

下症、RPLS)の発現状況

申請者は、製造販売後調査の症例数としては、国内臨床試験（消化管間質腫瘍及び腎細胞癌を併せ 75 症例）において約 1%の頻度で発現した間質性肺炎を 95%以上の確率で少なくとも 1 例検出するのに必要な最小収集例数が計 300 例程度と推定されることから、稀でかつ重篤な副作用を検出できる症例数として 300 例を全例登録調査の目安とし、また、対象疾患の治療背景から本薬の長期使用が予想されるため、全例登録調査期間以降も調査を継続し、本薬の長期使用時の安全性及び有効性を確認するために、脱落例を 30%程度見込んだ上で、本調査の目標予定症例を 450 例（GIST150 例、腎腫瘍 300 例）と説明した。

機構は、本薬が 1 年間に投与される患者数について説明を求めたところ、申請者は、GIST では 500~750 例程度、腎細胞癌では 2500~3000 例程度と推定されると回答した。

機構は、現時点で得られている日本人での本薬投与時の情報については限定的であるため、製造販売後開始後の一定期間を全例調査方式として情報を収集することについては受け入れられると考えるが、前述の項目を調査・検討することを踏まえ、その調査期間、症例数、施設数については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 製造販売後安全監視対策及び流通管理について

機構は、使用患者全例の調査を実施する上で、本薬の搬入を可能と判断する施設の要件について説明を求め、申請者は、①癌薬物療法について十分な知識と経験を持つ医師が在籍している施設、②特定使用成績調査（全例調査）に契約可能な施設、③24 時間緊急対応可能（ICU 設置又は ICU 対応が可能）な施設、④循環器科医と呼吸器科医が常勤又は常に連携が取れる施設、⑤安全性対策に関する定期的な弊社担当者による情報収集と調査票作成に協力する施設、の全てを満たす施設と説明し、その概算として、GIST、腎細胞癌ともに、全国がん（成人病）センター協議会加盟施設（28 施設）及び特定機能病院（80 施設）に加え、それぞれの医療環境及び地域性を考慮し施設選定を行う予定と説明した。

機構は、本薬が経口薬であり、外来治療が中心となることが想定されること、日本人における本薬投与時の情報が限定的であることを踏まえると、全例登録調査期間中、本薬の流通の管理については、関連機関等と十分な協議を行う必要もあると考える。

また、申請者の構築予定の管理体制が実施され、全例登録調査期間終了後、広範囲の多施設でより多くの医師が使用可能となるような状況に移行する判断等や本薬と他薬剤との相互作用等に関する留意事項等を鑑みても、院内の関連診療科又は近隣他施設との十分かつ適切な連携の方策について、対応策も考えておく必要もあると考える。

以上の製造販売後の安全監視対策及び流通管理については、専門委員の意見も踏まえ、最終的に判断したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象

安全性評価のために提出された資料における国内及び海外臨床試験のうち、死亡については 4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料の項に記載したが、それ以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、同一症例で複数回発現した同一有害事象は 1 件として集計されている。

1) 国内臨床試験

(1) 国内第 I / II 相試験 (試験番号 A6181045)

データカットオフ時点 (20██年██月██日) までに、有害事象は本薬が投与された 36 例全例に 863 件認められ、このうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 36 例全例 (100%) に 720 件認められた。

有害事象 (発現率 10%以上)

安全性評価対象例	合計 (N=36)				安全性評価対象例	合計 (N=36)			
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5		全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
基本語					基本語				
有害事象発現例 n,(%)	36 (100)	22 (61.1)	10 (27.8)	1 (2.8)	有害事象発現例 n,(%)	36 (100)	22 (61.1)	10 (27.8)	1 (2.8)
胃腸障害					臨床検査				
腹部膨満	5 (13.9)	0	0	0	駆出率減少	5 (13.9)	0	0	0
腹痛	17 (47.2)	0	0	0	ヘモグロビン減少	25 (69.4)	13 (36.1)	0	0
口唇炎	11 (30.6)	0	0	0	リパーゼ増加	12 (33.3)	5 (13.9)	2 (5.6)	0
便秘	9 (25.0)	0	0	0	リンパ球数減少	19 (52.8)	12 (33.3)	0	0
下痢	28 (77.8)	1 (2.8)	0	0	好中球数減少	33 (91.7)	15 (41.7)	1 (2.8)	0
歯肉炎	12 (33.3)	0	0	0	血小板数減少	32 (88.9)	10 (27.8)	0	0
痔核	5 (13.9)	0	0	0	総蛋白減少	8 (22.2)	0	0	0
悪心	17 (47.2)	0	0	0	赤血球数減少	4 (11.1)	0	0	0
口内炎	22 (61.1)	1 (2.8)	0	0	白血球数減少	32 (88.9)	9 (25.0)	0	0
嘔吐	13 (36.1)	0	0	0	代謝及び栄養障害				
全身障害及び投与局所様態					食欲不振	24 (66.7)	3 (8.3)	0	0
疲労	25 (69.4)	2 (5.6)	0	0	脱水	6 (16.7)	0	0	0
浮腫	10 (27.8)	0	0	0	筋骨格系及び結合組織障害				
末梢性浮腫	6 (16.7)	0	0	0	背部痛	6 (16.7)	0	0	0
発熱	11 (30.6)	1 (2.8)	0	0	神経系障害				
感染症及び寄生虫症					味覚異常	14 (38.9)	0	0	0
鼻咽頭炎	10 (27.8)	0	0	0	頭痛	6 (16.7)	0	0	0
咽頭炎	9 (25.0)	1 (2.8)	0	0	呼吸器、胸部及び縦隔障害				
臨床検査					鼻出血	4 (11.1)	0	0	0
ALT (GPT) 増加	14 (38.9)	2 (5.6)	0	0	皮膚及び皮下組織障害				
AST (GOT) 増加	18 (50.0)	4 (11.1)	0	0	脱毛症	5 (13.9)	0	0	0
血中アルブミン減少	15 (41.7)	1 (2.8)	0	0	手掌・足底発赤知覚不全症候群	31 (86.1)	11 (30.6)	0	0
血中 ALP 増加	14 (38.9)	3 (8.3)	0	0	色素沈着障害	9 (25.0)	0	0	0
血中アミラーゼ増加	11 (30.6)	3 (8.3)	0	0	そう痒症	5 (13.9)	0	0	0
血中ビリルビン増加	11 (30.6)	0	1 (2.8)	0	発疹	16 (44.4)	0	0	0
血中カルシウム減少	4 (11.1)	0	0	0	皮膚変色	23 (63.9)	0	0	0
血中クレアチニン増加	10 (27.8)	1 (2.8)	0	0	血管障害				
血中乳酸脱水素酵素増加	13 (36.1)	0	0	0	高血圧	17 (47.2)	10 (27.8)	0	0
C-反応性蛋白増加	4 (11.1)	0	0	0					

