

《参考資料》

海外	248-ONC-0511-004	健康成人男性	臨床試験用製剤：50mg（空腹時） 臨床試験用製剤：50mg（空腹時及び食後） 単回投与	15	PK
	248-ONC-0511-001		本薬 50mg、プラセボ、単回投与	9	PK 安全性
	248-ONC-0511-006	急性骨髄性白血病	本薬 ()：50、100、150、200、250、 300mg 本薬（リンゴ酸塩）：200、250、300、350mg 単回投与	20	PK 安全性
	248-ONC-0511-002	I 進行固形癌	30mg/m ² （隔日反復投与、反復投与）42mg/m ² （反復投与）、59mg/m ² （反復投与） 4/2 スケジュール	28	PK 安全性
	RTKC-0511-005		2/2 スケジュール：50mg（隔日反復投与、反復 投与）、75mg（反復投与） 4/2 スケジュール：25mg（反復投与）、50mg（反 復投与）	41	PK 安全性
	RTKC-0511-016		50mg、2/1 スケジュール、反復投与	12	PK 安全性
	RTKC-0511-018		負荷投与量：50、100、150、175mg 維持投与量： 50mg 2 /1 スケジュール（負荷投与（1日）後13日 間維持投与）	27	PK 安全性

提出された臨床試験成績の概略を以下に示す。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「4.1 生物薬剤学に関する資料」又は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内臨床試験

(1) 国内第 I / II 相試験（試験番号 A6181045、公表論文なし、実施期間：2005 年 1 月～実施中（データカットオフ日：20 年 月 日）、評価資料）

i) 第 I 相部分

イマチニブの治療歴を有する GIST 患者を対象に、本薬投与時の安全性、PK 等の検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 25、50、37.5、75、100mg を 1 日 1 回 4 週間投与後、2 週間休薬（以下、「4/2 スケジュール」と表記し、他の投与期間及び休薬期間も同様に記載する。）とされた（1 サイクルは 6 週間）。

第 I 相部分に登録された 12 例全例に本薬（25mg 群 3 例、50mg 群 6 例、75mg 群 3 例）が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象とされ、75mg 群の 1 例を除いた 11 例が DLT（dose limiting toxicity）評価対象とされた。

DLT 評価対象において、用量制限毒性（DLT）の発現は、75mg 群の 2/2 例に認められ、DLT の内訳は、1 例に発現した Grade 3 の疲労、食欲不振、低リン酸血症及び皮膚反応、並びに他の 1 例に発現した Grade 3 の血小板数減少（血小板輸血を必要とする）及び AST 増加であった。75mg 群の DLT 評価対象 2/2 例に DLT が認められたことから、100mg 群の組み入れは中止され、DLT 評価対象から除外された 75mg 投与中の 1 例は、DLT は認められなかったものの、第 7 日目に投与が中止された。

以上の結果より、独立安全性モニタリング委員会（20 年 月 日開催）において、第 II 相部分の推奨用量は 50mg と決定された。

なお、死亡及び投与中止に至る有害事象は認められなかった。

ii) 第II相部分

イマチニブの治療歴を有する GIST 患者を対象に、本薬の有効性（腫瘍縮小効果）、安全性及び PK の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。なお、第 II 相部分では、第 I 相部分で登録された症例の第 2 サイクル以降及び第 II 相部分から新規に登録された症例の全サイクルの結果が評価された。

用法・用量は、本薬 50mg を 1 日 1 回、4/2 スケジュールで投与することとされ（1 サイクルは 6 週間）、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象が発現した場合は休薬・減量基準に従い、25mg を下限として減量することとされた。本薬の投与は、投与中止基準に該当するまで継続された。なお、第 I 相部分（第 1 サイクル）から第 II 相部分には 12 例（25mg 群 3 例、50mg 群 6 例、75mg 群 3 例）が移行し、これらの移行例の第 2 サイクルの開始用量は第 I 相部分の投与量と同量とされたが、50mg に変更することは可能とされ、75mg 群 3 例の第 2 サイクルの開始用量は全例 50mg とされた。

第 II 相部分に登録された 36 例全例（第 I 相部分からの移行例 12 例を含む）に本薬が投与され、治験薬が投与された全例が Intent-to-treat (ITT) 集団、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、クリニカルベネフィット率（RECIST による腫瘍縮小効果のうち、最良総合効果における完全奏効（Complete Response: CR）、部分奏効（Partial Response: PR）又は 4 サイクル（投与開始日から 22 週目）以上継続した病状安定化（Stable Disease: SD）をクリニカルベネフィットと定義し、この定義を満たした症例の割合）とされ、50mg 群で 40.0%（95%信頼区間（CI）[22.7, 59.4%]）で、95%CI の下限値は閾値と設定された 5%を上回った。効果判定委員会による判定結果は、下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果（最良総合効果）（ITT 集団）（効果判定委員会判定）

