	(0.3)
突然死	1	(0.3)
<b>臨床検査</b>	<b>129</b>	<b>(34.3)</b>
体重減少	64	(17.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25	(6.6)
ヘモグロビン減少	19	(5.1)
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	18	(4.8)
血中クレアチニン増加	11	(2.9)
血中リン減少	11	(2.9)
血小板数減少	10	(2.7)
血中コレステロール増加	8	(2.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	8	(2.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	8	(2.1)
好中球数減少	8	(2.1)
尿中ブドウ糖陽性	7	(1.9)
白血球数減少	6	(1.6)
血中トリグリセリド増加	5	(1.3)
血中ブドウ糖増加	5	(1.3)
ヘマトクリット減少	5	(1.3)
血中尿酸減少	4	(1.1)
血圧上昇	2	(0.5)
二酸化炭素減少	2	(0.5)
赤血球数減少	2	(0.5)
血中鉄減少	2	(0.5)
好酸球数減少	2	(0.5)
尿中ブドウ糖	2	(0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.3)
国際標準比増加	1	(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.3)
体重増加	1	(0.3)
肝酵素上昇	1	(0.3)
血中カリウム減少	1	(0.3)
単球数減少	1	(0.3)
プロトロンビン時間延長	1	(0.3)
血中アルブミン減少	1	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)
血中尿素増加	1	(0.3)
尿中血陽性	1	(0.3)
好酸球数増加	1	(0.3)
リンパ球数減少	1	(0.3)

対象例数	n=376	
全グレード	n	(%)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)
血中リン増加	1	(0.3)
尿蛋白	1	(0.3)
血中ナトリウム減少	1	(0.3)
心電図QT延長	1	(0.3)
アンモニア増加	1	(0.3)

対象例数	n=376	
全グレード	n	(%)
心雑音	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	12	(3.2)
挫傷	3	(0.8)
サンバーン	2	(0.5)
皮膚擦過傷	1	(0.3)
皮膚損傷	1	(0.3)

対象例数	n=376	
全グレード	n	(%)
節足動物咬傷	1	(0.3)
胸部損傷	1	(0.3)
歯肉損傷	1	(0.3)
ストレス骨折	1	(0.3)
腔裂傷	1	(0.3)

2014年3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

## RADIANT-4試験(消化管又は肺神経内分泌腫瘍)

## ● RADIANT-4試験(国内症例を含む)における副作用

対象例数	n=202					
	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	193	(95.5)	95	(47.0)	11	(5.4)
感染症および寄生虫症	59	(29.2)	10	(5.0)	4	(2.0)
肺炎	9	(4.5)	5	(2.5)	1	(0.5)
尿路感染	6	(3.0)	3	(1.5)	0	
毛包炎	5	(2.5)	0		0	
帯状疱疹	5	(2.5)	1	(0.5)	0	
上気道感染	5	(2.5)	1	(0.5)	0	
気管支炎	4	(2.0)	0		0	
下気道感染	4	(2.0)	1	(0.5)	0	
肺感染	4	(2.0)	0		0	
口腔ヘルペス	4	(2.0)	0		0	
歯肉炎	3	(1.5)	0		0	
咽頭炎	3	(1.5)	0		0	
気道感染	3	(1.5)	0		1	(0.5)
結膜炎	2	(1.0)	0		0	
単純ヘルペス	2	(1.0)	0		0	
気管支肺炎アスペルギルス症	1	(0.5)	0		1	(0.5)
蜂巣炎	1	(0.5)	0		0	
丹毒	1	(0.5)	0		0	
皮膚真菌感染	1	(0.5)	0		0	
胃腸炎	1	(0.5)	0		0	
ウイルス性胃腸炎	1	(0.5)	0		0	
消化管感染	1	(0.5)	0		0	
単径部膿瘍	1	(0.5)	0		0	
切開部位感染	1	(0.5)	0		0	
感染	1	(0.5)	0		0	
鼻咽頭炎	1	(0.5)	0		0	
食道カンジダ症	1	(0.5)	0		0	
食道感染	1	(0.5)	0		0	
口腔カンジダ症	1	(0.5)	0		0	
中耳炎	1	(0.5)	0		0	
爪囲炎	1	(0.5)	0		0	
腎盂腎炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
腎膿瘍	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
敗血症	1	(0.5)	0		1	(0.5)
敗血症性ショック	1	(0.5)	0		1	(0.5)
副鼻腔炎	1	(0.5)	0		0	
膿性痰	1	(0.5)	0		0	
足部白癬	1	(0.5)	0		0	
癬風	1	(0.5)	0		0	
腔感染	1	(0.5)	0		0	
ウイルス性心筋炎	1	(0.5)	0		1	(0.5)
ウイルス性上気道感染	1	(0.5)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリープを含む)	2	(1.0)	0		0	
癌疼痛	1	(0.5)	0		0	
メラノサイト性母斑	1	(0.5)	0		0	
血液およびリンパ系障害	38	(18.8)	13	(6.4)	0	
貧血	33	(16.3)	8	(4.0)	0	
血小板減少症	7	(3.5)	2	(1.0)	0	
好中球減少症	4	(2.0)	3	(1.5)	0	

対象例数	n=202					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球減少症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
リンパ球減少症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
汎血球減少症	1	(0.5)	0		0	
内分泌障害	1	(0.5)	0		0	
甲状腺機能亢進症	1	(0.5)	0		0	
代謝および栄養障害	74	(36.6)	15	(7.4)	2	(1.0)
食欲減退	32	(15.8)	1	(0.5)	0	
高血糖	21	(10.4)	7	(3.5)	0	
高コレステロール血症	11	(5.4)	0		0	
高トリグリセリド血症	9	(4.5)	1	(0.5)	0	
糖尿病	7	(3.5)	3	(1.5)	0	
高脂血症	5	(2.5)	1	(0.5)	0	
低カリウム血症	4	(2.0)	1	(0.5)	2	(1.0)
低リン酸血症	4	(2.0)	2	(1.0)	0	
脱水	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
低カルシウム血症	3	(1.5)	0		0	
低マグネシウム血症	2	(1.0)	0		0	
耐糖能障害	1	(0.5)	0		0	
高カリウム血症	1	(0.5)	0		0	
低血糖症	1	(0.5)	0		0	
血液量減少症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
2型糖尿病	1	(0.5)	0		0	
精神障害	6	(3.0)	0		0	
激越	1	(0.5)	0		0	
不安	1	(0.5)	0		0	
錯乱状態	1	(0.5)	0		0	
不眠症	1	(0.5)	0		0	
神経過敏	1	(0.5)	0		0	
落ち着きのなさ	1	(0.5)	0		0	
睡眠障害	1	(0.5)	0		0	
神経系障害	55	(27.2)	3	(1.5)	0	
味覚異常	30	(14.9)	1	(0.5)	0	
頭痛	14	(6.9)	0		0	
嗜眠	5	(2.5)	1	(0.5)	0	
錯感覚	4	(2.0)	0		0	
末梢性感覚ニューロパチー	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
灼熱感	1	(0.5)	0		0	
浮動性めまい	1	(0.5)	0		0	
運動機能障害	1	(0.5)	0		0	
神経痛	1	(0.5)	0		0	
末梢性ニューロパチー	1	(0.5)	0		0	
末梢性運動ニューロパチー	1	(0.5)	0		0	
傾眠	1	(0.5)	0		0	
眼障害	13	(6.4)	0		0	
眼瞼浮腫	7	(3.5)	0		0	
眼乾燥	3	(1.5)	0		0	
霧視	2	(1.0)	0		0	
眼瞼炎	1	(0.5)	0		0	
眼の炎症	1	(0.5)	0		0	
眼部腫脹	1	(0.5)	0		0	