本薬との因果関係を否定できない Grade 3 以上の有害事象のうち発現率が 10%以上の有害事象は、好中球数減少 (44.4%)、ヘモグロビン減少 (30.6%)、リンパ球数減少 (30.6%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (30.6%)、血小板数減少 (27.8%)、白血球数減少 (25.0%)、高血圧 (25.0%)、リパーゼ増加 (19.4%) であった。

重篤な有害事象のデータカットオフ日 (2006 年 10 月 10 日) までに、重篤な有害事象は 14/36 例 (38.9%) に認められ、そのうち 10/36 例 (27.8%) で本薬との因果関係を否定できなかった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は血小板数減少及び低血糖症であった。

投与中止に至った有害事象は 2 例 (Grade 2 の駆出率減少と Grade 4 の好中球数減少) に認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

(2) 国内第 II 相試験 (試験番号 A6181072)

本薬との因果関係を問わない有害事象及び本薬との因果関係を否定できない有害事象は各々本薬が投与された 51 例全例に認められた。

有害事象（発現率 20%以上）

安全性評価対象例	合計 (N=51)	
	全 Grade	Grade 3/4/5
器官別大分類／基本語		
有害事象発現例 n,(%)	51 (100)	50 (98.0)
内分泌障害	12 (23.5)	1 (2.0)
甲状腺機能低下症	11 (21.6)	0
眼障害	18 (35.3)	0
眼瞼浮腫	12 (23.5)	0
胃腸障害	49 (96.1)	9 (17.6)
口唇炎	11 (21.6)	0
下痢	22 (43.1)	5 (9.8)
悪心	23 (45.1)	2 (3.9)
口内炎	23 (45.1)	2 (3.9)
嘔吐	14 (27.5)	1 (2.0)
全身障害及び投与局所様態	48 (94.1)	16 (31.4)
顔面浮腫	16 (31.4)	1 (2.0)
疲労	31 (60.8)	10 (19.6)
倦怠感	17 (33.3)	3 (5.9)
末梢性浮腫	14 (27.5)	1 (2.0)
発熱	31 (60.8)	2 (3.9)
感染症及び寄生虫症	27 (52.9)	1 (2.0)
鼻咽頭炎	15 (29.4)	0
臨床検査	51 (100)	48 (94.1)
ALT (GPT) 増加	26 (51.0)	3 (5.9)
AST (GOT) 増加	32 (62.7)	4 (7.8)
血中アルブミン減少	14 (27.5)	0
血中 Al-P 増加	17 (33.3)	1 (2.0)
血中アミラーゼ増加	23 (45.1)	5 (9.8)
血中ビリルビン増加	15 (29.4)	1 (2.0)
血中カルシウム減少	12 (23.5)	0
血中クレアチニン増加	25 (49.0)	1 (2.0)
血中 LDH 増加	36 (70.6)	1 (2.0)
血中リン減少	13 (25.5)	10 (19.6)
ヘモグロビン減少	23 (45.1)	3 (5.9)
リパーゼ増加	32 (62.7)	20 (39.2)
リンパ球数減少	35 (68.6)	17 (33.3)
好中球数減少	40 (78.4)	26 (51.0)
血小板数減少	47 (92.2)	28 (54.9)
白血球数減少	43 (84.3)	8 (15.7)
代謝及び栄養障害	40 (78.4)	13 (25.5)
食欲不振	33 (64.7)	3 (5.9)
神経系障害	39 (76.5)	4 (7.8)
味覚異常	26 (51.0)	0
頭痛	12 (23.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	32 (62.7)	5 (9.8)
鼻出血	14 (27.5)	0
皮膚及び皮下組織障害	49 (96.1)	8 (15.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24 (47.1)	7 (13.7)
発疹	28 (54.9)	0
皮膚変色	37 (72.5)	0
血管障害	26 (51.0)	6 (11.8)
高血圧	24 (47.1)	6 (11.8)