開始用量	CR	PR	SD \geq 4 サイクル (22 週)	奏効 (CR+PR)	クリニカルベネフィット
25mg (N=3)	0	0	1	0	1
50mg (N=30)	0	4 (13.3)	15 (50.0)	4 (13.3) 95%CI [3.8, 30.7%]	12 (40.0) 95%CI [22.7, 59.4%]
75mg (N=3)	0	0	1	0	1

n, (%)

治験期間中（データカットオフ日：2006 年 10 月 10 日）の死亡は、50mg 群に 1 例認められた。当該症例は 57 歳男性で、154 日目に本薬の投与が中止されたが、誤嚥性肺炎で 175 日目に死亡した。本薬との因果関係は否定された。

(2) 国内第II相試験（試験番号 A6181072、公表論文なし、実施期間：2005 年 12 月～実施中（データカットオフ日：2007 年 2 月 19 日）、評価資料）

腎摘除の既往及び測定可能な転移病変を有し、病理組織学的診断により淡明細胞癌の組織像を示す腎細胞癌患者（既治療例（サイトカイン製剤を含む全身療法 1 レジメン）及び未治療例）を対象に、本薬の有効性（腫瘍縮小効果）及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内 13 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50mg を 1 日 1 回、4/2 スケジュールで投与することとされ（1 サイクルは 6 週間）、個々の患者の忍容性に従って、本薬の用量を 25～50mg を範囲として減量（1 減量レベルは 12.5mg）又は増量することとされた。なお、本薬の投与は、投与中止基準に該当するまで継続された。

本試験に登録された 51 例全例（未治療例 25 例、既治療例 26 例）に本薬が投与され、治験薬が投与された全例が ITT 集団、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は奏効率（RECISTに基づく最良総合効果のうち CR 又は PR が確定された症例の割合）とされ、効果判定委員会による判定結果は、下表のとおりであった。

最良総合効果（効果判定委員会判定）

	CR n, (%)	PR n, (%)	奏効率 (%) [95%CI]
未治療患者 (N=25)	1 (4.0)	11 (44.4)	48.0 [27.8, 68.7%]
既治療患者 (N=26)	0 (0)	12 (46.2)	46.2 [26.6, 66.6%]
全体 (N=51)	1 (2.0)	23 (45.1)	47.1 [32.9, 61.5%]

治験期間中の死亡は既治療例の1例に認められ、死因は病勢進行とされた。

2) 海外臨床試験

PK の検討を主な目的として健康成人を対象に実施された臨床試験及び他の薬剤との併用試験については、4.1「生物薬剤学に関する資料」及び 4.2「臨床薬理に関する資料」に記載し、本項では試験内容の概略の記載は省略する。

- (1) 健康成人対象第 I 相試験（食事の影響）（試験番号 A6181032、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）
- (2) 健康成人対象第 I 相試験（生物学的同等性）（試験番号 A6181033、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）
- (3) 健康成人対象第 I 相試験（生物学的同等性）（試験番号 A6181046、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）
- (4) 健康成人対象第 I 相試験（マスバランス）（試験番号 A6181031、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）
- (5) 健康成人及び肝機能障害を有する被験者対象第 I 相試験（試験番号 A6181079、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）
- (6) 健康成人対象第 I 相試験（ケトコナゾール併用）（試験番号 RTKC-0511-009、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）
- (7) 健康成人対象第 I 相試験（リファンピシン併用）（試験番号 A6181001、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）

上記 7 試験においては、試験期間中の死亡例は認められなかった。

- (8) 海外第 I 相試験（QTc 間隔への影響）（試験番号 A6181005、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、評価資料）

本試験に登録された進行固形癌患者 48 例全例に本薬が投与され、治験薬が投与された症例のうち本薬投与 28 日以内の死亡は 2 例に認められた。2 例の死因は各々呼吸不全、病勢進行とされた。

- (9) 海外第 I / II 相試験（GIST）（試験番号 RTKC-0511-013、公表論文なし、実施期間：2002 年 3 月～2004 年 7 月、評価資料）

イマチニブの治療に不耐容又は無効となった GIST 患者を対象に、安全性及び PK の検討を目的とした非盲検用量漸増試験が、海外 3 施設で実施された。

用法は、本薬を 1 日 1 回、4/2、2/2 又は 2/1 スケジュールで投与することとされ、用量

は、2/2 スケジュールでは 25、50 又は 75mg、4/2 及び 2/1 スケジュールでは 50mg とされた。

第 I 相部分に登録された 63 例全例に本薬が投与され、治験薬が投与された全例が ITT 集団、有効性及び安全性解析対象とされ、このうち病勢進行により第 1 サイクル中に中止した 1 例を除く 62 例が MTD 評価集団とされた。下表に示す結果より、1 日用量 50mg で発現した本薬の毒性は管理可能であり、忍容性が良好であると判断され、第 II 相部分の推奨用法・用量は本薬 50mg の 1 日 1 回、4/2 スケジュールと決定された。

