

## 審議結果報告書

平成 20 年 3 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] スーテントカプセル 12.5mg  
[一 般 名] スニチニブリンゴ酸塩  
[申 請 者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 25 日

### [審 議 結 果]

平成 20 年 2 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

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ため、全例調査を行うことを承認条件とした。

## 審査報告書

平成 20 年 2 月 13 日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

### 記

[販売名] スーテントカプセル 12.5mg

[一般名] スニチニブリンゴ酸塩

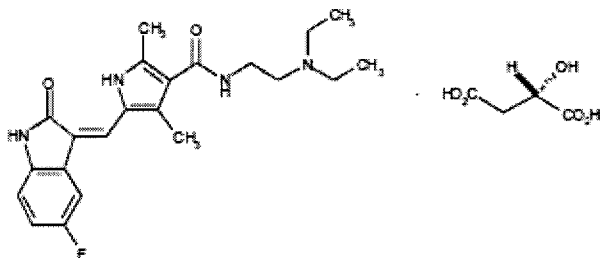
[申請者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 12 月 25 日

[剤型・含量] カプセル剤・1 カプセル中スニチニブとして 12.5mg (スニチニブリンゴ酸塩として 16.7mg) を含有する。

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式:  $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_5$

分子量: 532.56

化学名: *N*-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-[(*Z*)-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3*H*-インドール-3-イリデン)メチル]-2,4-ジメチル-1*H*-ピロール-3-カルボキサミド  
[(2*S*)-2-ヒドロキシコハク酸塩]

[特記事項] 優先審査 (平成19年2月21日薬食審査発第0221001号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成20年2月13日作成

[販売名] スーテントカプセル 12.5mg  
[一般名] スニチニブリンゴ酸塩  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 平成18年12月25日  
[剤型・含量] カプセル剤・1カプセル中スニチニブとして12.5mg（スニチニブリンゴ酸塩として16.7mg）を含有する。

### 審査結果

提出された資料から、「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

#### [効能・効果]

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍  
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

#### [用法・用量]

通常、成人にはスニチニブとして1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### [承認条件]

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。

#### [指示事項]

実施中の海外第Ⅲ相試験（A6181034試験）について、全生存期間に関する結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。

## 審査報告 (1)

平成 20 年 1 月 15 日作成

### I. 品目の概要

- [販売名] スーテントカプセル 12.5mg  
[一般名] スニチニブリンゴ酸塩  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 25 日  
[剤型・含量] カプセル剤・1 カプセル中スニチニブとして 12.5mg (スニチニブリンゴ酸塩として 16.7mg) を含有する。  
[申請時の効能・効果] 消化管間質腫瘍、腎細胞癌  
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し、その後 2 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。  
なお、患者の状態により 12.5mg ずつ適宜減量する。最低投与量は 1 日 1 回 25mg とする。  
[特記事項] 優先審査 (平成 19 年 2 月 21 日薬食審査発第 0221001 号)

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 1.1 本薬の概要

腫瘍細胞の増殖は、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、幹細胞因子受容体 (KIT)、Fms 様チロシンキナーゼ 3 受容体 (FLT3) 等の受容体と各内因性リガンドとの結合に続く受容体型チロシンキナーゼ (receptor tyrosine kinase: RTK) のリン酸化から始まる過程が関与していると考えられ、RTK の活性化により細胞内シグナル伝達系を介して遺伝子発現を調節することにより腫瘍細胞増殖を刺激されると考えられている。

スニチニブリンゴ酸塩 (以下、本薬) は、VEGFR 及び PDGFR を介する細胞内シグナル伝達を選択的に阻害する低分子化合物の創薬研究より見出されたが、検討の結果、VEGFR 及び PDGFR のみならず、KIT、FLT3、コロニー刺激因子-1 受容体 (CSF-1R)、及びグリア細胞株由来神経栄養因子受容体 (RET) の RTK のリン酸化も阻害することが明らかにされている。非臨床研究から本薬は、腎細胞癌に対しては主に VEGFR 及び PDGFR へ、消化管間質腫瘍 (GIST) に対しては主に PDGFR- $\alpha$  及び KIT へ影響することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