本薬との因果関係を問わない Grade 3 以上の有害事象のうち、発現率が 15%以上の有害事象は、血小板数減少、好中球数減少、リパーゼ増加、リンパ球数減少、疲労、血中リン減少、白血球数減少であった。

重篤な有害事象のデータカットオフ日（2007年2月19日）までに、重篤な有害事象は、23/51例（45.1%）に61件認められた。そのうち治験薬との因果関係を否定できないと判

断された重篤な有害事象は 20 例 (39.2%) 53 件であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板数減少 (5 例、9.8%)、悪心及び脱水 (各々 4 例、7.8%)、疲労及び嘔吐 (各々 3 例、5.9%)、貧血、肝機能異常、好中球数減少、白血球減少及び食欲不振 (各々 2 例、3.9%) であった。

投与中止に至った有害事象は 10/51 例 (19.6%) に認められ、そのうち 1 例以外は因果関係を否定できないと判断された。投与中止に至る有害事象の内訳は、駆出率減少及び高血圧が各々 2 例、胃不快感、心房細動/甲状腺炎、努力呼気減少/呼吸困難/低酸素症/胸水/呼吸系ガス交換障害、悪寒/疲労/発熱、間質性肺疾患、食欲不振が各 1 例であった。

2) 海外臨床試験

(1) 健康成人対象第 I 相試験 (食事の影響) (試験番号 A6181032)

本薬が投与された 16 例のうち、有害事象は 14 例 (87.5%)、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 例 (62.5%) に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 健康成人対象第 I 相試験 (生物学的同等性) (試験番号 A6181033)

本薬が投与された 25 例のうち有害事象は 23 例 (92.0%)、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 4 例 (16.0%) で認められた。投与中止に至った有害事象は 2 例 [Grade 1 の右腋窩部圧痛 (因果関係を否定できない)、Grade 1 の ALT 上昇 (因果関係を否定できない)] に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 健康成人対象第 I 相試験 (生物学的同等性) (試験番号 A6181046)

本薬が投与された 16 例のうち有害事象は 13 例 (81.3%)、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例 (6.3%) で認められた。投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 健康成人対象第 I 相試験 (マスバランス) (試験番号 A6181031)

本薬が投与された 8 例のうち有害事象は 5 例 (62.5%)、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例 (37.5%) で認められた。投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

(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)

第 1 群 (肝機能正常者)、第 2 群 [軽度肝機能障害 (Child-Pugh A) を有する被験者] 及び第 3 群 [中等度肝機能障害 (Child-Pugh B) を有する被験者] の各群 8 例に本薬が投与され、第 1 群の 6 例 16 件、第 2 群の 2 例 3 件に有害事象が発現した。第 3 群では有害事象は認められなかった。本薬との因果関係が否定できない有害事象は第 1 群の 4 例、第 2 群の 2 例に認められた。投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

(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)

本薬が単独投与された 27 例中 13 例 (48.1%)、本薬とケトコナゾールが併用投与された 26 例中 19 例 (73.1%) に有害事象が認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独群で 1 例 (動悸)、ケトコナゾール併用群で 1 例 (変色便) に認められた。投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認めなかった。

(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)

本薬が単独投与された 25 例中 2 例 (8%)、本薬とリファンピシンが併用投与された 28 例中 12 例 (43%) に有害事象が認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独群で 1 例、リファンピシン併用群で 6 例に認められた。投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象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)

本薬が投与された 48 例のうち有害事象は 47 例 319 件 (98%)、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 43 例 (91%) 160 件で認められた。非重篤な心臓関連有害事象は 2 例 (4%) (頻脈、徐脈) に認められ、徐脈は本薬との因果関係は否定できないとされた。重篤な心臓関連有害事象は 1 例 (失神) に認められた。当該症例は投与 10 日目に失神、疲労、低血圧、高血圧、食欲不振、悪心、尿失禁が発現し、尿失禁以外は本薬との因果関係は否定できないとされた。

投与中止に至った有害事象が 4 例 5 件 (低酸素血症、神経系障害、失神、腹痛、病勢進行) に認められ、このうち、失神のみ本薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は 6 例 10 件 (悪心、小腸閉塞、嘔吐、病勢進行、疲労、歩行障害、神経系障害、失神、呼吸不全、低血圧) に認められ、このうち 1 例 2 件 (疲労、失神) が本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象とされた。

(9) 海外第 I/II 相試験 (GIST) (試験番号 RTKC-0511-013)

本薬が投与された 97 例全例に有害事象が認められ、95 例 (98%) に本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた (下表)。