DLT 発現例数 (MTD 評価集団)

投与スケジュール	2/1	2/2			4/2
	50mg	25mg	50mg	75mg	50mg
DLT 発現例数 n, (%)	0/7 (0)	0/6 (0)	5/23 (22)	2/4 (50)	2/22 (9)
DLT 内容			・リパーゼ増加：4 例 ・下痢：1 例	・疲労 ・悪心/嘔吐	・発熱性好中球減少症/白血球減少症/高ビリルビン血症/ALT 増加/Al-P 増加/AST 増加 ・血中アマラーゼ増加

第 I 相及び II 相部分で登録された 97 例全例に本薬が投与され、治験薬が投与された全例が、ITT 集団、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、独立効果判定機関による判定において、最良総合効果が PR 以上の症例は、3/97 例 (3.1%) (50mg 4/2 群: 2 例、50mg 2/2 群: 1 例) であった。

本薬投与 30 日以内に 11 例 (11%) に死亡が認められた。死因は病勢進行が 7 例、腹部腫瘍、合併症の増悪、多臓器不全、心筋梗塞が各 1 例であった。また、本薬投与 30 日以後に 1 例 (1%) が病勢進行によって死亡した。

参考資料として提出されている、進行固形癌患者を対象とした 2 つの海外第 I 相試験 (248-ONC-0511-002 試験及び RTKC-0511-005 試験) 及びイマチニブに不耐容又は無効の GIST 患者を対象とした 1 つの第 I/II 相試験 (RTKC-0511-013 試験) の第 I 相部分における用量制限毒性 (DLT) の評価が実施され、初回投与量として本薬 25~100mg を 1 日 1 回、3 種類の投与スケジュール (4/2、2/2 及び 2/1) のいずれかに従って投与し、コホート毎に増量を行った結果、これらの臨床試験における MTD は、いずれの投与スケジュールにおいても 1 日 1 回 50mg であり、投与スケジュール間で安全性プロファイルに差は認められなかった。4/2 スケジュールは、検討された 3 種類の投与スケジュールのうち、本薬に対する曝露量が最大であり、この投与スケジュールを用いて行った第 I 相試験で奏効が認められた (248-ONC-0511-002 試験において PR 2 例、RTKC-0511-005 試験において PR 1 例、RTKC-0511-013 試験において PR 3 例) ことから、以後の試験では、4/2 スケジュール、開始用量として 1 日 1 回 50mg が選択された。

(10) 海外第 II 相試験 (腎細胞癌) (試験番号 RTKC-0511-014、公表論文なし、実施期間：2003 年 1 月~2004 年 8 月、評価資料)

1 種類のサイトカイン療法に無効又は不耐容の組織学的に腎細胞癌と診断された転移性腎細胞癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50mg を 1 日 1 回、4/2 スケジュールで投与することとされ、必要に応じて、各サイクル終了後に 25~75mg の範囲で 12.5mg ずつ増減できることとされた。な

お、本薬の投与は、投与中止基準に該当するまで継続された。

本試験に登録された 63 例全例に本薬が投与され、治験薬が投与された全例が ITT 集団、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効率 (RECIST に基づく CR 及び PR の認められた症例の割合) は 37% (95%CI[24.7, 49.6%]) であった (下表)。

最良総合効果 (独立効果判定機関評価)

最良総合効果	CR	PR	SD	PD	not evaluable	missing	奏効率 (CR+PR)
n, (%) (N=63)	0 (0)	23 (37)	24 (38)	7 (11)	6 (10)	3 (5)	23 (37)

本試験において死亡例は、本薬投与終了後 30 日以内に 1 例、30 日以後に 30 例認められ、死因は全て原病によるものとされ、本薬との因果関係は否定された。

(11) 海外第Ⅱ相試験 (腎細胞癌) (試験番号 A6181006、公表論文なし、実施期間：20 年 月～実施中 (データカットオフ日：2005 年 1 月 28 日)、評価資料)

1 種類のサイトカイン療法 (IFN、IL-2 又は IFN/IL-2 併用) の前治療が無効の組織学的に淡明細胞癌の組織像を示す転移性腎細胞癌と診断された患者を対象 (目標症例数 100 例) に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50mg を 1 日 1 回、4/2 スケジュールで投与することとされ、有害事象が発現した場合には、37.5 又は 25mg まで減量可能とされた。なお、本薬の投与は、投与中止基準に該当するまで継続された。

本試験に登録された 106 例全例に本薬が投与され、治験薬が投与された全例が ITT 集団、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である画像評価により判定された奏効率 (CR 及び PR の認められた症例の割合) は、25.5% (95%CI[17.5, 34.9%]) であった (下表)。

