

れており、当該設定について申請者は「薬物相互作用の可能性を考慮し最低用量である37.5mgのみが記載された」と説明している。また、申請者は、最低用量を当該用量に設定したことについては、本剤の投与に際し、「CYP3A4の強力な阻害剤を併用する場合には、12.5mgずつ減量することを明記せず、減量を考慮すること及び忍容性を注意深く観察しながら投与することを注意喚起する」と説明している。

機構は、CYP3A4阻害剤が併用された場合の37.5mgの最低用量設定はPKの検討からの推察により行われており、当該開始用量により安全性が確保されることを示す臨床試験成績は得られておらず、37.5mgで安全性が確保されるとの誤解を生じないためにも、申請者の説明する注意喚起を行うことを了承した。ただし、CYP3A4阻害剤を併用する場合は、血漿中薬物濃度が増加するため、減量が必要となる可能性はあるが、可能な限り併用するCYP3A4阻害剤を類薬に変更又は休薬することを優先し、薬物相互作用の観点のみから本薬を1日37.5mgに減量することに関して、現時点においては、推奨できないと判断した。

また、本薬の増量について申請者は、米国では、A6181001試験において、本薬50mg投与における総薬物AUC_{0-∞}を100%としたとき、リファンピシン併用時にはこれが54%になったことを踏まえ、強力なCYP3A4誘導剤を併用する場合は、12.5mgずつ最高用量87.5mg/日まで増量することとされたことと説明している（「4.2臨床薬理に関する資料<提出された資料の概略>4）薬物相互作用試験（2）本薬とリファンピシンの薬物相互作用試験」の項参照）。

機構は、CYP3A4誘導剤を併用する場合には、血漿中濃度が低下するため、増量が必要となる可能性はあるが、本薬の有効性及び安全性にかかわる薬物動態パラメータが明確に一定したものであるとは言えず、CYP3A4誘導剤併用による血漿中濃度の減少と有効血漿中濃度との関係や本薬の有効性への影響について現時点では不明確と考える。加えて、国内第I/II相試験（A6181045試験）においても、CYP3A4誘導剤との併用のため増量された症例は認められなかったことから、可能な限り併用するCYP3A4誘導剤を類薬に変更あるいは休薬することを優先し、本薬を1日50mgを超えて増量することに関して、安全性の観点から、現時点では、推奨できないと判断した。

以上から、GISTに対する用法・用量としては、増量に関する設定をせず、「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。」が適切であると機構は考える。また、CYP3A4阻害剤又はCYP3A4誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する又は当該薬を休薬する等を考慮することを注意喚起する必要があると考える。

・有効性及び安全性の観点からの本薬の増減量について

次に、機構は、本薬の使用中に腫瘍の増悪が認められた場合の対処法（増量の可能性）について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬使用時に腫瘍の増悪が認められた患者に対し、有効性と安全性が認められている治療手段は現在のところ存在しない。ただし、本薬使用時に腫瘍の増悪が認められた場合でも、腫瘍に関連する症状や疼痛のコントロールが良好な場合や、臨床的に意義の少ない小さな新病変の出現が認められる場合で、かつ患者が治療に忍容性がある場合等、本薬投与により臨床上的有用性が認められる場合には、本薬の投与を継続することが望ましい場合もあり得る。したがって、医師が個々の症例のリスクとベネフィットを勘案して本薬の措置方法を定めることが妥当と考える。

機構は、国内第I/II相臨床試験（A6181045試験）において、本薬使用中の腫瘍増悪に対

して、本薬を増量した症例の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A6181045 試験の第 I 相部分の 25mg/日群に登録され、初回投与量 25mg/日で第 1 サイクルの投与を開始した 1 例では、第 2 サイクル以降も 25mg/日の投与を継続したが、第 6 サイクル投与終了時の腫瘍の評価において、腫瘍の増悪傾向が認められたため、第 7 サイクル投与開始時より 37.5mg/日へと本薬の増量を行った。第 7 サイクル投与終了時の腫瘍の評価では、第 6 サイクル投与終了時と比べて測定可能病変における腫瘍の縮小傾向が認められた。

機構は、当該症例は臨床推奨用量の 50mg/日の症例ではないため、本薬使用時に腫瘍の増悪が認められた場合に、本薬の増量による有効性は示されていないと考える。

1 日 50mg で本薬の投与を開始し、併用薬剤の薬物相互作用以外の理由で、1 日 50mg 以上に増量した症例の有効性及び安全性について説明を求めたところ、申請者は、増量例が認められた進行性腎細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (RTKC-0511-014 試験) に基づく回答を提示したが (「9」腎細胞癌に対する用法・用量について (1) 用法・用量について」の項参照)、機構は、GIST 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (A6181045 試験) において、1 日 50mg を超えて増量した症例は 1 例もなかったこと、及び 75mg の 2/2 例に DLT が発現していることから、1 日 50mg を超えて増量することの有効性及び安全性の情報がないため、増量の有用性は不明確であり、推奨できないと判断した。