有害事象 (発現率 20%以上)			本薬との因果関係を否定できない有害事象 (発現率 10%以上)		
有害事象 基本語	50mg 4/2 スケジュール	合計 N=97	有害事象 基本語	50mg 4/2 スケジュール	合計 N=97
	N=55			N=55	
有害事象発現例数 (%)	55 (100)	97 (100)	有害事象発現例数 (%)	54 (98)	95 (98)
疲労	46 (84)	80 (82)	疲労	37 (67)	59 (61)
下痢	43 (78)	74 (76)	下痢	31 (56)	51 (53)
腹痛	34 (62)	66 (68)	悪心	20 (36)	38 (39)
悪心	30 (55)	56 (58)	皮膚変色	15 (27)	37 (38)
便秘	24 (44)	40 (41)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	27 (49)	36 (37)
皮膚変色	16 (29)	39 (40)	口内炎	23 (42)	28 (29)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28 (51)	37 (38)	高血圧	21 (38)	28 (29)
頭痛	18 (33)	37 (38)	リパーゼ増加	9 (16)	26 (27)
嘔吐	22 (40)	35 (36)	嘔吐	15 (27)	20 (21)
腹部膨満	15 (27)	33 (34)	皮膚炎	11 (20)	19 (20)
呼吸困難	16 (29)	32 (33)	味覚障害	12 (22)	18 (19)
高血圧	22 (40)	31 (32)	CK (CPK) 増加	13 (24)	18 (19)
口内炎	23 (42)	29 (30)	甲状腺機能低下症	7 (13)	17 (18)
消化不良	15 (27)	29 (30)	消化不良	10 (18)	15 (15)
浮腫	14 (25)	29 (30)	血中アミラーゼ増加	8 (14)	15 (15)
皮膚炎	14 (25)	28 (29)	鼓腸	6 (11)	14 (14)
背部痛	11 (20)	28 (29)	貧血	7 (13)	14 (14)
鼓腸	15 (27)	27 (28)	頭痛	9 (16)	14 (14)
四肢痛	16 (29)	27 (28)	ヘモグロビン減少	11 (20)	13 (13)
食欲不振	17 (31)	27 (28)	舌痛	6 (11)	13 (13)
リパーゼ増加	9 (16)	26 (27)	四肢痛	9 (16)	13 (13)
不眠症	11 (20)	26 (27)	白血球数減少	9 (16)	12 (12)
食欲減退	12 (22)	25 (26)	錯感覚	6 (11)	11 (11)

発熱	13 (24)	25 (26)	毛髪変色	8 (15)	11 (11)
関節痛	10 (18)	24 (25)	好中球数減少	7 (13)	10 (10)
貧血	13 (24)	24 (25)	腹痛	7 (13)	10 (10)
浮動性めまい (回転性めまいを除く)	10 (18)	22 (23)	食欲不振	6 (11)	10 (10)
術後痛	11 (20)	21 (22)			
上気道感染	9 (16)	20 (21)			
味覚障害	12 (22)	19 (20)			
CK (CPK) 増加	14 (25)	19 (20)			

Grade3以上の有害事象は80例(82%)に認められた。Grade3の主な有害事象は、高血圧(18例、19%)、腹痛(12例、12%)、疲労(11例、11%)、Grade4の有害事象(死亡を含む)は、状態悪化(8例、8%)、リパーゼ増加及び肺塞栓症(各4例、各4%)、貧血(3例、3%)、心筋梗塞、疲労、瘻孔、出血、高ビリルビン血症及び呼吸困難(各2例、各2%)であった。

重篤な有害事象は54例(56%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は30例(31%)に認められた。

投与中止に至った有害事象は8例12件(病勢進行4件、小腸部分閉塞2件、呼吸困難、貧血、心筋梗塞、血中クレアチニン増加、脱水、高ナトリウム血症各1件)に認められた。

(10) 海外第Ⅱ相試験(腎細胞癌)(試験番号RTKC-0511-014)

本薬が投与された63例全例に2,405件の有害事象が認められ、50%以上の症例に発現した有害事象は疲労(50例、79%)、下痢(40例、64%)、悪心(40例、64%)であった。本薬と因果関係の否定できない有害事象は61例(97%)に1,459件認められ、50%以上の症例に発現した本薬との因果関係の否定できない有害事象は、疲労(45例、71%)、悪心(37例、59%)、下痢(34例、54%)であった。

投与中止に至った有害事象が11例(18%)〔感染、嘔吐、頭痛、駆出率異常(3件)、腎不全、蛋白尿陽性、股関節部骨折、脊髄圧迫、肋骨痛、錯乱及び呼吸困難〕に認められた。

重篤な有害事象は29例(46%)に60件認められた。このうち本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は11例(18%)に19件認められ、複数例に認められた有害事象は、駆出率異常3例(5%)であった。

(11) 海外第Ⅱ相試験(腎細胞癌)(試験番号A6181006)

本薬が投与された106例全例に2,596件の有害事象が認められ、50%以上の症例で認められた有害事象は疲労(71例、67%)、下痢(53例、50%)であった。本薬との因果関係が否定できない有害事象は、105例(99%)に1,759件認められ、50%以上の症例で認められた本薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労(53例、50%)であった。

投与中止に至った有害事象は11例(10%)に認められ、このうち7例10件が本薬との因果関係が否定できないとされた。

重篤な有害事象は29例(27%)に72件認められ、このうち本薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象は13例(12%)に27件認められた。複数例に認められた重篤な副作用は、脱水4例(4%)であった。

(12) 海外第Ⅲ相試験(GIST)(試験番号A6181004)

