

**アフィニトール 特定使用成績調査
(CRAD001M1401, 結節性硬化症) の最終集計結果
(再審査結果通知書受領後)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、アフィニトール特定使用成績調査（CRAD001M1401, 結節性硬化症）の最終集計結果（再審査結果通知書受領後）を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト（DR's Net）に掲載致しました。

＜留意点＞

- 2012年11月～2019年1月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書（アフィニトール錠） 2023年1月改訂（第2版）※ 抜粋

【効能又は効果】

結節性硬化症

【用法及び用量】

〈結節性硬化症〉

成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

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

上記以外の場合

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

添付文書（アフィニトール分散錠） 2023年1月改訂（第2版）※ 抜粋

【効能又は効果】

結節性硬化症

【用法及び用量】

成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

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

上記以外の場合

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

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

目 次

| | |
|---------------------------|----|
| 目次 | 2 |
| 表一覧 | 3 |
| 図一覧 | 4 |
| 1 調査の要約 | 5 |
| 2 略号一覧 | 8 |
| 3 結果 | 9 |
| 3.1 対象患者及び施設数 | 9 |
| 3.2 症例構成 | 9 |
| 3.3 患者背景 | 10 |
| 3.4 本剤の投与状況 | 14 |
| 3.4.1 本剤の血中濃度（トラフ値） | 15 |
| 3.4.2 中止症例 | 16 |
| 3.5 安全性 | 17 |
| 3.5.1 有害事象発現状況 | 17 |
| 3.5.2 重篤な有害事象発現状況 | 17 |
| 3.5.3 副作用発現状況 | 18 |
| 3.5.4 重篤な副作用 | 20 |
| 3.5.5 投与中止に至った有害事象 | 21 |
| 3.5.6 死亡例 | 22 |
| 3.5.7 重点調査項目 | 22 |
| 3.5.8 患者要因別安全性解析 | 26 |
| 3.5.9 特別な背景を有する患者 | 31 |
| 3.5.10 解析から除外した有害事象 | 34 |
| 3.6 有効性 | 35 |
| 3.6.1 有効性（SEGA） | 35 |
| 3.6.2 患者背景要因別有効性解析（SEGA） | 36 |
| 3.6.3 有効性（腎 AML） | 41 |
| 3.6.4 患者背景要因別有効性解析（腎 AML） | 42 |
| 3.6.5 特別な背景を有する患者 | 45 |
| 4 考察 | 46 |
| 4.1 調査結果及び結論 | 46 |
| 4.1.1 安全性 | 46 |
| 4.1.2 有効性 | 47 |
| 4.2 調査方法等の限界 | 47 |
| 4.3 結果の解釈 | 48 |
| 4.4 一般化可能性 | 48 |

| | | |
|-----|-----------------|----|
| 5 | 結論 | 48 |
| 6 | 付録 | 48 |
| 6.1 | 重点調査項目の定義 | 48 |

表一覧

| | | |
|------------|---------------------------------------|----|
| Table 3-1 | 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例） | 11 |
| Table 3-2 | 本剤の投与状況（安全性解析対象症例） | 14 |
| Table 3-3 | 総投与期間の要約統計量（安全性解析対象症例） | 15 |
| Table 3-4 | 中止・休薬症例数及び理由の内訳（安全性解析対象症例） | 16 |
| Table 3-5 | 有害事象発現状況（発現割合 5%以上） | 17 |
| Table 3-6 | 重篤な有害事象発現状況 | 18 |
| Table 3-7 | 副作用発現状況 | 19 |
| Table 3-8 | 重篤な副作用発現状況 | 20 |
| Table 3-9 | 処置として中止・休薬に至った有害事象 | 21 |
| Table 3-10 | 重点調査項目の副作用発現状況（安全性解析対象症例） | 22 |
| Table 3-11 | 胸部 CT 検査状況（調査票固定症例） | 23 |
| Table 3-12 | 重点調査項目「感染症」の副作用発現状況（安全性解析対象症例） | 24 |
| Table 3-13 | 重点調査項目「口内炎」の副作用発現状況（安全性解析対象症例） | 25 |
| Table 3-14 | 月経関連事象の副作用発現状況 | 26 |
| Table 3-15 | 患者背景要因別の副作用発現状況 | 27 |
| Table 3-16 | 体重別の副作用発現状況 | 30 |
| Table 3-17 | 開始時 1 日投与量別の副作用発現状況 | 31 |
| Table 3-18 | 年齢別（15 歳）の副作用発現状況 | 32 |
| Table 3-19 | 年齢別（18 歳）の副作用発現状況 | 32 |
| Table 3-20 | 合併症腎機能障害有無別の副作用発現状況 | 33 |
| Table 3-21 | 合併症肝機能障害有無別の副作用発現状況 | 34 |
| Table 3-22 | 安全性解析対象除外症例の有害事象一覧 | 34 |
| Table 3-23 | 安全性解析期間外の有害事象 | 35 |
| Table 3-24 | SEGA に対する効果 | 36 |
| Table 3-25 | 患者背景要因別の有効性解析（SEGA） | 37 |
| Table 3-26 | 患者背景要因別 SEGA に対する効果（体重） | 40 |
| Table 3-27 | 患者背景要因別 SEGA に対する効果（開始時 1 日投与量） | 41 |
| Table 3-28 | 腎 AML に対する効果 | 41 |
| Table 3-29 | 患者背景要因別の有効性解析（腎 AML） | 42 |
| Table 6-1 | 重点調査項目の定義 | 48 |

図一覽
Figure 3-1

症例構成 10

1 調査の要約

| | |
|-----------|---|
| 調査の標題 | アフィニトール 特定使用成績調査（結節性硬化症，CRAD001M1401） |
| キーワード | 日本，エベロリムス，結節性硬化症，上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA），腎血管筋脂肪腫（腎AML），非介入試験，製造販売後調査 |
| 根拠及び背景 | <p>本剤の SEGA 及び腎 AML の承認に際して，本薬の結節性硬化症患者を対象とした 3 つの臨床試験（M2302 試験，M2301 試験，C2485 試験）には日本人小児患者が含まれておらず，製造販売後には小児患者の安全性及び有効性の迅速な収集が重要であると判断した。そのため，本適応承認後，15 歳未満の結節性硬化症患者を対象に，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間，特定使用成績調査を実施することとした。</p> <p>2015 年 8 月，本調査の中間結果（2015 年 3 月 31 日カットオフ；安全性解析対象症例 28 例）を PMDA に報告し，新たな懸念事項はないと判断され，2015 年 7 月 31 日までの投与例を全例調査の対象とし，症例登録を終了する旨を PMDA と合意した。</p> |
| 調査の課題及び目的 | 使用実態下で，本剤を 15 歳未満の結節性硬化症患者に投与したときの，安全性及び有効性を確認することを目的とした。 |
| 調査デザイン | 本調査は，GPSP 省令に従い実施される結節性硬化症の効能・効果において本剤を投与した小児患者を対象とした，多施設共同，中央登録方式，非対照の観察研究（特定使用成績調査）である。 |
| 調査の要件 | <p>本調査は，以下の施設要件及び医師要件を定めて実施した。</p> <p>【施設要件】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤について十分な知識があり，かつ結節性硬化症の治療経験を有する医師が在籍している施設 ● 緊急時に十分な対応ができる施設 ● 間質性肺疾患の診断及び治療ができる医師が常勤又は常に連携が取れる施設 ● 施設の代表者（又は，それに準じる者）と本調査の契約締結が可能な施設 ● 調査依頼者が定期的な訪問が可能であり，かつ情報収集と調査票の作成に協力する施設 <p>【医師要件】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床経験及び結節性硬化症の治療経験があり，本剤について十分な知識を有する医師 ● 調査依頼者が定期的に訪問することが可能な医師 ● 特定使用成績調査での情報収集と調査票の作成に協力する医師 ● 治療確認シートの運用を承諾し，実施する医師 |
| 対象患者 | <p>2012 年 11 月 21 日（効能追加承認日）から 2015 年 7 月 31 日までに本剤を投与した 15 歳未満の結節性硬化症患者全例</p> <p>ただし，本調査実施施設で，15 歳以上の SEGA と診断された患者も調査対象とした。</p> |
| 主な調査項目 | 患者背景，本剤の使用状況，有害事象等 |

| | |
|----|--|
| 結果 | <p>調査開始時（2012年11月21日）より調査終了日（2019年1月31日）までに、38施設より69例が登録され、そのうち65例を調査票固定症例とした。安全性解析対象症例64例（15歳以上のSEGA患者5名を含む）、有効性解析対象症例（SEGA）は43例、有効性解析対象症例（腎AML）は22例であった。</p> <p>本調査の観察期間は1年間であり、87.50%（56/64例）が観察期間を満了していた。</p> <p>トラフ濃度が5 ng/mL以下を示す症例も認められたが、トラフ濃度の平均値は5~15 ng/mLの範囲内であり、また各症例で本剤の用量調整も随時行われていたことから、概ねトラフ濃度が5~15 ng/mLとなるようにコントロールされていたと考えられる。</p> <p>【安全性】</p> <p>安全性解析対象症例64例中50例に副作用を認め、副作用発現割合は78.13%（50/64例）であった。主な副作用は、口内炎68.75%（44/64例）、不規則月経6.25%（4/64例）及び肝機能異常4.69%（3/64例）であった。承認時データ（M2302試験、M2301試験、C2485試験）での副作用発現割合は92.97%（172/185例）であり、臨床試験より投与期間が短い等の理由により一概に比較することは難しいが、本調査の副作用発現割合の方が低かった。また、本調査で認めた副作用の多くは承認時データでも確認された副作用であり、新たに注意すべき副作用は認めなかった。</p> <p>安全性解析対象症例64例中3例に重篤な副作用を認め、重篤な副作用発現割合は4.69%（3/64例）であった。重篤な副作用は肺炎、激越、カンピロバクター胃腸炎、突発性発疹、中耳炎、細菌性肺炎及びウイルス性敗血症の各1.56%（1/64例）であった。また、これらの事象の転帰はすべて回復・軽快であった。</p> <p>本調査で認められた重点調査項目は「感染症」が6.25%（4/64例）及び「口内炎」が71.88%（46/64例）であり、「間質性肺疾患」は認められなかった。</p> <p>特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を合併する患者、肝腎機能障害を合併する患者）については、特記すべき安全性上の懸念はなかった。</p> <p>【有効性】</p> <p>有効性解析対象症例（SEGA）43例のうち、奏効が55.81%（24/43例）、不変が44.19%（19/43例）であり、すべての症例が奏効又は不変であった。承認時データ（M2301試験）での奏効割合は34.62%（27/78例）であり、一概には比較できないものの本調査の奏効割合の方が高かった。</p> <p>有効性解析対象症例（腎AML）22例のうち、奏効が68.18%（15/22例）、不変が31.82%（7/22例）であり、すべての症例が奏効又は不変であった。承認時データ（M2302試験）での奏効割合は41.77%（33/79例）であり、18歳未満の症例が含まれていない試験であったことから、今回、本調査により15歳未満の腎AMLに対して成人と同等以上の有効性が示された。</p> |
|----|--|

| | |
|-----------|--|
| | 特別な背景を有する患者（小児，高齢者，腎機能障害を合併する患者，肝腎機能障害を合併する患者）の有効性については，特記すべき傾向は認められなかった。 |
| 考察 | 本調査の結果から，15歳未満の結節性硬化症患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して，問題は認められず，追加の安全対策は不要であると考えられた。今後も自発報告等で安全性情報を収集し，必要に応じて適切な措置を講じることとする。 |
| 製造販売承認取得者 | ノバルティスファーマ株式会社 |

2 略号一覧

| 略号 | 省略していない語 (英) | 省略していない語 (日) |
|----------|---|------------------------|
| AML | Angiomyolipoma | 腎血管筋脂肪腫 |
| GPSP | Good Post-marketing Study Practice | 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 医薬品医療機器総合機構 |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| SEGA | Subependymal giant cell astrocytoma | 上衣下巨細胞性星細胞腫 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |

3 結果

調査開始時（2012年11月21日）より調査終了日（2019年1月31日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では、38施設から69例が登録された。そのうち、調査票が固定された症例数は65例であった。

3.2 症例構成

症例構成を [Figure 3-1](#) に示す。

調査票固定症例65例のうち、本調査対象外（15歳以上で本剤使用理由SEGAではない症例）の1例を除いた64例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例64例のうち、有効性評価（SEGA）未測・未記載21例を除外した43例を有効性解析対象症例（SEGA）とした。また、有効性評価（腎AML）未測・未記載39例及び有効性評価（腎AML）対象外（15歳以上）5例の計42例を除外した22例を有効性解析対象症例（腎AML）とした。

Figure 3-1 症例構成

*1 腎 AML 有効性解析対象除外理由は重複集計した

3.3 患者背景

安全性解析対象症例 64 例の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 64 例中、男性が 68.75%、女性が 31.25%であり、男性の方が多かった。本剤投与開始時の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 9.3 ± 6.54 歳、中央値は 9.5 歳、最小値は 0 歳、最大値は 35 歳であった。