最良総合効果 (独立効果判定機関評価)

最良総合効果	CR	PR	SD	PD	not evaluable	奏効率 (CR+PR)
n, (%) (N=106)	0 (0)	27 (25.5)	65 (61.3)	14 (13.2)	0 (0)	27 (25.5)

本試験において死亡例は、本薬投与終了後 28 日以内に 8 例、28 日以後に 9 例認められた。このうち、治験期間中 (第 1 サイクル 30 日目) に心筋梗塞で死亡した 1 例が本薬と因果関係ありとされた。

(12) 海外第Ⅲ相試験 (GIST) (試験番号 A6181004、公表論文なし、実施期間：20 年 月～実施中 (データカットオフ 2005 年 1 月 1 日)、評価資料)

イマチニブの治療に抵抗性又は不耐容の転移性又は切除不能な GIST 患者を対象 (目標症例数 357 例 [本薬群 238 例、プラセボ群 119 例]) に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照のランダム化二重盲検比較試験が、海外 56 施設で実施された。

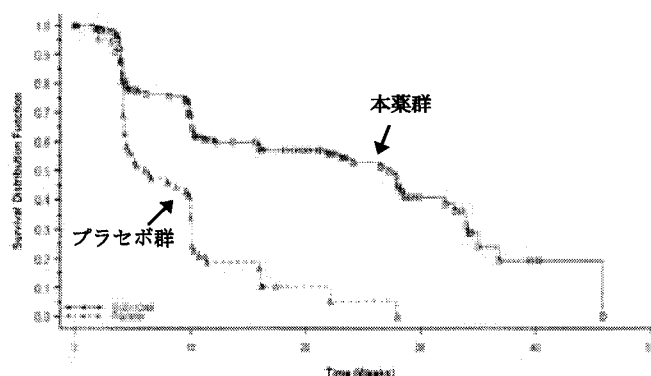
用法・用量は、本薬 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、4/2 スケジュールで投与することとされ、有害事象が発現した場合は、37.5mg 又は 25mg まで減量可能とされた。なお、腫瘍の増大が認められるまで、又は別の理由で投与を中止するまで、二重盲検下で治験薬を投与することとされ、腫瘍の増悪が認められた時点で盲検を解除し、プラセボ群の患者は非

盲検治療として本薬の切り替えが可能とされ、本薬群の患者は臨床的有用性の徴候がある場合には治験責任医師の判断で本薬の継続投与が可能とされた。

本試験では3回の中間解析(期待イベント数の約25%、約50%及び75%が得られた時点)と最終解析が計画された(1回目の中間解析は安全性のみの検討)。中間解析に伴う有意水準の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされ、計画された解析時の各々の有意水準(両側)は0.0031、0.0183及び0.044とされた。

2回目の中間解析が実施されたデータカットオフ時点(2005年1月1日)で312例(本薬群207例、プラセボ群105例)が登録されており、ランダム化された312例がITT集団及び有効性解析対象とされ、治験薬が投与された304例(本薬群202例、プラセボ群102例)が安全性解析対象とされた。なお、データカットオフ時点(2005年1月1日)で、168例(本薬群134例、プラセボ群34例)が盲検下での治験薬の投与を継続しており、78例[本薬群19例(機構注:病勢進行に伴い盲検が解除されたものの、治験責任医師の判断で非盲検下での本薬の投与が継続されたものと思われる)、プラセボ群59例]が非盲検下での本薬の投与に切り替えられていた。

主要評価項目である無増悪期間(Time to Progression: TTP)は独立効果判定機関において、画像資料よりRECISTに従い判定され、本薬群及びプラセボ群のTTP(中央値、95%CI)は各々27.3週[16.0, 32.1週]及び6.4週[4.4, 10.0週]、プラセボ群に対するハザード比(HR)は0.329(95%CI[0.233, 0.466])であり、本薬群で有意な延長が認められた($p<0.001$, log-rank検定)。本解析結果に基づき、2011年11月に独立安全性モニタリング審議会(DSMB)より、本試験の盲検を解除し、プラセボ群に割り付けられた患者対しても本薬の投与を行うことが決定された。



At risk 数	本薬群	178	95	50	18	3	0
	プラセボ群	93	28	2	0	0	0

TTPのKaplan-Meier曲線(データカットオフ時点、ITT集団)

副次評価項目である全生存期間(Overall Survival: OS)、無増悪生存期間(Progression Free Survival: PFS)の結果を下表に示す。

副次評価項目(データカットオフ時点、ITT集団)

	中央値 [95%CI] (週)		HR [95%CI]
	本薬群	プラセボ群	
OS	—	—	0.491 [0.290, 0.831]
PFS	24.6 [12.1, 28.3]	6.4 [4.4, 10.0]	0.333 [0.238, 0.467]

