

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤（mTOR阻害剤）
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

トーリセル[®]点滴静注液 25mg

TORISEL[®] Injection 25mg テムシロリムス点滴静注液

剤形	注射剤（用時調整）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1バイアル（1.0 mL）中にテムシロリムス25 mg
一般名	和名：テムシロリムス（JAN） 洋名：Temsirolimus（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年7月23日 薬価基準収載年月日：2010年9月17日 販売開始年月日：2010年9月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2019年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

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

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 薬理作用	29
VII. 薬物動態に関する項目	38
1. 血中濃度の推移	38
2. 薬物速度論的パラメータ	40
3. 母集団（ポピュレーション）解析	41
4. 吸収	41
5. 分布	41
6. 代謝	43
7. 排泄	44
8. トランスポーターに関する情報	44
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	44
11. その他	45

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	46
1. 警告内容とその理由	46
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 重要な基本的注意とその理由	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
7. 相互作用	53
8. 副作用	56
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	74
10. 過量投与	74
11. 適用上の注意	74
12. その他の注意	75
IX. 非臨床試験に関する項目	76
1. 薬理試験	76
2. 毒性試験	77
X. 管理的事項に関する項目	79
1. 規制区分	79
2. 有効期間	79
3. 包装状態での貯法	79
4. 取扱い上の注意	79
5. 患者向け資材	79
6. 同一成分・同効薬	79
7. 国際誕生年月日	79
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	80
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	80
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	80
11. 再審査期間	80
12. 投薬期間制限に関する情報	80
13. 各種コード	80
14. 保険給付上の注意	80
XI. 文献	81
1. 引用文献	81
2. その他の参考文献	82
XII. 参考資料	83
1. 主な外国での発売状況	83
2. 海外における臨床支援情報	84
XIII. 備考	87
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	87
2. その他の関連資料	87

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トーリセル点滴静注液 25 mg（一般名：テムシロリムス）は、癌細胞の成長・増殖を調節するキナーゼである哺乳類のラパマイシン標的タンパク質 (mammalian target of rapamycin: mTOR) の阻害剤である。

米国ワイス社（現ファイザー社）では、mTOR の特異的阻害剤として知られているシロリムス（別名：ラパマイシン）に着目し、その誘導体であるテムシロリムスを見出した。テムシロリムスは、シロリムスと同等の mTOR 活性阻害を示し、*in vitro*、*in vivo* の試験において多くの腫瘍細胞の増殖を抑制したことから、mTOR を標的とする新規抗癌剤としてテムシロリムスの開発を開始した。

海外において、1998 年より欧州で実施した進行性固形癌患者を対象とする第 I 相臨床試験では、トーリセルの週 1 回静脈内投与による安全性及び忍容性を検討するとともに、最大耐量 (MTD) を決定した。次いで、2000 年からは米国にて第 II 相臨床試験、2003 年からは多国間における第 III 相臨床試験を実施し、進行性腎細胞癌に対するトーリセルの有効性及び安全性を検討した。その結果、トーリセル 25 mg の週 1 回単独投与は進行性腎細胞癌の治療法として臨床的有用性が高いことが確認され、米国ワイス社では 2006 年 10 月 5 日に米国及び欧州において承認申請を行い、米国では優先審査の対象となり、2007 年 5 月 30 日に承認され、欧州では 2007 年 11 月 19 日に承認された。

本邦においては、2002 年 10 月より第 I 相臨床試験を実施し、進行性固形癌患者に対するトーリセル 15 mg/m² の週 1 回静脈内投与による忍容性を確認した。その後、2007 年に日本、韓国、中国を含めた国際共同（アジア）第 II 相臨床試験を開始し、日本人を含むアジア人の進行性腎細胞癌患者に対する 25 mg 週 1 回静脈内投与の有効性及び安全性を確認した。これらの国内外の臨床試験の結果をもって承認申請を行い、2010 年 7 月、トーリセル点滴静注液 25 mg は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を適応症として製造販売承認を取得した。

トーリセル点滴静注液 25 mg について承認事項（解除済み）に基づき特定使用成績調査（全例調査）を実施し、再審査申請を行った結果、2019 年 7 月 19 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 製品の治療学的特性

- (1) トーリセルは mTOR を阻害する新しいタイプの分子標的治療薬である。

癌細胞の成長・増殖を調節するキナーゼである mTOR の活性を阻害し、細胞周期の移行及び血管新生を抑制することにより、癌細胞の生存・増殖・転移を抑えるとともにアポトーシスを誘導すると考えられている。

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

- (2) 進行性腎細胞癌*患者に対する有用性が認められている。

日本、韓国及び中国で実施した国際共同 (アジア) 第 II 相臨床試験において、トーリセル 25 mg/body を週 1 回投与した進行性腎細胞癌患者の奏効率 (CR+PR) は 11.8%、臨床的利益率 (CR+PR+24 週以上の SD) は 47.4%であった。

高リスクの未治療進行性腎細胞癌患者を対象とした海外第 III 相臨床試験において、IFN- α 投与群と比較して、トーリセル 25 mg 週 1 回投与群の全生存期間 (中央値) の有意な延長が認められた ($p=0.0083$ 、log-rank test)。(海外データ)

※：国内において承認されている「効能・効果」は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」である。

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験①②」の項参照)

- (3) 副作用

国際共同 (アジア) 第 II 相臨床試験において、本剤が投与された 82 例における副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 98.8% (81/82 例) であった。主な副作用は、発疹 58.5% (48/82 例)、口内炎 57.3% (47/82 例)、高コレステロール血症 42.7% (35/82 例)、高トリグリセリド血症 39.0% (32/82 例)、食欲不振 36.6% (30/82 例)、ALT (GPT) 上昇 32.9% (27/82 例)、高血糖 31.7% (26/82 例) であった。(承認時)

海外第 III 相臨床試験において、安全性評価対象 208 例における副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 93.8% (195/208 例) であった。主な副作用は、無力症 39.9% (83/208 例)、発疹 33.7% (70/208 例)、貧血 32.7% (68/208 例)、悪心 26.0% (54/208 例)、高脂血症 24.5% (51/208 例)、食欲不振 22.6% (47/208 例)、高コレステロール血症 20.7% (43/208 例)、口内炎 19.7% (41/208 例)、粘膜炎 18.3% (38/208 例) であった。(承認時)

市販後の特定使用成績調査において、本剤が投与された 1001 例 (全例) における副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 77.7% (778/1001 例) であった。主な副作用は、口内炎 26.7% (267/1001 例)、間質性肺疾患 17.3% (173/1001 例)、血小板数減少 11.1% (111/1001 例)、高血糖 9.8% (98/1001 例)、発疹 7.4% (74/1001 例)、貧血 6.3% (63/1001 例)、高脂血症 6.1% (61/1001 例)、高コレステロール血症 5.5% (55/1001 例) 等であった。(調査終了時)

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

- (4) 重大な副作用

重大な副作用として、間質性肺疾患、重度の infusion reaction、静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症等)、血栓性静脈炎、腎不全、消化管穿孔、心嚢液貯留、胸水、痙攣、脳出血、高血糖、感染症、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、横紋筋融解症、口内炎、貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少があらわれることがある。

(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2010年7月23日製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により、2016年12月27日付で、厚生労働省から承認条件の記載を添付文書から削除して差し支えないとの事務連絡を受け、付された以下の承認条件は解除された。

（「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

【承認条件】（解除済み）

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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トーリセル点滴静注液 25 mg

(2) 洋名

TORISEL Injection 25 mg

(3) 名称の由来

TOR (mTOR) + ISEL (in cell)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テムシロリムス (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

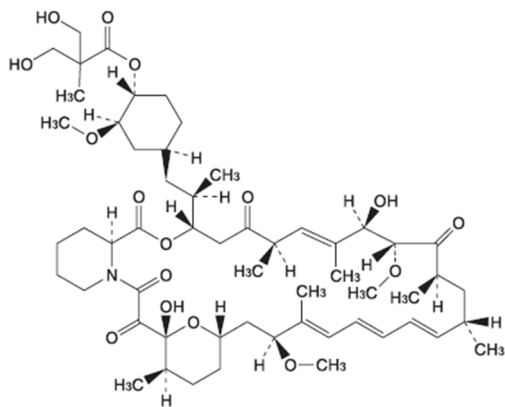
Temsirolimus (JAN)

temsirolimus (INN)

(3) ステム (stem)

-rolimus : immunosuppressants, rapamycin derivatives

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₅₆H₈₇NO₁₆

分子量：1030.29

5. 化学名（命名法）又は本質

(1*R*, 2*R*, 4*S*)-4-[(2*R*)-2-[(3*S*, 6*R*, 7*E*, 9*R*, 10*R*, 12*R*, 14*S*, 15*E*, 17*E*, 19*E*, 21*S*, 23*S*, 26*R*, 27*R*, 34*aS*)-9, 27-Dihydroxy-10, 21-dimethoxy-6, 8, 12, 14, 20, 26-hexamethyl-1, 5, 11, 28, 29-pentaoxo-1, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 34*a*-tetracosahydro-3*H*-23, 27-epoxyprido[2, 1-*c*][1, 4]oxazacyclohentriacontin-3-yl]propyl]-2-methoxycyclohexyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CCI-779、WAY-130779

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

非吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 164℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

水にほとんど溶けないため、直接分配係数を測定することができない。

(7) その他の主な示性値

比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ = 約-124° (1%アセトニトリル溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量 等

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	ポリエチレン製袋*	36 ヶ月	規格内
加速試験		25℃/60%RH		36 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度 湿度	40℃/75%RH		6 ヶ月	6 ヶ月目にわずかに含量が減少した1ロットを除いて、含量の大きな変化及び不純物の増加は認められず、全て規格に適合した。
	光	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	ペトリ皿	総照度：140 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ²	類縁物質の増加、含量の減少が認められ、光感受性であった。

* ポリエチレン製袋に入れ、これを気密容器に保存した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル

液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時調製）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	トーリセル点滴静注液 25 mg	添付希釈用液
色・性状	無色～淡黄色澄明の液	淡黄色～黄色で、 澄明あるいはわずかに濁った液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：無

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 バイアル 1.0 mL 中^注

有効成分：テムシロリムス 25 mg

添加剤：トコフェロール 0.75 mg、無水エタノール 394.6 mg、無水クエン酸 0.025 mg、
プロピレングリコール 503.325 mg

注）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。実充填量 1.2 mL（テムシロリムスとして 30 mg）。（「VIII-11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

1 バイアル 1.8 mL 中^{注)}

ポリソルベート 80 0.72 g、無水エタノール 0.358 g、マクロゴール 400 0.77 g

注) 添付希釈用液は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。実充填量 2.2 mL
(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤品質に影響を与える分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

測定項目：性状、含量、分解生成物、水分 等

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	密封ガラス製 バイアル	36 ヶ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH	密封ガラス製 バイアル	6 ヶ月	分解生成物の増加 が認められた
苛酷（光安定性） 試験	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ	密封ガラス製 バイアル	総照度：140 万 lux・hr 総近紫外放射エネ ルギー：200W・hr/m ²	含量の減少及び分 解生成物の増加が 認められた

7. 調製法及び溶解後の安定性

●調製法

本剤の調製は、無菌的に、二段階の希釈調製を行う。

- ①1 バイアルに添付希釈用液 1.8 mL を加え、バイアルをよく振り混和する。気泡がおさまるまで待ち、微粒子がないことを目視により確認すること。20～25℃では、24 時間安定である。なお、本剤を直接、日局生理食塩液で希釈しないこと。
- ②①で希釈した液から 2.5 mL を抜き取り、日局生理食塩液 250 mL に速やかに混和する。本剤を混和する際は激しく振とうしないこと。調製後 6 時間以内に投与を終了すること。
(「VIII-11. 適応上の注意」及び「X III. その他の関連資料」の項参照)

●添付希釈用液との調製後の安定性²⁾

測定項目：性状、含量、分解生成物、水分 等

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
添付希釈用液との調製後の安定性	室温	密封ガラス製バイアル	24 時間	規格内

●日局生理食塩液との混和後の安定性²⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
日局生理食塩液との混和後の安定性	室温及び蛍光灯下	ガラス瓶・ポリオレフィン又はポリオレフィンコーティングしたバック及び輸液セット	6 時間	規格内

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

「VIII-11. 適用上の注意」（抜粋）

調製後の本剤は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「VIII-11. 適用上の注意」の項（抜粋）

- ・本剤を投与する際には、DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含まない輸液バック・ボトル、輸液セットを使用すること。
- ・本剤を投与する際には、孔径 5 μm 以下のインラインフィルターを使用すること。

(2) 包装

トーリセル点滴静注液 25 mg：1 バイアル（添付希釈用液 1 バイアル 1.8 mL 付き）

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

ガラスバイアル
（ブチルゴム栓）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

バイアル内圧：常圧、窒素置換あり

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

<解説>

これまでに実施した臨床試験では、術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性についての情報はないことから設定した。

5.2 「17. 臨床成績」の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に踏まえた上で、適応患者の選択を行うこと。

<解説>

本剤の使用にあたって、より適正使用を推進するために設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

固形癌患者を対象とした 2 つの第 I 相単独投与試験（100-US、101-EU 試験）を実施し、テムシロリムス（以下、本剤）の投与方法を検討した。100-US 試験では 1 日 1 回 5 日間隔週投与で検討し、101-EU 試験では週 1 回投与で検討を行った。その結果、有効性については奏効例が、1 日 1 回 5 日間隔週投与では 88 例中 1 例に対し、週 1 回投与では 24 例中 2 例に認められたこと、増悪までの期間（以下、TTP）は同様であったが、週 1 回投与の奏効例では 2 例とも長期の TTP が認められたこと、更に、安全性については両者で同様であったことから、週 1 回投与を選択した。

用量選択については、米国において進行性腎細胞癌患者を対象とした第 II 相単独投与試験（200-US 試験）を実施し、25、75、250mg の 3 用量を検討した。その結果、有効性及び安全性は、3 用量群でほぼ同等であったが、有害事象による治験薬投与量の減量及び投与延期の回数は、用量依存的に増加する傾向が認められた。また、薬物動態学的及び薬力学的検討の結果からも、本剤を 25mg を超える用量で投与することに臨床的意義はないと考えられた。更に、第

Ⅲ相比較試験（304-WW 試験）では、本剤 25mg の単独投与で OS の中央値が、インターフェロン-α 単独投与群の 7.3 ヶ月に比べ、10.9 ヶ月と統計学的に有意に延長することが示され、臨床的有用性が認められた。以上の結果から、海外での用法・用量は、本剤 25mg の週 1 回投与と設定した。

国内での進行性固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（131-JA 試験）においても、海外と同様に週 1 回の本剤単独投与で検討を行った。その結果、15mg/m²（体表面積 1.73m²とした場合、約 25mg に相当）の忍容性が確認された。更に、当該試験で認められた有害事象の種類、程度、あるいは臨床検査値異常等の日本人癌患者における本剤を 25mg の安全性に関する結果は、海外で実施された臨床試験において確認された本剤の安全性に関する結果と特に大きな違いは認められなかった。また、アジア人の進行性腎細胞癌患者を対象とした国際共同（アジア）第Ⅱ相試験（2217-AP 試験）において、25mg の週 1 回投与で忍容可能な安全性プロファイルと良好な有効性が認められた。これらのことから、日本人での用法・用量は、海外と同様に本剤 25 mg の週 1 回投与と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[15.1、17.1.2 参照]

<解説>

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、有効性及び安全性の根拠となる試験成績は得られていないことから設定した。

7.2 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度に応じて、以下の目安を考慮して、休薬又は中止すること。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

症状	投与の可否等
無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続。
軽度の臨床症状 ^{注)} を認める（日常生活に支障なし）	症状が回復するまで休薬すること。
重度の臨床症状 ^{注)} を認める（日常生活に支障があり、酸素療法を要する）	投与中止。
臨床症状に増悪傾向を認め、肺拡散能の低下を認める	
肺の基礎疾患があり、臨床上又は画像所見上の変化を認める	

注) 呼吸困難、咳嗽等

<解説>

本剤単独投与での間質性肺疾患（ILD）及びILD アドバイザリーボードで推奨されたILD のモニタリング、診断及び治療法に基づき設定した。

間質性肺疾患が発現した場合には、症状、重症度に応じて、本剤の休薬又は中止を考慮すること（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

7.3 間質性肺疾患以外の重度（グレード3以上）の副作用が発現した場合は、回復まで本剤の投与を休止し、3週間以内に回復が認められ、再投与を行う場合には、投与量を1レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量 25 mg→20 mg→15 mg→10 mg）。

<解説>

国際共同（アジア）第II相臨床試験での経験に基づき設定した。

間質性肺疾患以外の重度（グレード3以上）の副作用が発現した場合には、本剤の投与休止を考慮すること。グレード3以上の副作用が発現した場合には、グレード2以下（血液毒性については好中球数が1000/mm³以上、血小板数が75000/mm³以上）に回復するまで投与を休止し、3週間以内に回復が認められた場合には、投与量を1レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量 25 mg→20 mg→15 mg→10 mg）。

7.4 infusion reactionを予防するため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩等）を投与すること。[8.2、11.1.2参照]

<解説>

本剤投与による infusion reaction の発現の可能性を最小限とするために設定した。

患者には本剤投与前に抗ヒスタミン剤（*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩等）を投与すること。臨床試験においては、本剤投与開始30分前にジフェンヒドラミン 25 mg 又は 50 mg を静脈内投与（急速投与）※する典型的な投与方法を用いた。本剤投与中に infusion reaction が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止すること（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

※国内未承認

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	国内臨床試験	海外臨床試験
I 相	進行性癌患者を対象とした第 I 相試験 (131-JA) : 週 1 回静脈内反復投与試験	進行性癌患者を対象とした第 I 相試験 (101-EU) : 週 1 回静脈内反復投与試験
II 相	進行性腎細胞癌患者を対象とした国際共同 (アジア) 第 II 相試験 (2217-AP) [ILD に関するレトロスペクティブ評価の結果を含む]	進行性腎細胞癌患者を対象とした 3 用量群間比較第 II 相試験 (200-US)
III 相	—	進行性腎細胞癌患者を対象とした無作為化多施設共同第 III 相試験 (304-WW) [ILD に関するレトロスペクティブ評価の結果を含む]

ILD : Interstitial Lung Disease

<評価資料>

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/投与例数 (組入れ症例数)	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態
第 I 相 131-JA [日本]	単施設、非盲検、用量漸増	進行性固形癌患者 10 例 (10 例)	本剤 15 及び 45 mg/m ² 週 1 回点滴静注投与	—	○	○
第 I 相 101-EU [海外]	2 期非盲検、用量漸増	パート 1 : 進行性固形癌患者 24 例 (24 例) パート 2 : 神経膠腫・固形癌脳転移患者 16 例 (16 例)	パート 1 : 本剤 7.5~220 mg/m ² 週 1 回点滴静注投与 パート 2 : 本剤 220 mg/m ² 週 1 回点滴静注投与	—	○	○
第 II 相 2217-AP [日本、中国、韓国]	国際共同、多施設共同、非無作為化、非盲検	進行性腎細胞癌患者 82 例 (日本人 20 例) (82 例、日本人 20 例)	20 mg/m ² 投与群 : 本剤 20 mg/m ² 週 1 回点滴静注投与 25 mg/body 投与群 : 本剤 25 mg 週 1 回点滴静注投与	○	○	○
第 II 相 200-US [海外]	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、用量設定	進行性腎細胞癌患者 110 例 (111 例)	本剤 25 mg、75 mg 又は 250 mg 週 1 回点滴静注投与	○	○	○
第 III 相 304-WW [海外]	多施設共同、無作為化、3 群比較、非盲検	進行性腎細胞癌患者 616 例 (626 例)	本剤単独群 : 本剤 25 mg 週 1 回点滴静注投与 IFN ^{a)} 単独群 : IFN ^{a)} 週 3 回皮下投与 (1 週目 3 MU、2 週目 9 MU、その後 18 MU) 本剤 + IFN ^{a)} 群 : 本剤 15 mg 週 1 回点滴静注投与 + IFN ^{a)} 週 3 回皮下投与 (1 週目 3 MU、その後 6 MU)	○	○	—

IFN : インターフェロン α、MU : 百万単位

a) IFN の承認された用法・用量とは異なる。

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30~60 分間かけて点滴静脈内投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