対象例数 グレード	n=202					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
流涙増加	1	(0.5)	0		0	
眼部不快感	1	(0.5)	0		0	
<b>耳および迷路障害</b>	<b>3</b>	<b>(1.5)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
耳鳴	2	(1.0)	0		0	
耳痛	1	(0.5)	0		0	
回転性めまい	1	(0.5)	0		0	
<b>心臓障害</b>	<b>4</b>	<b>(2.0)</b>	<b>1</b>	<b>(0.5)</b>	<b>1</b>	<b>(0.5)</b>
不整脈	1	(0.5)	0		0	
心不全	1	(0.5)	0		0	
うっ血性心不全	1	(0.5)	0		1	(0.5)
心嚢液貯留	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
<b>血管障害</b>	<b>15</b>	<b>(7.4)</b>	<b>4</b>	<b>(2.0)</b>	<b>0</b>	
高血圧	12	(5.9)	4	(2.0)	0	
深部静脈血栓症	1	(0.5)	0		0	
腹腔内血腫	1	(0.5)	0		0	
末梢冷感	1	(0.5)	0		0	
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>78</b>	<b>(38.6)</b>	<b>10</b>	<b>(5.0)</b>	<b>1</b>	<b>(0.5)</b>
肺炎	27	(13.4)	3	(1.5)	0	
咳嗽	26	(12.9)	0		0	
呼吸困難	21	(10.4)	2	(1.0)	0	
鼻出血	17	(8.4)	1	(0.5)	0	
間質性肺疾患	6	(3.0)	0		0	
口腔咽頭痛	6	(3.0)	0		0	
労作性呼吸困難	3	(1.5)	0		0	
湿性咳嗽	3	(1.5)	0		0	
喀血	2	(1.0)	0		0	
胸水	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
肺塞栓症	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
鼻漏	2	(1.0)	0		0	
咽頭知覚不全	1	(0.5)	0		0	
発声障害	1	(0.5)	0		0	
鼻閉	1	(0.5)	0		0	
鼻部不快感	1	(0.5)	0		0	
鼻の炎症	1	(0.5)	0		0	
閉塞性細気管支炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
胸膜炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
胸膜痛	1	(0.5)	0		0	
気胸	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
肺血栓症	1	(0.5)	0		0	
呼吸不全	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
<b>胃腸障害</b>	<b>157</b>	<b>(77.7)</b>	<b>32</b>	<b>(15.8)</b>	<b>3</b>	<b>(1.5)</b>
口内炎	111	(55.0)	15	(7.4)	0	
下痢	63	(31.2)	13	(6.4)	2	(1.0)
悪心	35	(17.3)	2	(1.0)	1	(0.5)
口腔内潰瘍形成	18	(8.9)	4	(2.0)	0	
口内乾燥	15	(7.4)	0		0	
嘔吐	14	(6.9)	3	(1.5)	0	
腹痛	8	(4.0)	2	(1.0)	0	
アフタ性口内炎	7	(3.5)	0		0	
上腹部痛	6	(3.0)	0		0	
便秘	5	(2.5)	0		0	
消化不良	4	(2.0)	0		0	
歯痛	4	(2.0)	0		0	
直腸炎	3	(1.5)	1	(0.5)	0	

対象例数 グレード	n=202					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腹部膨満	2	(1.0)	0		0	
口唇炎	2	(1.0)	0		0	
胃潰瘍	2	(1.0)	0		0	
胃炎	2	(1.0)	0		0	
胃腸出血	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
消化器痛	2	(1.0)	0		0	
歯肉痛	2	(1.0)	0		0	
舌炎	2	(1.0)	0		0	
口唇腫脹	2	(1.0)	0		0	
肛門の炎症	1	(0.5)	0		0	
バレット食道	1	(0.5)	0		0	
腸炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
心窩部不快感	1	(0.5)	0		0	
放屁	1	(0.5)	0		0	
胃食道逆流性疾患	1	(0.5)	0		0	
血便排泄	1	(0.5)	0		0	
痔核	1	(0.5)	0		0	
食道炎	1	(0.5)	0		0	
直腸出血	1	(0.5)	0		0	
唾液変性	1	(0.5)	0		0	
舌潰瘍	1	(0.5)	0		0	
上部消化管出血	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
<b>肝胆道系障害</b>	<b>5</b>	<b>(2.5)</b>	<b>4</b>	<b>(2.0)</b>	<b>0</b>	
胆管炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
胆嚢炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
肝不全	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
肝機能異常	1	(0.5)	0		0	
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>119</b>	<b>(58.9)</b>	<b>5</b>	<b>(2.5)</b>	<b>1</b>	<b>(0.5)</b>
発疹	55	(27.2)	1	(0.5)	0	
そう痒症	26	(12.9)	1	(0.5)	0	
ざ瘡様皮膚炎	19	(9.4)	0		0	
皮膚乾燥	15	(7.4)	0		0	
爪の障害	11	(5.4)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	9	(4.5)	0		0	
ざ瘡	8	(4.0)	0		0	
紅斑	7	(3.5)	0		0	
爪破損	7	(3.5)	0		0	
脱毛症	6	(3.0)	0		0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6	(3.0)	1	(0.5)	0	
そう痒性皮疹	5	(2.5)	0		0	
皮膚炎	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
寝汗	3	(1.5)	0		0	
爪甲離床症	3	(1.5)	0		0	
皮膚亀裂	3	(1.5)	0		0	
水疱	2	(1.0)	0		0	
湿疹	2	(1.0)	0		0	
多汗症	2	(1.0)	0		1	(0.5)
爪ジストロフィー	2	(1.0)	0		0	
紅斑性皮疹	2	(1.0)	0		0	
全身性皮疹	2	(1.0)	0		0	
皮膚剥脱	2	(1.0)	0		0	
顔面腫脹	2	(1.0)	0		0	
血性水疱	1	(0.5)	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

対象例数 グレード	n=202					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
薬疹	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
異汗性湿疹	1	(0.5)	0		0	
毛質異常	1	(0.5)	0		0	
過角化	1	(0.5)	0		0	
爪変色	1	(0.5)	0		0	
爪線状隆起	1	(0.5)	0		0	
爪甲脱落症	1	(0.5)	0		0	
点状出血	1	(0.5)	0		0	
痒疹	1	(0.5)	0		0	
全身性そう痒症	1	(0.5)	0		0	
乾癬	1	(0.5)	0		0	
丘疹性皮膚疹	1	(0.5)	0		0	
皮膚びらん	1	(0.5)	0		0	
皮膚色素過剰	1	(0.5)	0		0	
皮膚病変	1	(0.5)	0		0	
中毒性皮膚疹	1	(0.5)	0		0	
蕁麻疹	1	(0.5)	0		0	
乾皮症	1	(0.5)	0		0	
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>25</b>	<b>(12.4)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
関節痛	9	(4.5)	0		0	
筋肉痛	5	(2.5)	0		0	
背部痛	4	(2.0)	0		0	
四肢痛	4	(2.0)	0		0	
関節腫脹	2	(1.0)	0		0	
骨痛	1	(0.5)	0		0	
関節可動域低下	1	(0.5)	0		0	
筋肉疲労	1	(0.5)	0		0	
筋痙攣	1	(0.5)	0		0	
筋骨格系胸痛	1	(0.5)	0		0	
ミオパチー	1	(0.5)	0		0	
腱鞘炎	1	(0.5)	0		0	
<b>腎および尿路障害</b>	<b>25</b>	<b>(12.4)</b>	<b>5</b>	<b>(2.5)</b>	<b>1</b>	<b>(0.5)</b>
蛋白尿	11	(5.4)	2	(1.0)	1	(0.5)
排尿困難	4	(2.0)	0		0	
血尿	4	(2.0)	0		0	
夜間頻尿	2	(1.0)	0		0	
腎不全	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
糖尿	1	(0.5)	0		0	
ヘモグロビン尿	1	(0.5)	0		0	
尿意切迫	1	(0.5)	0		0	
ネフローゼ症候群	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
頻尿	1	(0.5)	0		0	
多尿	1	(0.5)	0		0	
慢性腎不全	1	(0.5)	0		0	
腎機能障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
尿失禁	1	(0.5)	0		0	
尿路の炎症	1	(0.5)	0		0	
<b>生殖系および乳房傷害</b>	<b>6</b>	<b>(3.0)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
腔の炎症	2	(1.0)	0		0	
女性化乳房	1	(0.5)	0		0	
月経過多	1	(0.5)	0		0	
不規則月経	1	(0.5)	0		0	
性器浮腫	1	(0.5)	0		0	
腔出血	1	(0.5)	0		0	