—: 算出されず

データカットオフ日（2005年1月1日）までの試験期間中（非盲検へのクロスオーバー前）の死亡例は、本薬群 23/202 例（11.4%）、プラセボ群 11/102 例（10.8%）であった。治験薬最終投与 28 日以内の死亡は、各 13/202 例（6.4%）、8/102 例（7.8%）、追跡期間中の死亡は、各 10/202 例（5.0%）、3/102 例（2.9%）であった。治験薬最終投与 28 日以内の死亡例のうち、主な死因は、両群ともに原疾患の増悪 [本薬群 9/202 例（4.5%）、プラセボ群 7/102 例（6.9%）] で、治験薬との因果関係が否定できない死亡は本薬群で 2 例（死因は各々左室不全、心停止）、治験薬及び原疾患の両方に因果関係が否定できない死亡は本薬群の 2 例（死因は各々多臓器不全、脳幹虚血及び末梢浮腫）、プラセボ群の 2 例（死因は各々心停止及び胃腸出血）であった。

(13) 海外第Ⅲ相試験（腎細胞癌）（試験番号 A6181034、公表論文：N Engl J Med 2007; 356: 115-124、実施期間：20■年■月～実施中（データカットオフ 20■年■月■日）、評価資料）

前治療としてサイトカイン製剤を含む全身化学療法が施行されていない、組織学的に淡明細胞癌の組織像を示す転移性腎細胞癌患者を対象（目標症例数 690 例）に、一次治療としての本薬とインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）（以下、IFN- α ）の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化非盲検比較試験が、海外 101 施設で実施された。

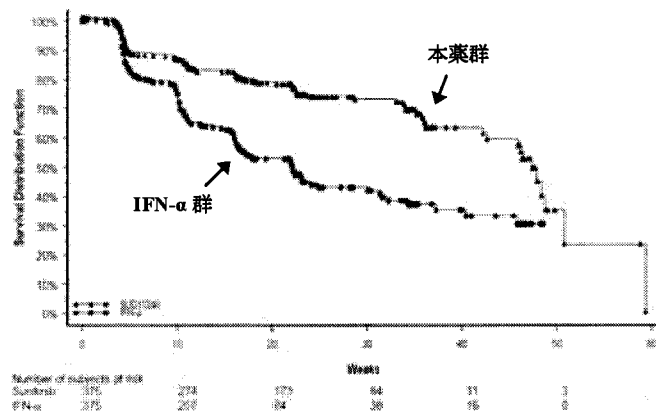
用法・用量は、本薬群は本薬 50mg を 1 日 1 回、4/2 スケジュールで投与することとされ、有害事象が発現した場合は、1 日量を 37.5mg 又は 25mg まで減量可能とされた。IFN- α 群は、6 週間を 1 サイクルとして週 3 回間歇皮下投与（1 回投与量: 1 週目 300 万単位（3MU）、2 週目 6MU、3 週目以降は 9MU）とされた。

本試験では 2 回の中間解析（250 例の症例が少なくとも 3 サイクル終了時点、PFS に対し、期待イベント数の約 75%に相当する約 354 のイベント発現時）と最終解析が計画された。中間解析に伴う有意水準の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされ、計画された解析時のそれぞれの有意水準（両側）は 0.0001、0.0194 及び 0.0442 とされた。

2 回目の中間解析が実施されたデータカットオフ日（20■年■月■日）までに 750 例（本薬群 375 例、IFN- α 群 375 例）がランダム化され、ランダム化された症例が ITT 集団及び有効性解析対象とされ、治験薬が投与された 735 例（本薬群 375 例、IFN- α 群 360 例）が安全性解析対象とされた。

データカットオフ日までに 250 例のイベントが独立効果判定機関によって確認された。

主要評価項目である PFS について、本薬群及び IFN- α 群の PFS（中央値、95%CI）は各々 47.3 週 [42.6, 50.7 週] 及び 22.0 週 [16.4, 24.0 週]、IFN- α 群に対する HR は 0.415 (95%CI [0.320, 0.539]) であり、本薬群で有意な延長が認められた ($p < 0.000001$ 、log-rank 検定)。



PFSのKaplan-Meier曲線（データカットオフ時点、ITT集団）

副次評価項目であるOS、TTPの結果を下表に示す。

副次評価項目（データカットオフ時点）

	中央値 (95%CI) (週)		HR (95%CI)
	本薬群	IFN-α 群	
OS	—	—	0.650 [0.449, 0.942]
TTP	47.9 [45.9, 50.7]	22.3 [17.3, 31.3]	0.416 [0.318, 0.545]