二重盲検治療期間中に、安全性解析対象とされた本薬群202例において、プラセボ群102

例よりも発現率が5%以上高かった有害事象は以下のとおりである。

有害事象			因果関係を否定できない有害事象		
有害事象 基本語	本薬群 N = 202	プラセボ群 N = 102	有害事象 基本語	本薬群 N = 202	プラセボ群 N = 102
疲労	84 (42)	37 (36)	疲労	68 (34)	22 (22)
下痢	82 (41)	21 (21)	下痢	59 (29)	8 (8)
悪心	66 (33)	23 (23)	皮膚変色	50 (25)	6 (6)
食欲不振	62 (31)	19 (19)	悪心	48 (24)	12 (12)
皮膚変色	52 (26)	8 (8)	食欲不振	38 (19)	6 (6)
嘔吐	50 (25)	18 (18)	味覚異常	36 (18)	2 (2)
無力症	44 (22)	10 (10)	口内炎	31 (15)	2 (2)
便秘	43 (21)	16 (16)	嘔吐	31 (15)	6 (6)
味覚異常	40 (20)	2 (2)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	28 (14)	2 (2)
貧血	39 (19)	7 (7)	発疹	26 (13)	5 (5)
口内炎	33 (16)	2 (2)	貧血	25 (12)	1 (1)
発熱	32 (16)	9 (9)	無力症	24 (12)	4 (4)
消化不良	30 (15)	6 (6)	粘膜の炎症	24 (12)	0 (0)
粘膜の炎症	30 (15)	0 (0)	消化不良	23 (11)	1 (1)
発疹	30 (15)	6 (6)	高血圧	21 (10)	4 (4)
高血圧	28 (14)	7 (7)	好中球減少症	18 (9)	1 (1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28 (14)	2 (2)	血小板減少症	17 (8)	0 (0)
血小板減少症	20 (10)	0 (0)	鼻出血	14 (7)	0 (0)
好中球減少症	19 (9)	1 (1)	毛髪変色	14 (7)	2 (2)
鼻出血	18 (9)	0 (0)	口内乾燥	13 (6)	1 (1)
浮動性めまい	17 (8)	3 (3)	舌痛	12 (6)	0 (0)
口内乾燥	17 (8)	3 (3)			
浮腫	17 (8)	0 (0)			
疼痛	16 (8)	3 (3)			
毛髪変色	14 (7)	2 (2)			
舌痛	12 (6)	0 (0)			
足部痛	12 (6)	1 (1)			

二重盲検期間中の投与中止に至った有害事象は本薬群 15 例 (7%)、プラセボ群 3 例 (3%) に認められた。

二重盲検期間中の重篤な有害事象は本薬群 70/202 例 (35%)、プラセボ群 25/102 例 (25%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は各々 40/202 例 (20%)、5/102 例 (5%) に認められた。主な因果関係を否定できない重篤な有害事象は、本薬群で貧血 (5 例、2%)、腹痛及び腫瘍出血 (各 4 例、各 2%)、血小板減少症、下痢及び肺塞栓症 (各 3 例、各 1%) であり、プラセボ群では嘔吐及び疲労 (各 2 例、各 2%) であった。

(13) 海外第Ⅲ相試験 (腎細胞癌) (試験番号 A6181034)

安全性解析対象とされた本薬群 375 例に 370 例 (98.7%)、IFN-α 群 360 例に 354 例 (98.3%) の有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 357 例 (95.2%)、IFN-α 群 329 例 (91.4%) に認められた。

有害事象 (発現率 10%以上)					治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (発現率 10%以上)				
有害事象 基本語	本薬群 (N = 375)		IFN-α 群 (N = 360)		有害事象 基本語	本薬群 (N = 375)		IFN-α 群 (N = 360)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数		例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
下痢	370 (98.7)	8751	354 (98.3)	4073	下痢	357 (95.2)	6579	329 (91.4)	2745
疲労	218 (58.1)	555	71 (19.7)	93	疲労	199 (53.1)	496	45 (12.5)	58
悪心	215 (57.3)	494	199 (55.3)	361	悪心	191 (50.9)	440	184 (51.1)	332
味覚異常	182 (48.5)	392	134 (37.2)	201	味覚異常	166 (44.3)	358	120 (33.3)	180
	160 (42.7)	295	50 (13.9)	61		158 (42.1)	291	49 (13.6)	60