本剤の使用理由（重複あり）は、SEGA が 78.13%、腎 AML が 40.63%であり、SEGA の方が多かった。

結節性硬化症により発現している主な症状は、SEGA が 79.69%、腎 AML が 48.44%であった。他に結節性硬化症により発現している症状として、てんかん発作が 90.63%、皮膚症状が 89.06%、

心横紋筋腫が 43.75%であり、肺 リンパ脈管筋腫症 (LAM) を発現している症例はいなかった。約 90%の症例がてんかん発作又は皮膚症状を合併し、約 90%以上の症例が抗てんかん薬を併用していた。

Table 3-1 人口統計学的特性及び疾患特性 (安全性解析対象症例)

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例割合*1 (%) | |
|---------|-------------------|---------------|------------|--------|
| 全体 | | 64 | - | |
| 性別 | 男 | 44 | 68.75 | |
| | 女 | 20 | 31.25 | |
| | 妊娠：開始時を含む | 無 | 20 | 100.00 |
| | 調査期間中(対象：女性)*2 | 有 | 0 | 0.00 |
| | 授乳：開始時を含む | 無 | 20 | 100.00 |
| | 調査期間中(対象：女性)*2 | 有 | 0 | 0.00 |
| | 月経関連事象：開始時を含む | 無 | 14 | 70.00 |
| | 調査期間中(対象：女性)*2 | 有 | 6 | 30.00 |
| 年齢 | 15 歳未満 | 59 | 92.19 | |
| | 15 歳以上 | 5 | 7.81 | |
| | 18 歳未満 | 60 | 93.75 | |
| | 18 歳以上 | 4 | 6.25 | |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 9.3 ± 6.54 | | |
| | 中央値 [最小値 ~ 最大値] | 9.5 [0 ~ 35] | | |
| 受診区分 | 外来 | 44 | 68.75 | |
| | 入院 | 20 | 31.25 | |
| 体重 | 5 kg 未満 | 3 | 4.69 | |
| | 5 kg 以上 10 kg 未満 | 4 | 6.25 | |
| | 10 kg 以上 20 kg 未満 | 13 | 20.31 | |
| | 20 kg 以上 30 kg 未満 | 14 | 21.88 | |
| | 30 kg 以上 | 29 | 45.31 | |
| | 不明・未記載 | 1 | 1.56 | |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 29.7 ± 16.24 | | |
| | 中央値 [最小値 ~ 最大値] | 24.5 [4 ~ 79] | | |
| 本剤使用理由 | 上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA) | 50 | 78.13 | |
| | 腎 血管筋脂肪腫(AML) | 26 | 40.63 | |
| アレルギー歴 | 無 | 55 | 85.94 | |
| | 有 | 6 | 9.38 | |
| | 不明・未記載 | 3 | 4.69 | |
| 医薬品副作用歴 | 無 | 57 | 89.06 | |
| | 有 | 4 | 6.25 | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
|-------------------------------|--------|-----|---------------|
| | 不明・未記載 | 3 | 4.69 |
| 結節性硬化症により発現している症状 | 無 | 0 | 0.00 |
| | 有 | 64 | 100.00 |
| 上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA) | 無 | 13 | 20.31 |
| | 有 | 51 | 79.69 |
| SEGA 以外(皮質結節等) | 無 | 23 | 35.94 |
| | 有 | 41 | 64.06 |
| 腎 血管筋脂肪腫(AML) | 無 | 33 | 51.56 |
| | 有 | 31 | 48.44 |
| 腎 AML 以外(腎嚢胞, 腎癌等) | 無 | 57 | 89.06 |
| | 有 | 7 | 10.94 |
| てんかん発作 | 無 | 6 | 9.38 |
| | 有 | 58 | 90.63 |
| てんかん発作以外(精神遅滞, 自閉症等) | 無 | 25 | 39.06 |
| | 有 | 39 | 60.94 |
| 皮膚症状 (白斑, 顔面血管繊維腫, 爪下繊維腫等) | 無 | 7 | 10.94 |
| | 有 | 57 | 89.06 |
| 心横紋筋腫 | 無 | 36 | 56.25 |
| | 有 | 28 | 43.75 |
| 肺 リンパ脈管筋腫症(LAM) | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| その他 | 無 | 59 | 92.19 |
| | 有 | 5 | 7.81 |
| 本剤投与開始直前の薬剤投与 | 無 | 34 | 53.13 |
| | 有 | 30 | 46.88 |
| 化学療法 (メソトレサキート, ブレオマイシン等) | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| 抗不整脈薬(アミオダロン等) | 無 | 62 | 96.88 |
| | 有 | 2 | 3.13 |
| 抗生物質 | 無 | 63 | 98.44 |
| | 有 | 1 | 1.56 |
| 抗精神病薬 | 無 | 36 | 56.25 |
| | 有 | 28 | 43.75 |
| クロルプロマジン | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| メチルドパ | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| プロカインアミド | 無 | 64 | 100.00 |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
|--------------------|---|-----|---------------|
| | 有 | 0 | 0.00 |
| ヒドララジン | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| 既往歴 | 無 | 54 | 84.38 |
| | 有 | 10 | 15.63 |
| 結核 | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| 帯状疱疹 | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| その他の感染症 | 無 | 58 | 90.63 |
| | 有 | 6 | 9.38 |
| 間質性肺疾患 | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| 肝機能障害 | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| 腎機能障害 | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| その他 | 無 | 58 | 90.63 |
| | 有 | 6 | 9.38 |
| 合併症 | 無 | 37 | 57.81 |
| | 有 | 27 | 42.19 |
| 結核 | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| 帯状疱疹 | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| その他の感染症 | 無 | 62 | 96.88 |
| | 有 | 2 | 3.13 |
| 間質性肺疾患 | 無 | 64 | 100.00 |
| | 有 | 0 | 0.00 |
| 肝機能障害 | 無 | 57 | 89.06 |
| | 有 | 7 | 10.94 |
| 腎機能障害 | 無 | 63 | 98.44 |
| | 有 | 1 | 1.56 |
| その他 | 無 | 42 | 65.63 |
| | 有 | 22 | 34.38 |
| 本剤投与開始以前の薬物療法以外の治療 | 無 | 50 | 78.13 |
| | 有 | 14 | 21.88 |
| 抗てんかん薬の使用 | 無 | 6 | 9.38 |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
|-------------------|-----------------|-----|------------|
| | 有 | 58 | 90.63 |
| 抗てんかん薬以外の併用薬剤 | 無 | 11 | 17.19 |
| | 有 | 53 | 82.81 |
| 本剤投与開始後の薬物療法以外の治療 | 無 | 63 | 98.44 |
| | 有 | 1 | 1.56 |
| 開始時1日投与量 | 2 mg 未満 | 14 | 21.88 |
| | 2 mg 以上 3 mg 未満 | 23 | 35.94 |
| | 3 mg 以上 5 mg 未満 | 13 | 20.31 |
| | 5 mg | 13 | 20.31 |
| | 5 mg 超 | 1 | 1.56 |

*1 症例数に対する割合

*2 女性を対象とした有無の集計，症例割合の分母は性別：女とした

3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例の本剤の投与状況及び総投与期間の要約統計量をそれぞれ [Table 3-2](#)、[Table 3-3](#) に示す。

総投与期間として12ヵ月以下(271~365日)が89.06%(57/64例)と最も多く、9ヵ月以下で投与終了した症例は約10%であった。多くの患者が短期間で投与中止することなく、長期間投与されていた。

本剤の総投与期間(平均値±標準偏差)は、339.4日±69.2日であり、中央値は365.0日であった。最小値は8日であり、最大値は365日であった。

本調査の観察期間は1年間(最大365日で打ち切り)であり、87.50%(56/64例)が観察期間を満了していた。

Table 3-2 本剤の投与状況 (安全性解析対象症例)

| 本剤の投与状況 | | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
|-------------------|------------------|-----|------------|
| 全体 | | 64 | - |
| 総投与期間 (休薬期間を含む) | 1ヵ月以下(1~30日) | 1 | 1.56 |
| | 3ヵ月以下(31~90日) | 0 | 0.00 |
| | 6ヵ月以下(91~180日) | 2 | 3.13 |
| | 9ヵ月以下(181~270日) | 4 | 6.25 |
| | 12ヵ月以下(271~365日) | 57 | 89.06 |
| 実投与期間 (休薬期間を含まない) | 1ヵ月以下(1~30日) | 1 | 1.56 |
| | 3ヵ月以下(31~90日) | 0 | 0.00 |
| | 6ヵ月以下(91~180日) | 5 | 7.81 |

| 本剤の投与状況 | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
|--------------------|-----|------------|
| 9 ヶ月以下(181~270 日) | 8 | 12.50 |
| 12 ヶ月以下(271~365 日) | 50 | 78.13 |
| 総投与量 | | |
| 0.36 g 以下 | 6 | 9.38 |
| 0.36 g 超 0.54 g 以下 | 2 | 3.13 |
| 0.54 g 超 0.90 g 以下 | 14 | 21.88 |
| 0.90 g 超 1.80 g 以下 | 24 | 37.50 |
| 1.80 g 超 | 18 | 28.13 |

*1 対象症例数に対する割合

Table 3-3 総投与期間の要約統計量（安全性解析対象症例）

| 症例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 25%点 | 中央値 | 75%点 | 最大値 | 最頻値 |
|-----|-------|------|-----|-------|-------|-------|-----|-----|
| 64 | 339.4 | 69.2 | 8 | 365.0 | 365.0 | 365.0 | 365 | 365 |

(日)

3.4.1 本剤の血中濃度（トラフ値）

安全性解析対象症例 64 例のうち 56 例から血中濃度データを入手した。そのうち本剤投与後からの時間が 21~27 時間の血中濃度データを入手した 31 症例において、最終 visit の血中濃度（トラフ値）の平均値は 6.25 ng/mL、最小値は 0.98 ng/mL、最大値は 23.6 ng/mL であった。

本剤は SEGA 治療を目的とした場合、トラフ濃度 5~15 ng/mL となるよう投与量を調節する必要があるが、本調査では使用理由が腎 AML の症例でも血中濃度を測定されていた症例が多く認められた。

トラフ濃度が 5 ng/mL 以下を示す症例も認められたが、上述した 31 例におけるトラフ濃度の平均値は 5~15 ng/mL の範囲内であり、また各症例で本剤の用量調整も随時行われていたことから、概ねトラフ濃度が 5~15 ng/mL となるようにコントロールされていたと考えられる。

【本剤の用法及び用量】

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

【用法及び用量に関連する使用上の注意（抜粋）】

本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5~15 ng/mL となるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から 2 週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。

3.4.2 中止症例

安全性解析対象症例の中止・休薬症例数及びその理由の内訳を Table 3-4 に示す。

安全性解析対象症例 64 例のうち、中止症例を 10 例（15.63%）認めた。

その内訳は、「その他」6 例（9.38%）及び「有害事象の発現」4 例（6.25%）であった。「その他」の詳細な理由は「腫瘍が縮小したため」4 例、「けいれんに対する効果なしのため」及び「てんかん焦点切除術のため」が各 1 例であった。

また、休薬症例を 22 例（34.38%）認め、主な休薬理由は「有害事象の発現」12 例（18.75%）及び「その他」9 例（14.06%）であった。「その他」の主な詳細な理由は「インフルエンザ予防接種」7 例であった。

Table 3-4 中止・休薬症例数及び理由の内訳（安全性解析対象症例）

| | 症例数 ^{*1} | 症例割合 ^{*2} (%) | 時期 | |
|-------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------|
| | | | 投与開始からの 平均日数 ^{*3} | 平均値計算対象 症例数 |
| 継続症例数 | 54 | 84.38 | - | - |
| 中止症例数 | 10 | 15.63 | 217.5 | 10 |
| 中止理由 | | | | |
| 有害事象の発現 | 4 | 6.25 | 217.3 | 4 |
| PD(progressive disease) | 0 | 0.00 | - | 0 |
| 投与開始日以後一度も来院せず | 0 | 0.00 | - | 0 |
| 途中より来院せず | 0 | 0.00 | - | 0 |
| 転院 | 0 | 0.00 | - | 0 |
| 患者・家族の希望 | 0 | 0.00 | - | 0 |
| その他 | 6 | 9.38 | 217.7 | 6 |
| 不明・未記載 | 0 | 0.00 | - | 0 |
| 合計（件数） | 10 | - | - | - |
| 休薬症例数 | 22 | 34.38 | 169.8 | 22 |
| 休薬理由 | | | | |
| 有害事象の発現 | 12 | 18.75 | 160.1 | 12 |
| PD(progressive disease) | 0 | 0.00 | - | 0 |
| 血中濃度に従う用量変更 | 5 | 7.81 | 315.2 | 5 |
| 剤型変更 | 1 | 1.56 | 78.0 | 1 |
| 投与開始日以後一度も来院せず | 0 | 0.00 | - | 0 |
| 途中より来院せず | 0 | 0.00 | - | 0 |
| 転院 | 0 | 0.00 | - | 0 |
| 患者・家族の希望 | 2 | 3.13 | 133.0 | 2 |
| その他 | 9 | 14.06 | 92.7 | 9 |
| 不明・未記載 | 3 | 4.69 | 201.0 | 3 |
| 合計（件数） | 32 | - | - | - |

