

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。

過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

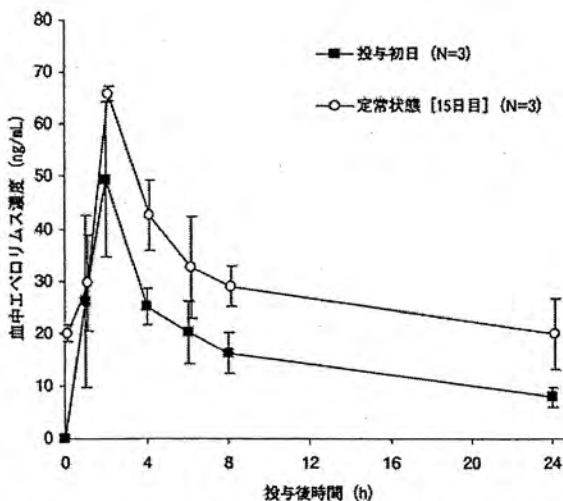
10. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巢の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休業による回復傾向がみられた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1~2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるCmax及びAUC_{0-24h}は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC_{0-24h}比から計算した累積率は1.6~2.6であった。¹⁾



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量		
	2.5mg(N=3)	5mg(N=3)	10mg(N=3)
投与	Tmax(h) (0.98~2.00)	1.00 (1.00~1.95)	2.00 (1.92~2.00)
初日	Cmax(ng/mL) (15.1±2.48)	31.5±3.40	49.4±14.8
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) (85.2±18.7)	211±50.0	401±51.6
定常	Tmax(h) (1.92)	1.98 (1.93~1.98)	2.02 (2.00~2.20)
状態	Cmax(ng/mL) (16.8±1.33)	57.6±17.6	65.9±14.0
(Day 15)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) (134±24.1)	543±189	711±113

Tmaxは中央値（最小値~最大値）、他は平均値±標準偏差

2. 食事の影響

健康被験者に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、AUC_{0-inf}は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、AUC_{0-inf}は32%低下した。T_{1/2}は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。²⁾

(外国人のデータ)

3. 分布

本剤の血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*のデータ）。³⁾本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。⁴⁾

(外国人のデータ)

4. 代謝

本剤は主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*のデータ）。⁵⁾腎移植（国内未承認）患者に¹⁴C標識した本剤を単回経口投与したとき、本剤は主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラク톤の加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。⁶⁾

(外国人のデータ)

5. 排泄

腎移植（国内未承認）患者に¹⁴C標識した本剤を単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。⁶⁾（外国人のデータ）

6. 肝機能障害

本剤の血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したとき

のAUC_{0-12h}は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。⁷⁾ (外国人のデータ)

7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178mL/min) は本剤の見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。⁸⁾ (外国人のデータ)

8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。⁸⁾ (外国人のデータ)

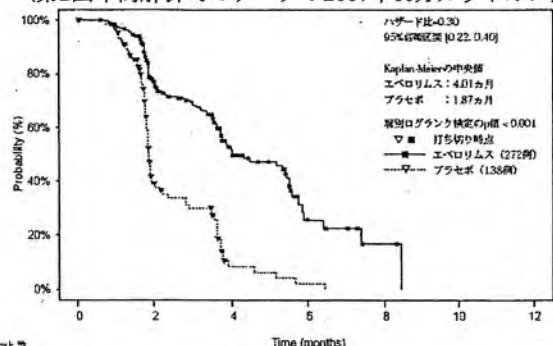
【臨床成績】

転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界10カ国で実施された二重盲検比較試験)^{9,10)}

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者24例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%) がエベロリムス群 (272例) 又はプラセボ群 (138例) に無作為割付けされた。主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS; 中央値) は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22~0.40; MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001)。

(第2回中間解析時のデータ: 2007年10月カットオフ)



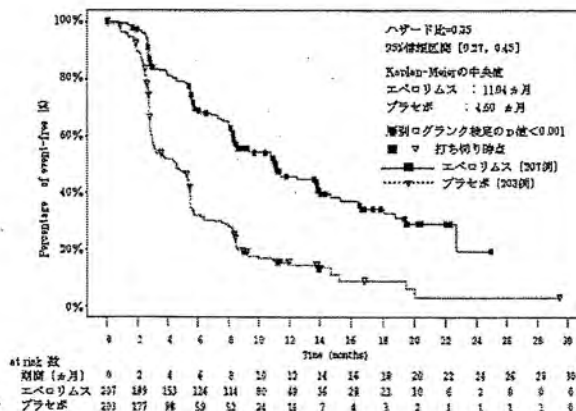
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界18カ国で実施された二重盲検比較試験)¹¹⁾