食欲不振	109 (29.1)	189	102 (28.3)	132	消化不良	96 (25.6)	178	11 (3.1)	12
嘔吐	104 (27.7)	215	49 (13.6)	65	食欲不振	96 (25.6)	166	94 (26.1)	120
消化不良	104 (27.7)	196	14 (3.9)	16	口内炎	94 (25.1)	166	6 (1.7)	8
高血圧	101 (26.9)	152	13 (3.6)	18	嘔吐	90 (24.0)	173	36 (10.0)	47
口内炎	97 (25.9)	171	8 (2.2)	10	高血圧	89 (23.7)	129	4 (1.1)	9
発疹	85 (22.7)	158	31 (8.6)	50	手掌・足底発赤知覚不全症候群	76 (20.3)	224	2 (0.6)	2
無力症	78 (20.8)	179	85 (23.6)	150	粘膜の炎症	75 (20.0)	159	4 (1.1)	9
手掌・足底発赤知覚不全症候群	77 (20.5)	225	3 (0.8)	4	発疹	72 (19.2)	132	22 (6.1)	32
粘膜の炎症	77 (20.5)	162	5 (1.4)	10	無力症	63 (16.8)	155	71 (19.7)	118
頭痛	68 (18.1)	106	61 (16.9)	81	皮膚乾燥	60 (16.0)	98	17 (4.7)	23
背部痛	68 (18.1)	105	43 (11.9)	59	皮膚変色	58 (15.5)	94	0 (0)	0
関節痛	66 (17.6)	107	60 (16.7)	75	血小板減少症	57 (15.2)	119	5 (1.4)	7
皮膚乾燥	64 (17.1)	106	23 (6.4)	29	毛髪変色	54 (14.4)	65	1 (0.3)	1
四肢痛	63 (16.8)	144	27 (7.5)	36	好中球減少症	51 (13.6)	111	25 (6.9)	42
咳嗽	62 (16.5)	76	43 (11.9)	46	鼻出血	44 (11.7)	66	4 (1.1)	4
発熱	61 (16.3)	77	129 (35.8)	215	四肢痛	42 (11.2)	116	11 (3.1)	14
皮膚変色	60 (16.0)	96	0 (0)	0	頭痛	41 (10.9)	64	50 (13.9)	62
血小板減少症	59 (15.7)	127	7 (1.9)	10	口内乾燥	40 (10.7)	61	23 (6.4)	29
便秘	59 (15.7)	85	44 (12.2)	48	駆出率減少	38 (10.1)	49	10 (2.8)	13
呼吸困難	57 (15.2)	82	64 (17.8)	90	体重減少	34 (9.1)	49	43 (11.9)	49
毛髪変色	54 (14.4)	65	1 (0.3)	1	関節痛	33 (8.8)	49	45 (12.5)	54
好中球減少症	52 (13.9)	113	27 (7.5)	50	食欲減退	29 (7.7)	42	37 (10.3)	48
鼻出血	52 (13.9)	83	7 (1.9)	7	発熱	27 (7.2)	30	121 (33.6)	196
腹痛	48 (12.8)	64	26 (7.2)	31	悪寒	24 (6.4)	29	103 (28.6)	142
口内乾燥	44 (11.7)	65	26 (7.2)	34	筋痛	20 (5.3)	28	56 (15.6)	64
駆出率減少	44 (11.7)	57	17 (4.7)	20					
貧血	43 (11.5)	75	56 (15.6)	93					
体重減少	43 (11.5)	62	52 (14.4)	60					
末梢性浮腫	42 (11.2)	60	15 (4.2)	19					
不眠症	42 (11.2)	51	31 (8.6)	34					
悪寒	41 (10.9)	51	108 (30.0)	150					
口腔内痛	38 (10.1)	60	2 (0.6)	2					
食欲減退	38 (10.1)	56	45 (12.5)	56					
筋痛	31 (8.3)	46	63 (17.5)	73					
浮動性めまい	28 (7.5)	39	39 (10.8)	55					
うつ病	28 (7.5)	31	42 (11.7)	55					

重篤な有害事象は本薬群 116/375 例 (31%)、IFN- α 群 79/360 例 (22%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は各々 66/375 例 (18%)、18/360 例 (5%) に認められた。主な因果関係を否定できない重篤な有害事象は、本薬群で嘔吐 (8 例、2%)、脱水 (7 例、2%)、悪心及び高血圧 (各 6 例、各 2%)、貧血、腹痛、無力症及び低ナトリウム血症 (各 4 例、各 1%) であり、IFN- α 群では貧血、疲労及び脱水 (各 3 例、各 1%) 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)

本薬を投与された健康成人男性 15 例中、重篤な有害事象が 1 例 (椎間板脱出) に認められた。

(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)

本薬を投与された健康成人男性 9 例中、重篤な有害事象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)

本薬を投与された 29 例中、重篤な有害事象は 11 例 (37.9%) に 29 件発現した。

(17) 固形がん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)

本薬を投与された 28 例中、重篤な有害事象は 18 例 (64.3%) に 57 件認められた。

(18) 固形がん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)

本薬を投与された 41 例中、重篤な有害事象は 28 例 (68.3%) に 59 件認められた。

(19) 固形がん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)

本薬を投与された 12 例中、重篤な有害事象は 8 例 (68.3%) に 23 件認められた。

(20) 進行固形がん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)

本薬を投与された 26 例中、重篤な有害事象は 9 例 (34.6%) に 22 件認められた。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1,5.3.5.2-2) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本薬の有効性及び臨床的位置付けの判断について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 20 年 2 月 13 日

I. 申請品目

[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

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、本薬の有効性を示す最も重要な試験は、消化管間質腫瘍（GIST）ではプラセボを対照とした海外第Ⅲ相試験（A6181004 試験）、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）の各成績であると判断した。

また、機構は、A6181004 試験及び A6181034 試験のいずれの試験でも、主要評価項目は全生存期間（Overall Survival: OS）を設定する必要があると考えたが、以下の結果より、本薬の有効性は示されたと判断した（審査報告 (1) 「4) GIST に対する有効性について、7) 腎細胞癌に対する有効性について」の項参照）。

