

人に多く発現する可能性は否定できないため、特に外科的処置後等においては、注意が必要と考える。

#### (8) 消化器障害について

国内外の臨床試験において、有害事象のうち消化器障害が多く認められている。国内では A6181045 試験及び A6181072 試験の 50mg 群の総計では、本薬との因果関係を否定できない胃腸障害は 76/81 例 (93.8%) に認められている。この内訳は、下痢が 41/81 例 (50.6%) で、このうち Grade 3 以上は 5/81 例 (6.2%) に発現している。海外第Ⅲ相試験においても、下痢は A6181004 試験でプラセボ群 8/102 例 (8%) に比べて本薬群では 59/202 例 (29%)、A6181034 試験では IFN- $\alpha$  群 45/360 例 (12.5%) に比べて本薬群 199/375 例 (53.1%) と高頻度に発現している。

機構は、日本人患者では本薬による消化器系の副作用が極めて高い割合で発現し、このうち Grade 3 の発現例も認められていることから、本薬の使用においては下痢等の消化器系の有害事象の発現について留意する必要があると考える。

#### (9) 腫瘍崩壊症候群について

本薬の使用に伴う腫瘍崩壊症候群 (Tumor lysis syndrome : TLS) の報告例が散見されている (Lancet 2007; 369:1923-1924、J Clin Oncol 2007; 25: 3544-3546) ことから、機構は、現時点における知見について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2007 年 8 月 10 日時点までに、25,000 人以上に本薬が投与されたと推定され、TLS は 6 例に報告されている (各症例の詳細は下表参照)。2007 年 8 月 10 日時点では、本薬の投与に伴う TLS の発現が疑われる症例は少なく、また現在の本薬のリスク・ベネフィットの評価に変更を要するものではないと考えるため、現段階では添付文書へ TLS に関して記載する必要はないと考える。今後、当該事象及び関連する事象の報告を注意深く監視し、必要に応じて添付文書における注意喚起の必要性を判断する。

TLS 報告例一覧

No.	情報源 (試験番号)	性別・年齢	原疾患	本薬 1 日投与量 (投与開始から 発現迄の日数)	本薬との因果関 係 (報告者評価)	転帰
1	臨床試験 (A6181004)	男・41 歳	消化管間質腫瘍	50mg (43 日)	否定できない	回復
2	臨床試験 (A6181036)	男・74 歳	消化管間質腫瘍	50mg (19 日)	否定できない	回復
3	臨床試験 (A6181037)	女・67 歳	腎細胞癌	50mg (15 日)	否定できない	回復
4	自発報告	男・60 歳	転移性腎細胞癌	50mg (不明)	否定できない	回復
5	自発報告	男・60 歳	腎細胞癌	50mg (不明)	未記載	死亡
6	自発報告	男・56 歳	消化管間質腫瘍	50mg (不明)	未記載	死亡

機構は、回答を了承し、TLS 及びこれ関連する事象について製造販売後も文献調査を含めて情報収集する必要があると考える。

#### (10) 甲状腺機能低下症

本薬投与後に甲状腺機能低下症が高頻度に発現することが報告されている (Ann Intern Med 2006; 145: 660-664)。甲状腺機能低下症又は TSH 増加は、A6181045 試験及び A6181072

試験において、19/81例に発現し、これらの事象が報告された症例のうち甲状腺ホルモン補充療法を実施した症例は12/19例（63.2%）、甲状腺機能低下症の「可逆性あり」（投与終了後に甲状腺ホルモン補充療法なしで甲状腺機能異常が消失している症例）の症例は2/19例（10.5%）であった。海外試験において、甲状腺機能低下症又はTSH増加は固形癌患者（GIST及び腎細胞癌を含む）において21/450例（4.7%）に認められている。

機構は、臨床試験において実施された甲状腺機能の評価時期とその方法、及び甲状腺機能低下症と診断された症例でのFT4、FT3、TSHの値の推移について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

20■年■月■日時点の安全性データベースに登録されている国内外の4,463症例のうち、甲状腺機能低下症に関連する事象（①甲状腺機能低下症の有害事象あり、②TSHの値が高値を示す、③甲状腺ホルモン補充療法を本薬投与中に開始、のいずれかの条件を満たす症例）は、292例（6.5%）に認められ、甲状腺機能低下症に関連する事象が認められた292例のうち、甲状腺ホルモン補充療法を実施した症例は178/292例（61.0%）、甲状腺機能低下症の「可逆性あり」（投与終了後に甲状腺ホルモン補充療法なしで甲状腺機能異常が消失している症例）の症例は51/292例（17.5%）であった。