< 参考資料 >

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/投与例数 (組入れ症例数)	用法・用量	有効性	安全性	薬物動態
第Ⅰ相 124-US [海外]	多施設共同、単群、 非盲検、用量漸増	進行性腎癌患者 71 例 (71 例)	本剤 5~25 mg 週 1 回点滴静注投与+IFN 週 3 回皮下投与 (6 MU)	-	○	○
第Ⅰ相 152-US [海外]	多施設共同、非盲 検、用量漸増	肝機能障害を有する固形 癌又はリンパ腫患者 110 例 (112 例)	本剤 5~175 mg 週 1 回点滴静注投与	-	○	○
第Ⅰ相 100-US [海外]	非盲検、用量漸増、 2 パート	パート 1: 固形癌・リンパ腫 患者 63 例 (63 例) パート 2: 再発性神経膠腫 患者・他の腫瘍からの脳転 移患 25 例 (25 例)	本剤を 2 週間ごとに 1 日 1 回 5 日間点滴静 注投与 パート 1: 0.75~24 mg/m ² パート 2: 15~37 mg/m ²	-	○	○
第Ⅰ相 102-US [海外]	非盲検、用量漸増	進行性固形癌患者 26 例 (26 例)	コホート 1・2: 28 日サイクルの 1.8.15 日 目に本剤 7.5~15 mg/m ² +ゲムシタビン ^{a)} 800 mg/m ² 点滴静注投与 コホート 3・4: 21 日サイクルの 1.8 日 目に本剤 5.0~7.5 mg/m ² +ゲムシタビン ^{a)} 1000 mg/m ² 点滴静注投与	-	○	-
第Ⅰ相 103-EU [海外]	多施設共同、非盲 検、用量漸増	進行性固形癌患者 27 例 (28 例)	7 週サイクルで本剤 15~75 mg/m ² +5FU ^{a)} 2000 又は 2600 mg/m ² +ロイコボリン ^{a)} 200 mg/m ² を週 1 回 (6 週投与 1 週観察) 点滴静注投与	-	○	○
第Ⅰ相 402-US [海外]	多施設共同、非盲検	進行性腎細胞癌 3 例 (3 例)	本剤 25 mg 週 1 回点滴静注投与+スニチニ ブリンゴ酸塩 ^{a)} 12.5 mg 日 1 回経口投与	-	○	-
第Ⅰ相 133-US [海外]	非盲検、非無作為 化、並行群間	健康男性 12 例 (12 例)	本剤 25 mg 単回点滴静注投与 又は 本剤 30 mg 単回経口投与	-	○	○
第Ⅰ相 148-US [海外]	単施設、非盲検、非 無作為化、2 期逐次	健康成人 17 例 (17 例)	第 1 期: 本剤 5 mg 単回点滴静注投与 第 2 期: 本剤 5 mg 単回点滴静注投与+ケト コナゾール ^{b)} 400 mg/day 7 日間経口投与	-	○	○
第Ⅰ相 149-US [海外]	非盲検、非無作為 化、2 期逐次	健康成人 26 例 (26 例)	第 1 期: デシプラミン ^{c)} 50 mg 単回経口投与 第 2 期: 本剤 25 mg 単回点滴静注投与+デ シプラミン ^{c)} 50 mg 単回経口投与	-	○	○
第Ⅰ相 151-US [海外]	非盲検、非無作為 化、2 期逐次、並行 群間	健康成人 32 例 (32 例)	第 1 期: 本剤 25 mg 単回点滴静注投与又は 本剤 30 mg 単回経口投与 第 2 期: リファンビシン ^{a)} 600 mg/day 6 日 間経口投与+本剤 25 mg 単回点滴静注投与 又は本剤 30 mg 単回経口投与	-	○	○
第Ⅰ相 145-US [海外]	単施設、非盲検、非 無作為化、逐次漸増	健康成人 30 例 (30 例)	本剤 1~25 mg 単回点滴静注投与	-	○	○
第Ⅰ相 155-US [海外]	単盲検、無作為化、 プラセボ対照及び モキシフロキサシ ン対照、2 期クロス オーバー、3 期逐次	健康成人 57 例 (58 例)	第 1 期及び第 2 期: 単盲検のプラセボ単回点滴静注投与又は 非盲検のプラセボ+モキシフロキサシン ^{c)} 400 mg 経口投与 第 3 期: 単盲検の本剤 25 mg 点滴静注投与	-	○	○
第Ⅱ相 203-EU [海外]	多施設共同、非盲 検、無作為化、2 期、並行群間、用量 設定	女性乳癌患者 106 例 (109 例)	本剤 75 mg 又は 250 mg 週 1 回点滴静注投与	-	○	○
第Ⅱ相 201-US [海外]	多施設共同、無作為 化、プラセボ対照、 二重盲検、並行群間	前立腺癌患者 28 例 (28 例)	本剤 75 mg 又は 250 mg 週 1 回点滴静注投与	-	○	-

a) 承認された用法・用量とは異なる。b) 経口剤は国内未承認 c) 国内未承認

【承認された効能又は効果】
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】
通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30~60 分間かけて点滴静脈内投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相臨床試験 (131-JA 試験)³⁾

<対象> 進行性固形癌患者 10 例

<試験デザイン・投与方法>

● 単施設、非盲検、非対照試験

● テムシロリムス 15 mg/m² 又は 45 mg/m² を 30 分間点滴静脈内投与した。週 1 回の投与 (投与後 6 日間は休薬) を最低 3 回行った。

<試験結果>

テムシロリムス 45 mg/m² を投与した 3 例中 2 例において、テムシロリムスに関連する用量制限毒性 (DLT) であるグレード 3 の下痢又は口内炎が認められた。テムシロリムス単独による週 1 回静脈内投与時の用量として、15 mg/m² の忍容性が示された。

テムシロリムスを投与した 10 例全てに副作用が発現し、主なものは低リン酸血症 (9 例)、下痢、高血糖 (各 8 例)、口内炎、発熱、AST (GOT) 増加、発疹 (各 7 例) であった。重篤な副作用は 15 mg/m² 投与で 1 例 (消化管穿孔) 発現し、死亡例は認められなかった。

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 海外第 I 相臨床試験 (101-EU 試験、外国人データ) (パート 1・パート 2) ^{4)、5)、6)}

パート 1

<対象> 進行性固形癌患者 24 例

<試験デザイン・投与方法>

● 用量漸増、2 期非盲検試験 (パート 1・パート 2)

● テムシロリムスの開始用量は 7.5 mg/m²/日として、週 1 回、30 分間静脈内投与し、患者の状態 (毒性所見) により増量を実施した。

<試験結果>

テムシロリムス 220 mg/m²を投与した 6 例中 2 例において、テムシロリムスに関連する許容できない毒性所見 (グレード 3 の口内炎及び無力症) が認められたため、最大耐量 (MTD) は 220 mg/m²と考えられた。テムシロリムス 7.5~220 mg/m²の忍容性が示された。

テムシロリムスを投与した 24 例全てに副作用が発現し、主なものは粘膜炎 18 例 (75%)、発疹/斑状丘疹状皮疹 12 例 (50%)、爪の障害、無力症各 11 例 (各 46%) であった。

重篤な副作用は 5 例 9 件 [口内炎、蕁麻疹 各 2 件、毛包炎、間質性肺臓炎、粘膜炎、操うつ病、ひょう疽 (爪囲炎) 各 1 件] 発現し、本剤と関連のある死亡例は認められなかった。

パート 2

<対象> 手術不能又は再発性悪性神経膠腫患者及び他の固形癌からの脳転移患者 16 例

<試験デザイン・投与方法>

● 用量漸増、2 期非盲検試験 (パート 1・パート 2)

● テムシロリムス 220 mg/m²/日を週 1 回 30 分間静脈内投与した。テムシロリムスに対する忍容性が示され、進行が認められない場合は投与継続可能とし、投与期間を 8 又は 16 週間とした。

<試験結果>

テムシロリムスを投与した 16 例全てに副作用が発現し、主なものは血小板減少症 10 例 (62.5%)、高コレステロール血症 9 例 (56.3%)、貧血 8 例 (50.0%) 高脂血症 7 例 (43.8%) であった。重篤な副作用は 5 例 15 件 (発熱 2 件、精神病、口腔モニリア症、口内炎、頭蓋内出血、血小板減少症、白血球減少症、肺炎、偶発的終末時排尿困難、悪夢、疲労、頻尿、貧血、胞隔炎 各 1 件) 発現し、因果関係の否定できない死亡例は 1 例 (頭蓋内出血) 認められた。

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30~60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相用量探索試験（200-US 試験、外国人データ）^{7)、8)}

目的	治療歴のある進行性腎細胞癌患者又は治療歴はないが大量 IL-2 療法に不応の進行性腎細胞癌患者を対象に 3 用量（25 mg、75 mg、250 mg）のテムシロリムスを投与したときの安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、用量設定試験（3 用量の群間比較）
対象	進行性腎細胞癌患者（治療歴のある患者又は治療歴はないが高用量インターロイキン-2 療法に適さない患者）111 例（安全性評価対象例 110 例） [25 mg 群 36 例（36 例）、75 mg 群 38 例（38 例）、250 mg 群 37 例（36 例）]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療歴がある又は治療歴はないが大量 IL-2 療法に適しないと組織学的に診断された進行性腎細胞癌を有する患者 ・ 18 歳以上の男女 ・ 好中球数$\geq 1500/\mu\text{L}$、血小板数$\geq 100000/\mu\text{L}$、ヘモグロビン$\geq 8.5\text{g/dL}$ の患者 ・ 腎機能が十分に保たれている患者（血清クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍以下又はクレアチンクリアランス [算出値] が$\geq 60\text{mL/min}$） ・ 肝機能が十分に保たれている患者（ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍以下、AST が正常値上限の 3 倍以下 [肝への転移がある場合は正常値上限の 5 倍未満]） ・ 血清コレステロール$\leq 350\text{mg/dL}$、トリグリセリド$\leq 300\text{mg/dL}$ の患者 ・ ECOG PS^{a)} が 0～1 の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中枢神経系への転移を有する患者（外科的又は放射線により治療を受け、かつ治療開始時に 8 週以上間隔をあけた 2 評価時点で安定しており、無症状でステロイド薬及び抗痙攣薬が不要な場合は治療への組み入れ可能 ・ 投与開始前 3 週間以内に外科的又は局所放射線治療を受けた患者 ・ 投与開始前 4 週間以内に腎細胞癌に対して化学療法又は生物学的療法を受けた患者 ・ 活動性の感染症又は重篤な合併症を有する患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	テムシロリムス 25、75、250 mg の 3 用量の投与群に無作為に割り付け、各用量を週 1 回、30 分間静脈内投与した。投与期間は特に規定せず、原疾患の増悪が認められず、テムシロリムスの忍容性が良好な場合は投与を継続した。
評価項目	<p><u>主要評価項目</u></p> <p>抗腫瘍評価（奏効率：CR 又は PR を示した患者の割合、臨床的利益率：CR、PR、MR 又は 24 週以上の SD を示した患者の割合）</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <p>有効性：全生存期間、無増悪期間 等</p> <p>安全性：有害事象、臨床検査値 等</p>

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

<試験結果>

●有効性

用量別の奏効率 (CR+PR) は、25 mg 群 5.6% (2/36 例)、75 mg 群 7.9% (3/38 例)、250 mg 群 8.1% (3/37 例) であり、臨床的利益率 (CR+PR+MR+24 週以上の SD) は 25 mg 群 52.8% (19/36 例)、75 mg 群 55.3% (21/38 例)、250 mg 群 43.2% (16/37 例) であった。また、用量別の無増悪期間 (TTP) の中央値は、25 mg 群 6.3 カ月、75 mg 群 6.7 カ月、250 mg 群 5.2 カ月であり、用量別の全生存期間 (OS) の中央値は、25 mg 群 13.8 カ月、75 mg 群 11.0 カ月、250 mg 群 17.5 カ月であった。

		25 mg 群 (n=36)	75 mg 群 (n=38)	250 mg 群 (n=37)	全症例 (n=111)
主要評価項目 (抗腫瘍効果)	奏効率 (CR+PR) (%) [95%信頼区間]	5.6 [0.7-18.7]	7.9 [1.7-21.4]	8.1 [1.7-21.9]	7.2 [3.2-13.7]
	臨床的利益率 (CR+PR+ MR+24週以上のSD) (%) [95%信頼区間]	52.8 [35.5-69.6]	55.3 [38.3-71.4]	43.2 [27.1-60.5]	50.5 [40.8-60.1]
副次評価項目	無増悪期間中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	6.3 [3.6-7.8]	6.7 [3.5-8.5]	5.2 [3.7-7.4]	5.8 [4.5-7.2]
	全生存期間中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	13.8 [9.0-18.7]	11.0 [8.6-18.6]	17.5 [12.0-24.6]	15.0 [10.4-18.3]

CR: complete response (完全奏効)、PR: partial response (部分奏効)、MR: minor response (やや有効)、SD: stable disease (安定)

●安全性

安全性評価対象 110 例全てに副作用が発現し、主な副作用は、発疹/斑状丘疹状皮疹 83 例 (75.5%)、粘膜炎 78 例 (70.9%)、無力症 56 例 (50.9%)、悪心 47 例 (42.7%)、ざ瘡 39 例 (35.5%)、食欲不振 37 例 (33.6%)、そう痒症 36 例 (32.7%)、下痢 35 例 (31.8%)、嘔吐 33 例 (30.0%) であった。

グレード 3 又は 4 の副作用は 68/110 例 (61.8%) に発現し、発現率が 5% 以上の事象は、高血糖 20 例 (18.2%)、低リン酸血症 14 例 (12.7%)、貧血 10 例 (9.1%)、高脂血症 8 例 (7.3%) であった。

重篤な副作用は、25 mg 群に 6 例 20 件 (脱水 3 件、悪心、下痢、貧血 各 2 件、アレルギー反応、無力症、発熱、肺高血圧症、うっ血性心不全、嘔吐、粘膜炎、BUN 増加、クレアチニン増加、錯乱、急性腎不全 各 1 件)、75mg 群に 8 例 13 件 (間質性肺炎 3 件、無力症、敗血症、肺高血圧症、貧血、高血糖、痙攣、髄膜炎、思考異常、胸水、肺炎 各 1 件)、250 mg 群に 5 例 15 件 (脱水 3 件、悪心、嘔吐 各 2 件、アレルギー反応、腹痛、感染、下痢、粘膜炎、膵炎、高血糖、血管浮腫 各 1 件) の合計 19 例に認められた。

本剤と関連のある死亡例は認められなかった。

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30~60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験（2217-AP 試験、外国人データ含む）⁹⁾

目的：日本人、中国人及び韓国人の進行性腎細胞癌患者を対象として、テムシロリムス 20 mg/m²又は 25 mg/body を投与したときの有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検
対象	未治療及び既治療の進行性腎細胞癌患者 82 例 [20 mg/m ² 投与群 6 例（日本人 6 例）、25 mg/body 投与群 76 例（日本人 14 例）]
主な登録基準	・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）基準による 1 つ以上の測定可能病変を有する患者 a) 20 mg/m ² 投与群：20 歳以上かつ 75 歳未満の患者 b) 25 mg/body 投与群：20 歳以上の患者 ・ ECOG PS ^{a)} が 0～1 の患者 等
主な除外基準	・ 中枢神経系への転移を有する又は既往のある患者 ・ 初回投与前 4 週間以内に腎細胞癌の治療を目的とした分子標的薬、化学療法、サイトカイン療法又は他の治療薬の投与を受けている患者。患者が過去に腎細胞癌に対する全身療法を受けている場合、疾患の進行が確認されており、腎細胞癌に対する全身療法の前治療での毒性がグレード 1 以下に回復していなければならない。 等
試験方法	テムシロリムスを 20 mg/m ² （20 mg/m ² 投与群）又は固定用量 25 mg（25 mg/body 投与群）を週 1 回、30～60 分かけて静脈内投与した。投与期間は患者の病状に依存した。
主要評価項目	臨床的利益率 [完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）＋24 週間以上持続した安定（SD）の割合]
副次評価項目	有効性：無増悪生存期間、奏効率、治療成功期間、全生存期間 等 安全性：有害事象、臨床検査値 等

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分かけて点滴静脈内投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

<試験結果>

●有効性

20 mg/m² 投与群に奏効例はなく、25 mg/body 投与群の奏効例は 9 例 (11.8%) であった。臨床的利益が認められた患者は 82 例中 39 例 (20 mg/m² 投与群 3 例、25 mg/body 投与群 36 例) であった。臨床的利益率 (95%信頼区間) は全体で 47.6% (36.4~58.9%) であり、95%信頼区間は、臨床的に意味のない臨床的利益率と規定した 20%を含まなかった。

有効性結果の概要

		20 mg/m ² 投与群 (n=6)	25 mg/body 投与群 (n=76)	全症例 (n=82)
主要 評価 項目	臨床的利益率 (CR+PR+24 週以上のSD) (%) [95%信頼区間]	50.0 [11.8-88.2]	47.4 [35.8-59.2]	47.6 [36.4-58.9]
副次 評価 項目	奏効率 (CR+PR) (%) [95%信頼区間]	0	11.8 [5.6-21.3]	11.0 [5.1-19.8]
	無増悪生存期間中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	8.7 [4.0-NA]	7.3 [3.8-9.2]	7.3 [4.0-9.2]
	治療成功期間中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	7.7 [1.9-NA]	5.4 [3.5-7.4]	5.4 [3.5-7.4]
	全生存期間中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	NA [4.4-NA]	19.8 [12.5-NA]	19.8 [12.5-NA]

NA: not applicable (該当なし)、CR: complete response (完全奏効)、PR: partial response (部分奏効)、SD: stable disease (安定)

●安全性

テムシロリムスが投与された 82 例中 81 例 (98.8%) に副作用が認められた。その主な副作用は、発疹 48 例 (58.5%)、口内炎 47 例 (57.3%)、高コレステロール血症 35 例 (42.7%)、高トリグリセリド血症 32 例 (39.0%)、食欲不振 30 例 (36.6%)、ALT 上昇 27 例 (32.9%)、高血糖 26 例 (31.7%) であった。また、間質性肺疾患は 14 例 (17.1%) に認められた。グレード 3 又は 4 の副作用は、82 例中 41 例 (50.0%) に発現し、そのうち 3 例以上に認められた副作用は、貧血、口内炎、肺炎、高血糖及び低リン酸血症 各 4 例 (各 4.9%) 並びに高コレステロール血症、高トリグリセリド血症及び間質性肺疾患 各 3 例 (各 3.7%) であった。重篤な副作用は 82 例中 16 例 (19.5%) に発現し、そのうち発現率が 5%以上の事象は、間質性肺疾患 6 例 (7.3%) のみであった。因果関係ありと判断された死亡例は 2 例 (間質性肺疾患及び肺炎 各 1 例) に認められた。

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30~60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

②海外第Ⅲ相臨床試験（304-WW 試験、外国人データ）^{10)、11)}

目的：予後不良の未治療進行性腎細胞癌患者を対象として、テムシロリムス単独、インターフェロン-α（IFN-α）単独、テムシロリムス及び IFN-α 併用投与による有効性及び安全性を比較検討した。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、3群比較
対象	高リスクの未治療進行性腎細胞癌患者 626 例（安全性解析対象例 616 例） テムシロリムス単独群 209 例（208 例）、IFN-α 単独群 207 例（200 例）、併用群 210 例（208 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女 ・ 組織学的又は細胞学的に確認された進行性腎細胞癌（AJCC 病期及び分類基準でⅣ期又は再発）を有し、全身治療歴がない患者 ・ 以下に示す 6 項目の予後因子のうち 3 項目以上に該当する患者（高リスク） <ul style="list-style-type: none"> -腎細胞癌と診断されてから本試験の無作為割付けまで 1 年未満 -Karnofsky 一般状態（PS）が 60%～70% -ヘモグロビン値が基準値の下限未満 -補正カルシウム値 > 10 mg/dL -乳酸脱水素酵素（LDH）値が基準値上限の > 1.5 倍 -転移巣数 > 1 ・ Karnofsky PS ≥ 60% の患者 ・ 好中球数 ≥ 1500/mm³、血小板数 ≥ 100000/mm³、ヘモグロビン ≥ 8.0g/dL の患者 ・ 十分な腎機能を有する：血清クレアチニンが正常値上限の ≤ 1.5 倍の患者 ・ 十分な肝機能を有する：ビリルビンが正常値上限の ≤ 1.5 倍、AST が正常値上限の ≤ 3 倍（肝への転移がある場合は正常値上限の ≤ 5 倍）の患者 ・ 空腹時血清コレステロール ≤ 350mg/dL、トリグリセリド ≤ 400 mg/dL の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中枢神経系への転移を有する患者 ・ 無作為化前 4 週間以内に外科的又は放射線治療を受け回復していない、若しくは疼痛緩和を目的とした放射線治療を無作為化前 2 週間以内に受けた患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p><u>テムシロリムス単独群</u>：</p> <p>テムシロリムス 25 mg を週 1 回、30～60 分かけて静脈内投与</p> <p><u>IFN-α 単独群</u>：</p> <p>IFN-α を第 1 週は 3 MU、週 3 回皮下投与、第 2 週は 9 MU を週 3 回皮下投与、第 3 週以降は 18 MU を週 3 回皮下投与</p> <p><u>テムシロリムス + IFN-α 併用群（併用群）</u>：</p> <p>IFN-α を第 1 週は 3 MU、週 3 回皮下投与、第 2 週以降はテムシロリムス 15 mg を週 1 回 30～60 分かけて静脈内投与及び IFN-α 6 MU を週 3 回皮下投与</p> <p>上記 3 群に無作為に割り付けし、投与期間は原疾患の増悪又は許容できない毒性の発現が認められるまでとした。</p>
主要評価項目	全生存期間 ^{a)}
副次評価項目	有効性 無増悪生存期間 ^{b)} 、抗腫瘍効果 ^{c)} 、治療成功期間 ^{d)}

	安全性 有害事象、臨床検査値	等
--	-------------------	---

MU：百万単位

- a) 無作為化された日から死亡日まで又は最終生存確認日までの期間と定義した。
- b) 無作為化された日から増悪又は死亡までの期間
- c) 奏効率：完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した患者の割合、臨床的利益率：CR、PR又は24週以上の安定（SD）を示した患者の割合
- d) 無作為化から増悪、死亡又は投与中止のいずれかが確認されるまでの期間

<試験結果>

有効性

●全生存期間（OS：overall survival）

OS 中央値は、テムシロリムス単独群で 10.9 カ月（95%CI：8.6～12.7）、IFN- α 単独群で 7.3 カ月（6.1～8.8）、併用群で 8.4 カ月（6.6～10.3）であった。テムシロリムス単独群は、IFN- α 単独群に比較して、OS の有意な延長が認められた。なお、併用群は延命効果が検証されていない。