*1 休薬理由は重複集計

*2 安全性解析対象症例数に対する割合

*3 平均値は日数が算出できた症例で計算

3.5 安全性

本調査と比較に用いた承認時データは、以下の3試験の併合データである。

- M2302 試験；AML を有する結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症患者を対象に日本を含む国際共同試験として実施した第 III 相比較試験（2011 年 10 月 14 日データカットオフ）
- M2301 試験；SEGA を有する結節性硬化症患者を対象に外国で実施した第 III 相比較試験（2011 年 7 月 18 日データカットオフ）
- C2485 試験；SEGA を有する結節性硬化症患者を対象に米国で実施した医師主導第 II 相試験（2010 年 12 月 31 日データカットオフ）

3.5.1 有害事象発現状況

有害事象発現状況（発現割合 5%以上）を [Table 3-5](#) に示す。

安全性解析対象症例 64 例中 56 例に有害事象を認め、有害事象発現割合は 87.50%（56/64 例）であった。主な有害事象は、口内炎 70.31%（45/64 例）、発熱 9.38%（6/64 例）、上咽頭炎及び白血球数増加が各 7.81%（5/64 例）、血中乳酸脱水素酵素増加及び不規則月経が各 6.25%（4/64 例）であった。

承認時データ（M2302 試験，M2301 試験，C2485 試験）での有害事象発現割合は 98.92%（183/185 例）であり、本調査の有害事象発現割合の方が低かった。

Table 3-5 有害事象発現状況（発現割合 5%以上）

| 事象名 ※本調査で 5%以上発現した事象のみ | 有害事象発現 | | | |
|---------------------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | 承認時までの状況 N=185 | | 特定使用成績調査 N=64 | |
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| 全体 | 183 | 98.92 | 56 | 87.5 |
| 口内炎 | 89 | 48.11 | 45 | 70.31 |
| 発熱 | 35 | 18.92 | 6 | 9.38 |
| 上咽頭炎 | 40 | 21.62 | 5 | 7.81 |
| 白血球数増加 | - | - | 5 | 7.81 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 14 | 7.57 | 4 | 6.25 |
| 不規則月経 | 8 | 4.32 | 4 | 6.25 |

同一症例，同一 PT に分類される事象が複数発現している場合は 1 件として扱う

*1：対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例の重篤な有害事象発現状況を [Table 3-6](#) に示す。

安全性解析対象症例 64 例中 7 例に重篤な有害事象を認め、重篤な有害事象発現割合は 10.94%（7/64 例）であった。主な重篤な有害事象は、肺炎及び細菌性肺炎各 3.13%（2/64 例）であった。

承認時データ（M2302 試験，M2301 試験，C2485 試験）での重篤な有害事象発現割合は 24.32%（45/185 例）であり，本調査の重篤な有害事象発現割合の方が低かった。

Table 3-6 重篤な有害事象発現状況

| 事象名 ※本調査で 1 例以上発現した事象のみ | 重篤な有害事象発現 | | | |
|----------------------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | 承認時までの状況 N=185 | | 特定使用成績調査 N=64 | |
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| 全体 | 45 | 24.32 | 7 | 10.94 |
| 肺炎 | 6 | 3.24 | 2 | 3.13 |
| 細菌性肺炎 | - | - | 2 | 3.13 |
| てんかん重積状態 | 2 | 1.08 | 1 | 1.56 |
| 激越 | 1 | 0.54 | 1 | 1.56 |
| 中耳炎 | 1 | 0.54 | 1 | 1.56 |
| カンピロバクター胃腸炎 | - | - | 1 | 1.56 |
| 突発性発疹 | - | - | 1 | 1.56 |
| ウイルス性肺炎 | - | - | 1 | 1.56 |
| 炎症 | - | - | 1 | 1.56 |
| ウイルス性敗血症 | - | - | 1 | 1.56 |

同一症例，同一 PT に分類される事象が複数発現している場合は 1 件として扱う

*1：対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.3 副作用発現状況

副作用発現状況を Table 3-7 に示す。

安全性解析対象症例 64 例中 50 例に副作用を認め，副作用発現割合は 78.13%（50/64 例）であった。主な副作用は，口内炎 68.75%（44/64 例），不規則月経 6.25%（4/64 例）及び肝機能異常 4.69%（3/64 例）であった。

承認時データ（M2302 試験，M2301 試験，C2485 試験）での副作用発現割合は 92.97%（172/185 例）であり，臨床試験より投与期間が短い等の理由により一概に比較することは難しいが，本調査の副作用発現割合の方が低かった。また，本調査で認めた副作用の多くは承認時データでも確認された副作用であり，新たに注意すべき副作用は認めなかった。口内炎は本調査が 68.75%，承認時が 48.11%と本調査の方が発現割合が高いが，口内炎関連事象をグルーピングして集計すると発現割合は同程度であった（3.5.7.3）。また，肝機能異常が承認時に認められず本調査のみで複数例の発現を認めたが，承認時にはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加といった肝機能関連の副作用が認められていたことから，新たに問題となるような事象ではないと考えられる。

Table 3-7 副作用発現状況

| 事象名 | 副作用発現 | | | |
|--------------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | 承認時までの状況 N=185 | | 特定使用成績調査 N=64 | |
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| 全体 | 172 | 92.97 | 50 | 78.13 |
| 口内炎 | 89 | 48.11 | 44 | 68.75 |
| 不規則月経 | 7 | 3.78 | 4 | 6.25 |
| 肝機能異常 | - | - | 3 | 4.69 |
| アフタ性潰瘍 | 14 | 7.57 | 2 | 3.13 |
| 発熱 | 14 | 7.57 | 2 | 3.13 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 10 | 5.41 | 2 | 3.13 |
| 食欲減退 | 8 | 4.32 | 2 | 3.13 |
| 高トリグリセリド血症 | 7 | 3.78 | 2 | 3.13 |
| 発疹 | 6 | 3.24 | 2 | 3.13 |
| 激越 | 1 | 0.54 | 2 | 3.13 |
| 中耳炎 | 17 | 9.19 | 1 | 1.56 |
| ざ瘡 | 16 | 8.65 | 1 | 1.56 |
| 血中コレステロール増加 | 14 | 7.57 | 1 | 1.56 |
| 咳嗽 | 13 | 7.03 | 1 | 1.56 |
| 上咽頭炎 | 11 | 5.95 | 1 | 1.56 |
| 血中トリグリセリド増加 | 10 | 5.41 | 1 | 1.56 |
| 肺炎 | 8 | 4.32 | 1 | 1.56 |
| 高脂血症 | 7 | 3.78 | 1 | 1.56 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 6 | 3.24 | 1 | 1.56 |
| 蛋白尿 | 5 | 2.70 | 1 | 1.56 |
| 気管支炎 | 3 | 1.62 | 1 | 1.56 |
| 傾眠 | 2 | 1.08 | 1 | 1.56 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | 0.54 | 1 | 1.56 |
| 腹部膨満 | - | - | 1 | 1.56 |
| 下腹部痛 | - | - | 1 | 1.56 |
| 血中コリンエステラーゼ増加 | - | - | 1 | 1.56 |
| C-反応性蛋白増加 | - | - | 1 | 1.56 |
| カンピロバクター胃腸炎 | - | - | 1 | 1.56 |
| 突発性発疹 | - | - | 1 | 1.56 |
| 尿蛋白 | - | - | 1 | 1.56 |
| 白血球数増加 | - | - | 1 | 1.56 |
| 上気道の炎症 | - | - | 1 | 1.56 |
| 細菌性肺炎 | - | - | 1 | 1.56 |

| 事象名 | 副作用発現 | | | |
|----------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | 承認時までの状況 N=185 | | 特定使用成績調査 N=64 | |
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| 胃腸潰瘍 | - | - | 1 | 1.56 |
| 高アミラーゼ血症 | - | - | 1 | 1.56 |
| ウイルス性敗血症 | - | - | 1 | 1.56 |
| 軟便 | - | - | 1 | 1.56 |

同一症例、同一 PT に分類される事象が複数発現している場合は 1 件として扱う

*1: 対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.4 重篤な副作用

重篤な副作用発現状況を Table 3-8 に示す。

安全性解析対象症例 64 例中 3 例に重篤な副作用を認め、重篤な副作用発現割合は 4.69% (3/64 例) であった。重篤な副作用は肺炎、激越、カンピロバクター胃腸炎、突発性発疹、中耳炎、細菌性肺炎及びウイルス性敗血症の各 1.56% (1/64 例) であった。また、これらの事象の転帰はすべて回復・軽快であった。

承認時データ (M2302 試験, M2301 試験, C2485 試験) での重篤な副作用発現割合は 8.65% (16/185 例) であり、一概には比較できないものの本調査の重篤な副作用発現割合の方が低かった。

本調査で認められた重篤な副作用の多くは感染症であり、本剤の薬理作用を鑑みると、炎症性疾患や感染症を惹き起こす可能性があり、また承認時データでも感染症が多く認められていることから、本剤使用するにあたり感染症の発現には注意する必要がある。感染症に関する詳細な考察は「3.5.7.2 感染症」に記載する。

Table 3-8 重篤な副作用発現状況

| 事象名 | 重篤な副作用発現 | | | |
|-------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | 承認時までの状況 N=185 | | 特定使用成績調査 N=64 | |
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| 全体 | 16 | 8.65 | 3 | 4.69 |
| 肺炎 | 4 | 2.16 | 1 | 1.56 |
| 激越 | - | - | 1 | 1.56 |
| カンピロバクター胃腸炎 | - | - | 1 | 1.56 |
| 突発性発疹 | - | - | 1 | 1.56 |
| 中耳炎 | - | - | 1 | 1.56 |

| 事象名 | 重篤な副作用発現 | | | |
|----------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | 承認時までの状況 N=185 | | 特定使用成績調査 N=64 | |
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| 細菌性肺炎 | - | - | 1 | 1.56 |
| ウイルス性敗血症 | - | - | 1 | 1.56 |

同一症例，同一 PT に分類される事象が複数発現している場合は 1 件として扱う

*1: 対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.5 投与中止に至った有害事象

処置として中止・休薬に至った有害事象を Table 3-9 に示す。

安全性解析対象症例 64 例中，処置として中止・休薬に至った有害事象の割合は 23.44%（15/64 例）であった。処置として中止・休薬に至った主な有害事象は，口内炎 7.81%（5/64 例），咳嗽，肺炎，発熱及び細菌性肺炎が各 3.13%（2/64 例）であった。

本調査で認められた中止・休薬に至った主な有害事象の多くは感染症であり，本剤の薬理作用を鑑みると，炎症性疾患や感染症を惹き起こす可能性が高く，また承認時データでも感染症が多く認められていることから，本剤使用するにあたり感染症には注意して使用する必要がある。感染症に関する詳細な考察は「3.5.7.2 感染症」に記載する。

Table 3-9 処置として中止・休薬に至った有害事象

| 有害事象名 (PT) | 全体 N=64 | |
|-------------|------------|---------------|
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| 全体 | 15 | 23.44 |
| 口内炎 | 5 | 7.81 |
| 咳嗽 | 2 | 3.13 |
| 肺炎 | 2 | 3.13 |
| 発熱 | 2 | 3.13 |
| 細菌性肺炎 | 2 | 3.13 |
| 下腹部痛 | 1 | 1.56 |
| アフタ性潰瘍 | 1 | 1.56 |
| 誤嚥 | 1 | 1.56 |
| 気管支炎 | 1 | 1.56 |
| カンピロバクター胃腸炎 | 1 | 1.56 |
| 蜂巣炎 | 1 | 1.56 |
| 齲歯 | 1 | 1.56 |
| 突発性発疹 | 1 | 1.56 |

| 有害事象名 (PT) | 全体 N=64 | |
|------------|------------|---------------|
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| ロタウイルス胃腸炎 | 1 | 1.56 |
| 中耳炎 | 1 | 1.56 |
| ウイルス性肺炎 | 1 | 1.56 |
| 上気道感染 | 1 | 1.56 |
| ウイルス感染 | 1 | 1.56 |
| ウイルス性上気道感染 | 1 | 1.56 |
| 嘔吐 | 1 | 1.56 |
| 歯感染 | 1 | 1.56 |
| 炎症 | 1 | 1.56 |
| マイコプラズマ感染 | 1 | 1.56 |
| 胃腸潰瘍 | 1 | 1.56 |
| 気道感染 | 1 | 1.56 |
| ウイルス性敗血症 | 1 | 1.56 |

処置において、本剤中止・休薬に至った有害事象を対象とする

*1: 対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.6 死亡例

死亡例は認められなかった。

3.5.7 重点調査項目

重点調査項目の副作用発現状況を [Table 3-10](#) に示す。

本調査で認められた重点調査項目は「感染症」が 6.25% (4/64 例) 及び「口内炎」が 71.88% (46/64 例) であり、「間質性肺疾患」は認められなかった。

承認時データ (M2302 試験, M2301 試験, C2485 試験) と比較して、一概には比較できないものの「間質性肺疾患」及び「感染症」は本調査の発現頻度の方が低く、「口内炎」については本調査の発現頻度と同程度であった。