なお、RTK のリン酸化阻害作用により薬効を発現すると考えられている低分子化合物の医薬品として、PDGFR や KIT の RTK 活性を阻害するメシル酸イマチニブ (以下、イマチニブ)、上皮増殖因子受容体 (EGFR) の RTK 活性を阻害するゲフィチニブ及びエルロチニブ塩酸塩が国内で上市されている。なお、VEGFR や PDGFR の RTK 活性を阻害するソラフェニブトシ

ル酸塩を有効成分とする薬剤が2007年10月開催の薬事食品衛生審議会医薬品第二部会で審議され承認して差し支えないとする旨が2007年12月開催の薬事分科会で報告されている。

## 1.2 開発の経緯等

海外においては、2005年から健康成人又は固形癌患者を対象とした本薬の第I相試験が開始された。固形癌患者を対象とした第I相試験で腫瘍縮小が認められたGIST及び腎細胞癌患者を対象として第II相試験が2005年から実施され、得られた試験成績を踏まえて下記の海外第III相試験が実施された。

GISTについては、イマチニブに治療抵抗性又は不耐容の患者を対象としたプラセボ対照第III相試験が2005年より実施され、中間解析の結果、本薬群ではプラセボ群に対して無増悪期間（Time to Tumor Progression: TTP）の延長が認められている。

腎細胞癌については、サイトカインを含む化学療法未治療患者を対象としたインターフェロン-アルファ（遺伝子組換え）（IFN- $\alpha$ ）対照第III相試験が2005年より実施され、本薬群ではIFN- $\alpha$ 群に対して無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）の延長が認められている。

なお、全生存期間の最終解析のために上記第III相試験は、何れも2007年月12月時点において継続中である。

米国では、イマチニブに治療抵抗性又は不耐容のGISTを対象とした第III相試験及びサイトカイン治療で無効となった腎細胞癌患者を対象とした第II相試験の成績に基づいて2005年8月に申請が行われ、「Gastrointestinal stromal tumor after disease progression on or intolerance to imatinib mesylate」及び「Advanced renal cell carcinoma」の効能・効果で2006年1月に承認された。また、欧州では、米国と同様のデータパッケージを以て2005年8月に申請され、

「Unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib mesylate treatment due to resistance or intolerance」及び「Advanced and/or metastatic renal carcinoma」の適応にて2006年7月に承認された。また、申請時点において実施中であった腎細胞癌の第III相試験成績は、欧米の各規制当局へ追加で提出されている。なお、2007年11月時点において、本薬は海外71の国・地域で承認されている。

国内においては、2005年1月よりイマチニブに治療抵抗性又は不耐容のGIST患者を対象とした第I/II相試験が開始された。当該第I/II相試験の第I相部分で決定した用法・用量を用いて、同試験の第II相部分が実施されるとともに、2005年12月より腎細胞癌患者を対象とした第II相試験が実施された。今回、これらの国内試験の中間成績及び海外試験成績を基に承認申請がなされた。なお、審査中の2007年2月（GISTを対象とした第I/II相試験）及び6月（腎細胞癌を対象とした第II相試験）に国内試験の主要解析部分に係る解析結果を含む総括報告書が提出されている。

本薬は、厚生労働大臣が設置する「未承認薬使用問題検討会議」（第9回2006年7月開催）で取り上げられ、検討結果が報告されている（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/07/dl/s0728-10b.pdf>）。

なお、以下の記載においては、非臨床試験ではスニチニブ（XXXXXXXXXX）又はそのリンゴ酸塩を、臨床試験ではスニチニブリンゴ酸塩を用いているが、特に断りのない限り投与量はスニチニブ遊離塩基相当量を記載し、「本薬」と記載する。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### 1. 原薬

##### (1) 製造方法

原薬であるスニチニブリンゴ酸塩は、[ ] を出発物質として、全5工程により製造される。

第1工程：[ ] 中、[ ] 及び [ ] を [ ] 以下で反応させる。

第2工程：第1工程で得られた反応混合物に [ ] を加え、[ ] 以下で反応させる。[ ] を加えた後、濃縮する。

第3工程：[ ] ([ ] 等) の下で行う。第2工程で得られた溶液を濃縮又は [ ] を加えた後、[ ] 及び [ ] に加え、[ ] °C以下で反応させる。[ ] 及び [ ] を加え、[ ] 以下に保ち、pHを [ ] 以下に維持しながら [ ] で [ ] 洗浄する。次に、pHを [ ] 以上に維持しながら洗浄後、[ ] を [ ] で洗浄する。