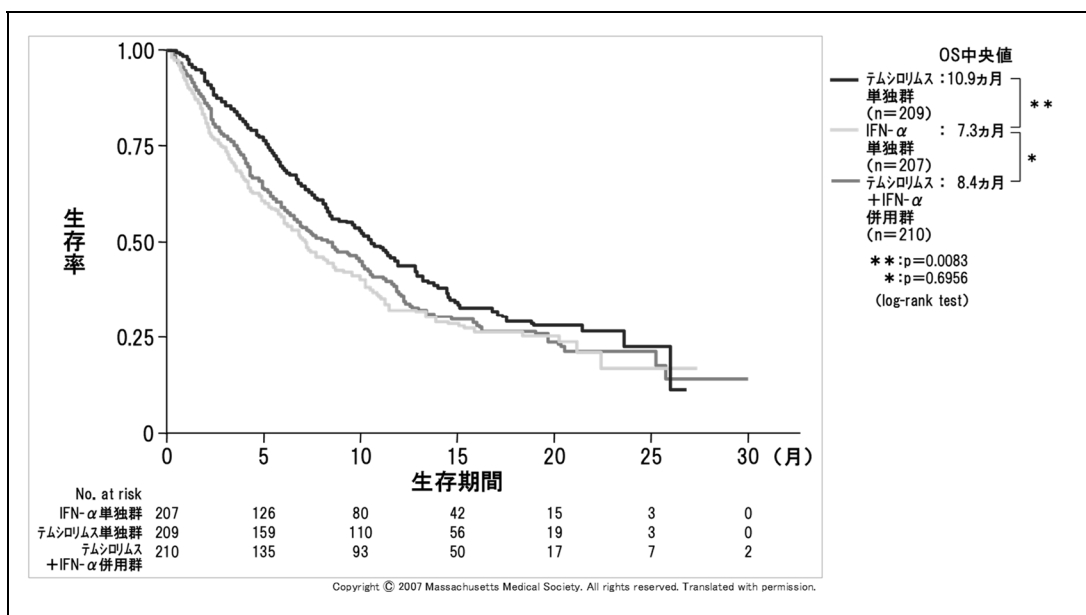
有効性結果の概要（第2回中間解析結果）

評価指標	IFN- α 単独群 (n=207)	テムシロリムス単独群 (n=209)	併用群 (n=210)
全生存期間の中央値 (カ月)[95%信頼区間]	7.3 [6.1-8.9]	10.9 [8.6-12.7]	8.4 [6.6-10.2]
ハザード比 ^a [95%信頼区間]	—	0.73 [0.58-0.92]	0.96 [0.76-1.20]
P 値 ^b	—	0.0083 ^c	0.6956

a：Cox 比例ハザードモデル（腎切除の有無及び地域により層別）

b：log-rank 検定（腎切除の有無及び地域により層別）

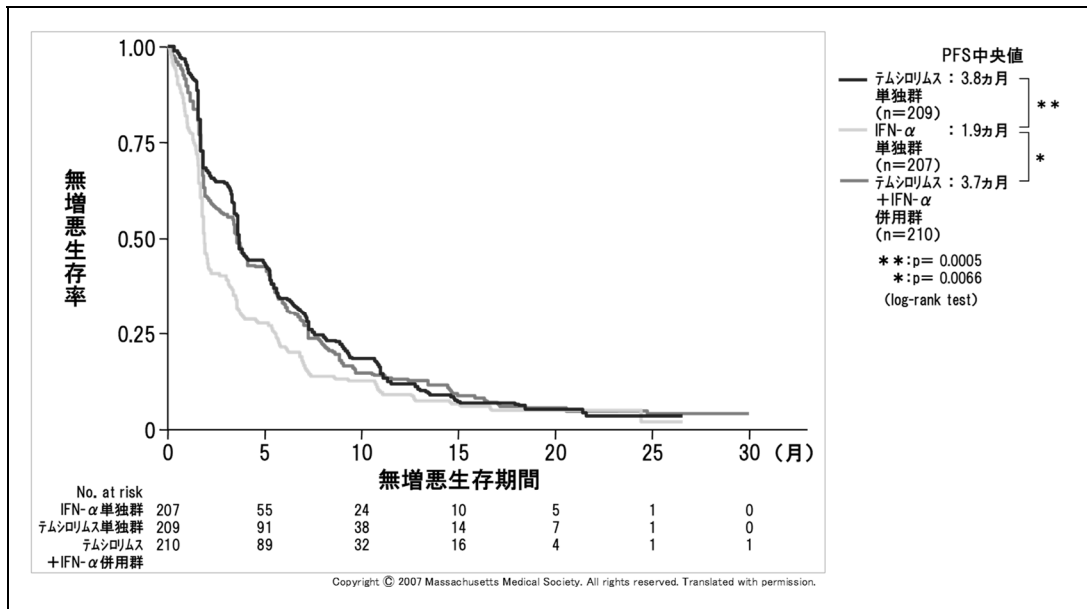
c：第2回中間解析の有意水準 0.0135（O' Brien-Fleming 法に基づく）よりも小さいため、統計学的に有意であると判定した。



全生存期間

●無増悪生存期間 (PFS : progression free survival)

治験担当医師評価による PFS 中央値は、テムシロリムス単独群で 3.8 カ月 (95%CI : 3.6~5.2)、IFN- α 単独群で 1.9 カ月 (1.9~2.2)、併用群で 3.7 カ月 (2.9~4.4) であった。



無増悪生存期間

●抗腫瘍効果

奏効率 (CR+PR) は、テムシロリムス単独群で 8.6% (18/209 例)、IFN- α 単独群で 4.8% (10/207 例)、併用群で 8.1% (17/210 例) であった。また、臨床的利益率 (CR+PR+24 週以上の SD) は、テムシロリムス単独群で 32.1% (67/209 例)、IFN- α 単独群で 15.5% (32/207 例)、併用群で 28.1% (59/210 例) であった。

最も多くみられた最良総合効果は SD であり、テムシロリムス単独群で 62.7% (131/209 例)、IFN- α 単独群で 38.6% (80/207 例)、併用群で 53.8% (113/210 例) であった。

●治療成功期間 (TTF : time to treatment failure)

TTF 中央値は、テムシロリムス単独群で 3.8 カ月 (95%CI : 3.5~3.9)、IFN- α 単独群で 1.9 カ月 (1.7~1.9)、併用群で 2.5 カ月 (1.9~3.6) であった。

安全性

副作用発現率は、テムシロリムス単独群で 93.8% (195/208 例)、IFN- α 単独群で 88.5% (177/200 例)、併用群で 95.2% (198/208 例) であった。主な副作用は、テムシロリムス単独群では無力症 39.9% (83 例)、発疹 33.7% (70 例)、貧血 32.7% (68 例)、IFN- α 単独群では無力症 47.0% (94 例)、発熱 42.0% (84 例)、食欲不振 32.0% (64 例)、悪心 31.5% (63 例)、併用群では無力症 51.9% (108 例)、発熱 50.5% (105 例)、貧血 44.2% (92 例)、血小板減少症 37.0% (77 例)、高脂血症 34.6% (72 例) であった。

グレード 3 又は 4 の副作用発現率は、テムシロリムス単独群で 47.6% (99/208 例)、IFN- α 単独群で 50.0% (100/200 例)、併用群で 71.6% (149/208 例) であり、その内 10% 以上発現した副作用は、テムシロリムス単独群では貧血 13.0% (27 例)、IFN- α 単独群では無力症 19.5% (39 例)、併用群では貧血 25.5% (53 例)、無力症 22.1% (46 例)、好中球減少症 14.4% (30 例) であった。

重篤な副作用の発現率は、テムシロリムス単独群で 17.8% (37/208 例)、IFN- α 単独群で 14.0% (28/200 例)、併用群 26.0% (54/208 例) で、3 例以上あったものは、貧血 (テムシロリムス単独群 7 例、IFN- α 単独群 4 例、併用群 14 例)、無力症 (2 例、3 例、3 例)、脱水 (4 例、4 例、6 例)、肺炎 (2 例、0、3 例)、急性腎不全 (3 例、0、2 例)、発熱 (0、3 例、4 例)、口内炎 (3 例、0、4 例)、悪心 (0、3 例、3 例)、下痢 (1 例、1 例、6 例)、血小板減少症 (1 例、0、4 例)、腹痛 (3 例、0、0)、高血糖 (5 例、0、0)、高脂血症 (0、0、3 例)、腎不全 (0、0、3 例)、嘔吐 (0、3 例、0) であった。

治験薬に関連するかもしれない、又はそれ以上の関連性を有すると判断された死亡例は、テムシロリムス単独群 2 例、IFN- α 単独群 1 例、併用群 7 例であった。

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

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) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（全例調査）	
目的	製造販売後の使用実態下において、以下の事項を調査し適正使用情報を把握する。 1) 本剤の使用実態下における有効性及び安全性の確認 2) 有害事象の発現状況及び有害事象の発現に影響を与えると考えられる要因の検討（特に重点調査事項とした事象） 3) 間質性肺疾患の発現状況及び及び発現リスクとなる可能性のある因子の検討
重点調査事項	間質性肺疾患、呼吸困難、糖尿病／高血糖、過敏症反応、下痢、低リン酸血症、低カリウム血症、高コレステロール血症／高脂血症、感染、脳内出血、創傷治癒異常、粘膜炎関連有害事象、皮膚障害、急性腎不全、消化管穿孔、B型肝炎・結核・带状疱疹の感染歴
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者
実施期間	平成22年9月～平成24年8月
目標症例数	12週以上の投与継続症例として300症例（収集目標症例数600症例）
観察期間	本剤投与開始日から24週間。ただし、24週より前に投与を中止した場合は、投与中止28日後まで。
実施施設数	408施設
収集症例数	1003例
安全性解析対象症例数	1001例
有効性解析対象症例数	645例

注）承認条件として実施した試験の概要は、「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の長期使用における安全性、特に間質性肺疾患の発現状況等を投与開始25週目から96週目まで確認する。
重点調査事項	間質性肺疾患、呼吸困難、糖尿病／高血糖、過敏症反応、下痢、低リン酸血症、低カリウム血症、高コレステロール血症／高脂血症、感染、脳内出血、創傷治癒異常、粘膜炎関連有害事象、皮膚障害、急性腎不全、消化管穿孔、B型肝炎・結核・带状疱疹の感染歴
調査方法	中央登録方式
対象患者	特定使用成績調査（全例調査）において、登録・投与された症例のうち24週を超えて投与継続される症例
実施期間	平成22年9月～平成26年3月

目標症例数	120 例
観察期間	本剤投与開始日から 25 週～最長 96 週まで
実施施設数	84 施設
収集症例数	133 例
安全性解析対象症例数	133 例
有効性解析対象症例数	125 例

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

2010 年 7 月 23 日製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により、2016 年 12 月 27 日付で、厚生労働省から承認条件の記載を添付文書から削除して差し支えないとの事務連絡を受け、付された以下の承認条件は解除された。

【承認条件】（解除済み）

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。

承認条件として実施した試験：特定使用成績調査（全例調査）

安全性

本調査における副作用発現割合は 77.7%（778/1,001 例）であり、承認時までの国際共同（アジア）第Ⅱ相試験（以下、「2217-AP 試験」）の 98.8%（81/82 例）及び海外第Ⅲ相試験（以下、「304-WW 試験」）の 93.8%（195/208 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査で発現した副作用の発現状況は後述^{*}しているが、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、24 週を超えて投与を長期に継続している症例における安全性について、特段の問題は認められなかった。

※：「Ⅷ-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 3) 特定使用成績調査における副作用」の項参照

有効性

本調査における有効性解析対象症例 654 例の奏効率（完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）の割合）は 6.7%（44/654 例）であった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの試験の奏効率は、2217-AP 試験が 11.0%、304-WW 試験が 8.6%であり、本調査の奏効率と大きな違いはなかった。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

mTOR 阻害剤

一般名：エベロリムス、シロリムス

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹²⁾

テムシロリムスは、抗腫瘍作用を有する免疫抑制剤シロリムス（別名：ラパマイシン）の 42 位水酸基のエステル体であり、癌細胞の成長・増殖を調節するキナーゼである mTOR の阻害剤である。本剤は、FK506 結合タンパク質-12 (FKBP-12) と結合して mTOR の活性を阻害し、細胞周期の移行及び血管新生を抑制することにより、癌細胞の生存・増殖・転移を抑えるとともにアポトーシスを誘導すると考えられている。



テムシロリムスの作用機序

監修：

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 主任教授 中川和彦 先生
 慶應義塾大学医学部泌尿器科学 教授 大家基嗣 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍作用に関する試験

①細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)¹³⁾

癌細胞株を用いて、テムシロリムスの細胞増殖抑制作用を評価したところ、各癌細胞株に対するテムシロリムスの平均 IC₅₀ 値は、1.4 μM であった。癌細胞株の中でも、特に乳癌及び前立腺癌細胞株における IC₅₀ 値は平均値の 1/1000 以下であった。

ヒト癌細胞パネル（ワイス社：現ファイザー社）に対するテムシロリムスの抗腫瘍作用 (*in vitro*)

由来組織	細胞株	IC ₅₀ (μM)
乳癌	BT-474	0.0006
	SKBR-3	0.0007
	MCF7	0.001
前立腺癌	PC-3	0.0005
	LNCaP	0.0007
	DU 145	0.001
悪性黒色腫	LOX	0.001
卵巣癌	A2780 S	0.004
	A2780 DDP	0.04
	HTB 161	0.07
肺癌	A549	0.1
	LX-1	2.5
結腸癌	CaCo 2	0.004
	HCT-15	0.07
	SW 948	0.05
	MIP 101	0.08
	CX-1	4.4
	SW 620	4.4
	COLO 205	4.8
	LS 174T	4.9
	SW 480	5.9
白血病	CCRF-CEM	0.1
	HL-60	5.8

腎癌において、6株中3株がテムシロリムスに強く反応し、そのIC₅₀値は0.08 μM以下であった。また、大部分の中樞神経腫瘍由来の細胞株におけるIC₅₀値は0.01 μM以下であった。

ヒト癌細胞パネル (NCI※) に対するテムシロリムスの抗腫瘍作用 (*in vitro*)

由来組織	細胞株	IC ₅₀ (μM)
中樞神経腫瘍	SF-268	2.6
	SF-295	<0.01
	SF-539	<0.01
	SNB-19	<0.01
	SNB-75	<0.01
	U251	<0.01
腎癌	786-0	<0.01
	CAKI-1	4.7
	RXF 393	1.6
	SN12C	0.9
	TK-10	0.08
	UO-31	<0.01
乳癌	MCF7	<0.01
	MDA-MB-231	5.9
	MDA-MB-435	1.6
	MDA-N	5.9
	BT-549	<0.01
	T-47D	<0.01

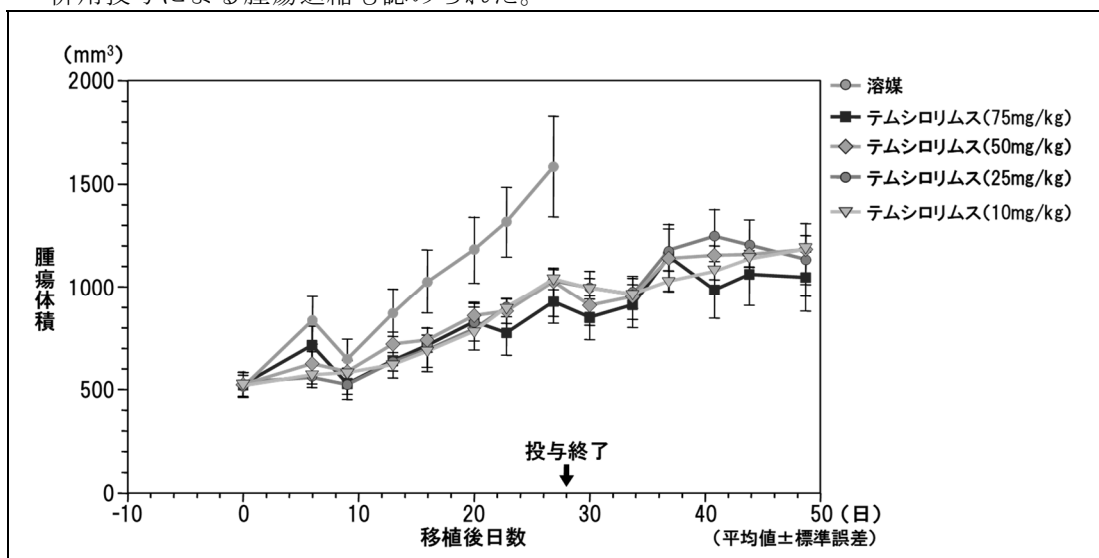
※: NCI (National Cancer Institute)

【試験方法】

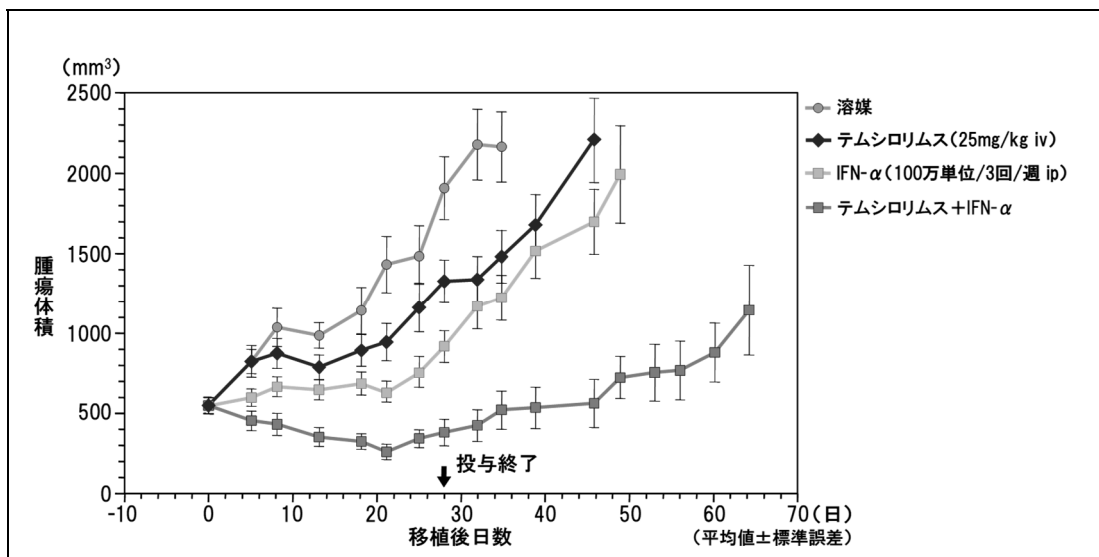
ワイス社 (現ファイザー社) 及び NCI に保存されている腎癌、中樞神経腫瘍、乳癌、前立腺癌、悪性黒色腫、卵巣癌、肺癌、結腸癌及び白血病由来のヒト癌細胞パネルを用いた。それぞれの細胞株を5~20×10³細胞/wellでプレートに播種し、1日前培養後、一部の細胞はトリクロロ酢酸処理により固定後保存し (T0)、残りの細胞は種々の濃度のテムシロリムスで処置した。2日間の培養後、細胞を固定してT0の細胞とともに染色し、比色定量により被験物質未処理群 (対照群) と比較した細胞増殖抑制率 (%) を「(テムシロリムス添加群の吸光度-T0の吸光度) / (対照群の吸光度-T0の吸光度) ×100」から算出した。また、細胞増殖を50%抑制するために必要な被験物質濃度 (IC₅₀値) を算出した。

②ヒト腎癌由来細胞移植ヌードマウスに対する単独及びインターフェロン- α (IFN- α) との併用作用 (マウス)¹⁴⁾

ヒト腎癌由来細胞に対するテムシロリムスの単独及び IFN- α との併用効果について検討したところ、テムシロリムスは、ヒト腎癌由来細胞に対し、静脈内投与により 10～75 mg/kg の用量範囲で腫瘍増殖抑制作用を示した。また、テムシロリムス及び IFN- α の併用投与による腫瘍退縮も認められた。



テムシロリムス単独投与による用量別の腫瘍増殖抑制作用



テムシロリムス単独及び IFN- α の併用投与による腫瘍増殖抑制作用

【試験方法】

ヒト腎癌由来 A498 細胞 (1×10^7 細胞) を雌ヌードマウス (n=10/群) に皮下移植し、腫瘍の大きさが 500 mm³ に達した時点 (Day0) から、テムシロリムスを 10～75 mg/kg の用量で週 1 回、4 週間静脈内投与した。IFN- α との併用効果については、4 週にわたり 100 万単位の IFN- α を週 3 回 (週の 1、3、5 日目) 腹腔内投与した後、テムシロリムスを 25 mg/kg の用量で週の 6 日目に静脈内投与した。腫瘍体積の測定は、移植後 7、14、21、28 日目に実施した。

移植後日数は、いずれも腫瘍体積が 500 mm³ に達してからの日数で示した。

③その他の抗腫瘍作用に関する試験¹⁵⁾

●ヒト神経膠芽腫由来細胞移植ヌードマウスに対する作用（マウス）

ヒト神経膠芽腫由来細胞（U87MG 細胞）移植ヌードマウスにテムシロリムス 0.01～10 mg/kg を1日1回、5日間静脈内投与したところ、テムシロリムス 0.1 mg/kg 以上では、投与開始後19日目までの観察期間を通して用量依存的な腫瘍増殖抑制効果が認められた（ $p < 0.05$; Student's T 検定）。