また、本薬減量時の有効性については、国内第 I / II 相試験 (A6181045 試験) の第 II 相部分の 50mg 群 (20 年 月 日データカットオフ時) において減量を行った 13 例では、減量後にクリニカルベネフィットが認められた症例 (CR、PR、又は 22 週以上継続した SD 症例) が 2 例、減量後 6 サイクル以上投与が継続できた症例 (データカットオフ後の継続例を含む) が 5 例、減量後まもなく PD に至った症例が 4 例であることを機構は確認したが、減量時の有効性については限定的な情報と考える。

国内第 I / II 相試験 (A6181045 試験) の第 II 相部分の 50mg 群において減量を行った症例におけるサイクル毎の投与量、減量理由及び腫瘍縮小効果

投与量 (mg/日)										データカットオフ後の経緯*	減量理由	腫瘍縮小効果 (委員会判定)
C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10			
50	50	50	50	50	50	50	50	50	37.5*	37.5mg で C24 まで投与継続	G3 高血圧	C1-2: SD C3-4: PR
50	50	50	50	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5*		37.5mg で C12 まで投与継続	G2 手掌・足底発赤知覚不全症候群	C1-4: SD
50	50-37.5	中止										評価対象外 ^{a)}
50	50	50-37.5	37.5	37.5	中止							G3 手掌・足底発赤知覚不全症候群 C1: SD C2: PR C3-5: PD
50	50	37.5	中止									G3 手掌・足底発赤知覚不全症候群 C1-2: SD C3: PD
50-37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	中止						G3 高血圧 C1-3: SD C4: PD
50	37.5	37.5	37.5*							37.5mg で C8 まで投与継続	G3 咽頭炎	C1: SD C2-4: PR
50	37.5-25	25	25	中止								G3 筋力低下 G3 筋痛 C1-4: SD
50	50	37.5	25	中止								G4 好中球減少 C1: SD C2-3: PR C4: PD
50	50	50	37.5*							37.5mg で C6 まで投与継続、その後 25mg	G3 手掌・足底発赤知覚不全症候群	C1: SD C2: PD

										に減量して C17まで投与 継続		
50-37.5	50	50	37.5	37.5	中止						G3 食欲減退 G3 AST/ALT 上昇 G3 手掌・足底発赤 知覚不全症候群	C1-2: SD C3: PD
50	50	50	50	37.5	37.5*					37.5mgでC7ま で投与継続、 その後50mg に増量して C10まで投与 継続	G4 貧血 G3 出血性胃潰瘍	C1: SD C2-4: PR
50	37.5	37.5	25	中止							G3 高血圧 G3 ネフローゼ症 候群	C1: SD C2: PD

C : Cycle, G : Grade, PR : Partial Response, SD : Stable Disease, PD : Progressive Disease

a) 治験責任医師の評価でクリニカルベネフィットが認められていないため、効果判定委員会においては評価対象外とされた。

機構は、本薬減量時の有効性についての情報は限定的であること、及びGISTの有効性の評価は、海外第Ⅲ相試験（A6181004試験）に基づいており、当該試験で安全上の問題がある場合は、25mgまでの減量し、その後休薬又は投与中止が設定されていたことから、当該減量基準を情報提供することが適切であると判断した。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量において、本薬の「適宜増減」の「増量」の記載については、増量による有効性の情報は極めて限られていること及び安全上の懸念から、当該設定は問題があると考えます。また、減量の設定を行い、薬物相互作用についての注意喚起、及び安全上の問題での減量について、臨床試験での減量基準を情報提供することが妥当と判断した。

(2) 他の抗悪性腫瘍薬との併用について

機構は、一次治療としてイマチニブの使用中に腫瘍が増悪した場合、本薬に切り替えるのか、又はイマチニブと本薬を併用するのかについて、説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

イマチニブと本薬を併用した臨床データはなく、現時点ではイマチニブと本薬の併用は推奨できない。したがって、イマチニブ投与中に腫瘍が増悪が認められた場合は、イマチニブ投与を速やかに中止し、本薬へ切り替えるべきと考える。なお、研究者主導型臨床試験として、現在、本薬とイマチニブを併用した際のMTDを検討するための第Ⅰ相試験（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00495001 ; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495001/NCT00507273?cond=%22Gastrointestinal+Stromal+Tumors%22>、(2008年1月))が行われている。