Table 3-10 重点調査項目の副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

| 事象名 | 副作用発現 | | | |
|--------|----------|---------------|----------|---------------|
| | 承認時までの状況 | | 特定使用成績調査 | |
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| 間質性肺疾患 | 2 | 1.08 | 0 | 0.00 |
| 感染症 | 85 | 45.95 | 4 | 6.25 |
| B型肝炎 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |

| 事象名 | 副作用発現 | | | |
|---------|----------|------------|----------|------------|
| | 承認時までの状況 | | 特定使用成績調査 | |
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
| B型肝炎の再燃 | - | - | 0 | 0.00 |
| 結核 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 結核の再燃 | - | - | 0 | 0.00 |
| 帯状疱疹 | 1 | 0.54 | 0 | 0.00 |
| 帯状疱疹の再燃 | - | - | 0 | 0.00 |
| その他 | 84 | 45.41 | 4 | 6.25 |
| 口内炎 | 132 | 71.35 | 46 | 71.88 |

承認時の対象症例数 185 症例

特定使用成績調査の対象症例数 64 症例

同一症例で同一重点調査項目に分類される事象が複数発現している場合は1例として扱う

*1: 対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.7.1 間質性肺疾患

本調査では重点調査項目「間質性肺疾患」の副作用は認められなかった。

なお、添付文書の重大な副作用の項に「間質性肺疾患」、慎重投与の項に「肺に間質性陰影を認める患者」を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

3.5.7.1.1 胸部 CT 検査実施状況

調査票固定症例での胸部 CT 検査実施状況を Table 3-11 に示す。

調査票固定症例 65 例のうち、「本剤投与開始前後で胸部 CT 検査を実施している症例」、「投与開始前のみ胸部 CT 検査を実施している症例」、「投与開始後のみ胸部 CT 検査を実施している症例」及び「いずれも未実施又は未記載の症例」は、それぞれ 58.46%、29.23%、7.69%及び 4.62%であった。

本剤の添付文書では「投与開始前後の胸部 CT 検査実施」及び「小児に対する胸部 CT 検査の実施は、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること」等と記載しており、約 60%の症例で、添付文書で定められた「投与開始前後の胸部 CT 検査」が実施されていた。今後も引き続き、添付文書や適正使用ガイド等により、投与前後の胸部 CT 検査の実施の注意喚起を推進する。

Table 3-11 胸部 CT 検査状況（調査票固定症例）

| 実施時期 | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
|----------------------|-----|------------|
| 本剤投与開始前後で胸部 CT 検査を実施 | 38 | 58.46 |
| 本剤投与開始前のみ胸部 CT 検査を実施 | 19 | 29.23 |
| 本剤投与開始後のみ胸部 CT 検査を実施 | 5 | 7.69 |

| 実施時期 | 症例数 | 症例割合*1 (%) |
|----------------------------|-----|---------------|
| 本剤投与開始前後の胸部 CT 検査未実施または未記載 | 3 | 4.62 |
| 合計 | 65 | 100.00 |

*1 対象症例数に対する割合

3.5.7.2 感染症

安全性解析対象症例の重点調査項目「感染症」の副作用発現状況を Table 3-12 に示す。

本調査の重点調査項目「感染症」の副作用発現割合は 6.25% (4/64 例) であり、一概には比較できないものの、承認時データ (M2302 試験, M2301 試験, C2485 試験) の 45.95% (85/185 例) よりも低かった。

本調査では感染症のうち、B 型肝炎、B 型肝炎の再燃、結核、結核の再燃、帯状疱疹及び帯状疱疹の再燃を特に重点的に調査したが、これらの事象は認められなかった。その他の感染症として、気管支炎、カンピロバクター胃腸炎、突発性発疹、上咽頭炎、中耳炎、肺炎、細菌性肺炎、ウイルス性敗血症が各 1.56% (1/64 例) 認められた。

グレード 3 以上の副作用として、カンピロバクター胃腸炎、突発性発疹、ウイルス性敗血症が認められたが、同一症例で同日に発現した事象である。いずれの副作用もグレード 3 であり、本剤を中止・休薬し、本剤以外の薬物治療を実施した結果、副作用発現から 8 日後に転帰は回復となった。

なお、添付文書の重大な副作用の項に「感染症」、慎重投与の項に「感染症を合併している患者」及び「肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者」を記載し、医師及び医療関係者へ注意喚起している。

Table 3-12 重点調査項目「感染症」の副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

| 事象名 | 副作用発現 | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| | 特定使用成績調査 | | | | | | | | | | | | | | |
| | グレード1 | | グレード2 | | グレード3 | | グレード4 | | グレード5 | | 不明・未記載 | | 合計 | | |
| 症例 症例数 | 割合*1 (%) | 症例 症例数 | 割合*1 (%) | 症例 症例数 | 割合*1 (%) | 症例 症例数 | 割合*1 (%) | 症例 症例数 | 割合*1 (%) | 症例 症例数 | 割合*1 (%) | 症例 症例数 | 割合*1 (%) | 症例 症例数 | 割合*1 (%) |
| 感染症 | 0 | 0.00 | 2 | 3.13 | 1 | 1.56 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | 4 | 6.25 | |
| 気管支炎 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | |
| カンピロバクター胃腸炎 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | |
| 突発性発疹 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | |
| 上咽頭炎 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | 1 | 1.56 | |
| 中耳炎 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | 1 | 1.56 | |
| 肺炎 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | 1 | 1.56 | |
| 細菌性肺炎 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | |

| 事象名 | 副作用発現 | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|
| | 特定使用成績調査 | | | | | | | | | | | | | |
| | グレード1 | | グレード2 | | グレード3 | | グレード4 | | グレード5 | | 不明・未記載 | | 合計 | |
| 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | |
| ウイルス性敗血症 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 |

同一症例で同一 PT に分類される事象が複数発現している場合は1件として扱う

*1: 対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.7.3 口内炎

安全性解析対象症例の重点調査項目「口内炎」の副作用発現状況を Table 3-13 に示す。

本調査の重点調査項目「口内炎」の副作用発現割合は 71.88% (46/64 例) であり、承認時データ (M2302 試験, M2301 試験, C2485 試験) の 71.35% (132/185 例) と同程度であった。

グレード3以上の副作用として、口内炎 (PT) が5例に認められたが、いずれもグレード3であり、転帰は回復若しくは軽快であった。

なお、添付文書の重大な副作用の項に「口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量する等適切な処置を行うこと。」と記載し、医師及び医療関係者へ注意喚起している。

Table 3-13 重点調査項目「口内炎」の副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

| 事象名 | 副作用発現 | | | | | | | | | | | | | |
|--------|----------|-------|----------|-------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|-------|
| | 特定使用成績調査 | | | | | | | | | | | | | |
| | グレード1 | | グレード2 | | グレード3 | | グレード4 | | グレード5 | | 不明・未記載 | | 合計 | |
| 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | 症例数 | 割合*1 (%) | |
| 口内炎 | 19 | 29.69 | 18 | 28.13 | 5 | 7.81 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 4 | 6.25 | 46 | 71.88 |
| アフタ性潰瘍 | 1 | 1.56 | 1 | 1.56 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 2 | 3.13 |
| 口内炎 | 18 | 28.13 | 17 | 26.56 | 5 | 7.81 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 4 | 6.25 | 44 | 68.75 |

同一症例で同一 PT に分類される事象が複数発現している場合は1件として扱う

*1: 対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.7.4 その他の重要な有害事象

3.5.7.4.1 月経関連事象

月経関連事象の副作用発現状況を Table 3-14 に示す。

月経関連事象として、13 事象（無月経、月経過多、月経困難症、月経遅延、月経障害、頻発月経、過少月経、不規則月経、過長過多不規則月経、希発月経、頻発過多月経、逆行性月経、下垂体性無月経）を集計対象とした。

安全性解析対象症例 64 例のうち 20 例が女性であり、そのうち 4 例に不規則月経が発現した。いずれも本剤の休薬等は実施されず、処置なしであり、転帰は回復・軽快であった。

本調査の月経関連事象の副作用発現割合は 20.00%（4/20 例）であり、承認時データ（M2302 試験, M2301 試験, C2485 試験）の 19.57%（18/92 例）と同程度であった。

Table 3-14 月経関連事象の副作用発現状況

| 時期 | 承認時までの状況 | 特定使用成績調査 |
|-------------|--------------------------|--|
| | | 2012 年 11 月 21 日 ～ 2019 年 1 月 31 日 |
| 調査症例数 | 92 | 20 |
| 副作用等の発現症例数 | 18 | 4 |
| 副作用等の発現件数 | 21 | 4 |
| 副作用等の発現症例割合 | 19.57% | 20.00% |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数 (発現割合) (%) | |
| 生殖系および乳房障害 | 18 (19.57) | 4 (20.00) |
| 無月経 | 9 (9.78) | - |
| 月経過多 | 3 (3.26) | - |
| 月経遅延 | 1 (1.09) | - |
| 不規則月経 | 7 (7.61) | 4 (20.00) |
| 希発月経 | 1 (1.09) | - |

器官別大分類 (SOC), 事象名 (PT) : MedDRA/J version (21.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 件としてカウント

PT は PT コード順に表示

3.5.8 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 64 例における, 患者背景要因別の副作用発現状況を Table 3-15 に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために, 以下の患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った。

【患者要因】

性別, 年齢, 受診区分, 体重, 本剤使用理由, アレルギー歴, 医薬品副作用歴, 結節性硬化症により発現している症状, 本剤投与開始直前の薬剤投与, 既往歴, 合併症, 本剤投与開始以前の薬物療法以外の治療, 抗てんかん薬の使用, 抗てんかん薬以外の併用薬剤, 本剤投与開始後の薬物療法以外の治療, 開始時 1 日投与量

有意水準を 5%としたとき、副作用発現割合に統計学的に有意差が認められた以下の患者背景要因について、検討結果を詳述した。

- 体重 (p=0.0402)
- 開始時 1 日投与量 (p=0.0054)

Table 3-15 患者背景要因別の副作用発現状況

| 患者背景要因 | | 副作用発現 | | | 検定 | | | |
|----------------------------|----------------------------|-------|-----|---------------------------|--------------|--------|---|---|
| | | 症例数 | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 手法 | p 値 | | |
| 全体 | | 64 | 50 | 78.13 | - | - | | |
| 性別 | 男 | 44 | 32 | 72.73 | Fisher | 0.1929 | | |
| | 女 | 20 | 18 | 90.00 | | | | |
| | 妊娠：開始時を含む | 無 | 20 | 18 | 90.00 | | - | - |
| | 調査期間中(対象：女性) ^{*2} | 有 | 0 | - | - | | - | |
| | 授乳：開始時を含む | 無 | 20 | 18 | 90.00 | | - | - |
| | 調査期間中(対象：女性) ^{*2} | 有 | 0 | - | - | | - | |
| | 月経関連事象：開始時を含む | 無 | 14 | 12 | 85.71 | | - | - |
| 調査期間中(対象：女性) ^{*2} | 有 | 6 | 6 | 100.00 | - | - | | |
| 年齢 | 15 歳未満 | 59 | 45 | 76.27 | Fisher | 0.5771 | | |
| | 15 歳以上 | 5 | 5 | 100.00 | | | | |
| | 18 歳未満 | 60 | 46 | 76.67 | Fisher | | | |
| | 18 歳以上 | 4 | 4 | 100.00 | | | | |
| 受診区分 | 外来 | 44 | 35 | 79.55 | Fisher | 0.7488 | | |
| | 入院 | 20 | 15 | 75.00 | | | | |
| 体重 | 5 kg 未満 | 3 | 2 | 66.67 | Mann-Whitney | 0.0402 | | |
| | 5 kg 以上 10 kg 未満 | 4 | 4 | 100.00 | | | | |
| | 10 kg 以上 20 kg 未満 | 13 | 6 | 46.15 | | | | |
| | 20 kg 以上 30 kg 未満 | 14 | 12 | 85.71 | | | | |
| | 30 kg 以上 | 29 | 26 | 89.66 | | | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00 | | | - | - |
| 本剤使用理由 | 上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA) | 50 | 38 | 76.00 | - | - | | |
| | 腎 血管筋脂肪腫(AML) | 26 | 22 | 84.62 | - | - | | |
| アレルギー歴 | 無 | 55 | 42 | 76.36 | Fisher | 1.0000 | | |
| | 有 | 6 | 5 | 83.33 | | | | |
| | 不明・未記載 | 3 | 3 | 100.00 | | | - | - |
| 医薬品副作用歴 | 無 | 57 | 45 | 78.95 | Fisher | 0.2232 | | |
| | 有 | 4 | 2 | 50.00 | | | | |
| | 不明・未記載 | 3 | 3 | 100.00 | | | - | - |
| 結節性硬化症により発現している症状 | 無 | 0 | - | - | Fisher | - | | |
| | 有 | 64 | 50 | 78.13 | | | | |