第4工程：第3工程で得られた溶液にL-リンゴ酸を加え、[ ] 以下に保つ。濃縮し、[ ] °C以下に冷却し、生成物を単離後、[ ] で洗い、[ ] °C以下で乾燥する。

第5工程：第4工程で得られた塩に [ ] 及び [ ] を混合し、[ ] 以下で加熱する。濃縮後、[ ] を [ ] °C未満にならないように冷却した後、生成物を単離する。[ ] で洗い、[ ] °C以下で乾燥してスニチニブリンゴ酸塩を得る。

#### 製造工程の開発経緯

開発初期には、スニチニブの [ ] を原薬とし検討が進められたが、その後、スニチニブの [ ] は [ ] に [ ] を要し、実生産スケールでの製造に適していないことが判明したため、塩の検討がなされ、最終的にスニチニブリンゴ酸塩が原薬とされた。なお、スニチニブの [ ]、及びスニチニブリンゴ酸塩の合成法は、いずれも [ ] を出発物質とし、同一の反応機構を有する方法であり、リンゴ酸塩への合成法の変更による原薬の品質への影響は不純物プロファイルを含め認められていない。

##### (2) 特性

###### 一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、熱分析、pH、解離定数、分配係数、結晶多形、異性体、旋光性及び粉末X線回折について検討されている。

本薬は黄色～だいだい色の粉末であり、[ ] にやや溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、[ ] に殆ど溶けない。pH [ ] ~ [ ] の範囲では [ ] mg/mL を超える溶解度であったが、pH [ ] を超えると溶解度は [ ] 低下し、pH [ ] では [ ] mg/mL まで低下した。吸湿性はなく、[ ] ~ [ ] °C の間で質量変化は殆ど無く、融解による吸熱ピークは [ ] °C であった。本薬の飽和水溶液の pH は [ ] ([ ] °C)、水溶液中における解離定数は [ ]、スニチニブの非解離型及びイオン型の分

配係数は各々■■■■及び■■■■であった。本薬には■■■■種類の結晶多形（結晶形■■■■、結晶形■■■■）が存在し、結晶形■■■■は■■■■で■■■■、結晶形■■■■は■■■■、■■■■が■■■■である。なお、実生産合成法（申請合成法）により結晶形■■■■が確実に得られ、結晶形■■■■が生成しないこと、及び結晶形■■■■は結晶形■■■■に変換しないことが確認されている。光学異性体は存在せず、幾何異性体としてE体（スニチニブはZ体）が存在するが、固体状態では異性体間の変換は起こらない。本薬の*N,N*-ジメチルホルムアミドの溶液の比旋光度は■■■■であり、粉末X線回折スペクトル測定により鋭い回折ピークが認められ、本薬は結晶性であることが示されている。

### 構造決定

本薬の化学構造は、合成法、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、<sup>19</sup>F-NMR）、質量スペクトル及びX線構造解析により支持されている。

### (3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、溶解性、旋光度）、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー）、純度試験（重金属、類縁物質、■■■■）、強熱残分、粒子径及び定量法が設定されている。

### (4) 原薬の安定性

本薬の安定性は、実生産合成法により、実生産の10%以上のスケールで製造された4ロットを用いて評価された。安定性試験における試験条件は以下のとおりである。

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	
長期保存試験	25℃	60%RH	■■■■ポリエチレン袋（二重）	24 カ月	
加速試験	40℃	75%RH	■■■■ポリエチレン袋（二重）	6 カ月	
苛酷試験	温度	50℃	成り行き湿度 ■■■■ポリエチレン袋（二重）	3 カ月	
	湿度	25℃	80%RH	■■■■ポリエチレン袋（二重）	3 カ月
	光	—	—	ガラスシャーレ（開放） 白色蛍光灯照射後、近紫外蛍光ランプ照射（総照度：120万 lux・hr、総近紫外放射エネルギー：258W・hr/m <sup>2</sup> ）	