—：算出されず

データカットオフ日（20■年■月■日）までの試験期間中の死亡例は、本薬群 49/375 例（13.1%）、IFN-α 群 65/360 例（17.3%）であった。治験薬最終投与 28 日以内の死亡は、各々 13/375 例（4%）、17/360 例（5%）に認められた。治験薬最終投与 28 日以内の死亡例の主な死因は、両群ともに原疾患の増悪（本薬群 10 例、IFN-α 群 13 例）で、治験薬との因果関係が否定できない死亡は本薬群の 1 例（死因は突然死）、IFN-α 群の 2 例（死因は各々心障害、心筋梗塞）であった。

また、参考資料として、以下の海外第 I 相試験 7 試験が提出された。

- (14) 健康成人対象第 I 相試験（バイオアベイラビリティ、食事の影響）（試験番号 248-ONC-0511-004、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、参考資料）
- (15) 健康成人対象第 I 相試験（試験番号 248-ONC-0511-001、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、参考資料）
健康成人を対象とした上記 2 試験において、死亡例は認められなかった。
- (16) 急性骨髄性白血病患者を対象とした第 I 相試験（試験番号 248-ONC-0511-006、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、参考資料）
- (17) 進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（試験番号 248-ONC-0511-002、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、参考資料）
- (18) 進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（試験番号 RTKC-0511-005、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、参考資料）
- (19) 進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（試験番号 RTKC-0511-016、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、参考資料）

(20) 進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (試験番号 RTKC-0511-018、公表論文なし、実施期間：20■年■月～20■年■月、参考資料)

上記 5 試験において、本薬が投与された 127 例中 16 例に死亡が認められた。16 例の死因は、呼吸不全が 5 例、呼吸不全及び呼吸困難、呼吸窮迫、パフォーマンス・ステータスの低下及び呼吸不全、血液量減少性ショック、昏睡、呼吸停止、呼吸窮迫、無力症、心肺停止、嚥下性肺炎、出血であった。

<機構における審査の概略>

以下の記載においては、根治切除不能又は転移を有する腎細胞癌を「進行性腎細胞癌」と記載する。

1) 審査方針について

機構は、提出された資料において、本薬の GIST 及び進行性腎細胞癌に対する有効性を示す最も重要な試験成績は、GIST ではプラセボを対照とした海外第 III 相試験 (A6181004 試験) 及び進行性腎細胞癌ではインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) (IFN- α) を対照とした海外第 III 相試験 (A6181034 試験) の成績であると判断し、有効性についてはこれらの試験を中心に評価する方針とした。また、国内で、GSIT 患者及び進行性腎細胞癌患者を対象に各々実施された第 I/II 相試験 (A6181045 試験) 及び第 II 相試験 (A6181072 試験) については、日本人で検討されている GIST 及び進行性腎細胞癌に対する本薬の腫瘍縮小効果について、検討を行う方針とした。

また、本薬の安全性については、国内で実施された臨床試験を中心として、海外臨床成績についても評価することとした。

2) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、GIST 及び進行性腎細胞癌患者において本薬投与時に特徴的な有害事象には、心毒性、高血圧、出血性事象 (腫瘍出血)、皮膚毒性、創傷治癒合併症、消化器障害、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS)、甲状腺機能低下症、リパーゼ上昇及び血中アミラーゼ上昇、間質性肺炎、可逆性後白質脳症症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: RPLS) があり、本薬の使用にあたってはこれらに十分に注意する必要があると考える。

また、製造販売後に予定されている全例登録方式の調査では、上記の有害事象の発現状況についても重点的に情報収集する必要があると考える。

なお、以下、国内臨床試験である A6181045 試験及び A6181072 試験については、承認申請後の最新情報として前者は 20■年■月■日、後者は 2007 年 2 月 19 日に各々データカットオフされたデータに基づいて記載を行う。

(1) 疾患別の安全性について

海外で実施された GIST を対象とした臨床試験 (RTKC-0511-013 試験及び A6181004 試験 (データカットオフ日：2005 年 1 月 1 日)) 及び腎細胞癌を対象とした臨床試験 (RTKC-0511-014 試験、A6181006 試験 (データカットオフ日：2005 年 1 月 28 日) 及び A6181034 試験 (データカットオフ日：20■年■月■日))、及び国内臨床試験 (A6181045 試験及び A6181072 試験) において、本薬が投与された患者のうち、いずれかの投与群で 10%