機構は、回答を了承した。

なお、申請者はイマチニブと本薬の併用の臨床試験については、米国において、イマチニブ耐性GIST患者を対象に、研究者主導で第Ⅰ相試験（イマチニブの用量は200mg～800mg、本薬の用量は25mg～37.5mg）が計画されているとの情報を入手しているが、研究者主導型臨床試験であるため、申請者は詳細については把握していないと説明したが、機構は、可能な限り情報を収集し、適切に情報提供を実施する必要があると考える。

(3) 小児 GIST について

機構は、小児に対する本薬の有効性及び安全性についての知見について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

2006 年開催の米国臨床腫瘍学会において、イマチニブ治療に抵抗性又は不耐容の小児 GIST 患者 3 例における症例報告 (A6181036 試験) (J Clin Oncol. 2006; 24: 9519) がなされており、少数例であるが小児 GIST 患者において、本薬 25~50mg/日投与における有効性及び忍容性が確認された。また、他剤無効の固形癌小児患者を対象とした第 I 相試験が米国国立癌研究所小児腫瘍学グループによって 20 年 月より開始されており、2007 年 3 月 20 日時点で 6 例が登録され第 1 コホートで本薬 20mg/m² が 6 例に投与された。1 例に DLT が発現したが、その後回復し、認められた DLT は Grade 2 の無症候性の左室径短縮率の低下 (ベースライン 32%から投与 28 日目 22%へ低下) であった。

機構は、小児に対する有効性については、情報が限定的であるため、評価は困難であるため、低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、製造販売後にも引き続き情報収集することが必要であると考えます。

7) 腎細胞癌に対する有効性について

機構は以下の検討より、海外第 III 相試験 (A6181034 試験) 成績より未治療の進行性腎細胞癌患者に対する一次治療として本薬の有効性が示されたと判断した。しかし、インターロイキン-2 製剤 (IL-2) と本薬との比較臨床試験成績は提出されていないことから、IL-2 との位置付けは明確ではないと考えた。また、国内第 II 相試験 (A6181072 試験) の結果は、A6181034 試験で認められた本薬の有効性を補完するものと考え、検討を行った。

(1) 海外第 III 相試験について

機構は、海外第 III 相試験 (A6181034 試験) の主要評価項目を、OS ではなく、PFS と設定した理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

A6181034 試験の試験計画書作成時点では、進行性腎細胞癌に対して優れた有効性を示す治療法がなく、第 II 相試験において既存治療に比べて優れた有効性が示唆された本薬をより早く患者に提供することが期待された。したがって、OS に比べて、より少ない症例数でかつより短い観察期間で検証できる PFS を本試験の主要評価項目として設定した。

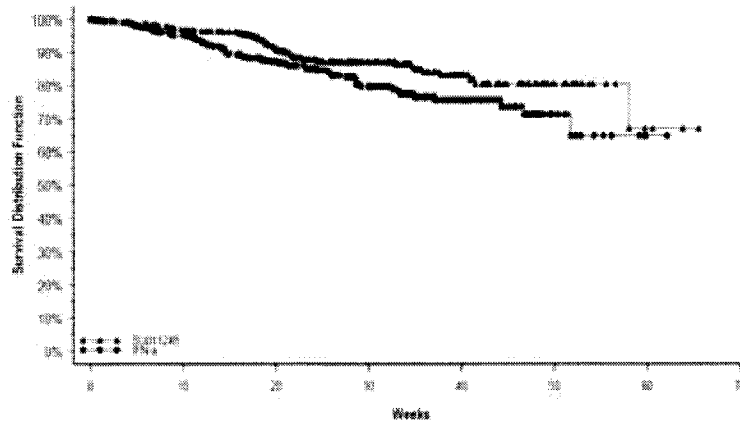
機構は、進行性腎細胞癌の一次治療例における、PFS の臨床的意義について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

進行性腎細胞癌患者における PFS が、真の評価項目である OS の代替エンドポイントであることを検証した報告はないが、公表論文 (Lancet. 2007; 370: 2103-2111, N Engl J Med. 2007; 356: 2271-2281) では、PFS の延長が認められた投与群では、OS の延長もみられ、PFS と全生存期間の結果は整合している。また、第 III 相試験 (A6181034 試験) の 2 回目の中間解析時点においても、PFS の延長と OS の延長は整合していた。以上から、進行性腎細胞癌の一次治療例における PFS は、薬剤の有効性を評価する上で、臨床的に意義があるエンドポイントであると考えます。

機構は、本試験における有効性について以下のように考える。

海外第 III 相試験 (A6181034 試験) では、転移性腎細胞癌患者を対象に、本薬は IFN- α に対して主要評価項目である PFS の延長を示した (HR 0.415, 95%CI [0.320, 0.539], $p < 0.000001$, log-rank 検定)。また、副次評価項目である OS について、解析時には本薬群 49 例 (13.1%)、