●ヒト膵臓腫瘍由来細胞移植ヌードマウスに対する作用（マウス）

ヒト膵臓腫瘍由来細胞（Capan2、HPAF II、MiaPaCa 細胞）移植ヌードマウスにテムシロリムス 10 又は 20 mg/kg を1日1回、5日間静脈内投与したところ、腫瘍増殖抑制効果が認められた。また、MiaPaCa 細胞では、テムシロリムス投与後35日目まで有意な腫瘍増殖抑制効果が継続して認められた（ $p < 0.01$; Student's T 検定）。

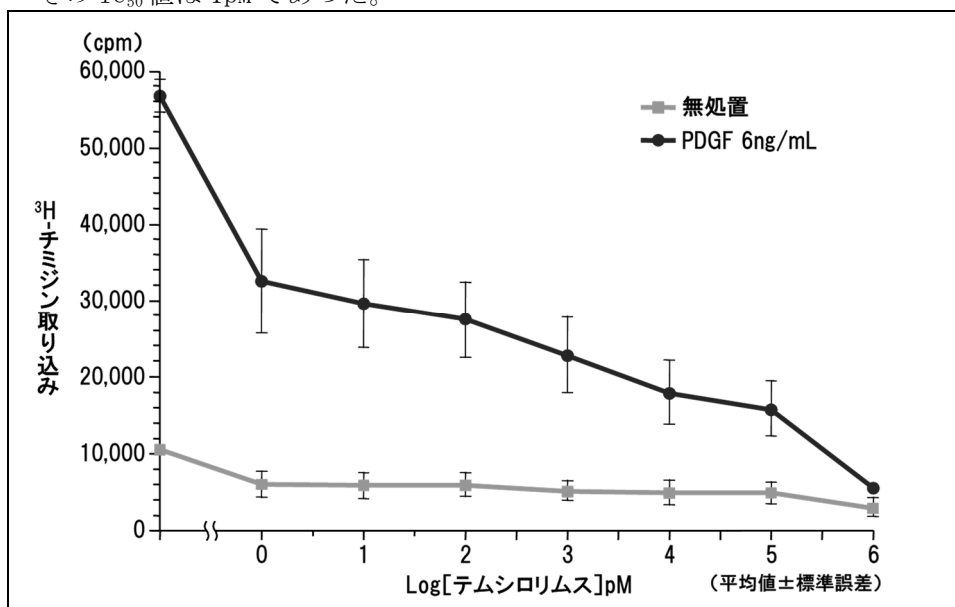
●ヒト乳癌及び種々のヒト癌由来細胞移植ヌードマウスに対する作用（マウス）

ヒト乳癌（MDA-468 細胞）及び種々のヒト癌由来細胞（類表皮癌（A431 細胞）、結腸癌（KM20、SW620、DLD1 細胞）、悪性黒色腫（LOX 細胞））移植ヌードマウスにテムシロリムス 10、20 又は 40 mg/kg を1日1回、5日間腹腔内あるいは静脈内投与したところ、乳癌由来細胞において、テムシロリムス投与後14日目まで有意な腫瘍増殖の抑制が認められた（ $p < 0.01$; Student's T 検定）。また、類表皮癌、結腸癌、悪性黒色腫由来細胞に対しても、テムシロリムスの抗腫瘍効果が認められた。

2) 作用機序に関する試験

①増殖因子依存性チミジン取り込み抑制作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

ヒト神経膠芽腫由来細胞 (T98G 細胞) における血小板由来増殖因子 (PDGF) 刺激によるチミジン取り込みに対して、テムシロリムスが及ぼす影響について検討したところ、テムシロリムスは、PDGF 刺激による T98G 細胞に対するチミジン取り込み抑制作用を示し、その IC₅₀ 値は 1pM であった。



テムシロリムスの神経膠芽腫由来細胞に対する濃度依存性の³H-標識チミジン取り込み抑制作用

【試験方法】

PDGF 依存性の増殖を示すヒト神経膠芽腫由来 T98G 細胞 (2×10^5 細胞/mL) を用いて、6 ng/mL の PDGF 存在又は非存在下で種々の濃度のテムシロリムスを添加して 18 時間培養した後、1 μ Ci の³H-標識チミジンで 6 時間パルス処理した。チミジンの取り込み量 (cpm) は液体シンチレーションカウンタにより定量し、3 回反復測定後、テムシロリムスの各濃度点における平均値を算出した。

②細胞周期移行阻害作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒト前立腺癌由来細胞 (PC3MM2 細胞) を用いて、テムシロリムスの細胞周期移行に対する影響について検討したところ、16 時間後に細胞周期が G₀/G₁ 期にある細胞の割合は増加し、24 時間後における G₀/G₁ 期の細胞は全体の 88% に及んだ。

ヒト前立腺癌由来細胞の細胞周期移行に対するテムシロリムスの影響

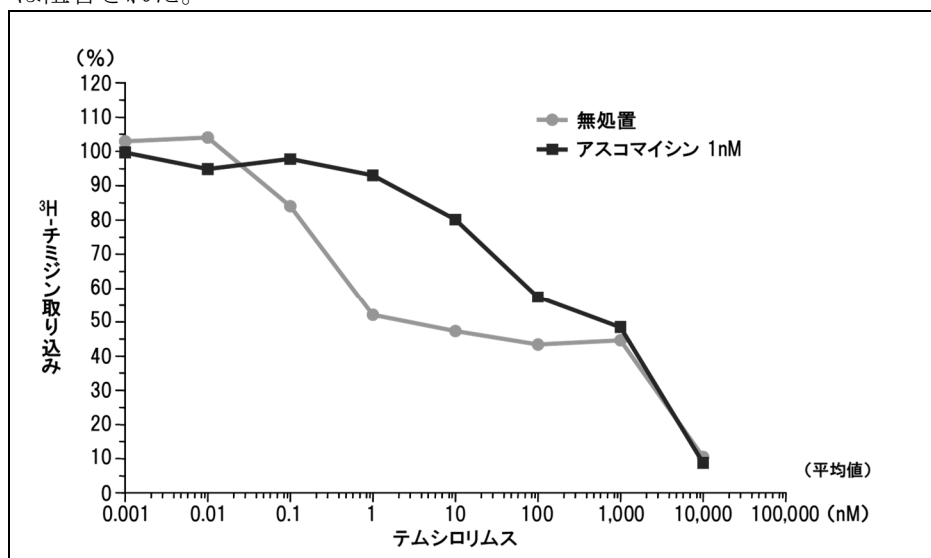
培養時間	蛍光色素標識細胞 (%)					
	16 時間			24 時間		
	G ₀ /G ₁ 期	S 期	G ₂ /M 期	G ₀ /G ₁ 期	S 期	G ₂ /M 期
無処置対照群	48	22	29	54	18	28
テムシロリムス (10 μ g/mL)	77	3	18	88	2	8

【試験方法】

ヒト前立腺癌由来 PC3MM2 細胞を 10 μ g/mL のテムシロリムス存在又は非存在下で 16 又は 24 時間培養後、ヨウ化プロピジウムを用いて DNA を染色し、細胞の染色強度をフローサイトメトリーで測定した。本法において、細胞周期の G₀/G₁ 期にある細胞は陽性染色細胞として検出された。

③FKBP-12の競合的阻害剤によるテムシロリムスのチミジン取り込み抑制阻害 (*in vitro*)¹⁸⁾

ヒト神経膠芽腫由来細胞 (U87MG 細胞) を用いて、FKBP-12 と競合的な結合を示すアスコマイシン (タクロリムスのエチル体) の存在及び非存在下におけるテムシロリムスのチミジン取り込みの割合について検討したところ、テムシロリムスは、アスコマイシン非存在下において、チミジンの取り込みを用量依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は約 1 nM であった。一方、アスコマイシン存在下ではテムシロリムスのチミジン取り込み抑制作用は阻害された。



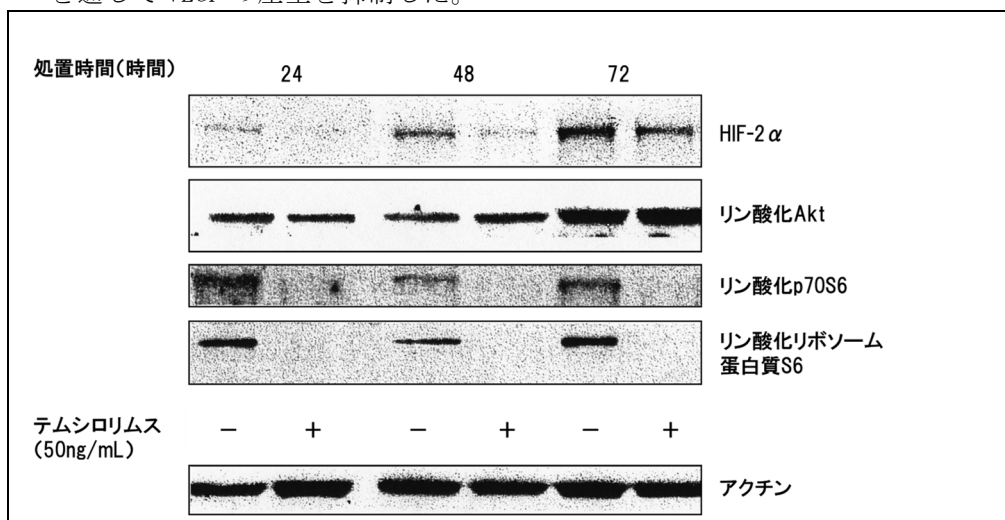
テムシロリムスの神経膠芽腫由来細胞に対する³H-標識チミジン取り込み抑制効果

【試験方法】

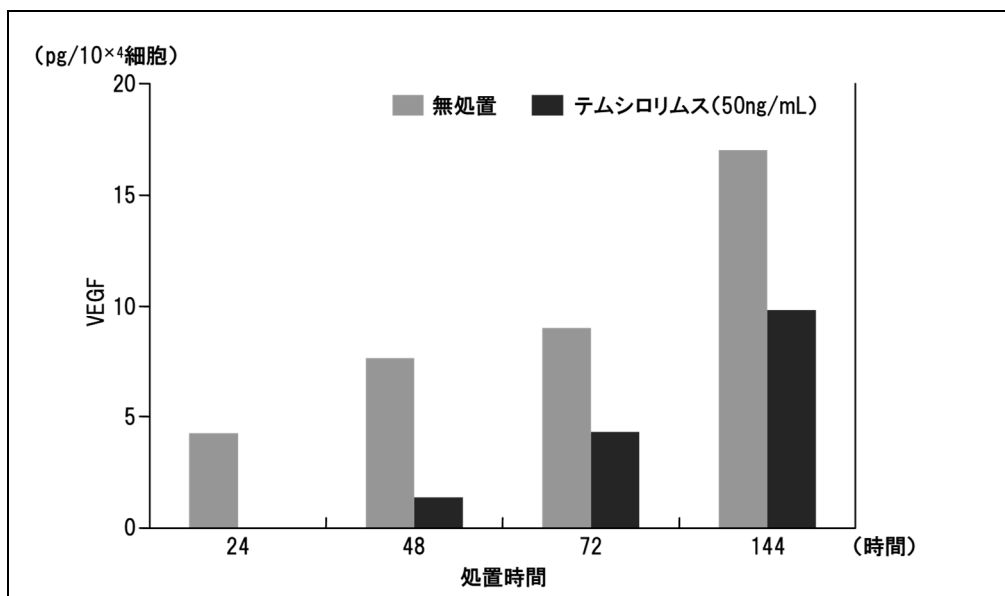
ヒト神経膠芽腫由来U87MG細胞 (1×10⁵細胞/mL) を用いて、1 nMのアスコマイシン存在及び非存在下で種々の濃度のテムシロリムスを添加して18時間培養した後、³H-標識チミジンで6時間パルス処理した。チミジンの取り込み量 (cpm) は、液体シンチレーションカウンタにより定量し、テムシロリムス無添加対照群と比較した各濃度のテムシロリムス処置におけるチミジン取り込みの割合 (%) を算出した。

④mTOR 活性及び血管新生因子に対する阻害作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

ヒト腎癌由来細胞 (A498 細胞) を用いて、テムシロリムスによる処置の有無別に mTOR の下流標的蛋白である p70S6 のリン酸化体量及び血管新生に関与する因子である HIF-2 α 量について検討したところ、テムシロリムスは p70S6 及びその基質であるリボソーム蛋白質 S6 のリン酸化を抑制するとともに、HIF-2 α 量の経時的な増加を抑制した。また、血管新生に関与する VEGF についても検討したところ、テムシロリムスは全ての処置時間を通して VEGF の産生を抑制した。



テムシロリムスのヒト腎癌由来細胞における mTOR 活性及び HIF-2 α 濃度に対する経時的な抑制作用



テムシロリムスのヒト腎癌由来細胞における VEGF 産生に対する経時的な抑制作用

【試験方法】

ヒト腎癌由来A498細胞 (5×10³細胞) をプレートに播種し、24時間の前培養後、50 ng/mLのテムシロリムスで処理した。HIF-2 α 、リン酸化Akt、リン酸化p70S6及びリン酸化リボソーム蛋白質S6については処置開始24、48、72時間後にウェスタンブロット法により、また、VEGFについては処置開始24、48、72、144時間後にELISA法により、それぞれ測定した。

⑤癌細胞のテムシロリムスに対する感受性亢進の分子機序

- PTEN 腫瘍抑制遺伝子の生殖系列変異を持つマウスを用いた試験 (マウス) ²⁰⁾
PTEN 遺伝子の生殖系列変異を持つマウスにおいて、テムシロリムス (20 mg/kg/日) の10週間にわたる隔週投与 (5日間連日) により、腫瘍及び異常部位 (子宮異型肥大) の減少が認められた。
- PTEN 遺伝子をノックアウトした胚性幹細胞 (ES) 由来腫瘍を用いた試験 (マウス) ²¹⁾
野生型 ES 細胞のヌードマウスにおける腫瘍の増殖は、PTEN 遺伝子をノックアウトした細胞と比較して、テムシロリムスにより阻害されにくいことが示された。
- 野生型 PTEN を有するヒト前立腺癌細胞を用いた試験 (マウス) ²¹⁾
野生型 PTEN を有するヒト前立腺癌細胞は、*in vivo* においてはテムシロリムスに対して耐性を示すが、Akt を過剰発現させることでテムシロリムスへの感受性を有することが確認された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

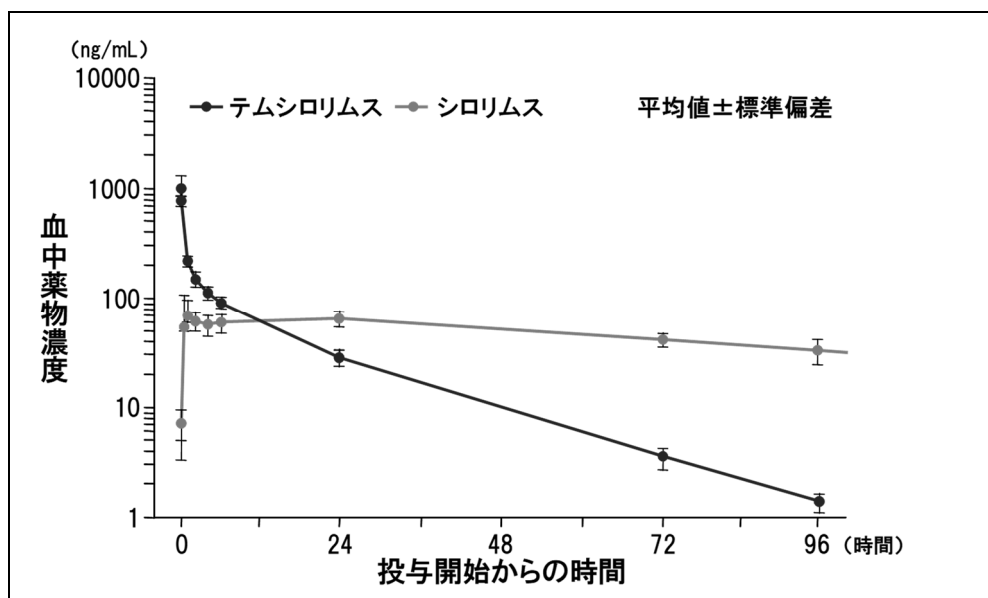
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス投与後の薬物動態（単回投与）²²⁾

日本人進行性固形癌患者 7 例に対して、テムシロリムス 15 mg/m^2 （平均投与量：24.2 mg）を 30 分間定速静脈内投与したところ、テムシロリムスの全血中濃度は多相性の消失を示した。また、テムシロリムスの主要代謝物であるシロリムスは投与 15 分後より全血中に認められ、テムシロリムスと比較して緩徐に消失した。



日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス 15 mg/m^2 静脈内投与後のテムシロリムス及びシロリムスの血中濃度-時間推移（平均値±標準偏差）

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

また、日本人進行性固形癌患者 3 例に対して、テムシロリムス 45 mg/m²を 30 分間定速静脈内投与した 45 mg 投与群では 15 mg 投与群に比べて、テムシロリムスの AUC を除く全血中の曝露量 (C_{max}、AUC 及び AUC_{sum}) は高値であったが、その増加率は用量の増加率よりも低値であった。

日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス 15 mg/m²及び 45 mg/m² 静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	15 mg/m ² 投与群(n=7)	45 mg/m ² 投与群(n=3)
テムシロリムス		
C _{max} (ng/mL)	1014±316	1793±422
t _{max} (hr)	0.51±0.0	0.34±0.2
t _{1/2} (hr)	14.8±0.68	13.5±1.09
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2873±358	2750±250
CL (L/hr)	8.48±1.73	27.2±6.37
V _{dss} (L)	84±11	163±27
シロリムス (代謝物)		
C _{max} (ng/mL)	89.1±40.5	157.3±37.1
t _{max} (hr)	7.53±11.3	1.87±1.9
t _{1/2} (hr)	67.0±17.4	59.2±28.9
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	8168±2089	13524±9763
CL/f _m ^{注)} (L/hr)	3.05±0.61	7.11±3.41
V _{dss} /f _m ^{注)} (L)	190±23	325±103

注) f_m: テムシロリムスからシロリムスへの代謝率 平均値±標準偏差

2) 健康被験者及び癌患者における薬物動態 (外国人データ<併合解析>) ²³⁾

テムシロリムス 25 mg を 30 分間定速静脈内投与した 6 件の海外臨床試験における健康被験者及び癌患者 64 例の薬物動態データ (全血) を統合した併合解析を実施したところ、健康被験者及び癌患者における薬物動態は類似していると考えられた。

健康被験者及び癌患者を対象としたテムシロリムス 25 mg 静脈内単回投与及び反復投与後の薬物動態パラメータ (全血)

	健康被験者	癌患者	
	単回投与 (n=51)	単回投与 (n=13) ^a	反復投与 (n=11) ^b
テムシロリムス			
C _{max} (ng/mL)	592.4±101.9	585.4±83.1	443.0±109.2
t _{1/2} (hr)	17.7±4.5	17.3±5.9	NC
AUC (ng·hr/mL)	2276±340	1627±425	1349±231.8
CL (L/hr)	11.4±2.4	16.2±3.5	19.0±3.0
V _{dss} (L)	189.6±55.2	172.3±39.4	NC
シロリムス			
C _{max} (ng/mL)	57.4±14.3	55.4±31.8	34.5±19.3
t _{1/2} (hr)	73.3±23.2	54.6±1.5	NC
AUC (ng·hr/mL)	5479±1799	4151±1600	3793±1466
CL/f _m (L/hr)	4.9±1.2	6.9±2.6	7.4±2.5
テムシロリムス+シロリムス			
AUC _{ratio}	2.45±0.84	2.68±1.22	2.98±1.47
AUC _{sum} (ng·hr/mL)	7755±1875	5778±1722	5141±1345

平均値±標準偏差

NC: 算出せず (データなし)

a: C_{max}; n=5、t_{1/2}、V_{dss}; n=2

b: テムシロリムスの C_{max}; n=7、シロリムスの C_{max}; n=3

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³⁾

全血中のテムシロリムス及びシロリムス濃度における薬物動態をノンコンパートメントモデルにより解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数³⁾

日本人進行性固形癌患者 7 例へのテムシロリムス 15 mg/m² (平均投与量: 24.2 mg) の 30 分間定速静脈内投与後における平均消失速度定数 (λ_z) は、テムシロリムスでは 0.0470 hr⁻¹ であり、シロリムスでは 0.0109 hr⁻¹ であった。

(4) クリアランス

「Ⅶ-1. (2) 1) 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス投与後の薬物動態 (単回投与)」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ-1. (2) 1) 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス投与後の薬物動態 (単回投与)」の項参照

(6) その他

該当資料なし

【承認された効能又は効果】
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】
通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 母集団（ポピュレーション）解析²⁴⁾

(1) 解析方法

国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験に組み入れられた80例より得られた240点の血漿中未変化体濃度の測定値を用いて、非線形混合効果モデル法による母集団薬物動態解析を実施した。

(2) パラメータ変動要因

日本、韓国及び中国で進行性腎細胞癌患者を対象に実施した国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験（2217-AP試験）で得られたテムシロリムの血中濃度についてポピュレーション解析を行った結果、テムシロリムの薬物動態に統計学的に有意に影響を与える共変量は検出されなかった。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（参考：ラット）²⁵⁾

雄SDラットに¹⁴C-標識テムシロリムス2.5 mg/kgを単回静脈内投与したところ、脳/血液中放射能濃度のAUC比は1.02であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（参考：ラット）²⁶⁾