対象例数 グレード	n=202					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腔潰瘍	1	(0.5)	0		0	
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>128</b>	<b>(63.4)</b>	<b>14</b>	<b>(6.9)</b>	<b>5</b>	<b>(2.5)</b>
疲労	62	(30.7)	5	(2.5)	2	(1.0)
末梢性浮腫	52	(25.7)	4	(2.0)	0	
無力症	33	(16.3)	2	(1.0)	1	(0.5)
発熱	22	(10.9)	2	(1.0)	2	(1.0)
末梢腫脹	6	(3.0)	0		0	
顔面浮腫	5	(2.5)	0		0	
倦怠感	3	(1.5)	0		0	
治癒不良	2	(1.0)	0		0	
悪寒	1	(0.5)	0		0	
冷感	1	(0.5)	0		0	
歩行障害	1	(0.5)	0		0	
全身性浮腫	1	(0.5)	0		0	
炎症	1	(0.5)	0		0	
限局性浮腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
粘膜の炎症	1	(0.5)	0		0	
臓器不全	1	(0.5)	0		1	(0.5)
疼痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
乾燥症	1	(0.5)	0		0	
<b>臨床検査</b>	<b>46</b>	<b>(22.8)</b>	<b>15</b>	<b>(7.4)</b>	<b>1</b>	<b>(0.5)</b>
体重減少	16	(7.9)	2	(1.0)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(4.5)	5	(2.5)	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	(4.0)	5	(2.5)	1	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(3.5)	0		0	
血中コレステロール増加	6	(3.0)	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
血小板数減少	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
血中トリグリセリド増加	2	(1.0)	0		0	
尿中血陽性	2	(1.0)	0		0	
全身健康状態異常	2	(1.0)	0		0	
ヘモグロビン減少	2	(1.0)	0		0	
好中球数減少	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
白血球数減少	2	(1.0)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.5)	0		0	
血中クロール減少	1	(0.5)	0		0	
血中クロモグラニンA増加	1	(0.5)	0		0	
血中クレアチニン増加	1	(0.5)	0		0	
血中ブドウ糖減少	1	(0.5)	0		0	
血中マグネシウム増加	1	(0.5)	0		0	
血圧上昇	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
血中尿酸増加	1	(0.5)	0		0	
胸部X線異常	1	(0.5)	0		0	
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	(0.5)	0		0	
握力低下	1	(0.5)	0		0	
ヘマトクリット減少	1	(0.5)	0		0	
心拍数増加	1	(0.5)	0		0	
肝機能検査異常	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
リンパ球数減少	1	(0.5)	0		0	
赤血球数減少	1	(0.5)	0		0	
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>3</b>	<b>(1.5)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
術後貧血	1	(0.5)	0		0	
転倒	1	(0.5)	0		0	
消化管ストーマ合併症	1	(0.5)	0		0	

● RADIANT-4試験の国内症例 (n=7) における副作用

対象例数	n=7			
	全グレードの合計		グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	
発現例数	7 (100)	2 (28.6)	0	
<b>感染症および寄生虫症</b>	4 (57.1)	0	0	
帯状疱疹	2 (28.6)	0	0	
気管支炎	1 (14.3)	0	0	
肺感染	1 (14.3)	0	0	
歯肉炎	1 (14.3)	0	0	
咽頭炎	1 (14.3)	0	0	
中耳炎	1 (14.3)	0	0	
<b>血液およびリンパ系障害</b>	2 (28.6)	1 (14.3)	0	
貧血	2 (28.6)	1 (14.3)	0	
血小板減少症	1 (14.3)	0	0	
<b>代謝および栄養障害</b>	5 (71.4)	0	0	
食欲減退	3 (42.9)	0	0	
高血糖	2 (28.6)	0	0	
高トリグリセリド血症	2 (28.6)	0	0	
糖尿病	1 (14.3)	0	0	
低リン酸血症	1 (14.3)	0	0	
<b>神経系障害</b>	5 (71.4)	0	0	
味覚異常	3 (42.9)	0	0	
頭痛	2 (28.6)	0	0	
末梢性感覚ニューロパチー	1 (14.3)	0	0	
<b>眼障害</b>	3 (42.9)	0	0	
眼瞼浮腫	2 (28.6)	0	0	
霧視	1 (14.3)	0	0	
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	5 (71.4)	0	0	
鼻出血	4 (57.1)	0	0	
間質性肺疾患	4 (57.1)	0	0	
肺臓炎	1 (14.3)	0	0	
咳嗽	1 (14.3)	0	0	
口腔咽頭痛	1 (14.3)	0	0	
<b>胃腸障害</b>	7 (100)	1 (14.3)	0	
口内炎	7 (100)	1 (14.3)	0	
歯痛	2 (28.6)	0	0	
下痢	1 (14.3)	0	0	
悪心	1 (14.3)	0	0	
便秘	1 (14.3)	0	0	
舌炎	1 (14.3)	0	0	
<b>肝胆道系障害</b>	1 (14.3)	0	0	
肝機能異常	1 (14.3)	0	0	

対象例数	n=7			
	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	6 (85.7)	0	0	
発疹	3 (42.9)	0	0	
ざ瘡様皮膚炎	3 (42.9)	0	0	
爪の障害	3 (42.9)	0	0	
斑状丘疹状皮疹	2 (28.6)	0	0	
そう痒症	1 (14.3)	0	0	
皮膚乾燥	1 (14.3)	0	0	
ざ瘡	1 (14.3)	0	0	
紅斑	1 (14.3)	0	0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (14.3)	0	0	
皮膚炎	1 (14.3)	0	0	
爪甲脱落症	1 (14.3)	0	0	
皮膚びらん	1 (14.3)	0	0	
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	3 (42.9)	0	0	
関節痛	1 (14.3)	0	0	
筋肉痛	1 (14.3)	0	0	
腱鞘炎	1 (14.3)	0	0	
<b>腎および尿路障害</b>	2 (28.6)	0	0	
蛋白尿	2 (28.6)	0	0	
<b>生殖系および乳房傷害</b>	1 (14.3)	0	0	
月経過多	1 (14.3)	0	0	
不規則月経	1 (14.3)	0	0	
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	5 (71.4)	0	0	
末梢性浮腫	4 (57.1)	0	0	
疲労	2 (28.6)	0	0	
発熱	1 (14.3)	0	0	
顔面浮腫	1 (14.3)	0	0	
倦怠感	1 (14.3)	0	0	
<b>臨床検査</b>	4 (57.1)	1 (14.3)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	1 (14.3)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	0	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (28.6)	1 (14.3)	0	
体重減少	1 (14.3)	0	0	
血中コレステロール増加	1 (14.3)	0	0	
血小板数減少	1 (14.3)	0	0	
尿中血陽性	1 (14.3)	0	0	