IFN α -2a 群 65 例 (17.3%) に死亡例が認められ、観察期間が十分ではないが、HR は 0.650 (95%CI [0.449, 0.942]) であることを確認した。



OS の治療群別 Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

進行性腎細胞癌患者に対する抗悪性腫瘍薬の治療は延命を期待して行われていることを踏まえると、その有効性の評価は OS の延長を期待して行われるべきと考え、本来は OS を主要評価項目として設定した臨床試験を実施すべきであったと考える。本試験では、主要評価項目として設定された PFS について、前述のように統計学的に有意な延長が認められた。また、OS については、本薬で IFN- α に対して延長する傾向が示唆されており、進行性腎細胞癌患者に対する、本薬の一次治療としての有効性は認められると判断した。

なお、今後、当該疾患領域において実施される臨床試験の試験デザイン、主要評価項目等については、熟慮した上で、臨床試験を実施すべきであると考えている。

(2) MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognostic risk category について

機構は、MSKCC prognostic risk category (J Clin Oncol 2002; 20: 289-296, J Clin Oncol 2004; 22: 454-463) のリスク因子別の有効性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

A6181034 試験の ITT 集団における各リスク因子 [全身状態が不良 (Karnofsky Performance Status 80%未満)、腎細胞癌の診断から治療開始までの期間が 1 年未満、LDH 高値 (基準値上限の 1.5 倍超)、ヘモグロビン低値 (基準値下限未満)、血清カルシウム高値 (10mg/dL 超)] の分布を比較したところ、ヘモグロビン低値 (基準値下限未満) の割合に約 6% の差 (本薬群 26.1%、IFN- α 群 32.3%) が認められたものの、ヘモグロビン以外のリスク因子については、両群間で不均衡は認められず、全ての部分集団で、IFN- α 群に比べて本薬群の PFS の延長が認められた (下表)。

PFS のリスク因子別のハザード比 (ITT 集団、独立効果判定機関の評価)

因子		本薬 (N = 375)	IFN (N = 375)	HR* (本薬対 IFN α)	HR の両側 95%CI
ECOG	0	228 (60.8%)	228 (60.8%)	0.344	(0.241, 0.489)
	1	147 (39.2%)	147 (39.2%)	0.511	(0.344, 0.757)
診断から治療までの期間	1 年以上	178 (47.5%)	166 (44.3%)	0.349	(0.222, 0.549)
	1 年未満	197 (52.5%)	194 (51.7%)	0.439	(0.318, 0.604)
	欠測	0 (0%)	15 (4.0%)	—	—

LDH	基準値上限の1.5倍以下	358(95.5%)	358(95.5%)	0.401	(0.306, 0.526)
	基準値上限の1.5倍超	17(4.5%)	17(4.5%)	0.508	(0.179, 1.437)
ヘモグロビン	基準値下限未満	98(26.1%)	121(32.3%)	0.441	(0.285, 0.683)
	基準値下限以上	277(73.9%)	238(63.5%)	0.395	(0.284, 0.550)
	欠測	0(0%)	16(4.3%)	—	—
血清カルシウム	10mg/dL以下	346(92.3%)	342(91.2%)	0.399	(0.303, 0.526)
	10mg/dL超	29(7.7%)	17(4.5%)	0.32	(0.125, 0.823)
	欠測	0(0%)	16(4.3%)	—	—

*Cox の比例ハザード・モデル

機構は、回答を了承した。

(3) 副作用発現と有効性について

機構は、副作用の発現と有効性の関連について説明を求めたところ、申請者は以下のよう
に回答した。

試験 No.	有効性指標	手掌・足底発赤知覚不全症候群		発疹		高血圧	
		あり	なし	あり	なし	あり	なし
A6181006	PFS イベント発現症例 (発現率%)	4/20 例 (20.0)	35/86 例 (40.7)	10/25 (40.0)	29/81 (35.8)	4/22 (18.2)	35/84 (41.7)
	PFS 中央値 [95%CI] (週)	36.0 [—]	34.0 [22.0, —]	36.0 [22.2, —]	34.0 [22.2, —]	36.0 [34.0, 36.0]	34.0 [22.0, —]
A6181034	PFS イベント発現症例 (発現率%)	14/76 (18.4)	82/299 (27.4)	21/72 (29.2)	75/303 (24.8)	18/89 (20.2)	78/286 (27.3)
	PFS 中央値 [95%CI] (週)	50.8 [50.8, 58.0]	46.2 [35.8, 48.2]	47.8 [46.2, 48.2]	46.2 [35.8, —]	47.8 [46.2, —]	46.2 [35.8, 50.8]