| 患者背景要因 | | 副作用発現 | | | 検定 | |
|-------------------------------|---|-------|-----|---------------------------|--------|--------|
| | | 症例数 | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 手法 | p 値 |
| 上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA) | 無 | 13 | 11 | 84.62 | Fisher | 0.7154 |
| | 有 | 51 | 39 | 76.47 | | |
| SEGA 以外(皮質結節等) | 無 | 23 | 19 | 82.61 | Fisher | 0.7537 |
| | 有 | 41 | 31 | 75.61 | | |
| 腎 血管筋脂肪腫(AML) | 無 | 33 | 24 | 72.73 | Fisher | 0.3691 |
| | 有 | 31 | 26 | 83.87 | | |
| 腎 AML 以外(腎嚢胞, 腎癌等) | 無 | 57 | 45 | 78.95 | Fisher | 0.6419 |
| | 有 | 7 | 5 | 71.43 | | |
| てんかん発作 | 無 | 6 | 6 | 100.00 | Fisher | 0.3248 |
| | 有 | 58 | 44 | 75.86 | | |
| てんかん発作以外(精神遅滞, 自閉症等) | 無 | 25 | 21 | 84.00 | Fisher | 0.5370 |
| | 有 | 39 | 29 | 74.36 | | |
| 皮膚症状 (白斑, 顔面血管繊維腫, 爪下繊維腫等) | 無 | 7 | 5 | 71.43 | Fisher | 0.6419 |
| | 有 | 57 | 45 | 78.95 | | |
| 心横紋筋腫 | 無 | 36 | 29 | 80.56 | Fisher | 0.7618 |
| | 有 | 28 | 21 | 75.00 | | |
| 肺 リンパ脈管筋腫症(LAM) | 無 | 64 | 50 | 78.13 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| その他 | 無 | 59 | 47 | 79.66 | - | - |
| | 有 | 5 | 3 | 60.00 | | |
| 本剤投与開始直前の薬剤投与 | 無 | 34 | 27 | 79.41 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 30 | 23 | 76.67 | | |
| 化学療法 (メソトレサキート, プレオマイシン等) | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 抗不整脈薬(アミオダロン等) | 無 | 62 | 50 | 80.65 | - | - |
| | 有 | 2 | 0 | 0.00 | | |
| 抗生物質 | 無 | 63 | 49 | 77.78 | - | - |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | | |
| 抗精神病薬 | 無 | 36 | 28 | 77.78 | - | - |
| | 有 | 28 | 22 | 78.57 | | |
| クロルプロマジン | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| メチルドバ | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| プロカインアミド | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| ヒドララジン | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |

| 患者背景要因 | | 副作用発現 | | | 検定 | |
|--------------------|---|-------|-----|---------------------------|--------|--------|
| | | 症例数 | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 手法 | p 値 |
| 既往歴 | 無 | 54 | 41 | 75.93 | Fisher | 0.4374 |
| | 有 | 10 | 9 | 90.00 | | |
| 結核 | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 帯状疱疹 | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| その他の感染症 | 無 | 58 | 45 | 77.59 | - | - |
| | 有 | 6 | 5 | 83.33 | - | - |
| 間質性肺疾患 | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 肝機能障害 | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 腎機能障害 | 無 | 64 | 50 | 78.13 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| その他 | 無 | 58 | 44 | 75.86 | - | - |
| | 有 | 6 | 6 | 100.00 | - | - |
| 合併症 | 無 | 37 | 30 | 81.08 | Fisher | 0.5513 |
| | 有 | 27 | 20 | 74.07 | | |
| 結核 | 無 | 64 | 50 | 78.13 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 帯状疱疹 | 無 | 64 | 50 | 78.13 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| その他の感染症 | 無 | 62 | 48 | 77.42 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 2 | 2 | 100.00 | | |
| 間質性肺疾患 | 無 | 64 | 50 | 78.13 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 肝機能障害 | 無 | 57 | 45 | 78.95 | Fisher | 0.6419 |
| | 有 | 7 | 5 | 71.43 | | |
| 腎機能障害 | 無 | 63 | 49 | 77.78 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | | |
| その他 | 無 | 42 | 34 | 80.95 | - | - |
| | 有 | 22 | 16 | 72.73 | - | - |
| 本剤投与開始以前の薬物療法以外の治療 | 無 | 50 | 39 | 78.00 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 14 | 11 | 78.57 | | |
| 抗てんかん薬の使用 | 無 | 6 | 6 | 100.00 | Fisher | 0.3248 |

| 患者背景要因 | | 副作用発現 | | | 検定 | |
|-------------------|-----------------|-------|-----|------------|--------------|--------|
| | | 症例数 | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 手法 | p 値 |
| | 有 | 58 | 44 | 75.86 | | |
| 抗てんかん薬以外の併用薬剤 | 無 | 11 | 8 | 72.73 | Fisher | 0.6934 |
| | 有 | 53 | 42 | 79.25 | | |
| 本剤投与開始後の薬物療法以外の治療 | 無 | 63 | 49 | 77.78 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | | |
| 開始時 1 日投与量 | 2 mg 未満 | 14 | 9 | 64.29 | Mann-Whitney | 0.0054 |
| | 2 mg 以上 3 mg 未満 | 23 | 15 | 65.22 | | |
| | 3 mg 以上 5 mg 未満 | 13 | 12 | 92.31 | | |
| | 5 mg | 13 | 13 | 100.00 | | |
| | 5 mg 超 | 1 | 1 | 100.00 | | |

*1 該当する患者背景要因の症例数に対する割合

*2 女性を対象とした有無の集計，症例割合の分母は性別：女とした

3.5.8.1 体重

体重別の副作用発現状況を Table 3-16 に示す。

体重により副作用発現割合の著しい増加，重症化等の傾向は認められず，新たな対応を講ずる必要はないと考えている。

Table 3-16 体重別の副作用発現状況

| 患者背景要因 | 症例数 | 副作用全体 | | | | | | |
|--------|-------------------|-------|------------|-------|------------|--------|------------|--------|
| | | 重篤 | | 非重篤 | | 合計 | | |
| | | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*2 (%) | |
| 全体 | 64 | 3 | 6.00 | 47 | 94.00 | 50 | 78.13 | |
| 体重 | 5 kg 未満 | 3 | 0 | 0.00 | 2 | 100.00 | 2 | 66.67 |
| | 5 kg 以上 10 kg 未満 | 4 | 2 | 50.00 | 2 | 50.00 | 4 | 100.00 |
| | 10 kg 以上 20 kg 未満 | 13 | 0 | 0.00 | 6 | 100.00 | 6 | 46.15 |
| | 20 kg 以上 30 kg 未満 | 14 | 0 | 0.00 | 12 | 100.00 | 12 | 85.71 |
| | 30 kg 以上 | 29 | 1 | 3.85 | 25 | 96.15 | 26 | 89.66 |
| | 不明・未記載 | 1 | - | - | - | 0 | 0.00 | |

*1 該当する患者背景要因ごとのカテゴリのうち，副作用発現症例数の合計に対する割合

*2：対象症例数に対する割合

3.5.8.2 開始時 1 日投与量

開始時 1 日投与量別の副作用発現状況を Table 3-17 に示す。

本調査では，開始時 1 日投与量が 3 mg 未満で副作用発現割合が低く，3 mg 以上では副作用発現割合が高い傾向であった。また，重篤度は開始時 1 日投与量の増加との関連性は認められな

った。開始時 1 日投与量が少ない症例では、有害事象の発現を懸念して規定した体重換算の用量よりも低用量から慎重に投与開始された可能性も考えられる。

本剤は SEGA 治療を目的とした場合、「通常、エベロリムスとして 3.0 mg/m² を 1 日 1 回経口投与する（用時、水に分散して経口投与する）。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。」と定めている。投与量に関しては、添付文書の使用上の注意に「本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が 5 ～15 ng/mL となるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から 2 週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。」と記載し、医師及び医療関係者へ注意喚起している。

Table 3-17 開始時 1 日投与量別の副作用発現状況

| 患者背景要因 | 症例数 | 副作用全体 | | | | | | |
|--------|-----------------|-------|------------|-------|------------|--------|------------|--------|
| | | 重篤 | | 非重篤 | | 合計 | | |
| | | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*2 (%) | |
| 全体 | 64 | 3 | 6.00 | 47 | 94.00 | 50 | 78.13 | |
| 開始時 | 2 mg 未満 | 14 | 2 | 22.22 | 7 | 77.78 | 9 | 64.29 |
| 1 日投与量 | 2 mg 以上 3 mg 未満 | 23 | 1 | 6.67 | 14 | 93.33 | 15 | 65.22 |
| | 3 mg 以上 5 mg 未満 | 13 | 0 | 0.00 | 12 | 100.00 | 12 | 92.31 |
| | 5 mg | 13 | 0 | 0.00 | 13 | 100.00 | 13 | 100.00 |
| | 5 mg 超 | 1 | 0 | 0.00 | 1 | 100.00 | 1 | 100.00 |

*1 該当する患者背景要因ごとのカテゴリのうち、副作用発現症例数の合計に対する割合

*2: 対象症例数に対する割合

3.5.9 特別な背景を有する患者

3.5.9.1 小児（15 歳未満）

年齢別（15 歳）の副作用発現状況を Table 3-18 に示す。

安全性解析対象症例 64 例のうち、15 歳未満の小児への使用例は 59 例報告された。

副作用発現割合は小児（15 歳未満）で 76.27%（45/59 例）、15 歳以上で 100.00%（5/5 例）であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

本調査の対象患者の多くは小児であるが、副作用の種類、重篤度、及び転帰について特記すべき傾向は認められなかった。

Table 3-18 年齢別（15歳）の副作用発現状況

| 患者背景要因 | 症例数 | 副作用全体 | | | | | | |
|--------|-------|-------|------------|------|------------|--------|------------|--------|
| | | 重篤 | | 非重篤 | | 合計 | | |
| | | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*2 (%) | |
| 全体 | 64 | 3 | 6.00 | 47 | 94.00 | 50 | 78.13 | |
| 年齢 | 15歳未満 | 59 | 3 | 6.67 | 42 | 93.33 | 45 | 76.27 |
| | 15歳以上 | 5 | 0 | 0.00 | 5 | 100.00 | 5 | 100.00 |

*1 該当する患者背景要因ごとのカテゴリのうち、副作用発現症例数の合計に対する割合

*2: 対象症例数に対する割合

3.5.9.2 小児（18歳未満）

年齢別（18歳）の副作用発現状況を [Table 3-19](#) に示す。

安全性解析対象症例 64 例のうち、18歳未満への使用例は 60 例報告された。

副作用発現割合は 18歳未満で 76.67%（46/60 例），18歳以上で 100.00%（4/4 例）であり，統計学的に有意な差は認められなかった。

Table 3-19 年齢別（18歳）の副作用発現状況

| 患者背景要因 | 症例数 | 副作用全体 | | | | | | |
|--------|-------|-------|------------|------|------------|--------|------------|--------|
| | | 重篤 | | 非重篤 | | 合計 | | |
| | | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*2 (%) | |
| 全体 | 64 | 3 | 6.00 | 47 | 94.00 | 50 | 78.13 | |
| 年齢 | 18歳未満 | 60 | 3 | 6.52 | 43 | 93.48 | 46 | 76.67 |
| | 18歳以上 | 4 | 0 | 0.00 | 4 | 100.00 | 4 | 100.00 |

*1 該当する患者背景要因ごとのカテゴリのうち、副作用発現症例数の合計に対する割合

*2: 対象症例数に対する割合

3.5.9.3 高齢者

本調査では高齢者の使用例は報告されなかった。

3.5.9.4 妊婦

本調査では妊婦の使用例は報告されなかった。

3.5.9.5 腎機能障害を合併する患者

合併症腎機能障害有無別の副作用発現状況を [Table 3-20](#) に示す。なお、腎機能障害有の症例で 1 例以上発現した副作用のみを抜粋した。

安全性解析対象症例 64 例中、腎機能障害を合併する患者は 1 例報告された。

腎機能障害を合併する患者に認められた副作用は、高アミラーゼ血症及び肝機能異常であり、両事象とも非重篤で転帰は軽快及び回復であった。また、高アミラーゼ血症は腎機能障害を合併しない患者では認められず、肝機能異常は腎機能障害を合併しない患者でも認められた。

なお、本剤投与により、腎機能障害関連の副作用が惹起されることから、添付文書の重要な基本的注意の項に「重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと」を記載し、医師及び医療関係者に注意喚起している。

Table 3-20 合併症腎機能障害有無別の副作用発現状況

| | 合併症腎機能障害 | | | | | | | |
|-------------|---------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|-------------------------|
| | 無 | | 有 | | 不明・未記載 | | 合計 | |
| 症例数 | 63 | | 1 | | 0 | | 64 | |
| 副作用発現症例数(%) | 49 | 77.78 | 1 | 100.00 | 0 | 0.00 | 50 | 78.13 |
| 事象名 | 発現 症例 数 | 発現 症例割 合*1 (%) | 発現 症例 数 | 発現 症例割 合*1 (%) | 発現 症例 数 | 発現 症例割 合*1 (%) | 発現 症例 数 | 発現 症例割 合*1 (%) |
| 代謝および栄養障害 | 5 | 7.94 | 1 | 100.00 | 0 | 0.00 | 6 | 9.38 |
| 高アミラーゼ血症 | 0 | 0.00 | 1 | 100.00 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 |
| 肝胆道系障害 | 2 | 3.17 | 1 | 100.00 | 0 | 0.00 | 3 | 4.69 |
| 肝機能異常 | 2 | 3.17 | 1 | 100.00 | 0 | 0.00 | 3 | 4.69 |