2014年11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

## BOLERO-2試験(局所進行性又は転移性閉経後乳癌)

## ● BOLERO-2試験(国内症例を含む)における副作用

対象例数	n=482					
	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	466	(96.7)	179	(37.1)	19	(3.9)
感染症および寄生虫症	87	(18.0)	13	(2.7)	3	(0.6)
膀胱炎	8	(1.7)	0		0	
爪囲炎	8	(1.7)	0		0	
尿路感染	8	(1.7)	1	(0.2)	0	
鼻咽頭炎	6	(1.2)	0		0	
口腔ヘルペス	6	(1.2)	0		0	
上気道感染	6	(1.2)	0		0	
気管支炎	5	(1.0)	0		0	
肺炎	5	(1.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
結膜炎	4	(0.8)	1	(0.2)	0	
毛包炎	4	(0.8)	0		0	
真菌感染	4	(0.8)	1	(0.2)	0	
副鼻腔炎	4	(0.8)	0		0	
歯肉炎	3	(0.6)	0		0	
単純ヘルペス	3	(0.6)	0		0	
歯周炎	3	(0.6)	0		0	
異型肺炎	2	(0.4)	2	(0.4)	0	
丹毒	2	(0.4)	0		0	
胃腸炎	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)
咽頭炎	2	(0.4)	0		0	
四肢膿瘍	1	(0.2)	0		0	
細菌感染	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
細気管支炎	1	(0.2)	0		0	
気管支肺炎	1	(0.2)	0		0	
蜂巣炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
眼感染	1	(0.2)	0		0	
ヘルペスウイルス感染	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
帯状疱疹	1	(0.2)	0		0	
喉頭炎	1	(0.2)	0		0	
限局性感染	1	(0.2)	0		0	
粘膜感染	1	(0.2)	0		0	
爪感染	1	(0.2)	0		0	
日和見感染	1	(0.2)	0		0	
外耳炎	1	(0.2)	0		0	
眼窩周囲蜂巣炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
扁桃周囲炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
膿疱性皮疹	1	(0.2)	0		0	
気道感染	1	(0.2)	0		0	
鼻炎	1	(0.2)	0		0	
敗血症	1	(0.2)	0		1	(0.2)
皮膚感染	1	(0.2)	0		0	
歯感染	1	(0.2)	0		0	
泌尿生殖器細菌感染	1	(0.2)	0		0	
ウイルス性上気道感染	1	(0.2)	0		0	
外陰腔真菌感染	1	(0.2)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリブを含む)	3	(0.6)	2	(0.4)	0	
悪性胸水	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
転移部痛	1	(0.2)	0		0	

対象例数	n=482					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腫瘍出血	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
血液およびリンパ系障害	131	(27.2)	36	(7.5)	4	(0.8)
貧血	58	(12.0)	14	(2.9)	2	(0.4)
血小板減少症	51	(10.6)	8	(1.7)	2	(0.4)
好中球減少症	33	(6.8)	11	(2.3)	0	
白血球減少症	26	(5.4)	3	(0.6)	0	
リンパ球減少症	13	(2.7)	5	(1.0)	0	
鉄欠乏性貧血	6	(1.2)	0		0	
播種性血管内凝固	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
内出血発生の増加傾向	1	(0.2)	0		0	
リンパ節症	1	(0.2)	0		0	
小球性貧血	1	(0.2)	0		0	
汎血球減少症	1	(0.2)	0		0	
代謝および栄養障害	180	(37.3)	30	(6.2)	2	(0.4)
食欲減退	97	(20.1)	3	(0.6)	0	
高血糖	55	(11.4)	23	(4.8)	1	(0.2)
高コレステロール血症	42	(8.7)	1	(0.2)	0	
高トリグリセリド血症	26	(5.4)	1	(0.2)	0	
低カリウム血症	11	(2.3)	2	(0.4)	0	
脱水	8	(1.7)	0		1	(0.2)
高脂血症	6	(1.2)	0		0	
糖尿病	5	(1.0)	0		0	
低マグネシウム血症	4	(0.8)	0		0	
低アルブミン血症	3	(0.6)	1	(0.2)	0	
高カリウム血症	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
高尿酸血症	1	(0.2)	0		0	
低カルシウム血症	1	(0.2)	0		0	
低リン酸血症	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
2型糖尿病	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
精神障害	28	(5.8)	0		0	
不眠症	20	(4.1)	0		0	
うつ病	4	(0.8)	0		0	
不安	1	(0.2)	0		0	
無感情	1	(0.2)	0		0	
食物嫌悪	1	(0.2)	0		0	
気分変化	1	(0.2)	0		0	
涙ぐむ	1	(0.2)	0		0	
神経系障害	153	(31.7)	1	(0.2)	0	
味覚異常	93	(19.3)	0		0	
頭痛	48	(10.0)	0		0	
浮動性めまい	13	(2.7)	0		0	
末梢性感覚ニューロパチー	6	(1.2)	0		0	
味覚消失	4	(0.8)	0		0	
錯感覚	4	(0.8)	0		0	
末梢性ニューロパチー	3	(0.6)	0		0	
記憶障害	2	(0.4)	0		0	
多発ニューロパチー	2	(0.4)	0		0	
頸動脈狭窄	1	(0.2)	0		0	
手根管症候群	1	(0.2)	0		0	

対象例数 グレード	n=482					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脳神経障害	1	(0.2)	0		0	
すみ現象	1	(0.2)	0		0	
知覚過敏	1	(0.2)	0		0	
感覚鈍麻	1	(0.2)	0		0	
嗅覚減退	1	(0.2)	0		0	
嗜眠	1	(0.2)	0		0	
片頭痛	1	(0.2)	0		0	
神経系障害	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
下肢静止不能症候群	1	(0.2)	0		0	
坐骨神経痛	1	(0.2)	0		0	
<b>眼障害</b>	<b>27</b>	<b>(5.6)</b>	<b>1</b>	<b>(0.2)</b>	<b>0</b>	
眼乾燥	8	(1.7)	0		0	
眼瞼浮腫	7	(1.5)	0		0	
流涙増加	5	(1.0)	0		0	
眼球浮腫	3	(0.6)	0		0	
眼刺激	2	(0.4)	0		0	
霧視	2	(0.4)	0		0	
眼毒性	1	(0.2)	0		0	
網膜動脈血栓症	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
視力障害	1	(0.2)	0		0	
眼球乾燥症	1	(0.2)	0		0	
<b>耳および迷路障害</b>	<b>9</b>	<b>(1.9)</b>	<b>0</b>		<b>0</b>	
難聴	4	(0.8)	0		0	
回転性めまい	3	(0.6)	0		0	
耳痛	2	(0.4)	0		0	
耳鳴	2	(0.4)	0		0	
<b>心臓障害</b>	<b>13</b>	<b>(2.7)</b>	<b>1</b>	<b>(0.2)</b>	<b>0</b>	
頻脈	5	(1.0)	0		0	
動悸	3	(0.6)	0		0	
不整脈	2	(0.4)	0		0	
心筋症	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
心嚢液貯留	1	(0.2)	0		0	
洞性頻脈	1	(0.2)	0		0	
頻脈性不整脈	1	(0.2)	0		0	
<b>血管障害</b>	<b>43</b>	<b>(8.9)</b>	<b>4</b>	<b>(0.8)</b>	<b>1</b>	<b>(0.2)</b>
ほてり	15	(3.1)	0		0	
高血圧	15	(3.1)	1	(0.2)	0	
リンパ浮腫	7	(1.5)	0		1	(0.2)
潮紅	2	(0.4)	0		0	
高血圧クリーゼ	2	(0.4)	0		0	
進行性高血圧	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
深部静脈血栓症	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
腹腔内血腫	1	(0.2)	0		0	
起立性低血圧	1	(0.2)	0		0	
末梢冷感	1	(0.2)	0		0	
血栓性静脈炎	1	(0.2)	0		0	
血栓症	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>193</b>	<b>(40.0)</b>	<b>27</b>	<b>(5.6)</b>	<b>1</b>	<b>(0.2)</b>
肺臓炎	79	(16.4)	15	(3.1)	0	
鼻出血	56	(11.6)	0		0	
咳嗽	51	(10.6)	3	(0.6)	0	
呼吸困難	51	(10.6)	13	(2.7)	0	
間質性肺疾患	21	(4.4)	3	(0.6)	0	
口腔咽頭痛	9	(1.9)	0		0	