長期保存試験の結果、経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、類縁物質の総量が試験開始時に比べ最大■■■■%増加（実測値は開始時■■■■%、保存後■■■■%）したロットが認められたものの、その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験の結果、いずれの試験項目においても変化は認められず、光に対しても安定であり、遮光包装する必要がないことが示された。

以上の結果から、本薬を■■■■ポリエチレン袋（二重）で室温保存した場合、リテスト期間は24カ月と設定された。

## 2. 標準物質

必要に応じ、精製又は乾燥する。

### 精製方法

スニチニブリンゴ酸塩標準物質を[ ]から再結晶し、乾燥する。又は、スニチニブリンゴ酸塩標準物質を[ ]に[ ]した後、[ ]水溶液に加えて[ ]に変換し、ろ過する。残留物を、[ ]中、[ ]又は[ ]を加えて[ ]し、次に[ ]水溶液を加えて[ ]した後、[ ]で洗う。[ ]を加えた後、[ ]から結晶を析出させ、乾燥する。

### 規格及び試験方法

スニチニブリンゴ酸塩標準物質の規格及び試験方法として、純度、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法、<sup>1</sup>H-NMR）、純度試験（類縁物質、[ ]）、水分、強熱残分及び L-リンゴ酸（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

## 3. 製剤

### (1) 製剤及び処方

製剤は 1 カプセル中、スニチニブリンゴ酸塩を 16.7mg（スニチニブとして 12.5mg）含有する硬カプセル剤である。処方は以下のとおりである。

配合目的	規格	成分名	配合量 (mg)
有効成分	別紙規格	スニチニブリンゴ酸塩	16.7
[ ]	日局	D-マンニトール	[ ]
[ ]	日局	クロスカルメロースナトリウム	[ ]
[ ]	日局	ポビドン	[ ]
[ ]	日局	ステアリン酸マグネシウム	[ ]

### (2) 製剤開発

開発初期は、スニチニブの[ ]が原薬として用いられた。海外第 I 相試験にはスニチニブの[ ]製剤が用いられ、その後、初期開発用製剤としてスニチニブを各々[ ]mg、[ ]mg 及び [ ]mg 含有するカプセル処方が開発された。しかし、スニチニブの[ ]は[ ]に[ ]を要し、実生産の製造に適さないことから、原薬はスニチニブリンゴ酸塩に変更され、その後の開発が進められた。

その後、スニチニブリンゴ酸塩をスニチニブとして 50mg、添加剤として、[ ]、[ ]、[ ]を同じ比率で配合した[ ]処方（初期開発製剤）が開発されたが、[ ]の際に[ ]が認められたことから、[ ]の配合割合を [ ]%から [ ]%に変更し、[ ]量を [ ]%から [ ]%に変更した製剤（研究用製剤）が開発され、この 50mg カプセルに加え、25mg カプセル（50mg カプセルと [ ]処方）及び 12.5mg カプセル（原薬の割合 [ ]%、[ ]の配合量 [ ]%）も同時に開発された。

その後、[ ]が変更されたことを踏まえ、研究用製剤と成分及び分量が同一で、原薬の [ ]粒子径が [ ] $\mu\text{m}$  以下のカプセル剤（研究用製剤に用いた原薬の [ ]粒子径は [ ] $\mu\text{m}$ ）が市販用製剤とされ、そのうち 12.5mg カプセルのみが本邦で市販予定である（生物学的同等性については「4.1 生物薬剤学に関する資料」の項参照）。なお、国内臨床試験では、市販用製剤のみが用いられている。