同一症例で同一 PT に分類される事象が複数発現している場合は 1 件として扱う

*1: 分類別対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.9.6 肝機能障害を合併する患者

合併症肝機能障害有無別の副作用発現状況を Table 3-21 に示す。なお、肝機能障害有の症例で 1 例以上発現した副作用のみを抜粋した。

安全性解析対象症例 64 例中、肝機能障害を合併する患者は 7 例報告された。

肝機能障害を合併する患者で認められた副作用は、口内炎 5 例、激越、上気道の炎症、胃腸潰瘍、不規則月経、C-反応性蛋白増加、尿蛋白、白血球数増加が各 1 例であった。

転帰は口内炎を発現した 1 例未回復を除き、すべて回復又は軽快であった。また、上気道の炎症、胃腸潰瘍、C-反応性蛋白増加、尿蛋白及び白血球数増加は肝機能障害を合併しない患者では認められず、激越、口内炎及び不規則月経は肝機能障害を合併しない患者でも認められた。

なお、本剤の添付文書に「肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕」と使用上の注意に記載している。

Table 3-21 合併症肝機能障害有無別の副作用発現状況

| | 合併症肝機能障害 | | | | | | | |
|---------------|----------|--------------|-------|--------------|--------|--------------|-------|--------------|
| | 無 | | 有 | | 不明・未記載 | | 合計 | |
| 症例数 | 57 | | 7 | | 0 | | 64 | |
| 副作用発現症例数(%) | 45 | 78.95 | 5 | 71.43 | 0 | 0.00 | 50 | 78.13 |
| 事象名 | 発現症例数 | 発現症例割合*1 (%) | 発現症例数 | 発現症例割合*1 (%) | 発現症例数 | 発現症例割合*1 (%) | 発現症例数 | 発現症例割合*1 (%) |
| 精神障害 | 1 | 1.75 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 2 | 3.13 |
| 激越 | 1 | 1.75 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 2 | 3.13 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | 1.75 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 2 | 3.13 |
| 上気道の炎症 | 0 | 0.00 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 |
| 胃腸障害 | 41 | 71.93 | 5 | 71.43 | 0 | 0.00 | 46 | 71.88 |
| 口内炎 | 39 | 68.42 | 5 | 71.43 | 0 | 0.00 | 44 | 68.75 |
| 胃腸潰瘍 | 0 | 0.00 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 |
| 生殖系および乳房障害 | 3 | 5.26 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 4 | 6.25 |
| 不規則月経 | 3 | 5.26 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 4 | 6.25 |
| 臨床検査 | 5 | 8.77 | 2 | 28.57 | 0 | 0.00 | 7 | 10.94 |
| C-反応性蛋白増加 | 0 | 0.00 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 |
| 尿蛋白 | 0 | 0.00 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 |
| 白血球数増加 | 0 | 0.00 | 1 | 14.29 | 0 | 0.00 | 1 | 1.56 |

同一症例で同一 PT に分類される事象が複数発現している場合は 1 件として扱う

*1: 分類別対象症例数に対する割合

MedDRA/J version (21.1)

3.5.10 解析から除外した有害事象

3.5.10.1 安全性解析対象除外患者の有害事象

安全性解析対象除外症例の有害事象一覧を Table 3-22 に示す。

なお、安全性解析対象除外症例とは、安全性解析対象除外条件（登録未確定、重複、本剤未投与、本剤の使用歴あり、適応外疾患、本調査対象外、医師の署名及び記名捺印なし、契約期間外、未固定又は未回収、有害事象有無不明・未記載、初回投与以降来院なし）に該当する症例と定義した。

本調査は、15 歳以上の腎 AML で本剤を使用した症例 1 例を安全性解析除外症例とした。本症例には口内炎が発現したが、安全性解析対象患者にも認められた有害事象であった。

Table 3-22 安全性解析対象除外症例の有害事象一覧

| 安全性解析除外理由 | 有害事象 | 医師判定 因果関係 | 医師判定 重篤度 | 転帰 | 本剤以外 の要因 | 処置 |
|-----------------|-------|--------------|-------------|----|-------------|---------|
| | PT 名称 | | | | | |
| 本調査対象外 (15 歳以上) | 口内炎 | 関連あり | 非重篤 | 回復 | 無 | 本剤中止・休薬 |

MedDRA/J version (21.1)

3.5.10.2 安全性解析期間外の有害事象

安全性解析対象症例 64 例のうち、安全性解析期間外の有害事象を [Table 3-23](#) に示す。

なお、安全性解析期間外の有害事象は、観察期間満了後 31 日以降又は本剤中止後 31 日以降に発現した有害事象と定めた。

本剤との因果関係が関連ありの有害事象は、無月経、悪性新生物進行、高血圧、アフタ性潰瘍及び中耳炎の各 1 例であった。これらのうち、無月経、悪性新生物進行及び高血圧は安全性解析対象期間内には認められなかった事象であった。なお、悪性新生物進行を発現した症例は、他の有害事象発現により本剤を中止し、その後、原疾患の進行が認められた症例であった。

Table 3-23 安全性解析期間外の有害事象

| 患者番号 | 有害事象 PT 名称 | 本剤投与開始から発現日までの日数 | 医師判定因果関係 | 医師判定重篤度 | 転帰 | 本剤以外の要因 | 処置 |
|------|-----------------|------------------|----------|---------|------|---------|----------------------|
| 01 | 無月経 | - | 関連あり | 非重篤 | 未回復 | 無 | 不要 |
| 02 | 腎不全 | 429 日 | 関連なし | 重篤 | 軽快 | 合併症 | 本剤以外の薬物治療 本剤減量 |
| 02 | 腎不全 | 533 日 | 関連なし | 重篤 | 未回復 | 合併症 | 本剤以外の薬物治療 その他 |
| 03 | 悪性新生物進行 | 434 日 | 関連あり | 不明 | 未回復 | 無 | 不要 |
| 04 | 気管支炎 | 413 日 | 関連なし | 非重篤 | 回復 | その他 | 不要 |
| 04 | 高血圧 | 427 日 | 関連あり | 非重篤 | 未回復 | 無 | 本剤以外の薬物治療 |
| 04 | リンパ管平滑筋腫症 | 408 日 | 関連なし | 非重篤 | 未回復 | 原疾患 | 不要 |
| 05 | アフタ性潰瘍 | 415 日 | 関連あり | 非重篤 | 回復 | 無 | 不要 |
| 06 | ヒトヘルペスウイルス 7 感染 | 437 日 | 関連なし | 重篤 | 後遺症有 | 無 | 本剤中止・休薬 本剤以外の薬物治療 |
| 06 | 脳症 | 437 日 | 関連なし | 重篤 | 後遺症有 | その他 | 本剤中止・休薬 本剤以外の薬物治療 |
| 07 | 中耳炎 | 405 日 | 関連あり | 非重篤 | - | 無 | 本剤減量 本剤以外の薬物治療 |
| 07 | 中耳炎 | 412 日 | 関連あり | 非重篤 | - | 無 | 本剤減量 本剤以外の薬物治療 |

MedDRA/J version (21.1)

3.6 有効性

有効性は、本調査で定めている SEGA 又は腎 AML の評価判定基準を参考に、奏効、不変、進行、判定不能の 4 段階で、調査責任/分担医師が判定した。

3.6.1 有効性 (SEGA)

結節性硬化症により発現している SEGA に対する効果を [Table 3-24](#) に示す。

2012年11月21日（効能追加承認日）から2015年7月31日までに本剤の投与を開始した15歳未満のSEGA症例の39例に加えて、当該調査実施施設で協力が得られた15歳以上のSEGA症例の4例についても有効性解析対象とした。

有効性解析対象症例（SEGA）43例のうち、奏効が55.81%（24/43例）、不変が44.19%（19/43例）であり、すべての症例が奏効又は不変であった。また、本剤の総投与期間別に確認したが、有効性（SEGA）に対して9ヵ月以下と12ヵ月以下で違いは認められなかった。

承認時データ（M2301試験）では奏効34.62%（27/78例）、安定62.8%（49/78例）、進行0%（0/78例）、不明2.6%（2/78例）であり、一概には比較できないものの本調査の奏効割合の方が高かった。

Table 3-24 SEGA に対する効果

| SEGA に対する 効果*2 | 総投与期間 | | | | | | | | | | 合計 | |
|-------------------|------------------|---------------|--------------------|---------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------|--------|---------------|----|--------|
| | 3ヵ月以下 (1~90日) | | 6ヵ月以下 (91~180日) | | 9ヵ月以下 (181~270日) | | 12ヵ月以下 (271~365日) | | 不明・未記載 | | | |
| | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | | |
| 全体 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 3 | 6.98 | 40 | 93.02 | 0 | 0.00 | 43 | 100.00 |
| 奏効 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 2 | 4.65 | 22 | 51.16 | 0 | 0.00 | 24 | 55.81 |
| 不変 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 1 | 2.33 | 18 | 41.86 | 0 | 0.00 | 19 | 44.19 |
| 進行 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |

*1：対象症例数に対する割合

*2 Best Response で集計

3.6.2 患者背景要因別有効性解析（SEGA）

有効性解析対象症例（SEGA）43例における、患者背景要因別の有効性解析（SEGA）を [Table 3-25](#) に示す。

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者背景要因別に解析を行った。

【患者要因】

性別、年齢、受診区分、体重、本剤使用理由、アレルギー歴、医薬品副作用歴、結節性硬化症により発現している症状、本剤投与開始直前の薬剤投与、既往歴、合併症、本剤投与開始以前の薬物療法以外の治療、抗てんかん薬の使用、抗てんかん薬以外の併用薬剤、本剤投与開始後の薬物療法以外の治療、開始時1日投与量

有意水準を5%としたとき、有効性（SEGA）に統計学的に有意差が認められた以下の患者背景要因について、検討結果を詳述した。

- 体重 (p=0.0005)

- 開始時 1 日投与量 (p=0.0336)

Table 3-25 患者背景要因別の有効性解析 (SEGA)

| 患者背景要因 | | 症例数 | 抗腫瘍効果奏効*3 | | 検定 | | |
|-------------------|--------------------|-----|-----------|------------|--------------|--------|---|
| | | | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 手法 | p 値 | |
| 全体 | | 43 | 24 | 55.81 | - | - | |
| 性別 | 男 | 33 | 19 | 57.58 | Fisher | 0.7279 | |
| | 女 | 10 | 5 | 50.00 | | | |
| | 妊娠：開始時を含む | 無 | 10 | 5 | 50.00 | - | - |
| | 調査期間中 (対象：女性)*2 | 有 | 0 | - | - | - | - |
| | 授乳：開始時を含む | 無 | 10 | 5 | 50.00 | - | - |
| | 調査期間中 (対象：女性)*2 | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 年齢 | 月経関連事象： 開始時を含む | 無 | 8 | 5 | 62.50 | - | - |
| | 調査期間中 (対象：女性)*2 | 有 | 2 | 0 | 0.00 | - | - |
| | 15 歳未満 | 39 | 23 | 58.97 | Fisher | 0.3060 | |
| | 15 歳以上 | 4 | 1 | 25.00 | | | |
| 18 歳未満 | 40 | 23 | 57.50 | Fisher | 0.5751 | | |
| 18 歳以上 | 3 | 1 | 33.33 | | | | |
| 受診区分 | 外来 | 30 | 15 | 50.00 | Fisher | 0.3240 | |
| | 入院 | 13 | 9 | 69.23 | | | |
| 体重 | 5 kg 未満 | 3 | 3 | 100.00 | Mann-Whitney | 0.0005 | |
| | 5 kg 以上 10 kg 未満 | 2 | 2 | 100.00 | | | |
| | 10 kg 以上 20 kg 未満 | 11 | 9 | 81.82 | | | |
| | 20 kg 以上 30 kg 未満 | 6 | 4 | 66.67 | | | |
| | 30 kg 以上 | 20 | 6 | 30.00 | | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00 | | | - |
| 本剤使用理由 | 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) | 43 | 24 | 55.81 | - | - | |
| | 腎 血管筋脂肪腫(AML) | 10 | 3 | 30.00 | - | - | |
| アレルギー歴 | 無 | 38 | 22 | 57.89 | Fisher | 1.0000 | |
| | 有 | 3 | 2 | 66.67 | | | |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00 | | | - |
| 医薬品副作用歴 | 無 | 38 | 22 | 57.89 | Fisher | 1.0000 | |
| | 有 | 3 | 2 | 66.67 | | | |
| | 不明・未記載 | 2 | 0 | 0.00 | | | - |
| 結節性硬化症により発現している症状 | 無 | 0 | - | - | Fisher | - | |
| | 有 | 43 | 24 | 55.81 | | | |