対象例数 グレード	n=482					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胸水	7	(1.5)	0		0	
湿性咳嗽	6	(1.2)	1	(0.2)	0	
肺浸潤	5	(1.0)	0		0	
発声障害	4	(0.8)	0		0	
労作性呼吸困難	4	(0.8)	1	(0.2)	0	
肺障害	3	(0.6)	0		0	
咽頭の炎症	3	(0.6)	0		0	
無気肺	2	(0.4)	0		0	
喀血	2	(0.4)	1	(0.2)	0	
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.2)	0		1	(0.2)
低酸素症	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
喉頭の炎症	1	(0.2)	0		0	
鼻閉	1	(0.2)	0		0	
鼻部不快感	1	(0.2)	0		0	
鼻粘膜障害	1	(0.2)	0		0	
鼻潰瘍	1	(0.2)	0		0	
閉塞性細気管支炎	1	(0.2)	0		0	
起坐呼吸	1	(0.2)	0		0	
咽頭潰瘍	1	(0.2)	0		0	
胸膜痛	1	(0.2)	0		0	
肺塞栓症	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
肺出血	1	(0.2)	0		0	
ラ音	1	(0.2)	0		0	
扁桃潰瘍	1	(0.2)	0		0	
上気道うっ血	1	(0.2)	0		0	
上気道の炎症	1	(0.2)	0		0	
<b>胃腸障害</b>	<b>397</b>	<b>(82.4)</b>	<b>56</b>	<b>(11.6)</b>	<b>2</b>	<b>(0.4)</b>
口内炎	283	(58.7)	39	(8.1)	0	
下痢	97	(20.1)	8	(1.7)	1	(0.2)
悪心	89	(18.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
嘔吐	36	(7.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
口内乾燥	35	(7.3)	0		0	
便秘	29	(6.0)	1	(0.2)	0	
口腔内潰瘍形成	23	(4.8)	2	(0.4)	0	
アフタ性口内炎	20	(4.1)	0		0	
消化不良	15	(3.1)	0		0	
上腹部痛	13	(2.7)	1	(0.2)	0	
口唇炎	10	(2.1)	0		0	
口腔内痛	10	(2.1)	0		0	
腹痛	6	(1.2)	0		0	
放屁	5	(1.0)	0		0	
口唇潰瘍	5	(1.0)	0		0	
嚥下障害	4	(0.8)	0		1	(0.2)
胃腸障害	4	(0.8)	1	(0.2)	0	
胃食道逆流性疾患	4	(0.8)	0		0	
舌炎	4	(0.8)	0		0	
舌痛	4	(0.8)	0		0	
歯肉痛	3	(0.6)	0		0	
痔核	3	(0.6)	0		0	
口唇乾燥	3	(0.6)	0		0	
肛門の炎症	2	(0.4)	0		0	
胃炎	2	(0.4)	1	(0.2)	0	
胃腸の炎症	2	(0.4)	0		0	
口唇痛	2	(0.4)	0		0	

## 2. 臨床試験副作用一覧

対象例数 グレード	n=482					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口唇腫脹	2	(0.4)	0		0	
口腔粘膜紅斑	2	(0.4)	0		0	
歯周病	2	(0.4)	0		0	
直腸出血	2	(0.4)	0		0	
歯痛	2	(0.4)	0		0	
腹部不快感	1	(0.2)	0		0	
腹部膨満	1	(0.2)	0		0	
裂肛	1	(0.2)	0		0	
慢性胃炎	1	(0.2)	0		0	
大腸炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
齦歯	1	(0.2)	0		0	
十二指腸潰瘍	1	(0.2)	0		0	
腸炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
おくび	1	(0.2)	0		0	
便失禁	1	(0.2)	0		0	
びらん性胃炎	1	(0.2)	0		0	
胃腸出血	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
消化器痛	1	(0.2)	0		0	
歯肉出血	1	(0.2)	0		0	
歯肉増殖	1	(0.2)	0		0	
痔出血	1	(0.2)	0		0	
嚥下痛	1	(0.2)	0		0	
口腔内不快感	1	(0.2)	0		0	
口腔障害	1	(0.2)	0		0	
レッチング	1	(0.2)	0		0	
小腸潰瘍	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
舌腫脹	1	(0.2)	0		0	
舌潰瘍	1	(0.2)	0		0	
<b>肝胆道系障害</b>	<b>4</b>	<b>(0.8)</b>	<b>1</b>	<b>(0.2)</b>	<b>0</b>	
胆管結石	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
胆嚢炎	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
急性胆嚢炎	1	(0.2)	0		0	
肝機能異常	1	(0.2)	0		0	
脂肪肝	1	(0.2)	0		0	
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>279</b>	<b>(57.9)</b>	<b>10</b>	<b>(2.1)</b>	<b>1</b>	<b>(0.2)</b>
発疹	167	(34.6)	6	(1.2)	0	
そう痒症	48	(10.0)	0		0	
爪の障害	37	(7.7)	0		0	
脱毛症	33	(6.8)	0		0	
皮膚乾燥	30	(6.2)	0		0	
紅斑	15	(3.1)	1	(0.2)	1	(0.2)
さ瘡	13	(2.7)	0		0	
さ瘡様皮膚炎	10	(2.1)	0		0	
皮膚剥脱	7	(1.5)	0		0	
皮膚炎	6	(1.2)	0		0	
湿疹	6	(1.2)	0		0	
多汗症	5	(1.0)	0		0	
全身性皮疹	5	(1.0)	0		0	
皮膚病変	5	(1.0)	0		0	
顔面腫脹	5	(1.0)	0		0	
爪甲離床症	4	(0.8)	0		0	
そう痒性皮疹	4	(0.8)	0		0	
爪ジストロフィー	3	(0.6)	0		0	
爪破損	3	(0.6)	0		0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	(0.6)	1	(0.2)	0	
斑状丘疹状皮疹	3	(0.6)	0		0	
皮膚色素過剰	3	(0.6)	0		0	
蕁麻疹	3	(0.6)	0		0	
アレルギー性皮膚炎	2	(0.4)	0		0	
接触性皮膚炎	2	(0.4)	0		0	
剥脱性発疹	2	(0.4)	0		0	
爪変色	2	(0.4)	0		0	
乾癬	2	(0.4)	0		0	
紅斑性皮疹	2	(0.4)	0		0	
毛孔性皮疹	2	(0.4)	0		0	
斑状皮疹	2	(0.4)	1	(0.2)	0	
丘疹性皮疹	2	(0.4)	0		0	
皮膚潰瘍	2	(0.4)	1	(0.2)	0	
蝶形皮疹	1	(0.2)	0		0	
褥瘡性潰瘍	1	(0.2)	0		0	
アトピー性皮膚炎	1	(0.2)	0		0	
異汗性湿疹	1	(0.2)	0		0	
毛質異常	1	(0.2)	0		0	
爪床障害	1	(0.2)	0		0	
爪床の炎症	1	(0.2)	0		0	
爪毒性	1	(0.2)	0		0	
寝汗	1	(0.2)	0		0	
爪痛	1	(0.2)	0		0	
点状出血	1	(0.2)	0		0	
光線過敏性反応	1	(0.2)	0		0	
色素沈着障害	1	(0.2)	0		0	
枇糠疹	1	(0.2)	0		0	
全身性そう痒症	1	(0.2)	0		0	
痂皮	1	(0.2)	0		0	
皮膚灼熱感	1	(0.2)	0		0	
皮膚障害	1	(0.2)	0		0	
皮膚毒性	1	(0.2)	0		0	
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>76</b>	<b>(15.8)</b>	<b>3</b>	<b>(0.6)</b>	<b>0</b>	
関節痛	27	(5.6)	1	(0.2)	0	
背部痛	12	(2.5)	0		0	
筋肉痛	10	(2.1)	0		0	
四肢痛	8	(1.7)	1	(0.2)	0	
骨痛	4	(0.8)	1	(0.2)	0	
関節腫脹	4	(0.8)	0		0	
筋骨格痛	4	(0.8)	0		0	
筋骨格系胸痛	3	(0.6)	0		0	
関節硬直	2	(0.4)	0		0	
筋痙縮	2	(0.4)	0		0	
筋骨格硬直	2	(0.4)	0		0	
関節炎	1	(0.2)	0		0	
側腹部痛	1	(0.2)	0		0	
関節滲出液	1	(0.2)	0		0	
四肢不快感	1	(0.2)	0		0	
筋肉内出血	1	(0.2)	0		0	
筋力低下	1	(0.2)	0		0	
変形性関節症	1	(0.2)	0		0	
脊椎痛	1	(0.2)	0		0	
腱鞘炎	1	(0.2)	0		0	