— : 算出されず

手足症候群を含めた皮疹や高血圧等、副作用の発現と有効性の関連について検討した結果、各々の副作用の発現の有無により有効性に差異が生じた事象がいくつかあったが、有効性に影響を及ぼす他の項目との関連が不明のため、更なる検討が必要である。

機構は、回答を了承した。

(4) 腎細胞癌治療における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、従来より、サイトカイン製剤 (IFN 又は IL-2) は、腎細胞癌に対する薬物療法として国内外ともに広く用いられており、事実上の第一選択薬として使用されていると理解している。前向き 6 試験計 463 例の IFN- α 製剤単独又は他の抗悪性腫瘍薬との併用で一次治療を実施した腎細胞癌患者についての総説 (J Clin Oncol 2002; 20: 289-296) では、OS (中央値) 13 カ月 (95%CI [12, 15 カ月])、PFS (中央値) 4.7 カ月 (95%CI [4.1, 5.3 カ月]) とされており、腎細胞癌患者に対する一次治療例を対象とした本薬の第Ⅲ相試験 (A6181034 試験) において、対照として IFN- α 製剤を選択したことは適切であると考えられる。有効性評価について、主要な試験である海外第Ⅲ相試験 (A6181034 試験) では、前治療として全身療法歴のない腎細胞癌患者を対象に、本薬は IFN- α に対して主要評価項目である PFS の延長が認められた (HR 0.415、95%CI [0.320, 0.539]、 $p < 0.000001$ 、log-rank 検定)。したがって、腎細胞癌患者に対する一次治療として、本薬の有効性は示されたと機構は判断する。また、国内第Ⅱ相試験 (A6181072 試験) での未治療患者における奏効率 (最良効果) は 48.0% (12/25

例)であり、日本人においても、本薬による一次治療としての有効性は期待し得ると考える。

二次治療以降の症例に対する有効性に関しては、海外第Ⅱ相試験 (RTKC-0511-014 試験) では奏効率 (最良効果) 36.5% (23/63 例)、海外第Ⅱ相試験 (A6181006 試験) 25.5% (27/106 例) であり、国内第Ⅱ相試験 (A6181072 試験) でも既治療患者では 46.2% (12/26 例) と、海外第Ⅱ相試験 (RTKC-0511-014 試験) と同程度の腫瘍縮小効果が認められている。本薬の二次治療以降の症例に対する PFS や OS 延長効果は検証されていないものの、国内外の複数の臨床試験において、同様の腫瘍縮小効果が得られていることから、二次治療以後としても本薬の有効性は期待できるものと考ええる。なお、類薬のソラフェニブトシル酸塩 (以下、ソラフェニブ) では、サイトカイン治療歴を有する進行性腎細胞癌患者を対象に、プラセボ群と比較してソラフェニブ群で有意な PFS 延長が認められている (HR 0.44 (95%CI [0.35, 0.55]) (N Engl J Med 2007; 356: 125-134) が、本薬との比較臨床試験は実施されておらず、また、本薬の試験における PFS のイベントの定義が「腫瘍の増悪 (PD) あるいは死因を問わない死亡」であるのに対し、ソラフェニブの第Ⅲ相試験では、「腫瘍の増悪 (PD) あるいは死因を問わない死亡」に加えて、「臨床的な腫瘍の増悪 (clinical progression)」がイベントとして定義されている等の差異があるため、一概に試験成績を比較することは困難であることから、進行性腎細胞癌に対する二次治療以後における本薬との位置付けは不明であると考ええる。

また、治癒切除後の補助化学療法については、IFN 製剤は再発及び OS 延長に対するエビデンスはなく (J Clin Oncol. 2003; 21: 1214-1222, J Clin Oncol. 2003; 21: 3133-3140, Proc am soc clin oncol. 1996; 15: 253)、治癒切除後は経過観察とすることが標準的とされている (NCCN guideline 2008v.1、http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf)。また、治癒切除前の補助化学療法に関しては報告されたエビデンスはない。申請者は、海外において腎摘出術後の高リスク腎細胞癌患者を対象 (目標症例数 236 例) に、無再発生存期間を主要評価項目とした、本薬における術後補助化学療法についてのプラセボ対照比較試験 (A6181109 試験) が進行中であり、また試験計画の概略は未定であるが術前補助化学療法に関する試験は計画中であると説明しているが、現時点においては補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していないため、製造販売後には本薬の補助化学療法としての使用は推奨できないと機構は考える。

なお、Eastern Cooperative Oncology Group における ECOG2805 試験として、腎摘出術後の腎細胞癌患者を対象 (目標症例数 1332 例) に、無再発生存期間を主要評価項目とした、術後補助化学療法による本薬群、ソラフェニブ群及びプラセボ群の三群比較試験が 2006 年 5 月より開始されていることを機構は確認した。