- ・ A6181004 試験では、メシル酸イマチニブ（以下、イマチニブ）の治療に抵抗性又は不寛容の GIST 患者を対象として、主要評価項目である無増悪期間（Time to Progression: TTP）はプラセボ群と比較して、本薬群で有意な延長が確認された（ハザード比 0.329、95%CI[0.233, 0.466]、 $p < 0.001$ 、log-rank 検定）。
- ・ A6181034 試験では、サイトカイン製剤を含む全身化学療法の治療歴がなく、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、主要評価項目である無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）は現時点で標準的治療と考えられている IFN- α 群と比較して、本薬群で有意な延長が確認された（ハザード比 0.415、95%CI[0.320, 0.539]、 $p < 0.000001$ 、log-rank 検定）。

専門委員より、①A6181004 試験及び A6181034 試験の主要評価項目は OS を設定するべきであったと考えるが、試験計画時に設定された主要評価項目を基に評価をせざるを得ないと意見、②イマチニブの治療に抵抗性又は不寛容の GIST 患者に対する有効な治療が存在しない現時点でプラセボと比較して TTP の延長が認められたこと、進行性腎細胞癌に対して現時点で標準的に用いられていると考えられるサイトカイン製剤の治療効果が十分とは言えない状況で PFS の延長が認められ、かつ OS の延長傾向が示唆されたことより本薬の有効性は示されたと判断して差し支えないと意見が得られ、上記機構の判断は専門委員より支持された。

また、専門委員より、①両疾患ともに、本薬の OS に関する検討結果は明らかにする必要

があり、少なくとも転移性腎細胞癌に対する本薬の OS への影響を評価するために継続中の A6181034 試験については、OS の結果が得られ次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があるとの意見、②対照群に試験治療を施行可能とする試験デザインを選択する際には、クロスオーバーによって生じる OS の群間差への影響を考察できるよう、事前に方策を検討すべきである、との意見が出された。

機構は、上記 2 試験の成績より GIST 及び腎細胞癌ともに本薬の有効性は示されたと判断した。また、専門協議での議論を踏まえ、継続中の A6181034 試験において本薬の OS への影響についての結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公表することを申請者への指示事項とした。

2) 臨床的位置付け及び効能・効果について

1) GIST について

機構は、転移性又は切除不能な GIST 患者に対する全身治療として、国内外ともにイマチニブが標準的に使用されており、一次治療例において本薬とイマチニブとの比較が行われた臨床試験成績はないことから、提出された臨床試験からは本薬をイマチニブに先立ち使用するエビデンスは得られていないと判断した。また、①免疫組織学的検査で KIT (CD117) 陰性と診断された患者におけるイマチニブの有効性についての知見が集積されつつあること、②本薬の国内臨床試験 (A6181045 試験) において免疫組織学的検査で KIT (CD117) 陰性と診断された 1 例が組み入れられ、腫瘍縮小効果の評価では SD が確認されていることを踏まえ、本薬の効能・効果を「KIT (CD117) 陽性」に限定する必要はないと判断した。以上より、機構は、効能・効果を「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「本薬の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。」旨を注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、上記機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員より「イマチニブ不耐容」を効能・効果より除外すること及び「KIT 陰性」を効能・効果で明示しないことについて以下の意見が出された。

- 臨床試験に組み入れられた「イマチニブ不耐容」の症例の定義は不明確であるものの [機構注：イマチニブ不耐容例は、A6181045 試験では 3 例 (不耐容と判断された理由：全身性出血性皮膚炎、発疹、薬疹が各 1 例)、A6181004 試験では 9 例 (不耐容と判断された理由：①悪心及び食欲不振、②両側性肺炎、眼窩周囲浮腫、過敏性肺臓炎及び発疹、③ALT 上昇、④下痢、⑤そう痒性蕁麻疹、⑥そう痒性皮疹、⑦トランスアミナーゼ増加及び無力症、⑧肝毒性、⑨LFT (肝機能検査) 上昇) 組み入れられた。]、欧米の効能・効果には「イマチニブ不耐容」の症例も含まれていることも参考に、「イマチニブ不耐容」の症例を本薬の適応に含める必要性については検討する必要がある。また、臨床試験に組み入れられたイマチニブ不耐容の症例においては、減量や投与延期を要した症例が認められていることから、これらの患者に本薬を投与する際には、慎重に経過観察を行い、有害事象発現に注意する必要がある。
- KIT 陰性例として臨床試験に組み入れられた症例は 1 例に過ぎず、また当該症例は SD と判定されていることから、KIT 陰性例に対し、本薬の有効性が期待できるとする根拠は乏しいが、KIT 陰性例を本薬の投与対象から積極的に除外する根拠も示されていない。

- ・ イマチニブは「KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍」を効能・効果として承認されており、本薬の効能・効果をイマチニブ抵抗性の患者に限定するのであれば、対象はKIT (CD117) 陽性 GIST となるため、本薬の効能・効果に「KIT (CD117) 陽性」を敢えて明記する必要性は低い。
- ・ イマチニブが GIST の適応での承認時前後から、GIST の病態、特に遺伝子変異と有効性の関係についての知見が蓄積されてきており、本薬の投与対象から KIT 陰性例を除外することは適切ではなく、製造販売後調査によって情報を収集することを前提として、KIT 陰性例を適応に含めることは差し支えない。ただし、本薬が KIT 陰性例に対してイマチニブ投与前に推奨されるとの誤解を生じないような対策を工夫すべきである。