対象例数 グレード	n=482					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	17	(3.5)	3	(0.6)	1	(0.2)
糖尿	4	(0.8)	0		0	
腎不全	4	(0.8)	3	(0.6)	1	(0.2)
頻尿	3	(0.6)	0		0	
腎機能障害	3	(0.6)	0		0	
糖尿病性腎症	1	(0.2)	0		0	
排尿困難	1	(0.2)	0		0	
尿意切迫	1	(0.2)	0		0	
腎尿細管壊死	1	(0.2)	0		1	(0.2)
尿失禁	1	(0.2)	0		0	
生殖系および乳房障害	7	(1.5)	0		0	
腔の炎症	2	(0.4)	0		0	
外陰腔乾燥	2	(0.4)	0		0	
子宮頸部紅斑	1	(0.2)	0		0	
腔分泌物	1	(0.2)	0		0	
外陰腔不快感	1	(0.2)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	198	(41.1)	24	(5.0)	2	(0.4)
疲労	118	(24.5)	12	(2.5)	2	(0.4)
末梢性浮腫	42	(8.7)	3	(0.6)	0	
無力症	41	(8.5)	6	(1.2)	0	
発熱	27	(5.6)	0		0	
悪寒	5	(1.0)	1	(0.2)	0	
全身健康状態低下	5	(1.0)	2	(0.4)	0	
粘膜乾燥	4	(0.8)	0		0	
顔面浮腫	2	(0.4)	0		0	
全身性浮腫	2	(0.4)	0		0	
倦怠感	2	(0.4)	0		0	
乾燥症	2	(0.4)	0		0	
腋窩痛	1	(0.2)	0		0	
胸部不快感	1	(0.2)	0		0	
顔面痛	1	(0.2)	0		0	
異常高熱	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
局所腫脹	1	(0.2)	0		0	
限局性浮腫	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
非心臓性胸痛	1	(0.2)	0		0	
疼痛	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
圧痛	1	(0.2)	0		0	
臨床検査	168	(34.9)	39	(8.1)	8	(1.7)
体重減少	72	(14.9)	4	(0.8)	0	

対象例数 グレード	n=482					
	全グレードの合計		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52	(10.8)	15	(3.1)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50	(10.4)	12	(2.5)	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	30	(6.2)	9	(1.9)	6	(1.2)
血中クレアチニン増加	26	(5.4)	2	(0.4)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	19	(3.9)	0		0	
血中トリグリセリド増加	15	(3.1)	1	(0.2)	1	(0.2)
血小板数減少	15	(3.1)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	12	(2.5)	0		0	
ヘモグロビン減少	11	(2.3)	2	(0.4)	0	
白血球数減少	9	(1.9)	0		0	
血中コレステロール増加	7	(1.5)	1	(0.2)	0	
トランスアミナーゼ上昇	6	(1.2)	1	(0.2)	0	
血中アルブミン減少	3	(0.6)	0		0	
血中尿酸増加	3	(0.6)	0		1	(0.2)
国際標準比増加	3	(0.6)	3	(0.6)	0	
肝機能検査異常	3	(0.6)	1	(0.2)	0	
血中カリウム減少	2	(0.4)	1	(0.2)	0	
血中尿素増加	2	(0.4)	0		0	
肝酵素上昇	2	(0.4)	0		0	
好中球数減少	2	(0.4)	1	(0.2)	0	
血小板数増加	2	(0.4)	0		0	
プロトロンビン時間延長	2	(0.4)	1	(0.2)	0	
血中アルカリホスファターゼ減少	1	(0.2)	0		0	
血中ビリルビン増加	1	(0.2)	0		0	
血中カルシウム減少	1	(0.2)	0		0	
血中鉄減少	1	(0.2)	0		0	
血圧上昇	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1	(0.2)	0		0	
糸球体濾過率減少	1	(0.2)	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.2)	0		0	
リンパ球数減少	1	(0.2)	0		0	
腎機能検査異常	1	(0.2)	1	(0.2)	0	
体重増加	1	(0.2)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	6	(1.2)	0		0	
挫傷	2	(0.4)	0		0	
骨挫傷	1	(0.2)	0		0	
口腔内損傷	1	(0.2)	0		0	
脊椎圧迫骨折	1	(0.2)	0		0	
創合併症	1	(0.2)	0		0	

2014年12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 &amp; A

臨床試験成績

別添

### 3. 参考資料 症候性神経内分泌腫瘍に対する臨床試験成績

## 症候性神経内分泌腫瘍対象海外第Ⅲ相臨床試験

RADIANT-2: RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors - 2

Pavel, M. et al.:Lancet 2011; 378(9808): 2005-2012

本試験においては、有効性は検証されていません。

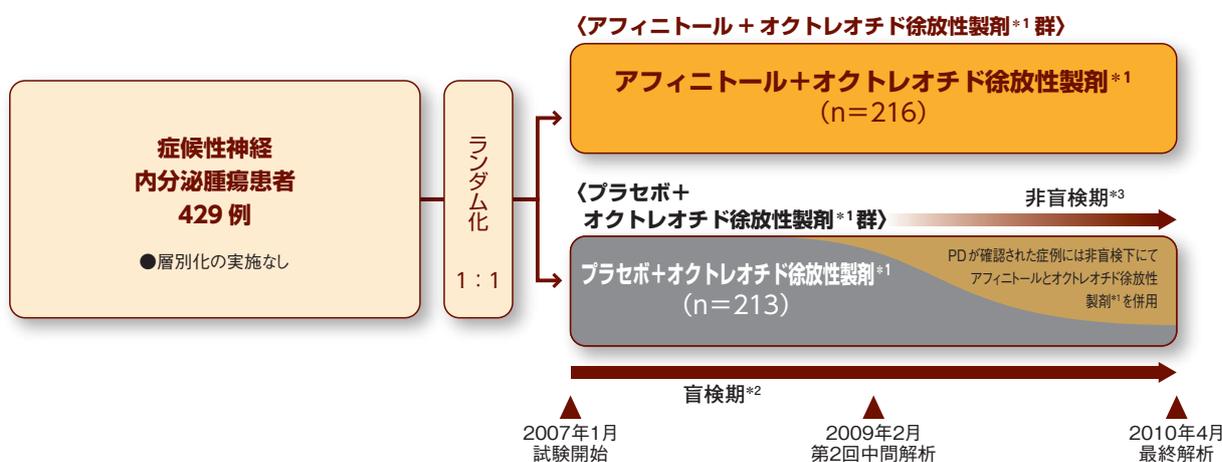
### 試験概要

#### 《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:ベルギー、イスラエル、オーストラリア、スウェーデン、チェコ、フィンランド、トルコ、

スロバキア、カナダ、スペイン、ギリシャ、米国、フランス、ドイツ、イタリア、オランダの世界16カ国



\*1 サンドスタチンLAR

\*2 投与期間は固定せず、RECISTでPDを確認するまで、許容できない毒性が発現するまで、死亡又はその他の理由で中止するまで連日投与を継続した。1サイクルを28日とした。