以上に認められた本薬との因果関係を否定できない有害（以下、副作用）は下表のとおりである。

国内試験及び海外臨床試験の副作用

MedDRA/J9.0 器官別大分類 基本語	GIST		腎細胞癌		
	国内試験	海外試験	国内試験	海外試験	
	A6181045 試験 ^{a)} 50mg 群 N=30	GIST 併合患 者集団 ^{b)} 本薬群 N=257	A6181072 試験 ^{c)} N=51	腎細胞癌 併合患者 集団 ^{d)} N=169	A6181034 試験 ^{e)} 本薬群 N=375
血液及びリンパ系障害					
貧血	1 (3.3)	33 (12.8)	6 (11.8)	11 (6.5)	25 (6.7)
血小板減少症	0 (0)	23 (8.9)	0 (0)	12 (7.1)	57 (15.2)
好中球減少症	0 (0)	24 (9.3)	0 (0)	12 (7.1)	51 (13.6)
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	2 (6.7)	15 (5.8)	11 (21.6)	1 (0.6)	7 (1.9)
眼障害					
結膜炎	3 (10.0)	1 (0.4)	3 (5.9)	1 (0.6)	6 (1.6)
眼瞼浮腫	1 (3.3)	1 (0.4)	12 (23.5)	1 (0.6)	6 (1.6)
胃腸障害					
腹痛	9 (30.0)	20 (7.8)	0 (0)	13 (7.7)	28 (7.5)
口唇炎	9 (30.0)	2 (0.8)	11 (21.6)	2 (1.2)	10 (2.7)
便秘	6 (20.0)	13 (5.1)	4 (7.8)	34 (20.1)	29 (7.7)
下痢	19 (63.3)	90 (35.0)	22 (43.1)	83 (49.1)	199 (53.1)
消化不良	3 (10.0)	32 (12.5)	10 (19.6)	69 (40.8)	96 (25.6)
歯肉炎	12 (40.0)	1 (0.4)	7 (13.7)	0 (0)	2 (0.5)
悪心	13 (43.3)	69 (26.8)	23 (45.1)	84 (49.7)	166 (44.3)
胃不快感	0 (0)	2 (0.8)	9 (17.6)	0 (0)	7 (1.9)
口内乾燥	0 (0)	19 (7.4)	0 (0)	10 (5.9)	40 (10.7)
口内炎	18 (60.0)	50 (19.5)	23 (45.1)	73 (43.2)	94 (25.1)
嘔吐	6 (20.0)	46 (17.9)	12 (23.5)	53 (31.4)	90 (24.0)
腹水	3 (10.0)	3 (1.2)	0 (0)	0 (0)	4 (1.1)
歯周炎	3 (10.0)	0 (0)	2 (3.9)	0 (0)	0 (0)
舌痛	0 (0)	16 (6.2)	0 (0)	21 (12.4)	34 (9.1)
全身障害及び投与局所様態					
無力症	0 (0)	24 (9.3)	1 (2.0)	7 (4.1)	63 (16.8)
顔面浮腫	2 (6.7)	4 (1.6)	15 (29.4)	4 (2.4)	15 (4.0)
疲労	20 (66.7)	109 (42.4)	30 (58.8)	100 (59.2)	191 (50.9)
倦怠感	1 (3.3)	2 (0.8)	16 (31.4)	2 (1.2)	4 (1.1)
粘膜の炎症	2 (6.7)	27 (10.5)	2 (3.9)	30 (17.8)	75 (20.3)
浮腫	9 (30.0)	8 (3.1)	5 (9.8)	3 (1.8)	9 (2.4)
末梢性浮腫	4 (13.3)	13 (5.1)	14 (27.5)	4 (2.4)	20 (5.3)
発熱	2 (6.7)	10 (3.9)	26 (51.0)	6 (3.6)	27 (7.2)
感染症及び寄生虫症					
咽頭炎	8 (26.7)	0 (0)	2 (3.9)	1 (0.6)	0 (0)
臨床検査					
ALT (GPT) 増加	12 (40.0)	7 (2.7)	26 (51.0)	3 (1.8)	11 (2.9)
AST (GOT) 増加	14 (46.7)	7 (2.7)	31 (60.8)	3 (1.8)	13 (3.5)
血中アルブミン減少	13 (43.3)	1 (0.4)	12 (23.5)	0 (0)	1 (0.3)
Al-P 増加	4 (13.3)	2 (0.8)	17 (33.3)	2 (1.2)	4 (1.1)
血中アミラーゼ増加	8 (26.7)	10 (3.9)	23 (45.1)	6 (3.6)	8 (2.1)
血中ビリルビン増加	8 (26.7)	6 (2.3)	15 (29.4)	2 (1.2)	3 (0.8)
血中カルシウム減少	3 (10.0)	0 (0)	11 (21.6)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチニン増加	5 (16.7)	3 (1.2)	24 (47.1)	4 (2.4)	10 (2.7)
LDH 増加	4 (13.3)	1 (0.4)	36 (70.6)	0 (0)	4 (1.1)
血中リン減少	2 (6.7)	0 (0)	13 (25.5)	1 (0.6)	2 (0.5)
C-反応性蛋白増加	0 (0)	0 (0)	8 (15.7)	0 (0)	0 (0)
駆出率減少	5 (16.7)	17 (6.6)	2 (3.9)	23 (13.6)	38 (10.1)
ヘモグロビン減少	18 (60.6)	16 (6.2)	22 (43.1)	9 (5.3)	10 (2.7)