妊娠SDラットに¹⁴C-標識テムシロリムス1.5 mg/kgを単回経口投与したところ、胚/母動物血液中放射能濃度のAUC₀₋₇₂比は10.0であり、投与72時間後の胚の放射能濃度はC_{max}の29.9%であった。また、胎盤/母動物血液中放射能濃度のAUC₀₋₇₂比は5.9であり、投与72時間後の胎盤の放射能濃度はC_{max}の28.4%であった。一方で、羊水及び胎児中放射能濃度は、投与72時間後までの全ての測定時点で定量限界未満であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

●血球中 FKBP-12 に対する結合濃度（解離定数）（外国人データ）²⁷⁾

健康成人 30 例に対して、テムシロリムス 1、3、10、15 又は 25 mg を 30 分間単回静脈内投与したところ（各群 6 例）、テムシロリムスは血球中の FKBP-12 と結合し、用量依存的な分布を示した。また、テムシロリムスが血球中の全 FKBP-12 に 50% 結合する濃度（解離定数 (Kd)）は 5.1 ± 3.0 ng/mL（平均値±標準偏差）であった。

●血液/血漿中放射能濃度比（*in vitro*）²⁸⁾

¹⁴C-標識テムシロリムス濃度を 20 及び 100 ng/mL に調製したヒト血液を 37°C で 30 分間インキュベーションしたところ、血液/血漿中放射能濃度比はそれぞれ 3.6 及び 3.4 であった。

●組織/血液中放射能濃度の AUC 比（参考：ラット）²⁵⁾

雄 SD ラットに ¹⁴C-標識テムシロリムス 2.5 mg/kg を単回静脈内投与したところ、ほとんどの組織において、組織/血液中放射能濃度の AUC 比は 1 以上であった。組織/血液中放射能濃度の AUC 比が高い組織としては、胸腺 (26.4)、胃 (19.2)、副腎 (19.2)、下垂体 (16.9)、肝臓 (16.6)、甲状腺 (16.3) 及び大腸 (15.2) であった。また、組織/血液中放射能濃度の AUC 比が低い組織としては、眼 (0.583)、脳 (1.02) 及び精巣 (1.99) であった。

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)²⁸⁾

ヒト男性血漿を用いた赤血球懸濁液（ヘマトクリットが 0.45 となるように調製）と ¹⁴C-標識テムシロリムス 10 及び 100 ng/mL をインキュベーションしたところ、¹⁴C-標識テムシロリムスの血漿蛋白結合率はそれぞれ 85% 及び 87% であった。

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

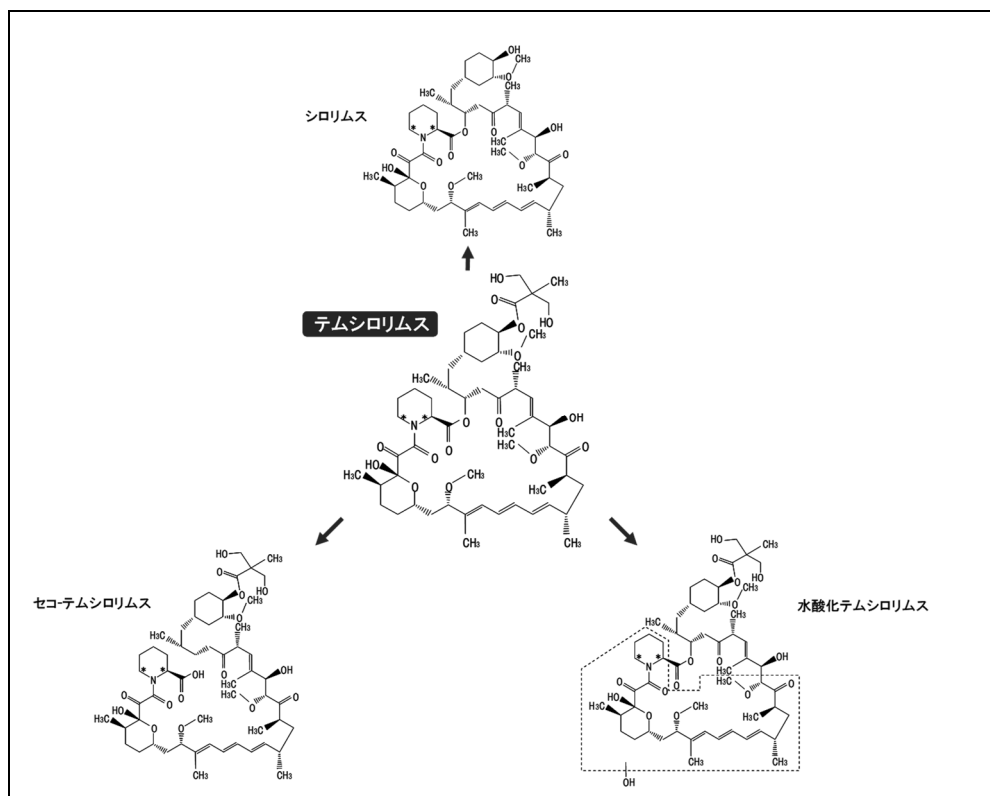
通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)²⁹⁾

健康成人男性 6 例に対して、¹⁴C-標識テムシロリムス 25 mg を 30 分間単回静脈内投与したところ、主要代謝物としてシロリムスが同定され、副次的代謝物としてテムシロリムス異性体 C、セコ-テムシロリムス及び水酸化テムシロリムスが同定された。



テムシロリムスの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率²⁹⁾

テムシロリムスはエステラーゼを介してシロリムスに代謝されると考えられる。主要代謝物であるシロリムスは主に CYP3A4 により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

静脈内投与製剤のため該当しない

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物（シロリムス）の活性：有

シロリムスの速度論的パラメータについては、「VII-1. (2) 1) 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス投与後の薬物動態（単回投与）」の項参照

7. 排泄

（外国人データ）²⁹⁾

健康成人男性 6 例に対して、¹⁴C-標識テムシロリムス 25 mg を 30 分間単回静脈内投与したところ、投与 336 時間後までに総放射能の 83% が体内から回収され、そのうち 78% が糞便中に、4.6% が尿中に排泄された。また、放射能濃度は血漿中では投与 72 時間後、全血中では投与 168 時間後に定量限界以下となった。

8. トランスポーターに関する情報

（*in vitro*）³⁰⁾

テムシロリムスの P-gp に対する基質作用あるいは活性阻害作用を、CACO-2 細胞を用いて検討した結果、テムシロリムス濃度が 10 μ M における CACO-2 細胞単層膜の透過量は、刷子縁膜から基底膜 (AB) 方向より基底膜から刷子縁膜 (BA) 方向の方が著しく高かった (36 倍)。一方、この BA 方向への透過量は P-gp の阻害剤であるベラパミル 100 μ M の存在下で 7.7 倍に減少したことから、テムシロリムスは P-gp の基質となることが示唆された。テムシロリムスの濃度を 5 μ M から 100 μ M へ上げたところ、P-gp による細胞外排出過程の飽和に起因すると考えられる BA/AB 比の濃度依存的な減少 (79 から 0.4) が認められた。

さらに、10 及び 100 μ M のテムシロリムスは、CACO-2 細胞においてベラパミルと同様に P-gp の基質であるジゴキシンの排出を著しく阻害 (BA/AB 比が 68 から 2 以下) したことより、テムシロリムスは P-gp の基質となる薬物の排出に影響を及ぼすことが示唆された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態（外国人データ）³¹⁾

軽度及び中等度^{注)}の肝機能障害患者（17 例及び 7 例）にテムシロリムス 25 mg を 30 分間静脈内投与したとき、テムシロリムスの平均 AUC は同じ投与量を肝機能正常患者 6 例に投与したときの約 1.4 倍及び約 1.7 倍であり、シロリムスの平均 AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.7 倍であった。また、重度^{注)}の肝機能障害患者 7 例にテムシロリムス 10 mg を 30 分間静脈内投与したときのテムシロリムスの平均 AUC は同じ投与量を軽度^{注)}の肝機能障害患者 7 例に投与したときの約 1.7 倍であり、シロリムスの平均 AUC は約 0.8 倍であった。

注：NCI-ODWG 基準による分類

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

肝機能障害患者におけるテムシロリムス 25 mg 又は 10 mg 静脈内投与後の薬物動態

25 mg 投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [※] (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	CL (L/hr)	V _{ss} (L)
テムシロリムス						
正常 (n=6)	613±205	0.50 (0.50-0.50)	19.80±5.00	2230±426	11.6±2.63	220±39.8
軽度 (n=17)	673±327	0.50 (0.50-24.00)	24.99±6.26	3050±1050	9.12±2.99	211±57.7
中等度 (n=7)	981±926	0.50 (0.50-0.50)	23.85±4.81	3870±1270	7.01±2.03	162±46.6
シロリムス						
正常 (n=6)	52.9±31.3	1.00 (1.00-24.00)	55.28±12.66	5000±2920	13.8±22.4	898±1160
軽度 (n=17)	61.5±29.4	2.00 (1.00-72.00)	71.12±18.88	7390±3520	4.12±1.76	412±134
中等度 (n=7)	65.4±16.6	24.00 (2.00-72.00)	68.58±18.49	8470±3970	3.57±1.77	350±92.6
10 mg 投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [※] (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	CL (L/hr)	V _{ss} (L)
テムシロリムス						
軽度 (n=7)	392±93.9	0.50 (0.50-0.50)	19.85±6.00	1910±737	6.08±2.73	108±16.9
中等度 (n=4)	324±43.2	0.50 (0.50-0.50)	28.63±8.30	2980±1000	3.66±1.25	99.5±26.4
重度 (n=7)	455±250	0.50 (0.50-0.50)	28.09±8.04	3200±708	3.25±0.677	105±30.6
肝移植 (n=1)	237	0.50	17.16	973	10.3	158
シロリムス						
軽度 (n=7)	30.2±13.1	2.00 (2.00-96.00)	87.03±24.16	4070±2730	4.67±5.07	450±294
中等度 (n=4)	24.8±7.60	48.00 (6.00-96.00)	NC	NC	NC	NC
重度 (n=7)	37.4±13.4	24.00 (1.00-96.00)	47.67±7.78	3380±717	3.02±0.642	247±1.45
肝移植 (n=1)	34.8	2.00	64.48	1650	6.06	475

※：中央値（最小値-最大値）
NC：算出せず

平均値±標準偏差

【肝機能障害の分類 (NCI-ODWG (Organ Dysfunction Working Group) 基準による)】

肝機能障害	正常	軽度	中等度	重度	肝移植
総ビリルビン	≤正常値上限	軽度 1：≤正常値上限 軽度 2：>1.0~1.5 ×正常値上限	>1.5~3.0 ×正常値上限	>3.0 ×正常値上限	規定なし
AST (GOT)	≤正常値上限	軽度 1：>正常値上限 軽度 2：規定なし	規定なし	規定なし	規定なし

11. その他

該当資料なし

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30~60 分間かけて点滴静脈内投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与にあたっては、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実施すること。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、投与中の注意事項、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すること。

<解説>

がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的な注意事項として記載した。

他のがん化学療法に使用される薬剤と同様に、本剤についても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ために、また、治療開始前に、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分に説明し、同意が得られた患者に対して、本剤を投与するために設定した。

- 1.2 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。[7.2、8.1、11.1.1 参照]

<解説>

特に注意喚起が必要な事象として警告欄に設定した（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

- 1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、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。

<解説>

肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の免疫抑制作用により、再活性化が起こるおそれがあることから、類薬の記載を踏まえて設定した（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分又はシロリムス誘導体に対して重度の過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診により本剤の成分又はシロリムス誘導体に対する既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対するリスクを考慮し、禁忌に設定した（「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照）。

2.3 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

<解説>

「VIII-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。[1.2、7.2、11.1.1 参照]

- ・本剤投与前に、胸部 CT 検査を実施し、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状の有無を確認した上で、投与開始の可否を慎重に判断すること。
- ・本剤投与開始後は、定期的な胸部 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。
- ・患者に対しては、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床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。

<解説>

本剤投与により、致命的な転帰をたどることがある間質性肺疾患の発現が報告されている。重症度は症例により異なり、国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では、死亡に至った症例が報告されている。呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状があらわれることもあるが、軽微あるいは無症候性の場合もあり、胸部 CT 検査等によってはじめて発見される症例も認められている。また、発現時期が遅い症例も認められている。そのため、本剤投与前には胸部 CT 検査等を実施し、肺の基礎疾患の有無を確認した上で投与開始の可否を慎重に判断し、また、投与開始後は胸部 CT 検査を定期的に行うとともに、臨床症状の観察を行う必要があることから、注意喚起することとした（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.2 infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与開始後はバイタルサインのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。[7.4、11.1.2 参照]

<解説>

本剤投与により、致命的な転帰をたどることがある infusion reaction が発現することがある。国内外の臨床試験において、本剤投与日に過敏症関連の副作用の発現が認められた。本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始する等、注意喚起することとした（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.3 高血糖があらわれることがあるため、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。[11.1.10 参照]

<解説>

国内外の臨床試験において、本剤投与により、高血糖が認められたことから、本剤投与による高血糖の発現を最小限にとどめるため、注意喚起することとした（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.4 脂質代謝異常があらわれることがあるため、本剤投与前及び投与中は、血清コレステロール、トリグリセリドの測定を行うこと。

<解説>

国内外の臨床試験において、本剤投与により、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症が認められたことから、注意喚起することとした。

8.5 本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があるため、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。[9.1.2、9.1.3、11.1.11 参照]

<解説>

国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において、重篤な感染症が認められた。本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染のリスクが増大するおそれがある。また、肝炎ウイルス、結核等が再活性化する可能性があることから、注意喚起することとした（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.6 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

<解説>

海外第Ⅲ相臨床試験において、治癒異常が認められたことから、注意喚起することとした。

8.7 腎不全があらわれることがあるため、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等の腎機能検査を行うこと。[11.1.4 参照]

<解説>

海外第Ⅲ相臨床試験において、急性腎不全が認められたことから、注意喚起することとした（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.8 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるため、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

<解説>

本剤は無水エタノールを含有していることから、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性がある。そのため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に関して注意喚起することとした。

8.9 低カリウム血症、低リン酸血症があらわれることがあるため、定期的に血中電解質検査を行うこと。

<解説>

国内外の臨床試験において、本剤投与により、低カリウム血症、低リン酸血症が認められたことから、注意喚起することとした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

<解説>

間質性肺疾患を有する患者において、本剤の投与により、症状の再燃又は増悪が認められた。国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験においては、ベースライン時に画像上に間質性肺疾患所見が認められた77例中11例（14.3%）のうち、本剤投与後に画像上の悪化所見が6例（54.5%）に認められた。

そのため、肺に間質性陰影を認める患者に投与する際は、慎重に投与するよう、注意喚起することとした（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

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。[8.5 参照]

<解説>

本剤の免疫抑制作用により、日和見感染等の感染症が悪化する可能性がある。国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において、重篤な感染症として肺炎、尿路感染、肺感染が認められた。

そのため、感染症を合併している患者に投与する際は、慎重に投与するよう、注意喚起することとした（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

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可能性がある。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。[8.5 参照]

<解説>

本剤の免疫抑制作用により、肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者では、再活性化が起こるおそれがある。

そのため、肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者に投与する際は、慎重に投与するよう、注意喚起することとした（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

減量を考慮すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

<解説>

本剤投与により、重度の肝機能障害を有する固形癌患者において、軽度の肝機能障害患者と比べて本剤のAUCの上昇が示された。

そのため、肝機能障害を有する患者に投与する際は、本剤の減量を考慮し、慎重に投与するよう、注意喚起することとした（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

<解説>

肝機能障害を有する患者に投与する際は、本剤の減量を考慮する等、慎重に投与するよう、注意喚起することとした（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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、ウサギ）において、胚・胎児死亡率の増加、胎児発育遅延が報告されている。また、動物実験（ウサギ）において、催奇形性作用（臍ヘルニア）が報告されている。[2.2 参照]

<解説>

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないが、動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児死亡率の増加、胎児発育遅延が報告されており、また、動物実験（ウサギ）において、催奇形性作用（臍ヘルニア）が報告されている³²⁾ことから注意喚起することとした。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

授乳婦を対象とした臨床試験及び非臨床試験は実施されていないため、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。

授乳中の婦人には本剤を投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施されていないため、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

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。海外の臨床試験において、高齢者では浮腫、下痢、肺炎等の副作用注)を発現する可能性が高いと報告されている。

注) 本剤 25 mg 投与群で発現率 10%以上の有害事象のうち、65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍以上かつインターフェロン- α 投与群の 65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍未満の副作用。

<解説>

海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤 25 mg を投与した 65 歳以上の患者では、65 歳未満の患者と比較して浮腫、下痢及び肺炎の発現が高いことが示された。また、一般に高齢者では生理機能が低下していることから注意喚起することとした。

高齢者に本剤を投与する際は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

テムシロリムス及びシロリムスは CYP3A4 により代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

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（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等） [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。

<解説>

生ワクチンは、免疫抑制下で接種されると増殖し、病原性をあらわす可能性があるため、類薬の記載を踏まえて設定した。

(2) 併用注意とその理由

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
CYP3A 酵素誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、フェニトイン、バルビツール酸系製剤、リファブチン、リファンピシン、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）含有食品等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。	これらの薬剤は、CYP3A4/5 を誘導することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。
CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤 プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル、リトナビル等）、抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール等）、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）、グレープフルーツジュース、ベラパミル、アプレピタント等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるため、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。	これらの薬剤は、CYP3A4 を阻害することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。
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。
ACE 阻害剤 エナラプリル、リシノプリル、キナプリル等	本剤とこの薬剤の併用により、血管神経性浮腫反応（投与開始 2 ヶ月後に発現した遅延性反応を含む）が報告されている。	機序不明

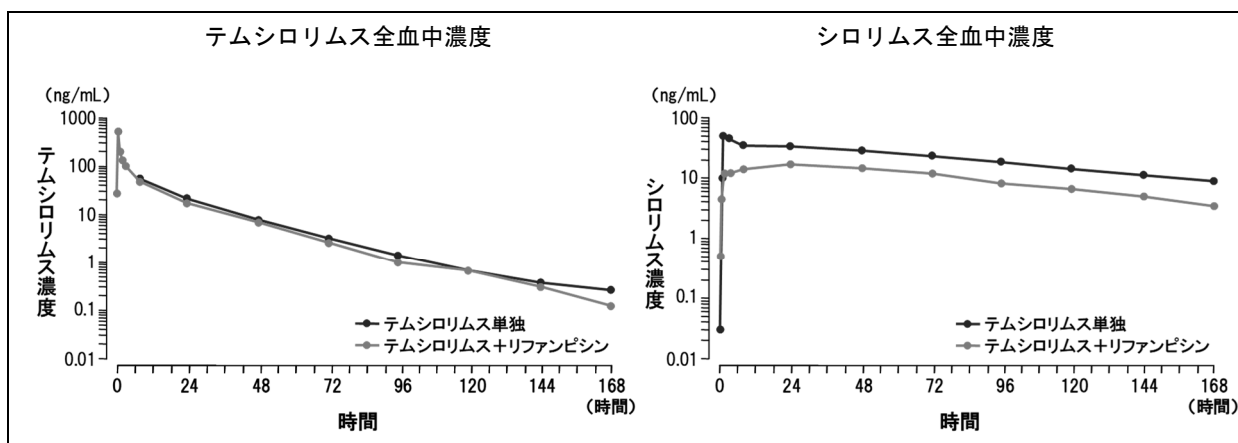
<解説>

●CYP3A 酵素誘導作用及び CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤

本剤は CYP3A4 酵素誘導作用を有するリファンピシン、CYP3A4 酵素阻害作用を有するケトコナゾールとの併用により、本剤の血中濃度がそれぞれ低下及び上昇することが報告されていることから設定した。

1) CYP3A4 誘導剤との併用（外国人データ）³³⁾

健康成人 16 例に対して、テムシロリムス 25 mg を 1 日目（第 1 期）と 21 日目（第 2 期）に 30 分間静脈内投与し、リファンピシン 600 mg を 15～27 日目に反復経口投与（21 日目はテムシロリムスと同時に投与）したところ、全血中におけるテムシロリムスの C_{max} 及び AUC に有意な影響は認められなかったが、主要代謝物であるシロリムスの C_{max} は約 65%、AUC は約 56%低下した。

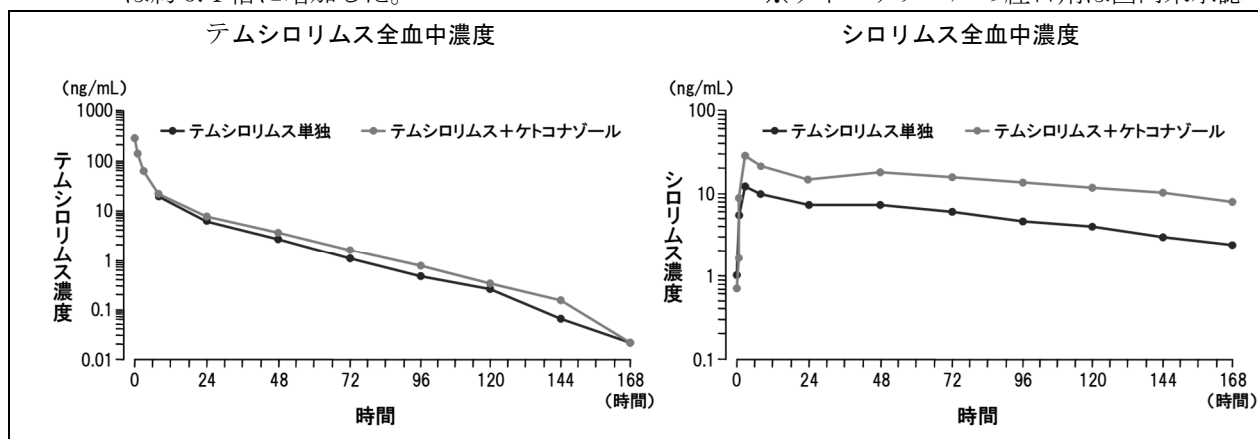


リファンピシン併用時におけるテムシロリムス及びシロリムスの血中濃度推移（全血）

2) CYP3A4 阻害剤との併用（外国人データ）³⁴⁾

健康成人 16 例に対して、テムシロリムス 5 mg を 1 日目（第 1 期）と 15 日目（第 2 期）に 30 分間静脈内投与し、ケトコナゾール 400 mg/日を 15～21 日目に反復経口投与※（15 日目はテムシロリムス投与開始 2 時間前に投与）したところ、全血中におけるテムシロリムスの C_{max} 及び AUC に有意な影響は認められなかったが、主要代謝物であるシロリムスの C_{max} は約 2.2 倍、AUC は約 3.1 倍に増加した。