\*3 2010年4月の最終解析時まで、プラセボ群に割り付けられた213例のうち124例(58.2%)の症例が病勢進行のため、アフィニートル群にクロスオーバーした。

#### 《対象》

組織学的に確認された症候性神経内分泌腫瘍患者のうち、ホルモンの過剰放出による症状(下痢、潮紅等)の既往歴を有する患者429例

##### 主な選択基準

- 高分化型又は中分化型(低悪性度～中悪性度)の神経内分泌腫瘍であることが確認されている患者
- ランダム割り付け前12ヵ月以内に疾患の病勢進行(PD)が、画像上確認されている患者
- RECIST(ver.1.0)による評価可能病変を有する患者
- ホルモンの過剰放出による症状(下痢、潮紅などのカルチノイド症候群)の既往歴のある患者(登録時にこれらの症状はなくてもよい)
- 適切な臓器機能(骨髄、肝、腎)を有する患者
- WHO Performance Statusが0～2である患者
- 18歳以上の患者

##### 主な除外基準

- 低分化型・高悪性度の神経内分泌腫瘍(神経内分泌癌)、腺カルチノイド、杯細胞カルチノイド及び小細胞癌の患者
- mTOR阻害剤の投与を受けたことがある患者
- 副腎皮質ステロイド又は他の免疫抑制剤の長期投与を受けている患者
- 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、肺機能障害等)

## 《投与方法》

アフィニール群はオクトレオチド徐放性製剤(サンドスタチンLAR、開始用量30mg)併用下でアフィニール10mgを1日1回、空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与した。なお、サンドスタチンLARは各サイクルの1日目に投与した。

## 《評価項目》

### ●主要評価項目:

無増悪生存期間 (PFS)

### ●副次的評価項目:

全生存期間 (OS)、抗腫瘍効果 (奏効率、腫瘍縮小効果)、安全性

## 試験結果

### 《患者背景》

	アフィニール +オクトレオチド徐放性製剤*1群 (n=216)	プラセボ +オクトレオチド徐放性製剤*1群 (n=213)	全体 (n=429)	
性別:男性の例数 (%)	97 (44.9)	124 (58.2)	221 (51.5)	
年齢:歳 中央値 (範囲)	60 (22-83)	60 (27-81)	60 (22-83)	
65歳以上 (%)	73 (33.8)	70 (32.9)	143 (33.3)	
人種 例数 (%)	白人	204 (94.4)	199 (93.4)	403 (93.9)
	黒人	5 (2.3)	7 (3.3)	12 (2.8)
	アジア人	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
	その他	6 (2.8)	6 (2.8)	12 (2.8)
WHO PS*2 例数 (%)	0	118 (54.6)	140 (65.7)	258 (60.1)
	1	84 (38.9)	62 (29.1)	146 (34.0)
	2	14 (6.5)	10 (4.7)	24 (5.6)
	不明	0	1 (0.5)	1 (0.2)
前治療*3 例数 (%)	手術 (生検を含む)	216 (100.0)	211 (99.1)	427 (99.5)
	化学療法	75 (34.7)	55 (25.8)	130 (30.3)
	免疫療法	27 (12.5)	20 (9.4)	47 (11.0)
	分子標的療法	15 (6.9)	16 (7.5)	31 (7.2)
	ホルモン療法	0	2 (0.9)	2 (0.5)
	その他の薬物療法	21 (9.7)	26 (12.2)	47 (11.0)
原発腫瘍 部位	小腸	111 (51.4)	113 (53.1)	224 (52.2)
	肺	33 (15.3)	11 (5.2)	44 (10.3)
	結腸	14 (6.5)	14 (6.6)	28 (6.5)
	膵	11 (5.1)	15 (7.0)	26 (6.1)
	肝	7 (3.2)	11 (5.2)	18 (4.2)
	直腸	5 (2.3)	6 (2.8)	11 (2.6)
	胃	4 (1.9)	6 (2.8)	10 (2.3)
	頭頸部	1 (0.5)	0	1 (0.2)
	腹膜	0	2 (0.9)	2 (0.5)
	腎	0	1 (0.5)	1 (0.2)
	脊髄	0	1 (0.5)	1 (0.2)
	その他	30 (13.9)	32 (15.0)	62 (14.5)
	不明	0	1 (0.5)	1 (0.2)

次頁へ続く

## 3. 参考資料 症候性神経内分泌腫瘍に対する臨床試験成績

前頁より続く

		アフィニトール +オクトレオチド徐放性製剤*1群 (n=216)	プラセボ +オクトレオチド徐放性製剤*1群 (n=213)	全体 (n=429)
組織及び細胞検査 例数 (%)	カルチノイド	216 (100.0)	213 (100.0)	429 (100.0)
組織学的分化度 例数 (%)	高分化型	166 (76.9)	175 (82.2)	341 (79.5)
	中分化型	38 (17.6)	30 (14.1)	68 (15.9)
	低分化型	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
	不明	11 (5.1)	7 (3.3)	18 (4.2)
病変部位数*4 例数 (%)	1	61 (28.2)	57 (26.8)	118 (27.5)
	2	63 (29.2)	69 (32.4)	132 (30.8)
	3	41 (19.0)	55 (25.8)	96 (22.4)
	≥4	50 (23.1)	30 (14.1)	80 (18.6)
病変部位*4 例数 (%)	肝	198 (91.7)	196 (92.0)	394 (91.8)
	リンパ節	80 (37.0)	85 (39.9)	165 (38.5)
	肺	64 (29.6)	52 (24.4)	116 (27.0)
	骨	35 (16.2)	24 (11.3)	59 (13.8)
	腹部腫瘍	16 (7.4)	16 (7.5)	32 (7.5)
	腹膜	13 (6.0)	19 (8.9)	32 (7.5)
	膵	12 (5.6)	18 (8.5)	30 (7.0)
	骨盤内腫瘍	11 (5.1)	7 (3.3)	18 (4.2)
	縦隔部	11 (5.1)	6 (2.8)	17 (4.0)
	脾臓	9 (4.2)	9 (4.2)	18 (4.2)
	腹水	7 (3.2)	11 (5.2)	18 (4.2)
	その他	64 (29.6)	58 (27.2)	122 (28.4)

