

薬食審査発 1222 第 1 号

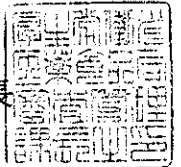
平成 23 年 12 月 22 日

各

都道府県
保健所設置市
特別区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



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

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

記

1. 本剤の適正使用について

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

【承認条件】

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 膵神経内分泌腫瘍の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療

機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

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

【警告】

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

（変更なし。）

【効能又は効果】

腓神経内分泌腫瘍

（効能又は効果に関連する使用上の注意）

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

（関連部分のみ抜粋。）

【用法及び用量】

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

る。なお、患者の状態により適宜減量する。

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

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

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

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

注1) NCI-CTCAE v3.0

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

(取消線部削除、下線部追記。)

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

- (1) 外来患者に本剤を投与する場合には、患者に対し、処方ごとに、上記の警告1の説明と同意に関する事項や注意事項等を記載した文書（以下「アフィニトール錠治療確認シート」という。）を交付すること。
- (2) 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象

に使用成績調査を実施する」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

3. 薬局における処方せん等確認の徹底等

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