8) 腎細胞癌に関する効能・効果について

機構は、「6) (4) 臨床的位置付け」の項の検討を踏まえ、本薬の有効性は、進行性腎細胞癌患者において認められると判断し、効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」とすることが妥当であると判断した。また、淡明細胞癌以外の組織型に関しては情報が限定的であること、本薬の術前及び術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していないことを医療現場に情報提供するとともに、製造販売後に有効性及び安全性の情報を収集する必要があると考える。

申請時の効能・効果は「腎細胞癌」であったが、国内第Ⅱ相試験では、未治療患者は「腎癌に対する全身療法歴のない患者からなる集団」及び「術後補助化学療法として投与され、治

療期間中に転移が認められなかった全身療法歴のある患者」、既治療患者は「腎癌に対するサイトカインを含む全身療法 1 レジメンを受けたことのある患者」及び「術後補助化学療法として投与され、治療期間中に転移が認められた」患者とされ、後者の全身療法は 1 レジメンとして扱われた。

機構は、申請者の定義する「進行性腎細胞癌」、「転移性腎細胞癌」の詳細について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎細胞癌においては、患者の状態により可能な限り腎原発巣の摘除を積極的に行なうことが国内外ともに一般的であり、治癒切除は Stage I ～ III 期の全て及び Stage IV 期の切除可能症例が適応となる (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Kidney Cancer V.2.2007、2006 国立がんセンターがん対策情報センター 腎細胞がん http://ganjoho.ncc.go.jp/pub/med_info/cancer/010243.html)。「進行性腎細胞癌」は米国の治療指針 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Kidney Cancer) において薬物治療の対象となる、① 治癒切除後 (Stage I ～ III) の再発症例、② 治癒切除後 (Stage IV) の再発症例、③ 非治癒切除後 (Stage IV) の症例、④ 非手術症例 (Stage IV) が該当し、「転移性腎細胞癌 (metastatic renal cell carcinoma)」については、① 治癒切除後 (Stage I ～ III) の再発症例、② 治癒切除後 (Stage IV) の再発症例、③ 非治癒切除後 (Stage IV) の症例、④ 非手術症例 (Stage IV) の症例から、原発巣 (腎臓) 以外の転移病変のない症例を除いた症例が該当する。本薬の投与を推奨する対象患者集団は転移性腎細胞癌患者及び腎細胞癌原発巣を有する患者を含む進行性腎細胞癌患者である。

現在までに術前及び術後補助化学療法のデータはないため、情報提供用資材等において本薬を用いた術前及び術後補助化学療法の有効性及び安全性は確認されていない旨を明記した上で、本薬の投与対象となる患者集団には進行性腎細胞癌及び術前患者、術後補助化学療法、術前補助化学療法の両方が含まれるため、本薬の申請効能・効果を「腎細胞癌」と設定した。

機構は、術後補助化学療法及び術前補助化学療法としての有効性及び安全性についての情報はなく、本薬を使用すべきでないことを明らかにするため、また本薬の使用され得る投与対象が適切に選択されるようにするため、本薬の効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定し、さらに効能・効果に関連する使用上の注意の項において、術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない旨を、注意喚起する必要があると考える。なお、術前及び術後補助化学療法の臨床試験は現在複数実施されていることから、製造販売後には、情報収集を行い、適切に情報提供を行う必要があると考える。

また、腎細胞癌の 75～85%は組織学的に淡明細胞癌として分類される (N Engl J Med 1996; 335: 865-875)。海外第 III 相試験 (A6181034 試験) においては、組織学的に淡明細胞癌の組織像を呈する転移性腎細胞癌患者を対象としており、淡明細胞癌以外の組織型の腎細胞癌患者に対する一次治療としての有効性は示されていない。国内第 II 相試験 (A6181072 試験) においても、病理組織学的診断により淡明細胞癌の組織像を有する腎細胞癌が対象とされていた。

機構は、海外第 II 相試験 (RTKC-0511-014 試験) では、淡明細胞癌以外の組織型も組み入れが可能であったため、淡明細胞癌以外の組織型における有効性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

RTKC-0511-014 試験の ITT 集団 63 例のうち、淡明細胞癌以外の組織型は、乳頭状腎細胞

癌が4例、肉腫様癌が1例、特定できず/未知/欠測が3例であった。淡明細胞癌以外の組織型分類別の最良総合効果（ITT 集団）は下表のとおりである。

最良総合効果	乳頭状腎細胞癌 4 例	肉腫様癌 1 例	特定できず/未知/欠測 3 例
部分奏効 (PR)	1 例	—	—
病状安定 (SD)	2 例	—	2 例
腫瘍の増悪 (PD)	1 例	—	—
評価不能	—	—	1 例
欠測	—	1 例	—