### (3) 製造方法

製剤は以下の 10 工程により製造される。

- 第 1 工程：[ ]、スニチニブリンゴ酸塩、[ ] 及び [ ] を [ ] で混合する。
- 第 2 工程：第 1 工程で製造した [ ] を [ ] を用いて [ ] により [ ] する。
- 第 3 工程：第 2 工程で製造した [ ] を [ ] により造粒する。
- 第 4 工程：第 3 工程で製造した [ ] を [ ] に移し、[ ] により [ ] °C 以下で [ ] する。
- 第 5 工程：第 4 工程で製造した [ ] を [ ] により [ ] する。
- 第 6 工程：第 5 工程で製造した [ ] 及び [ ] を [ ] [ ] に入れ混合する。
- 第 7 工程：さらに、[ ] に [ ] を入れ、混合する。
- 第 8 工程：第 7 工程で製造した充てん用顆粒をカプセル充てん機でカプセル充てんする。
- 第 9 工程：PTP 包装機を用い [ ] [ ] に充てんし、アルミ箔で加熱シートした後、シール品を裁断して PTP シートとする。
- 第 10 工程：PTP シートを紙箱に入れる。

### (4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、分解生成物（液体クロマトグラフィー）、水分、製剤均一性、溶出性及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

### (5) 製剤の安定性

申請処方と同一処方で、実生産の 10% 以上のスケールで、実生産を反映した工程を用いて製造された 4 ロットの安定性試験成績が提出された。安定性試験における試験条件は以下のとおりである。

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	
長期保存試験	25°C	60%RH	PTP 包装	24 カ月	
加速試験	40°C	75%RH	PTP 包装	6 カ月	
苛酷試験	温度	50°C	成り行き湿度	PTP 包装	3 カ月
	湿度	25°C	80%RH	PTP 包装	3 カ月
	光	—	—	ガラスシャーレ（開放）	白色蛍光灯照射後、近紫外蛍光ランプ照射（総照度：120 万 lux・hr、総近紫外放射エネルギー：258W・hr/m <sup>2</sup> ）

長期保存試験の結果、水分が保存 [ ] カ月時点まで経時的に増加（最大増加ロット：試験開始時 [ ] % → [ ] %）したものの、その後は経時的な変化は認められなかった。また、水分以外の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、分解生成物（[ ]）の経時的な増加（最大増加ロット：試験開始時 [ ] % → [ ] %）、及び水分の増加（最大増加ロット：試験開始時 [ ] % → [ ] %）したも

の、分解生成物以外の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験の結果、いずれの試験項目においても変化は認められず、光に対しても安定であり、遮光包装する必要がないことが示された。

以上の結果から、製剤を PTP 包装で室温保存した時、平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号「安定性データの評価に関するガイドラインについて」に基づき、有効期間は 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

#### <機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び下記の検討より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

##### (1) 純度試験（類縁物質）について

機構は、純度試験（類縁物質）のシステム適合性（検出の確認）について、限度値レベルでのレスポンスの直線性が担保できる設定とするよう求め、申請者は以下のように回答した。

検出の確認に用いる溶液中のスニチニブ濃度は規格試験に用いる試料溶液中のスニチニブ濃度に対し、いずれも 0.05% に相当する。この数値（0.05%）は報告の閾値と同一かそれ以下のレベルであり、また、類縁物質及び分解生成物に対する規格値より低いレベルである。この濃度レベルでシグナル対ノイズ（S/N）比が 10 以上であれば、0.05% 相当濃度のピークが検出され、定量できることが確認できる。したがって、定量限界を確認するために用いている S/N に基づく方法を「検出の確認」に適用することは差し支えないと考える。

機構は、以下のとおり考える。

現在、日米欧の各局方におけるシステム適合性の要求内容については、考え方が若干異なっている状況である。本邦（日局）においては、ルーチンとして検出の確認（レスポンスの直線性）を求めていることから、日局に準じた方法を設定すべきである。したがって、日局に準じた「検出の確認」を設定するよう再度申請者に求めた。