リパーゼ増加	10 (33.3)	12 (4.7)	32 (62.7)	13 (7.7)	16 (4.3)
リンパ球数減少	15 (50.0)	0 (0)	35 (68.6)	0 (0)	1 (0.3)
好中球数減少	27 (90.0)	10 (3.9)	40 (78.4)	14 (8.3)	12 (3.2)
血小板数減少	27 (90.0)	13 (5.1)	47 (92.2)	13 (7.7)	25 (6.7)
尿蛋白	3 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
赤血球数減少	4 (13.3)	0 (0)	1 (2.0)	1 (0.6)	0 (0)
体重増加	3 (10.0)	1 (0.4)	5 (9.8)	1 (0.6)	3 (0.8)
白血球数減少	26 (86.7)	11 (4.3)	43 (84.3)	16 (9.5)	10 (2.7)
総蛋白減少	6 (20.0)	0 (0)	5 (9.8)	0 (0)	0 (0)
代謝及び栄養障害					
食欲不振	20 (66.7)	44 (17.1)	31 (60.8)	47 (27.8)	96 (25.6)
脱水	4 (13.3)	3 (1.2)	8 (15.7)	12 (7.1)	19 (5.1)
低アルブミン血症	1 (3.3)	7 (2.7)	6 (11.8)	0 (0)	1 (0.3)
低リン酸血症	1 (3.3)	3 (1.2)	7 (13.7)	3 (1.8)	3 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害					
四肢痛	0 (0)	23 (8.9)	7 (13.7)	20 (11.8)	42 (11.2)
神経系障害					
味覚異常	11 (36.7)	47 (18.3)	26 (51.0)	71 (42.0)	158 (42.1)
頭痛	5 (16.7)	27 (10.5)	11 (21.0)	25 (14.8)	41 (10.9)
味覚減退	0 (0)	1 (0.4)	6 (11.8)	1 (0.6)	3 (0.8)
腎及び尿路障害					
蛋白尿	2 (6.7)	2 (0.8)	7 (13.7)	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
咳嗽	2 (6.7)	3 (1.2)	6 (11.8)	4 (2.4)	14 (3.7)
鼻出血	2 (6.7)	17 (6.6)	14 (27.5)	16 (9.5)	44 (11.7)
皮膚及び皮下組織障害					
脱毛症	5 (16.7)	12 (4.7)	7 (13.7)	12 (7.1)	29 (7.7)
皮膚乾燥	1 (3.3)	16 (6.2)	4 (7.8)	23 (13.6)	60 (16.0)
紅斑	0 (0)	7 (2.7)	6 (11.8)	18 (10.7)	26 (6.9)
皮下出血	2 (6.7)	0 (0)	6 (11.8)	0 (0)	0 (0)
毛髪変色	0 (0)	22 (8.6)	2 (3.9)	24 (14.2)	54 (14.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	26 (86.7)	52 (20.2)	24 (47.1)	20 (11.8)	76 (20.3)
発疹	12 (40.0)	36 (14.0)	26 (51.0)	37 (21.9)	72 (19.2)
皮膚変色	21 (70.0)	32 (12.5)	37 (72.5)	29 (17.2)	58 (15.5)
色素沈着障害	7 (23.3)	0 (0)	2 (3.9)	1 (0.6)	9 (2.4)
黄色皮膚	0 (0)	41 (16.0)	5 (9.8)	29 (17.2)	15 (4.0)
そう痒症	3 (10.0)	7 (2.7)	3 (5.9)	4 (2.4)	21 (5.6)
血管障害					
高血圧	14 (46.7)	42 (16.3)	24 (47.1)	26 (15.4)	89 (23.7)

a) 20●年●月●日までのデータ

b) RTKC-0511-013 試験及び A6181004 試験（データカットオフ日：2005年1月1日）で本薬を投与された GIST 患者集団

c) 2007年2月19日までのデータ

d) RTKC-0511-014 試験及び A6181006 試験（データカットオフ日：2005年1月28日）で本薬を投与された腎細胞癌患者集団

e) A6181034 試験（データカットオフ日：20●年●月●日）で本薬を投与された腎細胞癌患者集団

機構は、今回の承認申請における対象疾患（GIST 及び腎細胞癌）によって、本薬の安全性プロファイルや発現率に差異がないか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験においては、GIST 患者及び腎細胞癌患者の各々の集団において高頻度で認められたいずれの副作用も、一部の事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群は GIST 患者集団で発現率が高く、LDH 増加及びリパーゼ増加は腎細胞癌患者集団で発現率が高い）を除き、GIST 患者集団及び腎細胞癌患者集団で同程度であった。また、腎細胞癌患者集団において重篤な副作用の発現率が若干高い傾向（機構注：GIST 及び腎細胞癌患者における重篤な副作用の発現率は各々27.8%（10/36例）及び39.2%（20/51例））が認められたが、重篤な副作