\*1 サンドスタチンLAR

\*2 投与前期の値を使用した。投与前期の値が得られていない被験者は、サイクル1の1日目の値を使用した

\*3 複数の手術歴、薬物療法歴のある被験者は1回のみカウント

\*4 ベースラインの治療責任医師によるRECIST判定における標的病変及び非標的病変に基づく

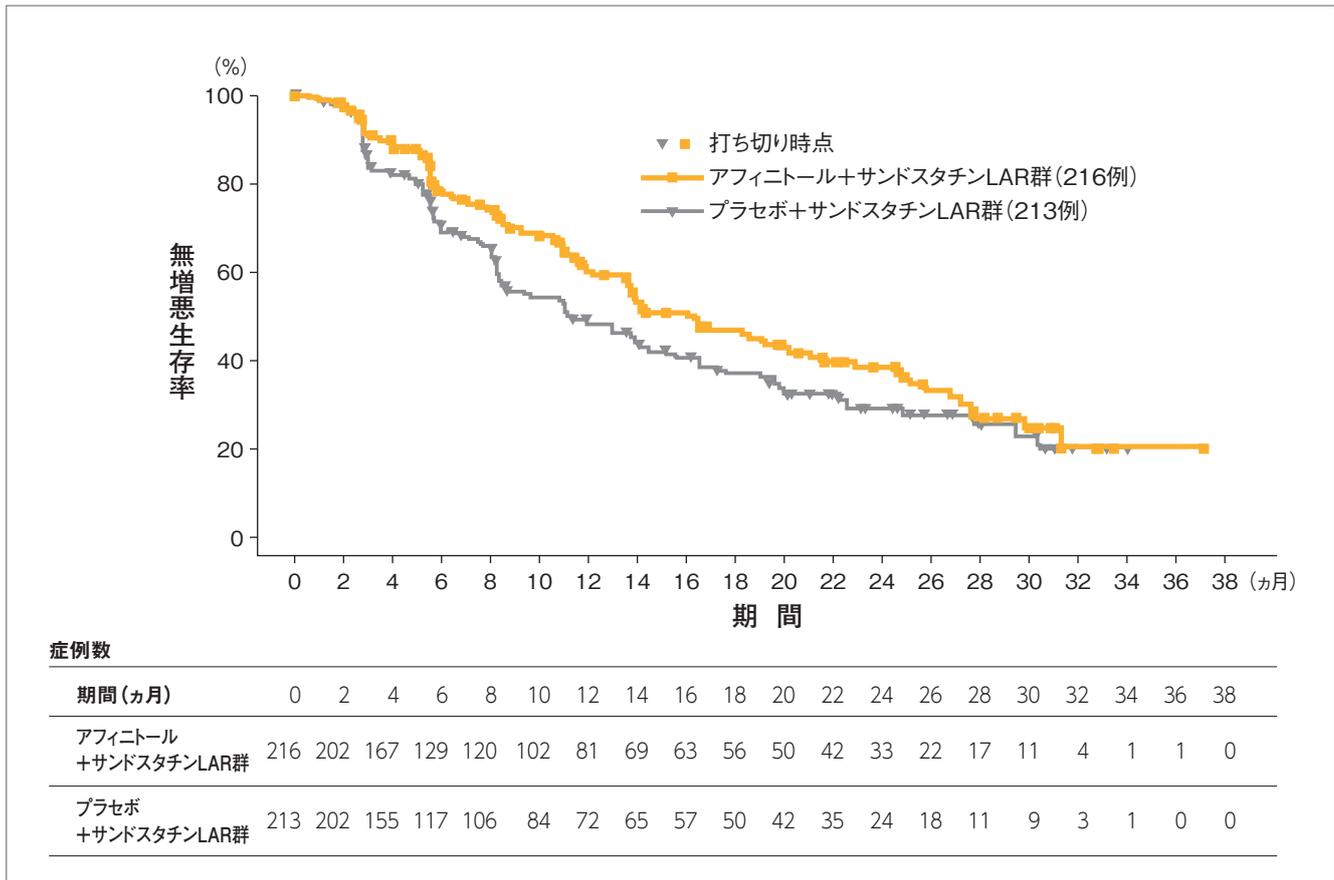
(最終解析時のデータ：2010年4月カットオフ、最大の解析対象集団)

## 《有効性》

### 無増悪生存期間（全体、プラセボとの比較）

無増悪生存期間（PFS）の中央値は、アフィニートール+オクトレオチド徐放性製剤（サンドスタチンLAR）群で16.43ヵ月、プラセボ+サンドスタチンLAR群で11.33ヵ月であり、投与群間に有意差はみられませんでした。

### ● 独立判定委員会の判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線



投与群	PFS中央値(ヵ月)	ハザード比(95%信頼区間)	p値*
アフィニートール +サンドスタチンLAR群	16.43	0.77 (0.59 ~ 1.00)	p=0.026 (有意差なし*)
プラセボ+サンドスタチンLAR群	11.33		

\*: 事前に規定した有意水準(片側ログランク検定、 $p=0.0246$ )を上回り、投与群間に有意差はみられなかった。

(最終解析時のデータ: 2010年4月カットオフ、最大の解析対象集団)

## 《安全性》

### 副作用

症候性神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与215例中、副作用は207例(96.3%)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)133例(61.9%)、発疹80例(37.2%)、疲労67例(31.2%)、下痢59例(27.4%)、悪心42例(19.5%)、感染症42例(19.5%)、味覚異常36例(16.7%)、貧血33例(15.3%)、体重減少32例(14.9%)、血小板減少症30例(14.0%)、食欲減退29例(13.5%)、末梢性浮腫28例(13.0%)、高血糖26例(12.1%)、呼吸困難26例(12.1%)、嘔吐23例(10.7%)、そう痒症23例(10.7%)、無力症22例(10.2%)等でした。(2010年4月カットオフ時の集計)

## 4. その他

### Karnofsky Performance Status、ECOG Performance Status

Karnofsky Performance Status		ECOG Performance Status	
100	正常、臨床症状なし	0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
90	軽い臨床症状があるが正常の活動可能	1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。(例:軽い家事、事務など)
80	かなり臨床症状があるが努力して正常の活動可能		
70	自分自身の世話はできるが正常の活動・労働することは不可能	2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
60	自分に必要なことはできるがときどき介助が必要		
50	病状を考慮した看護及び定期的な医療行為が必要	3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
40	動けず適切な医療及び看護が必要		
30	全く動けず入院が必要だが死は差し迫っていない	4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。
20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要		
10	死期が切迫している		
0	死亡		

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,113,2003より引用・一部改変

### WHO PS : World Health Organization Performance Status

スコア	患者の状態
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限無く行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。たとえば、軽い家事、事務など。
2	歩行可能で、自分の身の回りのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

注) WHO PSとECOG PSは同内容

### 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

### 「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

### 「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	重症又は医学的に重大であるが、直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)

### 「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

## 4. その他

## 「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	—

## 「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

※数値評価と事象評価が併記されている場合:主観的判断となりがちな「生命を脅かす」や各国で規準の異なる「入院を要する」などといった事象評価は用いず、JCOGでは、数値評価のみを用いて評価する。

## 「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

## 「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;掻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	—

## 「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 <sup>3</sup> ; <LLN - 75.0×10e9/L	<75,000 - 50,000/mm <sup>3</sup> ; <75.0 - 50.0×10e9/L	<50,000 - 25,000/mm <sup>3</sup> ; <50.0 - 25.0×10e9/L	<25,000/mm <sup>3</sup> ; <25.0×10e9/L

LLN:施設基準値下限

## 「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 <sup>3</sup> ; <LLN - 0.8×10e9/L	<800 - 500/mm <sup>3</sup> ; <0.8 - 0.5×10e9/L	<500 - 200/mm <sup>3</sup> ; <0.5 - 0.2×10e9/L	<200/mm <sup>3</sup> ; <0.2×10e9/L
好中球数減少	<LLN - 1,500/mm <sup>3</sup> ; <LLN - 1.5×10e9/L	<1,500 - 1,000/mm <sup>3</sup> ; <1.5 - 1.0×10e9/L	<1,000 - 500/mm <sup>3</sup> ; <1.0 - 0.5×10e9/L	<500/mm <sup>3</sup> ; <0.5×10e9/L
白血球減少	<LLN - 3,000/mm <sup>3</sup> ; <LLN - 3.0×10e9/L	<3,000 - 2,000/mm <sup>3</sup> ; <3.0 - 2.0×10e9/L	<2,000 - 1,000/mm <sup>3</sup> ; <2.0 - 1.0×10e9/L	<1,000/mm <sup>3</sup> ; <1.0×10e9/L

LLN:施設基準値下限

## 「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/mm <sup>3</sup> で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、又は1時間を超えて持続する38℃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

# 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<sup>®</sup>錠 2.5mg 5mg

AFINITOR<sup>®</sup> 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、クロスボビドン、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/m<sup>2</sup> 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 <sup>(注)</sup> (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、 $\gamma$ -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)

■監修

国際医療福祉大学大学院医学研究科 国際医療福祉大学医学部消化器内科学  
福岡山王病院 膵臓内科・神経内分泌腫瘍センター

日本医科大学 乳腺外科学講座

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

伊藤 鉄英 先生

伊藤 良則 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)

AFI01432ZB0004(HD\_EM)

2024年6月改訂