また、後向き解析の結果からは、臨床症状（疲労）と、有害事象として報告された甲状腺機能低下症の間には明らかな関係は認められなかった。甲状腺機能低下症が可逆性であるか否かについては、甲状腺ホルモン補充療法を継続している症例が多く、現時点での判断は難しく、甲状腺機能低下症が発現した場合、本薬の投与を延期若しくは中止するのか、又は甲状腺ホルモン補充療法を併用しながら投与を継続するのかは、リスク・ベネフィットを十分に勘案する必要があり、本薬の投与に際しては、投与前の甲状腺機能の評価及び本薬投与中は甲状腺機能低下症の徴候及び症状を注意深く観察することにより、対処可能であると考えられる。

国内臨床試験における甲状腺機能低下症関連事象一覧

疾患名	甲状腺機能低下症関連事象	甲状腺ホルモン補充療法	甲状腺機能低下の可逆性	疾患名	甲状腺機能低下症関連事象	甲状腺ホルモン補充療法	甲状腺機能低下の可逆性
	投与後日数	有無	有無		投与後日数	有無	有無
GIST	629	無	有	腎細胞癌	55	有	無
	356	有	無		48	有	無
	153	無	無		14	有	無
	153	無	無		13	有	無
	384	有	無		232	有	無
	97	無	無		23	無	無
腎細胞癌	195	有	無		83	有	無
	111	無	有		98	有	無
	13	有	無		13	有	無
	86	無	無				

機構は、甲状腺機能低下症に関しては、臨床症状として特異的なものが少ないため、本薬投与中は適切に甲状腺機能検査を実施する必要があると考える。

#### (11) 副腎機能不全関連有害事象について

副腎は本薬の分布が比較的高い組織であり（3.2「薬物動態試験に関する資料」の項参照）、また反復投与毒性試験において、サルで副腎のうっ血及び出血が認められ、ラットではさらに壊死及び線維化が認められている（3.3「毒性試験に関する資料」の項参照）。本薬の用

量や投与スケジュールに関係なく、ACTH刺激検査データ（データカットオフ日：20■年■月■日）、有害事象又は重篤な有害事象（データカットオフ日：20■年■月■日）、放射線画像診断データ（データカットオフ日：20■年■月■日）、及びA6181004試験における本薬群58例とプラセボ群14例におけるACTH刺激検査結果の推移についての分析結果を記載した、「Assessment of Effects on Adrenal Gland Function and Structure」20■年■月改訂版では、評価時に治験薬との関連性を排除できなかったため治験責任医師により治験薬と関連があると判定された、臨床的に意味のある副腎異常として1例が記載されている。当該症例は65歳白人女性で、第7サイクル最終投与3日後に有害事象として重篤でないGrade 2の副腎皮質機能不全が発現した。以上から申請者は、本薬は臨床的に意味のある副腎毒性を示さないと説明した。

機構は、国内臨床試験における副腎機能不全関連有害事象の発現について現在照会中である。

機構は、副腎機能不全関連有害事象の発現は極めて稀であるため、製造販売後において全症例で定期的に副腎機能検査を実施する必要性は低いと考えるものの、非臨床試験では本薬との因果関係が否定できない副腎障害が認められているため、本薬投与時には、臨床症状とともに電解質等の臨床検査値には十分に注意を払う必要があると考える。

#### (12) リパーゼ上昇及び血中アミラーゼ上昇について

A6181045試験では、リパーゼ上昇は12/36例（33.3%）に認められ、このうちGrade 3以上は7/36例（19.4%）であり、いずれも副作用とされた。血中アミラーゼ上昇は11/36例（30.6%）に認められ、このうちGrade 3以上は3/36例（8.3%）で、いずれも副作用と判定された。A6181072試験では、リパーゼ上昇は32/51例（62.7%）に認められ、このうちGrade 3以上は20/51例（39.2%）であり、いずれも副作用とされた。血中アミラーゼ上昇は22/51例（43.1%）に認められ、そのうちGrade 3以上は5/51例（9.8%）で、いずれも副作用とされた。

機構は、海外臨床試験においても、プラセボ群及びINF-α群と比較して、リパーゼ上昇及び血中アミラーゼ上昇が本薬群で多く発現する傾向が認められており（下表参照）、本薬投与中は、定期的に血液生化学検査を実施する等、注意を払う必要があると考える。なお、固形癌患者450例中、膵炎、急性膵炎が各1例ずつ認められている。