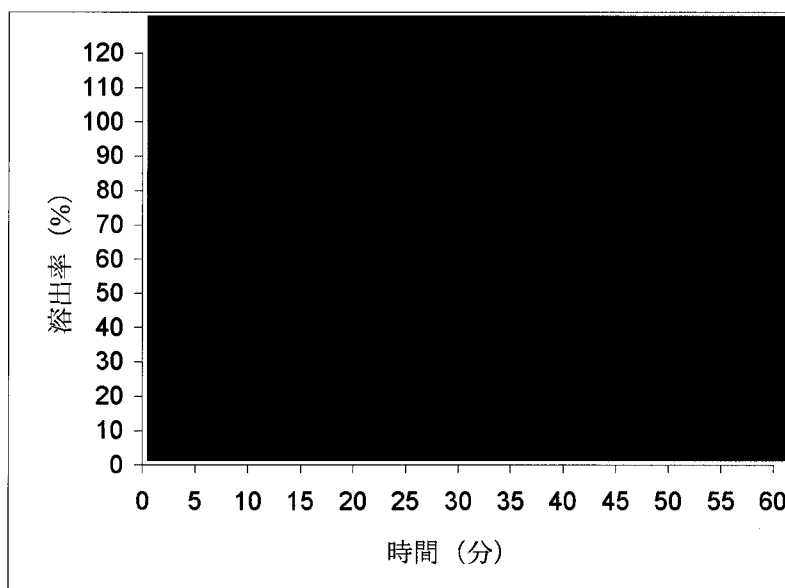
申請者は、日局に準じた設定とする旨を回答し、機構はこれを了承した。

##### (2) 溶出試験について

機構は、製剤の溶出試験に関して、Q 値（測定時間も含む）の設定に至った経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のヒトにおける最高血漿中濃度到達時間  $t_{max}$  は 4~16 時間と長く、本薬は吸収の遅い薬物である。したがって、溶出性がバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、溶出試験法の確立に際しては、製剤処方や製造法等の変化を識別することが可能で、日常的な品質管理試験として適した試験法を設定することとした。品質管理試験として適した試験条件を設定するために、種々の試験条件を検討し、パドル法、毎分 100 回転、100 mol/L 0.1% を規格試験条件として設定した。次に、この溶出試験法の識別性を評価するため、異なる製造条件で製造したカプセル剤、粒子径が異なる原薬（90% 粒子径として 100~200  $\mu\text{m}$ ）を用いたカプセル剤、及び苛酷な保存条件下（25°C 又は 40°C/75%RH）で強制劣化させた試料について溶出試験を実施した。その結果、12.5mg 及び 50mg カプセルの溶出性はわずかな製造条件の変化や原薬粒子径に影響を受けず、苛酷条件下で保存したカプセル剤も溶出性に変化は認められなかった。溶出試験法の識別性を評価するための適当な試験試料が得られなかったことから、次に、意図的に製剤処方を変

更したカプセル剤を用いて試験することとした。試験試料として、**■**を除いた 50mg カプセル及び配合量の**■**倍量の**■**を含む 50mg カプセルを用いて検討した結果、製剤処方を変更したカプセル剤は通常のカプセル剤に比べ著しく**■**溶出性を示し(下図参照)、これらのカプセル剤は溶出試験法の識別性を評価する上で適当な試料と考えられた。なお、申請時の溶出試験規格の判定基準を「**■**分後の溶出率は  $Q = \text{■}\%$  (水準 S1 では  $\text{■}\%$ 溶出率に相当)」と設定していたが、本検討結果を踏まえ、「**■**分後の溶出率は  $Q = \text{■}\%$  (水準 S1 では  $\text{■}\%$ 溶出率に相当)」に変更する。



スニチニブリンゴ酸塩カプセル 50mg、**■**を除いた 50mg カプセル及び**■**倍量の**■**を含む 50mg カプセルの溶出曲線

機構は、50mg カプセルを用いた検討結果を踏まえ、申請製剤である 12.5mg カプセルにおいても設定した判定基準が妥当か否かについて、12.5mg カプセルで確認しておく必要があると考え、申請者に 12.5mg カプセルを用いて溶出試験の識別性を確認するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

12.5mg カプセルについて、意図的に製剤処方を変更して溶出試験を実施した結果、**■**を除いた 12.5mg カプセルは通常のカプセルに比べ著しく**■**溶出性を示し、溶出試験規格の「**■**分後の溶出率は  $Q = \text{■}\%$  (水準 S1 では  $\text{■}\%$ 溶出率に相当)」に適合しなかった(下図参照)。このことから設定した規格溶出試験法が 12.5mg カプセルに対しても識別性を有することが確認され、本試験法及び判定基準は適当であると考えられる。