機構は、淡明細胞癌以外の組織型については、効能・効果には含めることは差し支えないものの、有効性については、審査時点では情報が限定的のため、評価が困難であり、臨床試験において主に組み入れられた症例は組織学的に淡明細胞癌であることを添付文書の臨床成績の項にて医療現場に情報提供し、淡明細胞癌以外の組織型については製造販売後も引き続き情報を収集する必要があると考える。

9) 腎細胞癌に対する用法・用量について

機構は以下に示す検討の結果、腎細胞癌に対する用法・用量は、GIST と同様に、「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。」、また、使用上の注意に「CYP3A4 阻害剤を併用している患者においては、本薬の血漿中濃度が上昇する恐れがあることから、減量も考慮し、忍容性を注意深く観察しながら投与すること。」、「リファンピシン等 CYP3A4 誘導剤との併用により本薬の血漿中濃度が低下する恐れがあることから、有効性が減弱する可能性がある。」及び「CYP3A4 阻害作用又は CYP3A4 誘導剤との併用は可能な限り他の類薬に変更する又は当該薬を休薬する等を考慮すること（相互作用の項参照）」の旨を設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断に関しては、専門協議において議論したい。

(1) 用法・用量について

機構は、腎細胞癌を対象とした臨床試験において、1日50mgで本薬の投与を開始し、併用薬剤の薬物相互作用以外の理由で、1日50mg以上に増量した症例の有効性及び安全性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外では、海外第Ⅱ相試験（RTKC-0511-014 試験）において、薬物相互作用以外の理由で1日50mgを超えて増量した症例が5例あった。このうち1例は奏効例（PR）であり、1例は8サイクルまでSDが継続した。また、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

腎細胞癌を対象とした海外第Ⅱ相試験（RTKC-0511-014 試験）において1日50mgを超えて増量した症例におけるサイクル毎の投与量、Grade 3以上の有害事象及び腫瘍縮小効果

投与量 (mg/day)									G3以上の有害事象	腫瘍縮小効果 ^{*)}
C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9		
50	62.5	62.5-50	50-37.5						C4: G3 低リン酸血症 C4: G3 小腸閉塞	C1: PD, C2: SD C4: PD
50	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5-75	C1-2: G3 リンパ球減少症 C2: G3 血栓症 C2-3: G3 貧血 C6: G3 プロトロンビ	C1-2, 4, 6, 8: SD

									ン時間延長 C6: G3 白血球減少症	
50	62.5-50	50-37.5	37.5						C2: G3 水疱 C3: G3 高カリウム血症	C1-2, 4: PD
50	50	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	なし	C1-2: SD C4, 6: PD
50	50	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	C3-4: G3 光線過敏性 反応	C1-2: SD C5, 8: PR

C : Cycle、G : Grade、PR : Partial Response、SD : Stable Disease、PD : Progressive Disease

a) 腫瘍縮小効果は4例は治験責任医師による評価、1例は独立効果判定機関による評価。

機構は、国内第II相試験（A6181072試験）において、1日50mgを超えて増量した症例は1例もなかったこと、及び国内第I/II相試験（A6181045試験）において、75mgの2/2例にDLTが発現していることから、1日50mgを超えて増量することの有効性及び安全性の情報がないため、増量の有用性は、GISTと同様に、腎細胞癌においても不明確と考える。

一方、減量については、以下のような検討を行った。

機構は、薬物相互作用以外の理由で、1日37.5mg又は25mgに減量した場合の有効性及び安全性について、国内と海外に分けて説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内第II相試験（A6181072試験）において、「減量なし」の集団、「減量あり」の集団ともに有効性が認められた。また、海外臨床試験においても「減量なし」の集団にも「減量あり」の集団同様に有効性が認められた。以上から、腎細胞癌の国内及び外国臨床試験ともに、1日50mgを開始用量としており、個々の患者の安全性プロファイルに応じて1日37.5mg又は、さらに25mg/日への減量を行っており、この投与方法の下で「減量なし」の集団と「減量あり」の集団を比較した場合、国内外のいずれにおいても、同様に高い有効性を有していることが示されている。これは、適切な減量により有害事象がコントロールされ、減量後も本薬を引き続き投薬することによって有効性が維持されたと考えることができる。国内外の比較では、有効性の観点からは差は認められなかった。