| 患者背景要因 | | 抗腫瘍効果奏効*3 | | | 検定 | |
|------------------------------|---|-----------|-----|------------|--------|--------|
| | | 症例数 | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 手法 | p 値 |
| 上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA) | 無 | 0 | - | - | Fisher | - |
| | 有 | 43 | 24 | 55.81 | | |
| SEGA 以外(皮質結節等) | 無 | 17 | 9 | 52.94 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 26 | 15 | 57.69 | | |
| 腎 血管筋脂肪腫(AML) | 無 | 28 | 18 | 64.29 | Fisher | 0.1982 |
| | 有 | 15 | 6 | 40.00 | | |
| 腎 AML 以外(腎嚢胞, 腎癌等) | 無 | 37 | 21 | 56.76 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 6 | 3 | 50.00 | | |
| てんかん発作 | 無 | 5 | 4 | 80.00 | Fisher | 0.3626 |
| | 有 | 38 | 20 | 52.63 | | |
| てんかん発作以外(精神遅滞, 自閉症等) | 無 | 15 | 10 | 66.67 | Fisher | 0.3487 |
| | 有 | 28 | 14 | 50.00 | | |
| 皮膚症状(白斑, 顔面血管繊維腫, 爪下繊維腫等) | 無 | 6 | 4 | 66.67 | Fisher | 0.6783 |
| | 有 | 37 | 20 | 54.05 | | |
| 心横紋筋腫 | 無 | 24 | 13 | 54.17 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 19 | 11 | 57.89 | | |
| 肺 リンパ脈管筋腫症(LAM) | 無 | 43 | 24 | 55.81 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| その他 | 無 | 40 | 22 | 55.00 | - | - |
| | 有 | 3 | 2 | 66.67 | | |
| 本剤投与開始直前の薬剤投与 | 無 | 23 | 14 | 60.87 | Fisher | 0.5472 |
| | 有 | 20 | 10 | 50.00 | | |
| 化学療法 (メソトレサキート, プレオマイシン等) | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 抗不整脈薬(アミオダロン等) | 無 | 41 | 22 | 53.66 | - | - |
| | 有 | 2 | 2 | 100.00 | | |
| 抗生物質 | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 抗精神病薬 | 無 | 24 | 15 | 62.50 | - | - |
| | 有 | 19 | 9 | 47.37 | | |
| クロルプロマジン | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| メチルドバ | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| プロカインアミド | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| ヒドララジン | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 抗腫瘍効果奏効*3 | | 検定 | |
|--------------------|---|-----|-----------|------------|--------|--------|
| | | | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 手法 | p 値 |
| 既往歴 | 無 | 36 | 19 | 52.78 | Fisher | 0.4370 |
| | 有 | 7 | 5 | 71.43 | | |
| 結核 | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 带状疱疹 | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| その他の感染症 | 無 | 39 | 22 | 56.41 | - | - |
| | 有 | 4 | 2 | 50.00 | - | - |
| 間質性肺疾患 | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 肝機能障害 | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 腎機能障害 | 無 | 43 | 24 | 55.81 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| その他 | 無 | 39 | 21 | 53.85 | - | - |
| | 有 | 4 | 3 | 75.00 | - | - |
| 合併症 | 無 | 25 | 16 | 64.00 | Fisher | 0.2304 |
| | 有 | 18 | 8 | 44.44 | | |
| 結核 | 無 | 43 | 24 | 55.81 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 带状疱疹 | 無 | 43 | 24 | 55.81 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| その他の感染症 | 無 | 42 | 24 | 57.14 | Fisher | 0.4419 |
| | 有 | 1 | 0 | 0.00 | | |
| 間質性肺疾患 | 無 | 43 | 24 | 55.81 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 肝機能障害 | 無 | 38 | 23 | 60.53 | Fisher | 0.1529 |
| | 有 | 5 | 1 | 20.00 | | |
| 腎機能障害 | 無 | 42 | 23 | 54.76 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | | |
| その他 | 無 | 30 | 17 | 56.67 | - | - |
| | 有 | 13 | 7 | 53.85 | - | - |
| 本剤投与開始以前の薬物療法以外の治療 | 無 | 35 | 20 | 57.14 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 8 | 4 | 50.00 | | |
| 抗てんかん薬の使用 | 無 | 5 | 4 | 80.00 | Fisher | 0.3626 |
| | 有 | 38 | 20 | 52.63 | | |
| 抗てんかん薬以外の併用薬剤 | 無 | 9 | 6 | 66.67 | Fisher | 0.7079 |
| | 有 | 34 | 18 | 52.94 | | |

| 患者背景要因 | | 症例数 | 抗腫瘍効果奏効*3 | | 検定 | |
|-------------------|-----------------|-----|-----------|------------|--------------|--------|
| | | | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 手法 | p 値 |
| 本剤投与開始後の薬物療法以外の治療 | 無 | 42 | 23 | 54.76 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | | |
| 開始時 1 日投与量 | 2 mg 未満 | 11 | 8 | 72.73 | Mann-Whitney | 0.0336 |
| | 2 mg 以上 3 mg 未満 | 17 | 11 | 64.71 | | |
| | 3 mg 以上 5 mg 未満 | 8 | 3 | 37.50 | | |
| | 5 mg | 6 | 2 | 33.33 | | |
| | 5 mg 超 | 1 | 0 | 0.00 | | |

*1 該当する患者背景要因の症例数に対する割合

*2 女性を対象とした有無の集計，症例割合の分母は性別：女とした

*3 Best Response で奏効と判断された場合，奏効とする

3.6.2.1 体重

患者背景要因別 SEGA に対する効果（体重）を Table 3-26 に示す。

体重 30 kg 以上の奏効割合は 30.00%（6/20 例）であり，全体 55.81%（24/43 例）と比較して低値であった。体重増加により奏効の割合は減少するものの，すべての患者で不変以上であったため，本剤は体重にかかわらず一定の有効性を示し，SEGA の症状は安定していたと考えられる。

Table 3-26 患者背景要因別 SEGA に対する効果（体重）

| 患者背景要因 | 症例数 | SEGA に対する効果*2 | | | | | | |
|--------|-------------------|---------------|------------|--------|------------|-------|------------|------|
| | | 奏効 | | 不変 | | 進行 | | |
| | | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | 症例数 | 症例割合*1 (%) | |
| 全体 | 43 | 24 | 55.81 | 19 | 44.19 | 0 | 0.00 | |
| 体重 | 5 kg 未満 | 3 | 3 | 100.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| | 5 kg 以上 10 kg 未満 | 2 | 2 | 100.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| | 10 kg 以上 20 kg 未満 | 11 | 9 | 81.82 | 2 | 18.18 | 0 | 0.00 |
| | 20 kg 以上 30 kg 未満 | 6 | 4 | 66.67 | 2 | 33.33 | 0 | 0.00 |
| | 30 kg 以上 | 20 | 6 | 30.00 | 14 | 70.00 | 0 | 0.00 |
| 不明・未記載 | 1 | 0 | 0.00 | 1 | 100.00 | 0 | 0.00 | |

*1 該当する患者背景要因の症例数に対する割合

*2 Best Response で奏効と判断された場合，奏効とする

3.6.2.2 開始時 1 日投与量

患者背景要因別 SEGA に対する効果（開始時 1 日投与量）を Table 3-27 に示す。

開始時 1 日投与量が 3 mg 未満では奏効割合が高く，3 mg 以上では奏効割合が低い結果であった。本剤は SEGA 治療に用いる場合，体表面積に応じて投与量を調整して使用されるため，体重と開始時 1 日投与量は相関しており，有効性（SEGA）も同様に相関関係を認めた。開始時 1 日

投与量の増加により奏効の割合は減少するものの、すべての患者で不変以上であったため、本剤は開始時 1 日投与量にかかわらず一定の有効性を示し、SEGA の症状は安定していたと考えられる。

Table 3-27 患者背景要因別 SEGA に対する効果（開始時 1 日投与量）

| 患者背景要因 | 症例数 | SEGA に対する効果 ^{*2} | | | | | | |
|------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|-------|---------------------------|--------|---------------------------|------|
| | | 奏効 | | 不変 | | 進行 | | |
| | | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | |
| 全体 | 43 | 24 | 55.81 | 19 | 44.19 | 0 | 0.00 | |
| 開始時 1 日投与量 | 2 mg 未満 | 11 | 8 | 72.73 | 3 | 27.27 | 0 | 0.00 |
| | 2 mg 以上 3 mg 未満 | 17 | 11 | 64.71 | 6 | 35.29 | 0 | 0.00 |
| | 3 mg 以上 5 mg 未満 | 8 | 3 | 37.50 | 5 | 62.50 | 0 | 0.00 |
| | 5 mg | 6 | 2 | 33.33 | 4 | 66.67 | 0 | 0.00 |
| | 5 mg 超 | 1 | 0 | 0.00 | 1 | 100.00 | 0 | 0.00 |

*1 該当する患者背景要因の症例数に対する割合

*2 Best Response で奏効と判断された場合、奏効とする

3.6.3 有効性（腎 AML）

結節性硬化症により発現している腎 AML に対する効果を Table 3-28 に示す。

2012 年 11 月 21 日（効能追加承認日）から 2015 年 7 月 31 日までに本剤の投与を開始した 15 歳未満の腎 AML の 22 症例を有効性解析対象とした。

有効性解析対象症例（腎 AML）22 例のうち、奏効が 68.18%（15/22 例）、不変が 31.82%（7/22 例）であり、すべての症例が奏効又は不変であった。また、本剤の総投与期間別に確認したが、有効性（腎 AML）に対して 6 ヶ月以下、9 ヶ月以下と 12 ヶ月以下で違いは認められなかった。

承認時データ（M2302 試験）では奏効 41.77%（33/79 例）、安定 40.5%（32/79 例）、進行 1.3%（1/79 例）、不明 16.5%（13/79 例）であり、18 歳未満の症例が含まれていない試験であったことから、今回、本調査により 15 歳未満の腎 AML に対して成人と同等以上の有効性が示された。

Table 3-28 腎 AML に対する効果

| 腎 AML に対する効果 ^{*2} | 総投与期間 | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|--------|---------------------------|-----|---------------------------|
| | 3 ヶ月以下 (1~90 日) | | 6 ヶ月以下 (91~180 日) | | 9 ヶ月以下 (181~270 日) | | 12 ヶ月以下 (271~365 日) | | 不明・未記載 | | 合計 | |
| | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) |
| 全体 | 0 | 0.00 | 1 | 4.55 | 1 | 4.55 | 20 | 90.91 | 0 | 0.00 | 22 | 100.00 |
| 奏効 | 0 | 0.00 | 1 | 4.55 | 1 | 4.55 | 13 | 59.09 | 0 | 0.00 | 15 | 68.18 |
| 不変 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 7 | 31.82 | 0 | 0.00 | 7 | 31.82 |
| 進行 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |

*1 該当する患者背景要因の症例数に対する割合

*2 Best Response で集計

3.6.4 患者背景要因別有効性解析（腎 AML）

有効性解析対象症例（腎 AML）22 例における、患者背景要因別の有効性解析（腎 AML）を Table 3-29 に示す。

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者背景要因別に解析を行った。

【患者要因】

性別、年齢、受診区分、体重、本剤使用理由、アレルギー歴、医薬品副作用歴、結節性硬化症により発現している症状、本剤投与開始直前の薬剤投与、既往歴、合併症、本剤投与開始以前の薬物療法以外の治療、抗てんかん薬の使用、抗てんかん薬以外の併用薬剤、本剤投与開始後の薬物療法以外の治療、開始時 1 日投与量

有意水準を 5%としたとき、有効性（腎 AML）に統計学的に有意差が認められた患者背景要因はなかった。

Table 3-29 患者背景要因別の有効性解析（腎 AML）

| 患者背景要因 | 症例数 | 抗腫瘍効果奏効 ³ | | 検定 | | | |
|--------|----------------------------|----------------------|------------------------|-------|--------------|--------|---|
| | | 症例数 | 症例割合 ^{*1} (%) | 手法 | p 値 | | |
| 全体 | 22 | 15 | 68.18 | - | - | | |
| 性別 | 男 | 15 | 10 | 66.67 | Fisher | 1.0000 | |
| | 女 | 7 | 5 | 71.43 | | | |
| | 妊娠：開始時を含む | 無 | 7 | 5 | 71.43 | - | - |
| | 調査期間中(対象：女性) ^{*2} | 有 | 0 | - | - | - | |
| | 授乳：開始時を含む | 無 | 7 | 5 | 71.43 | - | - |
| | 調査期間中(対象：女性) ^{*2} | 有 | 0 | - | - | - | |
| | 月経関連事象：開始時を含む | 無 | 2 | 2 | 100.00 | - | - |
| | 調査期間中(対象：女性) ^{*2} | 有 | 5 | 3 | 60.00 | - | - |
| 年齢 | 15 歳未満 | 22 | 15 | 68.18 | Fisher | - | |
| | 15 歳以上 | 0 | - | - | | | |
| | 18 歳未満 | 22 | 15 | 68.18 | Fisher | - | |
| | 18 歳以上 | 0 | - | - | | | |
| 受診区分 | 外来 | 14 | 10 | 71.43 | Fisher | 1.0000 | |
| | 入院 | 8 | 5 | 62.50 | | | |
| 体重 | 5 kg 未満 | 0 | - | - | Mann-Whitney | 0.7491 | |
| | 5 kg 以上 10 kg 未満 | 0 | - | - | | | |
| | 10 kg 以上 20 kg 未満 | 4 | 2 | 50.00 | | | |
| | 20 kg 以上 30 kg 未満 | 5 | 4 | 80.00 | | | |
| | 30 kg 以上 | 13 | 9 | 69.23 | | | |