※ケトコナゾールの経口剤は国内未承認



ケトコナゾール併用時におけるテムシロリムス及びシロリムスの血中濃度推移（全血）

●不活化ワクチン

本剤の免疫抑制作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがあることから設定した。

●ACE 阻害剤

本剤との併用により、血管神経性浮腫反応（投与開始 2 ヶ月後に発現した遅延性反応を含む）が報告されていることから設定した。

【承認された効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 (6.2%)

致命的な転帰をたどることもある。呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状が認められた場合には、必要に応じて、肺機能検査（肺拡散能力 [DLCO]、動脈血酸素飽和度測定等）を実施し、観察を十分に行うこと。[1.2、7.2、8.1 参照]

<解説>

本剤投与により、間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがある。国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、82 例中 14 例に間質性肺疾患が認められ、そのうち 3 例がグレード 3 以上であった。また、放射線専門医を含む ILD アドバイザリーボードによる評価では、CT 画像による評価が可能であった 77 例中 44 例で画像上に間質性肺疾患所見が認められ、そのうち 21 例は無症候性[※]であった。

異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。

※本画像所見が発現した日を起点として、その 8 週間から 4 週間までに呼吸器関連有害事象が認められなかった症例

【症例1】過敏性肺炎（HP）に類似する画像所見

本症例の間質性肺疾患は、放射線専門医を含むILDアドバイザリーボードによるCT画像の評価で発見された。画像変化は軽微であるが、悪化のリスクは否定できないため、間質性肺疾患の早期発見と嚴重な経過観察のため定期的な胸部CT検査による確認が必要と考えられる。

●女性、40歳代、喫煙歴不明

腎癌診断時期：投与開始約7年7ヵ月前

前治療：左腎摘出術、放射線治療、インターフェロン-α、スニチニブ

使用理由：腎細胞癌StageⅣ（反対側腎再発、甲状腺転移）

国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における韓国症例

ILD発現日：投与開始後第163日（シトロスペクティブ評価）

最終投与日：投与開始後第596日現在継続中

間質性肺疾患の経過

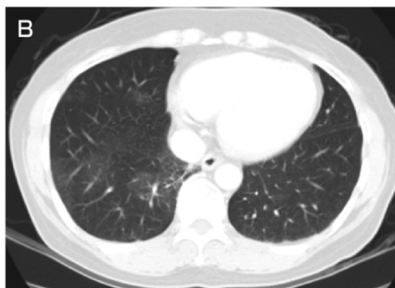
本剤25mg/週投与

投与開始後第163日：
胸部CT画像の評価にて、
間質性肺疾患と診断された。
自覚症状は認められなかった。

投与開始後第596日現在継続中



【投与開始前】



【投与開始後第163日】



【投与開始後第332日】

胸部CT画像所見

A

間質性肺疾患様の異常所見なし。
他の肺基礎疾患なし。肺転移なし。

B

両側肺に薄い斑状スリガラス状陰影（GGO）が出現した。

C

両側肺底部に新たな斑状GGOが出現した。やや広範囲に広がる。

【症例 2】びまん性肺胞障害（DAD）に類似する画像所見

本症例では投与開始約 2 ヶ月後に呼吸器症状を伴う間質性肺疾患が発現した。発現当初は感染症を疑い抗菌剤投与を行い、症状と画像所見の悪化から間質性肺疾患の診断となり、ステロイド治療を行ったが、間質性肺疾患の悪化のため死亡した。

<p>●男性、50歳代 腎癌診断時期：投与開始約6年前 前治療：インターフェロン-α、インターロイキン-2、サリドマイド^{*1}、ゲムシタビン^{*1}、カベシタビン^{*1}、ドセタキセル^{*1}、ガンボギン酸^{*2}、ソラフェニブ</p>	<p>国際共同(アジア)第II相臨床試験における中国症例 使用理由：腎細胞癌StageIV(肺転移、胸膜転移、リンパ節転移) ILD発現日：投与開始後第54日(レトロスペクティブ評価) 最終投与日：投与開始後第57日 ※1 国内において腎細胞癌に対する適応なし ※2 国内未承認</p>
--	---

間質性肺疾患の経過

本剤25mg/週投与

↓

投与開始後第58日：
呼吸器症状(呼吸困難、喀痰分泌増加)が出現した。

投与開始後第57日を最終投与として本剤の投与を中止した。

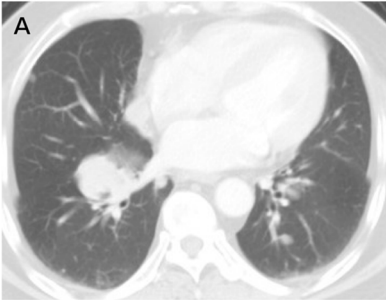
投与開始後第62日：
肺炎を疑い抗菌剤の投与を開始した。

投与開始後第69日：
間質性肺疾患と判断し、ステロイドパルス療法及びマスクでの酸素療法を開始した。

投与開始後第80日：
呼吸状態悪化のため、気管内挿管の上、人工呼吸を開始した。


投与開始後第101日：
全身状態悪化のため死亡した。
(剖検未実施)

胸部CT画像所見



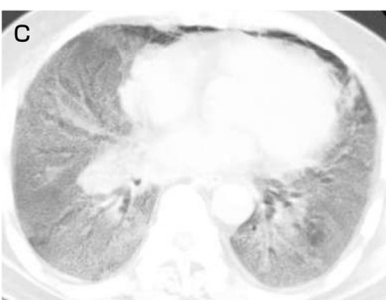
A

間質性肺疾患所見なし、多発性肺転移、胸膜転移。



B

両側肺に広範囲な淡いスリガラス状陰影(GGO)が出現。明らかな浸潤影はなし。



C

両肺のGGOの悪化に加え、縦隔気腫と胸壁内気腫が出現した。牽引性気管支拡張が広範囲に認められた。びまん性肺胞障害(DAD)パターンを呈した。

11.1.2 重度の infusion reaction (頻度不明)

infusion reaction として、潮紅、胸痛、呼吸困難、低血圧、無呼吸、意識消失、アナフィラキシー等の症状があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもある。infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。[7.4、8.2 参照]

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与日に報告された有害事象のうちアナフィラキシー反応が認められた。重度の infusion reaction が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

11.1.3 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）（0.3%）、血栓性静脈炎（0.3%）

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外第Ⅲ相臨床試験において、208 例中、深部静脈血栓症及び血栓性静脈炎が各 1 例（0.5%）に認められた。本剤投与中は静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 腎不全（1.0%）

致命的な転帰をたどることがある。[8.7 参照]

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外第Ⅲ相臨床試験において、208 例中、急性腎不全が 3 例（1.4%）に認められた。本剤投与中は腎不全の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

11.1.5 消化管穿孔（0.3%）

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、82 例中、腸管穿孔及び消化管穿孔が各 1 例（1.2%）に認められた。本剤投与中は消化管穿孔の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 心嚢液貯留（頻度不明）

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかった。また、海外第Ⅲ相臨床試験において心嚢液貯留が報告されているが、本剤との因果関係は認められなかった。本剤投与中は心嚢液貯留の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 胸水（2.1%）

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、82例中5例（6.1%）に胸水が認められ、そのうち1例（1.2%）はグレード3以上であった。本剤投与中は胸水の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 痙攣（頻度不明）

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかった。また、海外第Ⅲ相臨床試験において痙攣が報告されているが、本剤との因果関係は認められなかった。本剤投与中は痙攣の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 脳出血（0.3%）

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、82例中、脳出血が1例（1.2%）に認められた。本剤投与中は脳出血の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

11.1.10 高血糖（26.2%）

糖尿病、耐糖能障害等の高血糖があらわれることがある。[8.3 参照]

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用として、糖尿病、耐糖能障害等の高血糖が45.1%に認められた。本剤投与中は糖尿病、耐糖能障害等の高血糖の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

11.1.11 感染症 (5.9%)

肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）等の重篤な感染症があらわれることがある。また、本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性がある。 [8.5 参照]

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において、重篤な感染症として肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、尿路感染及び肺感染が認められた。

本剤投与中は感染症の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外市販後及び他の疾患での使用において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されている。

本剤投与中は皮膚粘膜眼症候群の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

11.1.13 横紋筋融解症（頻度不明）

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において発現例は認められなかったが、海外市販後及び他の疾患での使用において、横紋筋融解症が報告されている。

本剤投与中は横紋筋融解症の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

11.1.14 口内炎 (37.6%)

口内炎、口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛等があらわれることがある。

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において、口内炎（口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛等を含む）が 67.1%に認められた。

本剤投与中は口内炎、口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛等の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

11.1.15 貧血 (32.1%)、血小板減少 (17.9%)、白血球減少 (9.0%)、好中球減少 (7.6%)、リンパ球減少 (4.8%)

<解説>

国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験において、貧血が30.5%、血小板減少31.7%、白血球減少が19.5%、好中球減少が11.0%、リンパ球減少が7.3%に認められた。
本剤投与中は貧血、血小板減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚 ^{注)}	発疹（そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、湿疹を含む）(44.8%)、そう痒症、爪の障害、ざ瘡、皮膚乾燥	剥脱性皮膚炎	
循環器		高血圧	
呼吸器	鼻出血、咳嗽、呼吸困難		
消化器	食欲不振、悪心、下痢、嘔吐、腹痛	腹部膨満、歯肉炎、消化管出血	
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇等の肝機能障害		
代謝・内分泌	高コレステロール血症、高脂血症、低リン酸血症、高トリグリセリド血症、低カリウム血症		
腎臓	クレアチニン上昇		
感染症	上気道感染	咽頭炎、細菌・ウイルス感染（蜂巣炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、気管支炎、膿瘍を含む）、鼻炎、毛包炎、尿路感染（排尿困難、血尿、膀胱炎、頻尿を含む）	
眼		結膜炎（流涙障害を含む）、白内障	
精神神経系		不眠症、味覚消失、味覚異常、不安、うつ病	
筋・骨格系		筋肉痛（下肢痙攣を含む）、関節痛、背部痛	
その他	無力症（31.4%）、浮腫、粘膜炎、発熱、疲労、疼痛、悪寒	胸痛、倦怠感	創傷治癒遅延

注) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

<解説>

多様な副作用があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 国内を含む国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験における副作用

評価対象例数	グループ A : 20 mg/m ² (n=6)	グループ B : 25 mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
発現例数 (%)	6 (100)	75 (98.7)	81 (98.8)

副作用	グループ A : 20 mg/m ² (n=6)	グループ B : 25 mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
胃腸障害	5 (83.3)	62 (81.6)	67 (81.7)
口内炎	5 (83.3)	42 (55.3)	47 (57.3)
下痢	2 (33.3)	16 (21.1)	18 (22.0)
悪心	0	14 (18.4)	14 (17.1)
口腔内潰瘍形成	0	9 (11.8)	9 (11.0)
嘔吐	2 (33.3)	7 (9.2)	9 (11.0)
腹部不快感	1 (16.7)	5 (6.6)	6 (7.3)
口唇炎	2 (33.3)	3 (3.9)	5 (6.1)
便秘	1 (16.7)	4 (5.3)	5 (6.1)
腹部膨満	0	4 (5.3)	4 (4.9)
肛門直腸不快感	0	4 (5.3)	4 (4.9)
腹痛	0	2 (2.6)	2 (2.4)
消化不良	0	2 (2.6)	2 (2.4)
上腹部痛	0	2 (2.6)	2 (2.4)
歯肉炎	0	2 (2.6)	2 (2.4)
歯痛	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
下腹部痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
アフタ性口内炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
嚥下障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
心窩部不快感	0	1 (1.3)	1 (1.2)
変色便	1 (16.7)	0	1 (1.2)
胃炎	1 (16.7)	0	1 (1.2)
消化管穿孔	0	1 (1.3)	1 (1.2)
歯肉痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
舌炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
腸管穿孔	0	1 (1.3)	1 (1.2)
歯周炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
腹膜炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
小腸出血	0	1 (1.3)	1 (1.2)
臨床検査	6 (100)	58 (76.3)	64 (78.0)
ALT (GPT) 増加	5 (83.3)	22 (28.9)	27 (32.9)
AST (GOT) 増加	5 (83.3)	18 (23.7)	23 (28.0)
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	20 (26.3)	21 (25.6)
血小板数減少	3 (50.0)	18 (23.7)	21 (25.6)
体重減少	4 (66.7)	17 (22.4)	21 (25.6)
血中トリグリセリド増加	3 (50.0)	15 (19.7)	18 (22.0)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	16 (21.1)	17 (20.7)
血中LDH 増加	3 (50.0)	12 (15.8)	15 (18.3)
血中コレステロール増加	2 (33.3)	12 (15.8)	14 (17.1)
白血球数減少	0	12 (15.8)	12 (14.6)
血中Al-P 増加	4 (66.7)	8 (10.5)	12 (14.6)
血中ブドウ糖増加	0	9 (11.8)	9 (11.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	5 (6.6)	8 (9.8)
グリコヘモグロビン増加	2 (33.3)	5 (6.6)	7 (8.5)
血中アルブミン減少	3 (50.0)	3 (3.9)	6 (7.3)

例数 (%)

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

副作用	グループ A : 20 mg/m ² (n=6)	グループ B : 25 mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
ヘマトクリット減少	0	5 (6.6)	5 (6.1)
好中球数減少	0	5 (6.6)	5 (6.1)
血中カルシウム減少	2 (33.3)	2 (2.6)	4 (4.9)
C-反応性蛋白増加	2 (33.3)	2 (2.6)	4 (4.9)
プロトロンビン時間延長	4 (66.7)	0	4 (4.9)
赤血球数減少	0	4 (5.3)	4 (4.9)
血中クロール増加	0	3 (3.9)	3 (3.7)
血中クレアチン増加	0	3 (3.9)	3 (3.7)
血中クレアチニン	0	3 (3.9)	3 (3.7)
血中リン減少	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
血中尿素増加	0	3 (3.9)	3 (3.7)
血小板数増加	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
総蛋白増加	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
血中 A1-P	0	2 (2.6)	2 (2.4)
血中 LDH 減少	0	2 (2.6)	2 (2.4)
血中カリウム増加	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
一酸化炭素拡散能減少	0	2 (2.6)	2 (2.4)
総蛋白減少	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
体重増加	0	2 (2.6)	2 (2.4)
血中クロール減少	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血中铁減少	1 (16.7)	0	1 (1.2)
血中 LDH	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血中カリウム減少	1 (16.7)	0	1 (1.2)
血圧上昇	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血中尿素	0	1 (1.3)	1 (1.2)
ヘモグロビン	0	1 (1.3)	1 (1.2)
リンパ球数減少	0	1 (1.3)	1 (1.2)
好中球数増加	1 (16.7)	0	1 (1.2)
肺機能検査異常	0	1 (1.3)	1 (1.2)
肺機能検査値低下	0	1 (1.3)	1 (1.2)
赤血球数増加	0	1 (1.3)	1 (1.2)
白血球数増加	1 (16.7)	0	1 (1.2)
代謝及び栄養障害	4 (66.7)	57 (75.0)	61 (74.4)
高コレステロール血症	2 (33.3)	33 (43.4)	35 (42.7)
高トリグリセリド血症	2 (33.3)	30 (39.5)	32 (39.0)
食欲不振	0	30 (39.5)	30 (36.6)
高血糖	2 (33.3)	24 (31.6)	26 (31.7)
低リン酸血症	2 (33.3)	21 (27.6)	23 (28.0)
低カルシウム血症	1 (16.7)	7 (9.2)	8 (9.8)
低カリウム血症	1 (16.7)	7 (9.2)	8 (9.8)
高マグネシウム血症	0	6 (7.9)	6 (7.3)
高脂血症	0	4 (5.3)	4 (4.9)
糖尿病	2 (33.3)	1 (1.3)	3 (3.7)
高カルシウム血症	0	3 (3.9)	3 (3.7)
低ナトリウム血症	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
高カリウム血症	0	2 (2.6)	2 (2.4)
低アルブミン血症	0	2 (2.6)	2 (2.4)
脂質異常症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
高ナトリウム血症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
高リン酸塩血症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
高 A1-P 血症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
高尿酸血症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
過小食	0	1 (1.3)	1 (1.2)

例数 (%)

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

副作用	グループ A : 20 mg/m ² (n=6)	グループ B : 25 mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
皮膚及び皮下組織障害	6 (100)	51 (67.1)	57 (69.5)
発疹	6 (100)	42 (55.3)	48 (58.5)
爪の障害	4 (66.7)	20 (26.3)	24 (29.3)
そう痒症	1 (16.7)	22 (28.9)	23 (28.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	6 (7.9)	6 (7.3)
ざ瘡	2 (33.3)	3 (3.9)	5 (6.1)
皮膚剥脱	0	5 (6.6)	5 (6.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (5.3)	4 (4.9)
剥脱性発疹	0	4 (5.3)	4 (4.9)
皮膚反応	3 (50.0)	1 (1.3)	4 (4.9)
皮膚乾燥	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
眼窩周囲浮腫	0	3 (3.9)	3 (3.7)
皮膚色素過剰	2 (33.3)	1 (1.3)	3 (3.7)
皮膚炎	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
多汗症	0	2 (2.6)	2 (2.4)
色素沈着障害	0	2 (2.6)	2 (2.4)
脱毛症	1 (16.7)	0	1 (1.2)
紅斑	0	1 (1.3)	1 (1.2)
多形紅斑	0	1 (1.3)	1 (1.2)
手掌紅斑	0	1 (1.3)	1 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
そう痒性皮疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
脂漏性皮膚炎	1 (16.7)	0	1 (1.2)
蕁麻疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
全身障害及び投与局所様態	5 (83.3)	51 (67.1)	56 (68.3)
疲労	3 (50.0)	21 (27.6)	24 (29.3)
発熱	2 (33.3)	19 (25.0)	21 (25.6)
顔面浮腫	1 (16.7)	8 (10.5)	9 (11.0)
無力症	0	8 (10.5)	8 (9.8)
悪寒	1 (16.7)	6 (7.9)	7 (8.5)
末梢性浮腫	1 (16.7)	5 (6.6)	6 (7.3)
胸部不快感	0	4 (5.3)	4 (4.9)
粘膜の炎症	0	4 (5.3)	4 (4.9)
浮腫	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
非心臓性胸痛	0	2 (2.6)	2 (2.4)
腋窩痛	1 (16.7)	0	1 (1.2)
胸痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
全身健康状態低下	0	1 (1.3)	1 (1.2)
全身性浮腫	0	1 (1.3)	1 (1.2)
低体温	0	1 (1.3)	1 (1.2)
注射部位反応	0	1 (1.3)	1 (1.2)
注射部位熱感	1 (16.7)	0	1 (1.2)
限局性浮腫	0	1 (1.3)	1 (1.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6 (100)	38 (50.0)	44 (53.7)
鼻出血	3 (50.0)	15 (19.7)	18 (22.0)
咳嗽	2 (33.3)	13 (17.1)	15 (18.3)
間質性肺疾患	3 (50.0)	11 (14.5)	14 (17.1)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	8 (10.5)	9 (11.0)
呼吸困難	0	6 (7.9)	6 (7.3)
胸水	0	5 (6.6)	5 (6.1)
労作性呼吸困難	1 (16.7)	3 (3.9)	4 (4.9)
湿性咳嗽	0	4 (5.3)	4 (4.9)
鼻部障害	0	3 (3.9)	3 (3.7)
肺高血圧症	3 (50.0)	0	3 (3.7)
鼻漏	3 (50.0)	0	3 (3.7)

例数 (%)