37.5mg 又は 25mg まで減量した場合の有効性

	試験 No.	有効性指標	減量なし	37.5mg/日まで 減量	25mg/日まで 減量
国内	A6181072	奏効率 (%)	3/14 (21.4)	8/17 (47.1)	13/20 (65.0)
海外	RTKC-0511-014	PFS イベント発現率 (%)	26/41 (63.4)	11/18 (61.1)	2/2 (100)
		PFS 中央値[95%CI] (週)	33.8[18.2, 45.8]	52.0[25.0, 92.0]	32.6[23.0, 42.2]
	A6181006	PFS イベント発現率 (%)	35/83 (42.2)	2/16 (12.5)	2/6 (33.3)
		PFS 中央値[95%CI] (週)	34.0[21.4, 36.0]	— [23.2, —]	36.0[22.0, 36.0]
A6181034	PFS イベント発現率 (%)	64/254 (25.2)	29/94 (30.9)	3/16 (18.8)	
	PFS 中央値[95%CI] (週)	42.2[36.0, 48.2]	46.2[45.8, 48.8]	50.8[—]	

— : 算出されず

機構は、本薬の有効性が確認された海外第III相試験（A6181034試験）において、1日25mgに減量した症例は極めて少数例であるものの、GIST同様、当該試験では、25mgまでの減量が設定されていたことから、原則として25mgまで減量し、その後安全上の問題がある場合は休薬又は投与中止が適切であると判断した。

機構は、上述の議論を踏まえて、国内第II相試験（A6181072試験）及び海外第III相試験（A6181034試験）で設定された本薬の用法・用量は、GIST患者を対象とした国内第I/II

相試験（A6181045 試験）の第Ⅱ相部分及び海外第Ⅲ相試験（A6181004 試験）と同様であることから、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果についても、GIST と同一の用法・用量、すなわち「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。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「CYP3A4 阻害剤を併用している患者においては、本薬の血漿中濃度が上昇する恐れがあることから、減量も考慮し、忍容性を注意深く観察しながら投与すること。」、「リファンピシン等 CYP3A4 誘導剤との併用により本薬の血漿中濃度が低下する恐れがあることから、有効性が減弱する可能性がある。」及び「CYP3A4 阻害剤又は CYP3A4 誘導剤との併用は可能な限り他の類薬に変更する又は当該薬を休薬する等を考慮すること（相互作用の項参照）」の旨を設定することが適切であると判断した。

(2) サイトカイン製剤又は他の抗悪性腫瘍薬との併用について

従来の抗悪性腫瘍薬の IFN 製剤への本薬の上乗せ効果は現時点で不明（*J Urol* 2000; 163: 408-417）である。機構は、本薬とサイトカイン、又は他の悪性腫瘍薬との併用における有効性及び安全性について見解を求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

本薬とサイトカイン製剤の併用に関しては未治療の進行性腎細胞癌患者を対象とした INF- α との併用第 I 相試験の中間解析結果が 2007 年開催の米国臨床腫瘍学会にて、また本薬と抗悪性腫瘍薬の併用に関しては未治療又はサイトカイン製剤無効の進行性腎細胞癌患者を対象としたゲフィチニブとの併用第 I/II 相試験の中間解析結果が 2007 年開催の欧州癌学会にて報告されている。サイトカイン製剤については、患者のリスクとベネフィットを勘案し、本薬との併用は可能であると考え、他の抗悪性腫瘍薬に関しては、現時点で日本において腎細胞癌の適応で承認されている全身療法はなく、併用可能な薬剤はないものとする。

機構は、本薬とサイトカイン製剤を含む悪性腫瘍薬との併用に関しては、海外において忍容性が報告されているが、その有効性とリスク・ベネフィットの比較考量に関しては情報が限定的であり、腎細胞癌においては、現時点ではサイトカイン製剤を含む抗悪性腫瘍薬との併用は推奨できないものとする。

10) 製造販売後の検討事項について

(1) 製造販売後調査について

申請者は、本薬投与開始日から 22 週間、最長 2 年間の観察を、製造販売後開始後の一定期間（1 年 6 カ月間）を全例調査方式、その後は中央登録方式の全例調査として実施することを計画しており、承認申請時の重点調査項目として、①間質性肺炎等の肺障害、②血小板減少、白血球減少、貧血等の骨髄抑制、③出血（腫瘍変性・縮小による出血も含む）、④QT 間隔延長、左室駆出率低下等の心機能障害、⑤副腎機能障害、⑥リパーゼ増加等の膵機能障害を挙げている。機構は、申請者の挙げた項目以外に、前項までの議論を踏まえ、製造販売後には、以下の項目の情報収集並びに解析・検討が必要と考える。

- ・ 本薬及び SU012662 の曝露量と有効性又は安全性との関係
- ・ 併用薬（特に CYP3A4 誘導剤及び阻害剤）と本薬の用法・用量及び有効性・安全性との関係
- ・ 有効性及び安全性の予測因子
- ・ 有害事象（高血圧、皮膚毒性、創傷治癒合併症、消化器障害、TLS、甲状腺機能低