切除不能または転移性の膵神経内分泌腫瘍患者 (低分化型を除く) を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者40例を含む) がエベロリムス群 (207例) 又はプラセボ群 (203例) に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.35、95%信頼区間0.27~0.45; 前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別片側ログランク検定 p<0.001)。

(最終主要解析時データ: 2010年2月カットオフ)



治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、本剤はヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。^{12~15)}また、*in vivo*試験において、本剤はヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス^{16~27)}、同系腫瘍移植マウス²⁸⁾及び同系腫瘍移植ラット^{29,30)}の腫瘍増殖を抑制した。

2. 血管新生阻害作用

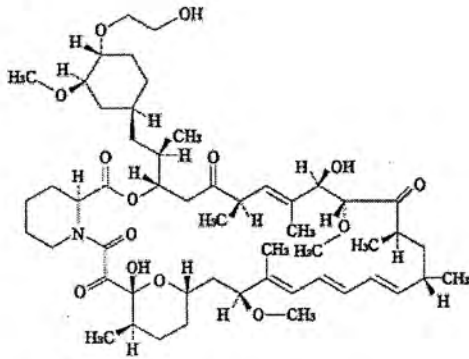
*In vitro*試験において、本剤は血管内皮増殖因子 (VEGF) 及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。³¹⁾また、本剤は腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。²⁸⁾*In vivo*試験において、本剤はマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。³²⁾B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、本剤は移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。²⁸⁾

3. 作用機序

本剤は、細胞内イムノフィリンであるFKBP (FK506 binding protein) 12に結合した。³³⁾本剤とFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。本剤を投与された担癌マウス³⁴⁾及び担癌ラット²⁹⁾の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、本剤を投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。²⁹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： エベロリムス (Everolimus)
 化学名： (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-((1R)-2-((1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone
 分子式： C₅₅H₈₃NO₁₄
 分子量： 958.22
 性状： 白色～淡黄色の粉末で、エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
 1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
 2. 腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によるのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
膵神経内分泌腫瘍
 1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
 2. 膵神経内分泌腫瘍の診断、化学療法に精通した医師によるのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

アフィニートール錠5mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1),17,2010 [CERJ00122]
- 2) 社内資料：食事の影響 (2120試験) [CERU00025]
- 3) 社内資料：[³H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 4) Kovarik, J.M. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 70(5),425,2001 [CERM00127]
- 5) 社内資料：In vitro代謝 [CERU00026]
- 6) 社内資料：維持期腎移植患者における[¹⁴C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 7) 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 [XXXXXXXX]
- 8) 社内資料：母集団薬物動態解析 [CERU00027]
- 9) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2240試験) [CERU00028]
- 10) Motzer, R.J. et al. : Lancet 372(9637),449,2008 [CERM00841]
- 11) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2324試験) [XXXXXXXX]
- 12) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍細胞株のパネル) [CERU00029]
- 13) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (乳癌、非小細胞肺癌、腎癌細胞株) [CERU00030]
- 14) Missiaglia E. et al. J.: Clin. Oncol. 28(2), 245, 2010
- 15) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (膵神経内分泌腫瘍BON細胞株) [XXXXXXXX]
- 16) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (膵臓癌細胞株) [CERU00031]
- 17) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB31細胞株) [CERU00032]
- 18) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (大腸癌HCT116細胞株) [CERU00033]
- 19) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌A549細胞株) [CERU00034]
- 20) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H596細胞株) [CERU00035]
- 21) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H520細胞株) [CERU00036]
- 22) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB-8511細胞株) [CERU00037]
- 23) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腫瘍組織) [CERU00038]
- 24) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織) [CERU00039]
- 25) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (腎癌Caki-1細胞株) [CERU00040]
- 26) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (膵神経内分泌腫瘍BON細胞株) [XXXXXXXX]
- 27) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株) [XXXXXXXX]
- 28) Lane, H. A. et al.: Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009 [CERM00998]
- 29) Boulay, A. et al.: Cancer Res. 64(1), 252, 2004 [CERM00235]

- 30) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株） [CERU00041]
- 31) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 [CERU00042]
- 32) 社内資料：In vivo 血管新生阻害作用 [CERU00043]
- 33) 社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能 [CERU00044]
- 34) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響 [CERU00045]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30
NOVARTIS DIRECT
0120-003-293

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30