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

副作用	グループ A : 20 mg/m ² (n=6)	グループ B : 25 mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
無気肺	0	2 (2.6)	2 (2.4)
喀血	0	2 (2.6)	2 (2.4)
しゃっくり	0	1 (1.3)	1 (1.2)
低酸素症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
感染症及び寄生虫症	4 (66.7)	38 (50.0)	42 (51.2)
上気道感染	0	15 (19.7)	15 (18.3)
肺炎	1 (16.7)	7 (9.2)	8 (9.8)
インフルエンザ	0	5 (6.6)	5 (6.1)
爪囲炎	0	5 (6.6)	5 (6.1)
鼻咽頭炎	0	3 (3.9)	3 (3.7)
麦粒腫	0	2 (2.6)	2 (2.4)
毛包炎	0	2 (2.6)	2 (2.4)
肺感染	0	2 (2.6)	2 (2.4)
爪感染	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
尿路感染	0	2 (2.6)	2 (2.4)
アデノウイルス結膜炎	1 (16.7)	0	1 (1.2)
蜂巣炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
膀胱炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
単純ヘルペス	0	1 (1.3)	1 (1.2)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.3)	1 (1.2)
帯状疱疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
限局性感染	0	1 (1.3)	1 (1.2)
咽頭炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
膿疱性皮疹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
副鼻腔炎	0	1 (1.3)	1 (1.2)
膿性痰	1 (16.7)	0	1 (1.2)
菌感染	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血液及びリンパ系障害	4 (66.7)	29 (38.2)	33 (40.2)
貧血	4 (66.7)	20 (26.3)	24 (29.3)
白血球減少症	2 (33.3)	5 (6.6)	7 (8.5)
血小板減少症	1 (16.7)	6 (7.9)	7 (8.5)
リンパ球減少症	1 (16.7)	4 (5.3)	5 (6.1)
好中球減少症	2 (33.3)	3 (3.9)	5 (6.1)
好酸球増加症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
顆粒球減少症	0	1 (1.3)	1 (1.2)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.3)	1 (1.2)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (33.3)	19 (25.0)	21 (25.6)
筋肉痛	0	8 (10.5)	8 (9.8)
関節痛	0	7 (9.2)	7 (8.5)
背部痛	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
関節炎	0	2 (2.6)	2 (2.4)
側腹部痛	0	2 (2.6)	2 (2.4)
関節腫脹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
筋痙縮	0	1 (1.3)	1 (1.2)
筋骨格不快感	1 (16.7)	0	1 (1.2)
筋骨格痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
筋骨格硬直	1 (16.7)	0	1 (1.2)
神経系障害	5 (83.3)	15 (19.7)	20 (24.4)
味覚異常	3 (50.0)	6 (7.9)	9 (11.0)
浮動性めまい	0	5 (6.6)	5 (6.1)
頭痛	1 (16.7)	4 (5.3)	5 (6.1)
末梢性ニューロパチー	3 (50.0)	0	3 (3.7)
脳出血	0	1 (1.3)	1 (1.2)
嗅覚錯誤	1 (16.7)	0	1 (1.2)
傾眠	0	1 (1.3)	1 (1.2)

例数 (%)

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

副作用	グループ A : 20 mg/m ² (n=6)	グループ B : 25 mg/body (n=76)	全症例 (n=82)
血管障害	2 (33.3)	11 (14.5)	13 (15.9)
高血圧	0	8 (10.5)	8 (9.8)
静脈炎	1 (16.7)	2 (2.6)	3 (3.7)
ほてり	2 (33.3)	0	2 (2.4)
潮紅	0	1 (1.3)	1 (1.2)
眼障害	1 (16.7)	6 (7.9)	7 (8.5)
眼乾燥	0	2 (2.6)	2 (2.4)
白内障	0	1 (1.3)	1 (1.2)
結膜充血	1 (16.7)	0	1 (1.2)
眼瞼浮腫	0	1 (1.3)	1 (1.2)
流涙増加	0	1 (1.3)	1 (1.2)
霧視	0	1 (1.3)	1 (1.2)
視力障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
心臓障害	2 (33.3)	2 (2.6)	4 (4.9)
頻脈	2 (33.3)	1 (1.3)	3 (3.7)
動悸	0	2 (2.6)	2 (2.4)
精神障害	0	4 (5.3)	4 (4.9)
不眠症	0	3 (3.9)	3 (3.7)
息こらえ	0	1 (1.3)	1 (1.2)
腎及び尿路障害	1 (16.7)	3 (3.9)	4 (4.9)
夜間頻尿	0	1 (1.3)	1 (1.2)
多尿	0	1 (1.3)	1 (1.2)
蛋白尿	1 (16.7)	0	1 (1.2)
尿閉	0	1 (1.3)	1 (1.2)
尿路痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
耳及び迷路障害	1 (16.7)	1 (1.3)	2 (2.4)
耳痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)
耳漏	1 (16.7)	0	1 (1.2)
生殖系及び乳房障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
精巣腫脹	0	1 (1.3)	1 (1.2)
肝胆道系障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
肝障害	0	1 (1.3)	1 (1.2)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	0	1 (1.3)	1 (1.2)
腫瘍疼痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)

例数 (%)

注 1) 同じ器官別分類において 1 例に複数の副作用が発現することがあるため、個々の副作用の合計と器官ごとの合計とは必ずしも一致しない。

注 2) 安全性評価対象例には、国内において承認された用量以外 (20 mg/m²) を投与された症例も含む。

【承認された用法及び用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 海外第Ⅲ相臨床試験における副作用

評価対象例数	208
発現例数 (%)	195 (93.8)

副作用	発現例数 (%)
全身系	129 (62.0)
無力症	83 (39.9)
疼痛	21 (10.1)
発熱	16 (7.7)
腹痛	14 (6.7)
アレルギー反応	12 (5.8)
顔面浮腫	12 (5.8)
悪寒	10 (4.8)
頭痛	10 (4.8)
感染	8 (3.8)
事故による外傷	5 (2.4)
背部痛	5 (2.4)
胸痛	4 (1.9)
インフルエンザ症候群	3 (1.4)
膿瘍	2 (1.0)
蜂巣炎	2 (1.0)
全身健康状態低下	2 (1.0)
臨床検査異常	2 (1.0)
倦怠感	2 (1.0)
医薬品副作用	2 (1.0)
腹水	1 (0.5)
全身性浮腫	1 (0.5)
投薬過誤	1 (0.5)
心・血管系	27 (13.0)
高血圧	4 (1.9)
血管拡張	4 (1.9)
動悸	3 (1.4)
頻脈	3 (1.4)
低血圧	2 (1.0)
心房細動	1 (0.5)
心拡大	1 (0.5)
心血管障害	1 (0.5)
チアノーゼ	1 (0.5)
深部静脈血栓症	1 (0.5)
出血	1 (0.5)
頭蓋内出血	1 (0.5)
心筋虚血	1 (0.5)
末梢血管障害	1 (0.5)
体位性低血圧	1 (0.5)
ST上昇	1 (0.5)
上室性期外収縮	1 (0.5)
洞性頻脈	1 (0.5)
血栓性静脈炎	1 (0.5)
血栓症	1 (0.5)
消化器系	139 (66.8)
悪心	54 (26.0)
食欲不振	47 (22.6)
口内炎	41 (19.7)
粘膜炎	38 (18.3)
下痢	35 (16.8)
嘔吐	26 (12.5)
便秘	14 (6.7)
口内乾燥	10 (4.8)
アフタ性口内炎	8 (3.8)
γグルタミルトランスペプチダーゼ増加	7 (3.4)
口腔内潰瘍形成	5 (2.4)
口唇炎	4 (1.9)
消化不良	4 (1.9)
口腔内痛	4 (1.9)

副作用	発現例数 (%)
舌浮腫	4 (1.9)
嚥下障害	2 (1.0)
歯肉炎	2 (1.0)
舌炎	2 (1.0)
肝機能検査異常	2 (1.0)
口腔モニリア症	2 (1.0)
腹部膨満	1 (0.5)
十二指腸炎	1 (0.5)
鼓腸	1 (0.5)
胃炎	1 (0.5)
胃腸出血	1 (0.5)
イレウス	1 (0.5)
肝損傷	1 (0.5)
嘔吐を伴う悪心	1 (0.5)
口周囲紅斑	1 (0.5)
歯周炎	1 (0.5)
直腸障害	1 (0.5)
唾液腺炎	1 (0.5)
舌障害	1 (0.5)
内分泌系	6 (2.9)
糖尿病	5 (2.4)
甲状腺機能亢進症	1 (0.5)
血液・リンパ系	90 (43.3)
貧血	68 (32.7)
血小板減少症	26 (12.5)
好中球減少症	13 (6.3)
白血球減少症	10 (4.8)
リンパ球減少症	8 (3.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (1.9)
好酸球増加症	4 (1.9)
顆粒球増加症	3 (1.4)
斑状出血	1 (0.5)
白血球増加症	1 (0.5)
リンパ節症	1 (0.5)
リンパ球増加症	1 (0.5)
代謝・栄養系	123 (59.1)
高脂血症	51 (24.5)
高コレステロール血症	43 (20.7)
高血糖	37 (17.8)
体重減少	26 (12.5)
クレアチニン増加	23 (11.1)
末梢性浮腫	21 (10.1)
アルカリホスファターゼ増加	15 (7.2)
AST増加	14 (6.7)
低リン酸血症	13 (6.3)
浮腫	12 (5.8)
ALT増加	10 (4.8)
低カルシウム血症	9 (4.3)
低カリウム血症	9 (4.3)
乳酸脱水素酵素増加	8 (3.8)
脱水	6 (2.9)
高カリウム血症	6 (2.9)
低マグネシウム血症	5 (2.4)
高カルシウム血症	4 (1.9)
低蛋白血症	3 (1.4)
ビリルビン血症	2 (1.0)
BUN増加	2 (1.0)
治癒異常	2 (1.0)
高リン酸塩血症	2 (1.0)

副作用	発現例数 (%)
低ナトリウム血症	2 (1.0)
高クロール血症	1 (0.5)
高マグネシウム血症	1 (0.5)
高尿酸血症	1 (0.5)
筋・骨格系	18 (8.7)
関節痛	7 (3.4)
筋肉痛	5 (2.4)
骨痛	2 (1.0)
筋痙縮	2 (1.0)
関節炎	1 (0.5)
関節症	1 (0.5)
関節障害	1 (0.5)
下肢痙攣	1 (0.5)
筋炎	1 (0.5)
骨粗鬆症	1 (0.5)
神経系	46 (22.1)
浮動性めまい	11 (5.3)
不眠症	8 (3.8)
傾眠	6 (2.9)
錯感覚	5 (2.4)
不安	4 (1.9)
ニューロパチー	4 (1.9)
錯乱	3 (1.4)
うつ病	2 (1.0)
情動不安定	2 (1.0)
神経過敏	2 (1.0)
振戦	2 (1.0)
異常歩行	1 (0.5)
口周囲異常感覚	1 (0.5)
筋緊張亢進	1 (0.5)
反射減退	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	1 (0.5)
睡眠障害	1 (0.5)
自殺念慮	1 (0.5)
思考異常	1 (0.5)
攣縮	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.5)
呼吸器系	60 (28.8)
呼吸困難	17 (8.2)
咳嗽増加	14 (6.7)
咽頭炎	13 (6.3)
鼻出血	12 (5.8)
鼻炎	9 (4.3)
肺炎	4 (1.9)
肺臓炎	4 (1.9)
音声変調	3 (1.4)
喘息	2 (1.0)
気管支炎	2 (1.0)
上気道感染	2 (1.0)
喉頭炎	1 (0.5)
肺障害	1 (0.5)
肺浸潤NOS	1 (0.5)
胸水	1 (0.5)
呼吸器系理学所見	1 (0.5)
副鼻腔うっ血	1 (0.5)
咽喉刺激感	1 (0.5)

副作用	発現例数 (%)
皮膚・皮膚付属器	126 (60.6)
発疹	70 (33.7)
そう痒症	33 (15.9)
爪の障害	25 (12.0)
ざ瘡	21 (10.1)
皮膚乾燥	20 (9.6)
剥脱性皮膚炎	14 (6.7)
そう痒性皮膚疹	10 (4.8)
紅斑	8 (3.8)
斑状丘疹状皮膚疹	6 (2.9)
皮膚障害	6 (2.9)
脱毛症	5 (2.4)
毛包炎	4 (1.9)
単純ヘルペス	3 (1.4)
寝汗	3 (1.4)
膿疱性皮膚疹	3 (1.4)
蕁麻疹	3 (1.4)
湿疹	2 (1.0)
せつ腫症	2 (1.0)
皮膚変色	2 (1.0)
皮膚潰瘍	2 (1.0)
発汗	2 (1.0)
血管浮腫	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.5)
皮下結節	1 (0.5)
特殊感覚器系	52 (25.0)
味覚倒錯	30 (14.4)
味覚消失	11 (5.3)
結膜炎	5 (2.4)
流涙障害	4 (1.9)
眼そう痒症	3 (1.4)
眼瞼炎	2 (1.0)
難聴	2 (1.0)
眼乾燥	2 (1.0)
眼の障害	2 (1.0)
視覚異常	1 (0.5)
眼痛	1 (0.5)
泌尿生殖器系	19 (9.1)
急性腎不全	3 (1.4)
尿路感染	3 (1.4)
膀胱炎	2 (1.0)
排尿困難	2 (1.0)
女性化乳房	2 (1.0)
腎臓痛	2 (1.0)
アルブミン尿	1 (0.5)
糸球体炎	1 (0.5)
乏尿	1 (0.5)
尿毒症	1 (0.5)
尿閉	1 (0.5)
排尿障害	1 (0.5)
尿異常	1 (0.5)
種々の要因が関連する有害事象	3 (1.4)
手技に対する局所反応	2 (1.0)
薬物以外に対するアレルギー反応	1 (0.5)

注) 同じ器官別分類において1例に複数の副作用が発現することがあるため、個々の副作用の合計と器官ごとの合計とは必ずしも一致しない。

3) 特定使用成績調査における重篤な副作用

	合計	CTCAE Grade					
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明
調査症例数	1,001	1,001	1,001	1,001	1,001	1,001	1,001
発現症例数(%)	352 (35.16)	74 (7.39)	69 (6.89)	137 (13.69)	39 (3.90)	32 (3.20)	1 (0.10)
発現件数	496	94	112	198	52	39	1

事象名	合計	CTCAE Grade					
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明
感染症および寄生虫症	64 (6.39)	-	10 (1.00)	35 (3.50)	7 (0.70)	12 (1.20)	-
B型肝炎再活性化	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
シャント感染	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
ニューモシスチス・イロパチイ感染	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
ニューモシスチス・イロパチイ肺炎	10 (1.00)	-	-	5 (0.50)	1 (0.10)	4 (0.40)	-
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
異型肺炎	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
咽頭炎	3 (0.30)	-	1 (0.10)	2 (0.20)	-	-	-
感染	2 (0.20)	-	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-
感染性皮膚潰瘍	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
気管支炎	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
気道感染	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
偽膜性大腸炎	1 (0.10)	-	-	-	-	1 (0.10)	-
菌血症	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
細菌性肺炎	13 (1.30)	-	-	9 (0.90)	1 (0.10)	3 (0.30)	-
真菌感染	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
創傷感染	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-	-	-	-
帯状疱疹	4 (0.40)	-	2 (0.20)	2 (0.20)	-	-	-
尿路感染	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
膿疱性皮疹	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
敗血症	3 (0.30)	-	-	1 (0.10)	-	2 (0.20)	-
敗血症性ショック	1 (0.10)	-	-	-	-	1 (0.10)	-
肺炎	17 (1.70)	-	5 (0.50)	11 (1.10)	-	1 (0.10)	-
肺感染	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
蜂巣炎	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
肛門直腸感染	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
肛門膿瘍	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
血液およびリンパ系障害	26 (2.60)	-	2 (0.20)	17 (1.70)	6 (0.60)	1 (0.10)	-
血小板減少症	3 (0.30)	-	-	2 (0.20)	1 (0.10)	-	-
好中球減少症	2 (0.20)	-	-	2 (0.20)	-	-	-
骨髄機能不全	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
鉄欠乏性貧血	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
播種性血管内凝固	1 (0.10)	-	-	-	-	1 (0.10)	-
貧血	19 (1.90)	-	2 (0.20)	13 (1.30)	4 (0.40)	-	-
免疫系障害	5 (0.50)	-	-	1 (0.10)	4 (0.40)	-	-
アナフィラキシーショック	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
アナフィラキシー反応	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
過敏症	2 (0.20)	-	-	-	2 (0.20)	-	-
免疫抑制	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
内分泌障害	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
甲状腺機能低下症	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-

事象名	合計	CTCAE Grade					
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明
代謝および栄養障害	28 (2.80)	1 (0.10)	6 (0.60)	15 (1.50)	6 (0.60)	-	-
高カリウム血症	6 (0.60)	-	-	5 (0.50)	1 (0.10)	-	-
高コレステロール血症	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
高トリグリセリド血症	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
高血糖	12 (1.20)	1 (0.10)	3 (0.30)	5 (0.50)	3 (0.30)	-	-
高脂血症	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
食欲減退	5 (0.50)	-	1 (0.10)	4 (0.40)	-	-	-
脱水	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
低カリウム血症	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
低ナトリウム血症	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
低リン酸血症	2 (0.20)	-	-	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-
糖尿病	3 (0.30)	-	2 (0.20)	1 (0.10)	-	-	-
神経系障害	6 (0.60)	1 (0.10)	3 (0.30)	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-
意識変容状態	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
脳梗塞	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
脳出血	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
脳浮腫	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
味覚異常	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
痙攣発作	2 (0.20)	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-
眼障害	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
視力障害	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
心臓障害	7 (0.70)	1 (0.10)	1 (0.10)	2 (0.20)	1 (0.10)	2 (0.20)	-
完全房室ブロック	2 (0.20)	-	-	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-
急性心筋梗塞	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
急性心不全	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
心嚢液貯留	2 (0.20)	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-	-	-
心肺停止	1 (0.10)	-	-	-	-	1 (0.10)	-
心不全	1 (0.10)	-	-	-	-	1 (0.10)	-
血管障害	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
潮紅	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	198 (19.78)	85 (8.49)	51 (5.09)	40 (4.00)	9 (0.90)	12 (1.20)	1 (0.10)
咳嗽	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
間質性肺疾患	172 (17.18)	81 (8.09)	45 (4.50)	30 (3.00)	6 (0.60)	9 (0.90)	1 (0.10)
気胸	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
胸水	8 (0.80)	1 (0.10)	4 (0.40)	3 (0.30)	-	-	-
呼吸困難	20 (2.00)	1 (0.10)	4 (0.40)	11 (1.10)	1 (0.10)	3 (0.30)	-
呼吸不全	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
低酸素症	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
肺気腫	1 (0.10)	-	-	-	-	1 (0.10)	-
肺塞栓症	1 (0.10)	-	-	-	-	1 (0.10)	-
肺水腫	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-	-	-	-
肺臓炎	2 (0.20)	2 (0.20)	-	-	-	-	-
喀血	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
胃腸障害	38 (3.80)	-	8 (0.80)	26 (2.60)	3 (0.30)	1 (0.10)	-
イレウス	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
悪心	5 (0.50)	-	1 (0.10)	3 (0.30)	1 (0.10)	-	-
胃腸出血	3 (0.30)	-	-	2 (0.20)	-	1 (0.10)	-
下痢	4 (0.40)	-	1 (0.10)	2 (0.20)	1 (0.10)	-	-
血便排泄	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
口内炎	15 (1.50)	-	3 (0.30)	12 (1.20)	-	-	-

事象名	合計	CTCAE Grade					
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明
痔出血	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
大腸穿孔	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
腸炎	2 (0.20)	-	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-	-
潰瘍性大腸炎	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
腹水	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
嘔吐	5 (0.50)	-	2 (0.20)	2 (0.20)	1 (0.10)	-	-
嚥下障害	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
肝胆道系障害	5 (0.50)	1 (0.10)	1 (0.10)	1 (0.10)	2 (0.20)	-	-
肝機能異常	2 (0.20)	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-
肝障害	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
胆道障害	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
胆嚢炎	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
皮膚および皮下組織障害	7 (0.70)	-	2 (0.20)	5 (0.50)	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
アレルギー性皮膚炎	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
ステイブンス・ジョンソン症候群	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
多形紅斑	2 (0.20)	-	-	2 (0.20)	-	-	-
発疹	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
薬疹	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
腎および尿路障害	18 (1.80)	-	3 (0.30)	8 (0.80)	6 (0.60)	1 (0.10)	-
急性腎障害	10 (1.00)	-	1 (0.10)	3 (0.30)	5 (0.50)	1 (0.10)	-
血尿	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
腎機能障害	2 (0.20)	-	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-	-
腎障害	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
腎不全	2 (0.20)	-	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-	-
蛋白尿	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
慢性腎臓病	1 (0.10)	-	-	-	1 (0.10)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (2.20)	1 (0.10)	9 (0.90)	5 (0.50)	-	7 (0.70)	-
胸痛	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
倦怠感	2 (0.20)	-	2 (0.20)	-	-	-	-
死亡	4 (0.40)	-	-	-	-	4 (0.40)	-
疾患進行	2 (0.20)	-	-	-	-	2 (0.20)	-
突然死	1 (0.10)	-	-	-	-	1 (0.10)	-
発熱	5 (0.50)	1 (0.10)	3 (0.30)	1 (0.10)	-	-	-
疲労	2 (0.20)	-	-	2 (0.20)	-	-	-
浮腫	4 (0.40)	-	2 (0.20)	2 (0.20)	-	-	-
無力症	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
臨床検査	28 (2.80)	2 (0.20)	4 (0.40)	18 (1.80)	4 (0.40)	-	-
C-反応性蛋白増加	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
グリコヘモグロビン増加	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
リパーゼ増加	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
胸部X線異常	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-	-	-	-
血圧上昇	2 (0.20)	-	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-
血小板数減少	10 (1.00)	1 (0.10)	-	7 (0.70)	2 (0.20)	-	-
血中クレアチニン増加	4 (0.40)	-	1 (0.10)	3 (0.30)	-	-	-

事象名	合計	CTCAE Grade					
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明
血中コレステロール増加	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-
血中ブドウ糖増加	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
好中球数減少	2 (0.20)	-	-	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-
体重増加	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
尿蛋白	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
白血球数減少	6 (0.60)	-	-	6 (0.60)	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.20)	-	1 (0.10)	1 (0.10)	-	-	-
上腕骨骨折	1 (0.10)	-	-	1 (0.10)	-	-	-
注入に伴う反応	1 (0.10)	-	1 (0.10)	-	-	-	-