| 患者背景要因 | | 抗腫瘍効果奏効 ^{*3} | | | 検定 | |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------|-----|----------------|--------|--------|
| | | 症例数 | 症例数 | 症例割合 *1 (%) | 手法 | p 値 |
| 本剤使用理由 | 上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA) | 11 | 8 | 72.73 | - | - |
| | 腎 血管筋脂肪腫(AML) | 19 | 13 | 68.42 | - | - |
| アレルギー歴 | 無 | 18 | 13 | 72.22 | Fisher | 0.5211 |
| | 有 | 2 | 1 | 50.00 | | |
| | 不明・未記載 | 2 | 1 | 50.00 | | |
| 医薬品副作用歴 | 無 | 20 | 14 | 70.00 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| | 不明・未記載 | 2 | 1 | 50.00 | | |
| 結節性硬化症により発現している症状 | 無 | 0 | - | - | Fisher | - |
| | 有 | 22 | 15 | 68.18 | | |
| 上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA) | 無 | 10 | 6 | 60.00 | Fisher | 0.6517 |
| | 有 | 12 | 9 | 75.00 | | |
| SEGA 以外(皮質結節等) | 無 | 10 | 5 | 50.00 | Fisher | 0.1718 |
| | 有 | 12 | 10 | 83.33 | | |
| 腎 血管筋脂肪腫(AML) | 無 | 0 | - | - | Fisher | - |
| | 有 | 22 | 15 | 68.18 | | |
| 腎 AML 以外(腎嚢胞, 腎癌等) | 無 | 21 | 14 | 66.67 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | | |
| てんかん発作 | 無 | 2 | 2 | 100.00 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 20 | 13 | 65.00 | | |
| てんかん発作以外 (精神遅滞, 自閉症等) | 無 | 10 | 6 | 60.00 | Fisher | 0.6517 |
| | 有 | 12 | 9 | 75.00 | | |
| 皮膚症状 (白斑, 顔面血管繊維腫, 爪下繊維腫等) | 無 | 0 | - | - | Fisher | - |
| | 有 | 22 | 15 | 68.18 | | |
| 心横紋筋腫 | 無 | 9 | 6 | 66.67 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 13 | 9 | 69.23 | | |
| 肺 リンパ脈管筋腫症(LAM) | 無 | 22 | 15 | 68.18 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| その他 | 無 | 19 | 13 | 68.42 | - | - |
| | 有 | 3 | 2 | 66.67 | | |
| 本剤投与開始直前の薬剤投与 | 無 | 12 | 9 | 75.00 | Fisher | 0.6517 |
| | 有 | 10 | 6 | 60.00 | | |
| 化学療法 (メソトレサキート, プレオマイシン等) | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 抗不整脈薬(アミオダロン等) | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 抗生物質 | 無 | 21 | 14 | 66.67 | - | - |

| 患者背景要因 | | 抗腫瘍効果奏効 ^{*3} | | | 検定 | |
|----------|---|-----------------------|-----|----------------|--------|--------|
| | | 症例数 | 症例数 | 症例割合 *1 (%) | 手法 | p 値 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | - | - |
| 抗精神病薬 | 無 | 13 | 10 | 76.92 | - | - |
| | 有 | 9 | 5 | 55.56 | - | - |
| クロルプロマジン | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| メチルドパ | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| プロカインアミド | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| ヒドララジン | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 既往歴 | 無 | 18 | 12 | 66.67 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 4 | 3 | 75.00 | | |
| 結核 | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 帯状疱疹 | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| その他の感染症 | 無 | 20 | 13 | 65.00 | - | - |
| | 有 | 2 | 2 | 100.00 | - | - |
| 間質性肺疾患 | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 肝機能障害 | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| 腎機能障害 | 無 | 22 | 15 | 68.18 | - | - |
| | 有 | 0 | - | - | - | - |
| その他 | 無 | 20 | 14 | 70.00 | - | - |
| | 有 | 2 | 1 | 50.00 | - | - |
| 合併症 | 無 | 16 | 10 | 62.50 | Fisher | 0.6158 |
| | 有 | 6 | 5 | 83.33 | | |
| 結核 | 無 | 22 | 15 | 68.18 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 帯状疱疹 | 無 | 22 | 15 | 68.18 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| その他の感染症 | 無 | 22 | 15 | 68.18 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |
| 間質性肺疾患 | 無 | 22 | 15 | 68.18 | Fisher | - |
| | 有 | 0 | - | - | | |

| 患者背景要因 | | 抗腫瘍効果奏効 ^{*3} | | | 検定 | |
|--------------------|-----------------|-----------------------|-----|----------------|--------------|--------|
| | | 症例数 | 症例数 | 症例割合 *1 (%) | 手法 | p 値 |
| 肝機能障害 | 無 | 21 | 14 | 66.67 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | | |
| 腎機能障害 | 無 | 21 | 14 | 66.67 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | | |
| その他 | 無 | 17 | 11 | 64.71 | - | - |
| | 有 | 5 | 4 | 80.00 | | |
| 本剤投与開始以前の薬物療法以外の治療 | 無 | 12 | 8 | 66.67 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 10 | 7 | 70.00 | | |
| 抗てんかん薬の使用 | 無 | 2 | 2 | 100.00 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 20 | 13 | 65.00 | | |
| 抗てんかん薬以外の併用薬剤 | 無 | 4 | 3 | 75.00 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 18 | 12 | 66.67 | | |
| 本剤投与開始後の薬物療法以外の治療 | 無 | 21 | 14 | 66.67 | Fisher | 1.0000 |
| | 有 | 1 | 1 | 100.00 | | |
| 開始時 1 日投与量 | 2 mg 未満 | 2 | 0 | 0.00 | Mann-Whitney | 0.6818 |
| | 2 mg 以上 3 mg 未満 | 7 | 6 | 85.71 | | |
| | 3 mg 以上 5 mg 未満 | 4 | 3 | 75.00 | | |
| | 5 mg | 9 | 6 | 66.67 | | |
| | 5 mg 超 | 0 | - | - | | |

*1 該当する患者背景要因の症例数に対する割合

*2 女性を対象とした有無の集計，症例割合の分母は性別：女とした

*3 Best Response で集計

3.6.5 特別な背景を有する患者

3.6.5.1 小児（15 歳未満）

有効性解析対象症例（SEGA）43 例のうち，小児（15 歳未満）は 39 例であった。小児（15 歳未満）の奏効割合は 58.97%（23/39 例）であり，15 歳以上の奏効割合は 25.00%（1/4 例）であった。

有効性解析対象症例（腎 AML）22 例のうち，全例が小児（15 歳未満）だった。小児（15 歳未満）の奏効割合は 68.18%（15/22 例）であった。

3.6.5.2 小児（18 歳未満）

有効性解析対象症例（SEGA）43 例のうち，小児（18 歳未満）は 40 例であった。小児（18 歳未満）の奏効割合は 57.50%（23/40 例）であり，18 歳以上の奏効割合は 33.33%（1/3 例）であった。

有効性解析対象症例（腎 AML）22 例のうち、全例が小児（18 歳未満）だった。小児（18 歳未満）の奏効割合は 68.18%（15/22 例）であった。

3.6.5.3 高齢者

本調査では高齢者の使用例は報告されなかった。

3.6.5.4 妊婦

本調査では妊婦の使用例は報告されなかった。

3.6.5.5 腎機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例（SEGA）43 例のうち、腎機能障害を合併する症例は 1 例であった。腎機能障害を合併する症例は奏効例であった。

有効性解析対象症例（腎 AML）22 例のうち、腎機能障害を合併する症例は 1 例であった。腎機能障害を合併する症例は奏効例であった。

3.6.5.6 肝機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例（SEGA）43 例のうち、肝機能障害を合併する症例は 5 例であった。肝機能障害を合併する症例の奏効割合は 20.00%（1/5 例）であり、肝機能障害を合併しない症例の奏効割合は 60.53%（23/38 例）であった。

有効性解析対象症例（腎 AML）22 例のうち、肝機能障害を合併する症例は 1 例であった。肝機能障害を合併する症例は奏効例であった。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

調査開始時（2012 年 11 月 21 日）より調査終了日（2019 年 1 月 31 日）までに、38 施設より 69 例が登録され、そのうち 65 例を調査票固定症例とした。安全性解析対象症例 64 例（15 歳以上の SEGA 患者 5 名を含む）、有効性解析対象症例（SEGA）は 43 例、有効性解析対象症例（腎 AML）は 22 例であった。

本調査の観察期間は 1 年間であり、87.50%（56/64 例）が観察期間を満了していた。トラフ濃度が 5 ng/mL 以下を示す症例も認められたが、トラフ濃度の平均値は 5~15 ng/mL の範囲内であり、また各症例で本剤の用量調整も随時行われていたことから、概ねトラフ濃度が 5~15 ng/mL となるようにコントロールされていたと考えられる。

4.1.1 安全性

□ 安全性解析対象症例 64 例中 50 例に副作用を認め、副作用発現割合は 78.13%（50/64 例）であった。主な副作用は、口内炎 68.75%（44/64 例）及び不規則月経 6.25%（4/64 例）であった。承認時データ（M2302 試験, M2301 試験, C2485 試験）での副作用発現割合は 92.97%

(172/185 例) であった。臨床試験より投与期間が短い等の理由により一概に比較することは難しいが、本調査の副作用発現割合の方が低かった。また、本調査で認めた副作用の多くは承認時データでも確認された副作用であり、新たに注意すべき副作用は認めなかった。

- 安全性解析対象症例 64 例中 3 例に重篤な副作用を認め、重篤な副作用発現割合は 4.69% (3/64 例) であった。重篤な副作用は肺炎、激越、カンピロバクター胃腸炎、突発性発疹、中耳炎、細菌性肺炎及びウイルス性敗血症の各 1.56% (1/64 例) であった。また、これらの事象の転帰はすべて回復・軽快であった。
- 本調査で認められた重点調査項目は「感染症」が 6.25% (4/64 例) 及び「口内炎」が 71.88% (46/64 例) であり、「間質性肺疾患」は認められなかった。
- 特別な背景を有する患者（小児，高齢者，腎機能障害を合併する患者，肝腎機能障害を合併する患者）については，特記すべき安全性上の懸念はなかった。

以上のことから，使用実態下で本剤を 15 歳未満の結節性硬化症患者に投与した際，SEGA（15 歳以上の SEGA 患者 4 名を含む）及び腎 AML に対する管理可能な安全性プロファイルが確認された。

4.1.2 有効性

- 有効性解析対象症例（SEGA）43 例のうち，奏効が 55.81% (24/43 例) ，不変が 44.19% (19/43 例) であり，すべての症例が奏効又は不変であった。承認時データ（M2301 試験）での奏効割合は 34.62% (27/78 例) であり，一概には比較できないものの本調査の奏効割合の方が高かった。
- 有効性解析対象症例（腎 AML）22 例のうち，奏効が 68.18% (15/22 例) ，不変が 31.82% (7/22 例) であり，すべての症例が奏効又は不変であった。承認時データ（M2302 試験）での奏効割合は 41.77% (33/79 例) であり，18 歳未満の症例が含まれていない試験であったことから，今回，本調査により 15 歳未満の腎 AML に対して成人と同等以上の有効性が示された。
- 特別な背景を有する患者（小児，高齢者，腎機能障害を合併する患者，肝腎機能障害を合併する患者）については，特記すべき傾向は認められなかった。

以上のことから，使用実態下で本剤を 15 歳未満の結節性硬化症患者に投与した際，SEGA（15 歳以上の SEGA 患者 4 名を含む）及び腎 AML に対する有効性が確認された。

4.2 調査方法等の限界

本調査は，比較対照群を設定しない観察研究であって，本剤に曝露していない患者についての情報を収集しない。このため，得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることが困難である。

4.3 結果の解釈

本調査では、「4.2 調査方法等の限界」に記載したような調査方法等の限界が確認されたが、いずれも使用実態下の調査では発生し得る内容であり、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えられた。

4.4 一般化可能性

本調査は本剤を投与した結節性硬化症の小児患者の全例を対象としていることから、本邦での結節性硬化症患者に対して本剤を使用した小児患者の安全性及び有効性を一般的に反映していると考えられる。

5 結論

本調査の結果から、15歳未満の結節性硬化症患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、問題は認められず、追加の安全対策は不要であると考えられた。今後も自発報告等で安全性情報を収集し、必要に応じて適切な措置を講じることとする。

6 付録

6.1 重点調査項目の定義

本調査の重点調査項目の定義を示す。

Table 6-1 重点調査項目の定義

| 重点調査項目 | 定義 |
|--------|---|
| 間質性肺疾患 | SMQ 間質性肺疾患 |
| 感染症 | 感染症および寄生虫症 (SOC) |
| 口内炎 | 以下の PT アフタ性潰瘍, 歯肉腫脹, 舌炎, 舌痛, 口唇潰瘍, 口腔内潰瘍形成, 粘膜の炎症, 粘膜潰瘍, 口内炎, 舌潰瘍, 歯肉潰瘍, 歯肉痛 |