機構は、「イマチニブ不応答」に関して、一次治療薬であるイマチニブの副作用発現のために継続投与が困難な症例（イマチニブ不応答例）に対する本薬の有効性及び安全性は明確にされていないが、臨床試験の組入れ状況を勘案すれば、当該症例は本薬の対象として主ではなく、当該症例に対して本薬がイマチニブの次治療の選択肢として医療現場では通常判断されると考えられることを踏まえ、効能・効果に「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍」に加えて、「イマチニブ不応答の消化管間質腫瘍」を並記する必要性は低いと考える。

以上より、機構は、効能・効果は「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍」と設定し、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、及び「イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本薬を使用する際には、慎重に経過観察を行い、有害事象の発現に注意する必要がある。」旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

また、機構は、「KIT 陰性」に関して、効能・効果の中で「KIT 陰性」を明示する必要性は低いと判断しているが、専門協議での議論を踏まえ、申請者に KIT 陰性例に対する検討について確認し、申請者は、KIT 陰性例に対する本薬の有効性について以下の内容を検討中である旨を説明している。

- ・ 現在利用可能な GIST 細胞株や実験モデルは限られているため、現時点では KIT 陰性の GIST 細胞株を用いた非臨床試験の実施予定はないものの、トランスジェニック動物や種々の変異型の KIT を有する細胞株を用いた非臨床試験を検討中である。
- ・ 海外で GIST 患者を対象にイマチニブと本薬との比較試験を計画中であり、この試験には KIT 陰性例も組入れ可能とすることを考えており、KIT 陰性の GIST の頻度から考えると少数例になるとは推測されるものの、KIT 陰性例に対する本薬の有効性についてのデータも得ることができると考えている。

機構は、製造販売後調査において、KIT 発現の有無並びに *c-kit* 遺伝子及び *PDGFRα* 遺伝子の変異の有無の情報収集が予定されている（審査報告 (2) 「5) 製造販売後の検討事項」の項参照）状況であり、本薬の当該症例での有効性に関する情報集積が望まれると考える。

2) 進行性腎細胞癌について

機構は、進行性腎細胞癌に対する全身的な治療として、国内外ともに広く用いられている治療は、IFN 又は IL-2 のサイトカイン製剤であり、当該製剤の有効性は臨床的に十分満足できる治療ではないものの、サイトカイン製剤は事実上の第一選択薬として用いられていると理解している。A6181034 試験では IFN-α が対照薬として設定されており、提出された臨

床試験成績からは IL-2 との位置付けは不明ではあるものの、一次治療としての本薬の有効性は示されたものと考えた。一方、本薬の術後補助化学療法については、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に臨床試験が進行中であること、また術前補助化学療法については試験が計画段階であるとされていることより、術前及び術後補助化学療法としてのエビデンスは現時点では得られていないと判断した。

以上より、機構は、A6181034 試験に組み入れられた患者背景を踏まえ、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、効能・効果の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。」旨を注意喚起することが適切であると判断した。なお、A6181034 試験で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が対象とされたことから、淡明細胞癌以外の組織型における情報は限定されており、国内外の臨床試験に組み入れられた患者の組織型に関する情報については添付文書の臨床成績の項等において情報提供する必要があると考えた。

専門協議において、上記機構の判断は支持された。

効能・効果の表記等について、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 腎細胞癌では「手術」が第一選択の治療法として確立していることから、効能・効果中に手術後を示すための「根治切除不能又は転移性」を明示する必要はなく、「腎細胞癌」と設定した上で、使用上の注意の中で「術前及び術後補助化学療法としての情報はない」旨を注意喚起することも可能と考える。
- ・ A6181034 試験では転移性の腎細胞癌のみが対象とされてはいるものの、転移のない進行性腎細胞癌で、腹部大動脈に浸潤し腫瘍血栓が認められている等の根治切除不能例に対して、本薬の使用が妨げられないような配慮が必要と考える。
- ・ 医療現場では術前補助化学療法として本薬が使用される可能性が懸念され、術前補助化学療法としての情報はない旨の情報提供を十分に行う必要がある。
- ・ 効能・効果の表記について類薬と同一の対象であれば、類薬と類似の表記を用いることが望ましい。

機構は、2008年1月25日に承認されたソラフェニブトシル酸塩は、根治的切除不能又は転移を有する腎細胞癌患者における二次治療としての有効性が示された結果を踏まえて「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果で承認されていること、及び本剤は術前補助化学療法として本薬が不適切に使用されないように注意する必要性を考慮し、また本薬の有効性を示す A6181034 試験の選択基準を踏まえ、効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」とし、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」旨を注意喚起することが適切であると判断し、これらの内容を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

3) 安全性について

機構は、本薬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、リパーゼ及び血中アミラーゼ上昇、間質性肺炎、可逆性後白質脳症候群（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、本薬の使用に伴い、様々な臓器での有害事象が発現すること、肺出血等の生命に関わる有害事象も報告されていることから、本薬