MedDRA/J20.1のPTで集計した。

例数 (%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与
設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製は、過剰な室光及び日光を避けること。調製前に、不溶性異物と変色がないことを目視により確認すること。また、本剤を投与する際には、DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate: フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含まない輸液バック・ボトル、輸液セットを使用すること。

<解説>

本剤は、無水エタノールや界面活性剤（ポリソルベート 80）が配合されているため、ポリ塩化ビニルと接触すると DEHP のような可塑剤が溶出される。本剤を投与する際には、DEHP を含まない輸液バック・ボトル、輸液セットを使用すること。

14.1.2 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、下表に示すように過量充填されているので、必ず下記
14.1.3 調製方法に従い注射液の調製を行うこと。[3.1 参照]

バイアル	実充填量
トリーセル点滴静注液 25 mg (テムシロリムスとして)	1.2 mL (30 mg)
添付希釈用液	2.2 mL

<解説>

本剤及び添付希釈用液は、必要量を十分に抜き取ることができるようにするために、過量充填されている。本剤を調製する際は必ず次項 14.1.3 に従い注射液の調製を行うこと。

14.1.3 調製方法

本剤の調製は、無菌的に、二段階の希釈調製を行う。

- (1) 1 バイアルに添付希釈用液 1.8 mL を加え、バイアルをよく振り混和する。気泡がおさまるまで待ち、微粒子がないことを目視により確認すること。20～25℃では、24 時間安定である。なお、本剤を直接、日局生理食塩液で希釈しないこと。
- (2) (1) で希釈した液から 2.5 mL を抜き取り、日局生理食塩液 250 mL に速やかに混和する。本剤を混和する際は激しく振とうしないこと。調製後 6 時間以内に投与を終了すること。

<解説>

本剤に添付希釈用液を加え、調製後の安定性について検討したところ、室温保存下で調製後 24 時間まで安定であった。

また、本剤を日局生理食塩液と混和後の投与用注射液の安定性について、ガラス瓶、ポリオレフィン又はポリオレフィンコーティングしたバック及び輸液セットを用いて検討したところ、室温、蛍光灯下で6時間まで安定であった。

14.1.4 調製後の本剤は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないこと。

<解説>

調製後の本剤への他の薬剤又は栄養剤の添加については評価されていないため避けること。また、テムシロリムスは酸及び塩基で分解するため、テムシロリムスと溶液のpHを変化させるような薬剤との併用は避けること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤を投与する際には、孔径5 µm以下のインラインフィルターを使用すること。

<解説>

国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験での経験に基づき設定した。

臨床試験において、本剤投与には孔径が5 µm以下のインラインフィルターが使用された。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤15 mg/週^{注)} 静脈内投与にスニチニブ25 mg 経口投与（1～28日）を併用した第Ⅰ相臨床試験において、忍容性が認められなかった。〔7.1 参照〕

注) 本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして25 mg 週1回投与である。

<解説>

本剤15 mg/週静脈内投与にスニチニブ25 mg 経口投与（1日～28日）を併用した第Ⅰ相臨床試験において、用量制限毒性※（グレード3の紅斑丘疹性皮疹、入院を要する痛風及び蜂巣炎）が3例中2例で認められた。

※DLT (Dose Limiting Toxicity)

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁵⁾

評価対象となる組織	動物種/系統 (例数)	投与方法	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
中枢神経系	SD系雄ラット (n=8/群)	単回静脈内投与	0、0.2、1、5	<ul style="list-style-type: none"> ・テムシロリムス処置に関連した中枢神経症状は認められなかった。 ・観察期間中に死亡例及び一般状態の変化はみられなかった。 ・全てのラットで投与後1日目及び2日目に用量に伴い、わずかな体重の減少(1~3%)がみられた。
呼吸器系	SD系雄ラット (n=6/群)	単回静脈内投与	0、0.2、1、5	<ul style="list-style-type: none"> ・テムシロリムス1 mg/kg及び5 mg/kg投与群の投与2時間後に呼吸数の減少が観察され、減少率は溶媒対照群に比べてそれぞれ15%及び17%、また投与前の値に比べるとそれぞれ9%及び11%であった。 ・呼吸数の平均値は、ラットにおける拘束下での基準範囲内であることから、この呼吸数の減少は生理的に意義のある変化ではないと考えられた。 ・観察期間中に死亡例及び一般状態の変化はみられなかった。
心血管系	SD系雄ラット (n=5/群)	単回静脈内投与	0、0.1、0.75、 5	いずれの用量においても、テムシロリムスによる心拍数及び血圧に対する影響は認められなかった。
	SD系雌雄ラット (n=4/性別/群)	単回経口投与	0、0.3、1、3	いずれの用量においても、テムシロリムスによる心拍数及び血圧に対する影響は認められなかった。
	雌雄カニクイザル (n=3/性別/群)	用量漸増 静脈内投与	0、0.1、0.5、 1.5	いずれの用量においても、テムシロリムスによる心拍数、血圧及び心電図等に対する影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁶⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス (n=3)	静脈内	0、50	>50
ラット (n=2~3)	静脈内	0、25、50、100	50
サル (n=1~7)	静脈内*	0~2.5	>2.5

※：サルの単回投与毒性は反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。

(2) 反復投与毒性試験³⁷⁾

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	結果	無毒性量	
用量設定試験	ラット	静脈内	1日1回	2週	0、0.1、0.25、1、2.5	全ての投与群：体重減少、コレステロール高値、フィブリノーゲン高値	<0.1 mg/kg/日
毒性試験			サイクル*	4サイクル	0、0.1、0.5、2.5	2.5 mg/kg 投与群：重度の精細管変性、白内障	0.5 mg/kg/回
6ヵ月間毒性試験及び3ヵ月間回復性試験			1週1回	6ヵ月+3ヵ月回復	0、0.1、0.5、2.5	0.5 mg/kg 以上の投与群：体重減少、グルコース高値 2.5 mg/kg 投与群：精細管変性	0.1 mg/kg/週
用量設定試験	サル	静脈内	1日1回	2週	0、0.1、0.25、1、2.5	0.25 mg/kg 投与群：雌1例で盲腸及び結腸の炎症	0.1 mg/kg/日
毒性試験			サイクル*	4サイクル	0、0.1、0.5、2.5	全ての用量で毒性学的意義のある変化はみられなかった。	2.5 mg/kg/回
9ヵ月間毒性試験及び3ヵ月間回復性試験			1週1回	9ヵ月+3ヵ月回復	0、0.1、0.5、2.5	0.1 及び 2.5 mg/kg 投与群：死亡 全ての投与群：糞便異常、削瘦、リンパ球減少、盲腸及び結腸のびらん、嚢胞及び炎症細胞浸潤	<0.1 mg/kg/週

※：1日1回、5日間投与した後、9日間の休薬を1サイクルとした。

(3) 遺伝毒性試験³⁸⁾

in vitro 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（マウス小核試験）において遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³²⁾

試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果	無毒性量 (mg/kg/日)
雄性受胎能 (用量設定)	ラット	経口 1日1回	交配前10週～ 交配終了日	0、0.1、0.7、5	0.7 mg/kg/日以上：体重減少及び 体重増加量の減少 0.7 mg/kg/日：精子の濃度、運動 能の低下、ごく軽度かつ片側性の 限局性精細管変性	0.1
雌性受胎能 (用量設定)			交配前2週～ 妊娠6日	0、0.1、0.7、5	0.7 mg/kg/日以上：交配前の体重 増加量の減少、着床前後胚胎児死 亡率の増加 5 mg/kg/日：黄体数の減少に伴う 生存胎児数の減少	0.1
雄性受胎能			交配前10週～ 交配2週後	0、0.05、 0.1、0.5	0.5 mg/kg/日：体重減少、精子の 数及び運動能の低下、軽度の生殖 能の低下並びに精巣に精細管変 性、精巣上体管腔内に細胞残屑な どの組織学的変化	0.1
雌性受胎能			交配前2週～ 妊娠6日	0、0.1、0.3、1	1 mg/kg/日：体重増加量の減少、 着床率の減少、着床前後胚胎児死 亡率の増加、生存胎児数の減少、胎児 体重の減少	母動物及び 胎児：0.3 生殖能：1
胚・胎児発生 (用量設定)	ラット	静脈内 1日1回	妊娠6～17日	0、0.05、 0.1、0.5	0.5 mg/kg/日：体重減少及び摂餌 量の減少 0.05 mg/kg/日以上：胚胎児吸収及 び着床後胚胎児死亡率の増加	母動物：0.1 胎児：<0.05
胚・胎児発生		経口 1日1回		0、0.06、 0.2、0.6	0.6 mg/kg/日：胚胎児吸収及び着 床後胚胎児死亡率の増加	母動物：0.6 胎児：0.2
胚・胎児発生 (用量設定)	ウサギ	経口 1日1回	妊娠6～18日	0、0.06、 0.2、0.6	0.6 mg/kg/日：胚胎児吸収及び着 床後胚胎児死亡率の増加	母動物：0.6 胎児：0.2
胚・胎児発生				0、0.06、0.2、 0.6、0.9	0.6 mg/kg/日以上：体重増加量の 減少、摂餌量の減少、胚胎児吸収 の増加、着床後胚胎児死亡率の増 加、前頭骨の骨化不全及び椎体分 離の発生頻度の増加 0.06及び0.9 mg/kg/日：胎児膈ヘル ニア（0.2及び0.6 mg/kg/日では未発生）	母動物及び 胎児：0.2

(6) 局所刺激性試験³⁸⁾

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与毒性試験において、投与部位の局所刺激性を評価したところ、剖検及び病理組織学的検査で静脈及び周囲組織に対する影響は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性³⁸⁾

不純物の毒性試験

毒性試験で使用した原薬に比べて不純物を高濃度に含有する合成原薬を用いて、ラットを用いた反復投与毒性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験及び染色体異常試験を実施したところ、不純物による新たな毒性所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：トーリセル点滴静注液 25 mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：テムシロリムス 劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：アフィニール錠 2.5 mg・5 mg、インライタ錠 1 mg・5 mg、ヴォトリエント錠 200 mg、
オプジーボ点滴静注 20mg・100mg・120mg・240mg、カボメティクス錠 20 mg・60 mg、キ
イトルーダ点滴静注 100mg、スーテントカプセル 12.5 mg、ネクサバル錠 200 mg、パペ
ンチオ点滴静注 200mg、ヤーボイ点滴静注液 20mg・50mg、レンビマカプセル 4mg・10mg

7. 国際誕生年月日

2007 年 5 月 30 日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トーリセル 点滴静注液 25 mg	2010年7月23日	22200AMX00870	2010年9月17日	2010年9月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2019年9月19日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2010年7月23日～2018年7月22日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
トーリセル 点滴静注液25 mg	4291418A1025	4291418A1025	120038602	622003801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：有効成分の安定性
- 2) 社内資料：製剤の安定性
- 3) Fujisaka, Y. et al. : Jpn J Clin Oncol. 2010 ; 40 (8) : 732-738 (PMID: 20430774)
- 4) Raymond, E. et al. : J Clin Oncol. 2004; 22 (12) : 2336-2347 (PMID: 15136596)
- 5) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (101-EU 試験) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.7.6.14)
- 6) Boni, J. et al. : Clin Cancer Res. 2003; 9 (Suppl.) : 6177s-6178s
- 7) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 (200-US 試験) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.7.6.11)
- 8) Atkins, M. B. et al. : J Clin Oncol. 2004; 22 (5) : 909-918 (PMID: 14990647)
- 9) 社内資料：国際共同 (アジア) 第Ⅱ相臨床試験 (2217-AP 試験) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.7.6.19) [L20100707001]
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (304-WW 試験) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.7.6.10) [L20100203181]
- 11) Hudes, G. et al. : N Engl J Med. 2007; 356 (22) : 2271-2281 (PMID: 17538086)
- 12) Rini BI : Clin Cancer Res. 2008 ; 14 (5) : 1286-1290 (PMID: 18316545)
- 13) 社内資料：抗腫瘍作用に関する試験 (細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.2.2.1) [L20100203163]
- 14) 社内資料：抗腫瘍作用に関する試験 (ヒト腎癌由来細胞移植ヌードマウスに対する作用 (*in vivo*)) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.2.2.1) [L20100203164]
- 15) 社内資料：抗腫瘍作用に関する試験 (その他の抗腫瘍作用に関する試験 (*in vivo*)) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.2.2.1.2.2-4)
- 16) 社内資料：作用機序に関する試験 (チミジン取り込み抑制作用) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.2.2.2.1)
- 17) 社内資料：作用機序に関する試験 (細胞周期移行阻害作用) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.2.2.2.2)
- 18) 社内資料：作用機序に関する試験 (FKBP-12 との結合に関する試験) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.2.2.2.3)
- 19) 社内資料：作用機序に関する試験 (mTOR 活性及び VEGF 産生阻害作用) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.2.2.2.4)
- 20) Podsypanina, K. et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98 (18) : 10320-10325 (PMID: 11504907)
- 21) Neshat, M. S. et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98 (18) : 10314-10319 (PMID: 11504908)
- 22) 社内資料：日本人進行性固形癌患者における薬物動態
- 23) 社内資料：健康被験者及び癌患者における薬物動態 (海外データ) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.7.6.7)
- 24) 社内資料：母集団薬物動態解析 (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.7.6.6)
- 25) 社内資料：組織分布 (ラット) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.4.4.1.1)
- 26) 社内資料：胎盤通過 (ラット) (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.4.4.3.1)
- 27) 社内資料：分布 (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.7.2.2.2.2) [L20100707003]
- 28) 社内資料：血漿蛋白結合と血球移行 (承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.4.4.2.1-2) [L20100707004]

- 29) 社内資料：代謝及び排泄（承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.4.1.4、2.6.4.5、2.6.4.6.5）
[L20100203174]
- 30) 社内資料：CACO-2 細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験によるテムシロリムスと P-gp 活性
- 31) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（承認年月日：2010.07.23、CTD 2.7.2.2.1.8）
[L20100707002]
- 32) 社内資料：生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）（承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.6.6.1-7）
- 33) Boni, J. P. et al. : J Clin Pharmacol. 2007; 47(11) : 1430-1439 (PMID: 17913896)
- 34) Boni, J. P. et al. : Br J Cancer. 2008; 98(11) : 1797-1802 (PMID: 18458675)
- 35) 社内資料：安全性薬理試験（ラット、サル）（承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.2.4）
- 36) 社内資料：単回投与毒性試験（マウス、ラット、サル）（承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.6.2.0）
- 37) 社内資料：反復投与毒性試験（ラット、サル）（承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.6.3）
- 38) 社内資料：その他の特殊毒性（承認年月日：2010.07.23、CTD 2.6.6.4,7,8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年9月現在、米国、欧州各国、カナダ、オーストラリア等で承認されている。

本剤の米国及び欧州での発売状況は以下のとおりである。(2022年9月時点)

米国の添付文書

国名	米国
会社名	Wyeth Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Pfizer Inc.
販売名	TORISEL Kit injection, for intravenous use
剤形・規格	注射剤・25 mg/mL
承認年月日	2007年5月30日
効能・効果	進行性腎細胞癌
用法・用量	進行性腎細胞癌に対する TORISEL の推奨用量は 25 mg で、週 1 回、30～60 分かけて投与する。疾患の増悪又は許容できない毒性が発生するまで、投与は継続すること。TORISEL の投与開始約 30 分前に、予防のためジフェンヒドラミン 25～50 mg (又は同様の抗ヒスタミン剤) の静脈内投与を受けること。

(2018年3月)

欧州の SPC

国名	欧州
会社名	Pfizer Europe MA EEIG, Wyeth Lederle S.r.l.
販売名	Torisel 30 mg concentrate and solvent for solution for infusion
剤形・規格	注射剤・30 mg
承認年月日	2007年11月19日
効能・効果	腎細胞癌、マントル細胞リンパ腫
用法・用量	テムシロリムス投与開始約 30 分前に、ジフェンヒドラミン 25～50 mg (又は同様の抗ヒスタミン剤) を静脈内投与すること。 本剤による治療は、臨床的に治療上の有益性が得られなくなる又は許容できない毒性が発生するまで継続すること。 <u>進行性腎細胞癌</u> テムシロリムスの推奨用量は 25 mg で、週 1 回 30～60 分かけて静脈内投与する。 <u>マントル細胞リンパ腫</u> 推奨用量は 175 mg で、週 1 回 30～60 分かけて投与する。それを 3 週間行う。その後 75 mg を週 1 回 30～60 分かけて投与する。投与開始時の用量 175 mg は副作用の高い発生率に関連しており、大多数の患者において減量/延期が必要となる。初めの 175 mg 投与の有効性の結果への貢献は現在のところ不明である。

(2022年6月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはテムシロリムスとして 25 mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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、ウサギ）において、胚・胎児死亡率の増加、胎児発育遅延が報告されている。また、動物実験（ウサギ）において、催奇形性作用（臍ヘルニア）が報告されている。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年4月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings in animal studies and its mechanism of action, temsirolimus can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Although there are no data on the use of TORISEL in pregnant women, there are limited data on the use of sirolimus, the active metabolite of temsirolimus, during pregnancy; however, these data are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproductive studies, oral daily administration of temsirolimus to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused adverse embryo-fetal effects at approximately 0.04 and 0.12 times the AUC in patients at the recommended dose, respectively (<i>see Data</i>). Advise pregnant women of the potential hazard to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Temsirolimus administered daily as an oral formulation throughout organogenesis caused adverse embryo-fetal effects in rats and rabbits at human sub-therapeutic exposures. Embryo-fetal adverse effects in rats consisted of reduced fetal weight and reduced ossifications, and in rabbits included reduced fetal weight, omphalocele, bifurcated sternabrae, notched ribs, and incomplete ossifications. In rats, the adverse embryo-fetal effects were observed at the oral dose of 2.7 mg/m²/day (approximately 0.04-fold the AUC in patients with cancer at the human recommended dose). In rabbits, the adverse embryo-fetal effects were observed at the oral dose of ≥7.2 mg/m²/day (approximately 0.12-fold the AUC in patients with cancer at the recommended human dose).</p>

	<p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of TORISEL or its metabolites in human milk, or their effects on the breastfed child or milk production. Trace amounts of sirolimus, the active metabolite of temsirolimus, were present in milk from lactating rats administered sirolimus. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from TORISEL, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with TORISEL and for 3 weeks after the final dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> <i>Females</i> TORISEL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [<i>see Use in Specific Population (8.1)</i>]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TORISEL and for 3 months after the last dose.</p> <p><i>Males</i> Advise males with partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TORISEL and for 3 months after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u> Based on the findings in animal fertility studies, male and female fertility may be compromised by the treatment with Torisel. It is not known if the effects on fertility in animal studies were reversible.</p>
オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2024年10月現在) <参考：分類の概要> オーストラリアの分類： D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年4月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Limited data are available on the use of temsirolimus in pediatric patients. The effectiveness of temsirolimus in pediatric patients with advanced recurrent/refractory solid tumors has not been established.</p> <p>TORISEL was studied in 71 patients (59 patients ages 1 to 17 years and 12 patients ages 18 to 21 years) with relapsed/refractory solid tumors in a phase 1–2 safety and exploratory pharmacodynamic study.</p> <p>In phase 1, 19 pediatric patients with advanced recurrent/refractory solid tumors received TORISEL at doses ranging from 10 mg/m² to 150 mg/m² as a 60-minute intravenous infusion once weekly in three-week cycles.</p> <p>In phase 2, 52 pediatric patients with recurrent/relapsed neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, or high grade glioma received TORISEL at a weekly dose of 75 mg/m². One of 19 patients with neuroblastoma achieved a partial response. There were no objective responses in pediatric patients with recurrent/relapsed rhabdomyosarcoma or high grade glioma.</p> <p>Adverse reactions associated with TORISEL were similar to those observed in adults. The most common adverse reactions (≥20%) in pediatric patients receiving the 75 mg/m² dose included thrombocytopenia, infections, asthenia/fatigue, fever, pain, leukopenia, rash, anemia, hyperlipidemia, increased cough, stomatitis, anorexia, increased plasma levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, hypercholesterolemia, hyperglycemia, abdominal pain, headache, arthralgia, upper respiratory infection, nausea and vomiting, neutropenia, hypokalemia, and hypophosphatemia.</p> <p>Pharmacokinetics:</p> <p>In phase 1 of the above mentioned pediatric trial, the single dose and multiple dose total systemic exposure (AUC) of temsirolimus and sirolimus were less than dose-proportional over the dose range of 10 to 150 mg/m².</p> <p>In the phase 2 portion, the multiple dose (Day 1, Cycle 2) pharmacokinetics of TORISEL 75 mg/m² were characterized in an additional 35 patients ages 28 days to 21 years (median age of 8 years). The geometric mean body surface adjusted clearance of temsirolimus and sirolimus was 9.45 L/h/m² and 9.26 L/h/m², respectively. The mean elimination half-life of temsirolimus and sirolimus was 31 hours and 44 hours, respectively.</p> <p>The exposure (AUC_{ss}) to temsirolimus and sirolimus was approximately 6-fold and 2-fold higher, respectively than the exposure in adult patients receiving a 25 mg intravenous infusion.</p>
欧州のSPC (2024年7月)	<p>Paediatric population</p> <p>There is no relevant use of temsirolimus in the paediatric population for the indications of RCC and MCL.</p> <p>Temsirolimus should not be used in the paediatric population for the treatment of neuroblastoma, rhabdomyosarcoma or high-grade glioma, because of efficacy concerns based on the available data.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

ファイザーメディカルインフォメーション

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