Grade 3以上のリパーゼ上昇及びアミラーゼ上昇（海外主要試験）

癌腫	GIST			腎細胞癌			
	RTKC-0511-013試験 (N=55)	A6181004試験*		RTKC-0511-014試験 (N=61)	A6181006試験** (N=105)	A6181034試験***	
臨床検査値異常		本薬群 (N=187)	プラセボ群 (N=92 <sup>§</sup> , 93)			本薬群 (N=375)	IFN-α群 (N=360)
リパーゼ上昇発現例数 (%)	9(16.4)	20(10.7)	7(7.5)	13(21.3)	15(14.3)	56(14.9)	19(8.5)
血中アミラーゼ上昇発現例数 (%)	7(12.7)	9(4.8)	3(3.3) <sup>§</sup>	5(8.2)	3(2.9)	18(4.8)	6(1.7)

\*2005年1月1日までのデータ、\*\*2005年1月28日までのデータ、

\*\*\*ベースライン時にGrade 1又は2のうち、Grade 3以上にシフトした症例

#### (13) 間質性肺炎について

A6181072試験において、海外臨床試験では認められていない本薬との因果関係を否定できない有害事象である間質性肺炎が本薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象として1例（症例■■■■■■■■■■）報告された。当該被験者は、第1サイクル（50mg/日）17日目に間質性肺炎疑いが発現したが、ステロイドパルス療法により29日目に回復した。ステロ

イド投与後の回復が非常に早く、呼吸器内科医により間質性肺炎よりは肺水腫が主であった可能性が強いと報告され、投与開始 43 日目に第 2 サイクルの投与 (37.5mg/日に減量) が再開された。その後、投与開始 52 日目に間質性肺炎が再度発現し、本薬の投与が中止された。当該症例は、ステロイド療法により、投与開始 114 日目に回復した。

機構は、間質性肺炎は海外臨床試験で発現していない本薬との因果関係を否定できない有害事象でもあり、本邦において本薬を使用する場合には、呼吸器系の症状・理学所見に留意し、定期的に胸部レントゲン検査等を施行する等、厳重な注意が必要と考える。

#### (14) RPLS について

A6181045 試験では、RPLS は認められなかった。機構は、本薬による RPLS と判断された症例についての説明を求めたところ、申請者は、2007 年 4 月 9 日時点で、本薬の臨床試験において RPLS は 10 例報告されている旨を回答した (下表参照)。

RPLS 報告例一覧

性別	年齢	本薬投与開始日から RPLS 発症までの日数	RPLS の転帰
女	56	66 日	回復
女	73	139 日	回復
女	67	122 日	回復
男	75	29 日	回復
男	19	6 日	回復
女	39	153 日	回復
女	70	12 日	軽快
女	81	166 日	回復
女	56	193 日	回復
女	54	232 日	回復

機構は、RPLS については、特に高血圧の既往のある症例等では本薬投与時には注意を要する有害事象であると考え。なお、本有害事象の詳細については、現在、申請者に確認中である。

#### 3) バイオマーカーについて

申請者は、国内臨床試験 (A6181045 試験及び A6181072 試験) において実施された血管新生又は腫瘍の病態との関連が考えられる薬力学的指標 (sKIT、VEGF、sVEGFR2) の検討結果について以下のように説明している。

A6181045 試験では、本薬投与期間中、VEGF の血漿中濃度は上昇し、sVEGFR2 の濃度は低下したが、これらの変化は 2 週間の休薬期間中にいずれもほぼ投与前値となった。一方、sKIT の血漿中濃度は継続的に低下する傾向が認められた。最良総合効果との関連を検討した結果、sKIT 濃度の低下は GIST 患者における本薬の臨床効果と関連している可能性が示唆された。A6181072 試験では、本薬の投与期間中、VEGF の血漿中濃度は上昇し、sVEGFR2 の濃度は低下したが、これらの変化は 2 週間の休薬の期間にいずれもほぼ投与前値となり、臨床効果 (腫瘍縮小効果) との関連は認めなかった。

機構は、有効性及び安全性のいずれかと関連するバイオマーカーの検討予定について説明を求めたところ、申請者は、検討予定はないと回答した。

機構は、GIST 患者の約 95%は免疫組織学的検査において KIT 陽性である (Hum Pathol 2002; 33: 459-465) ことから、この免疫組織学的検査は本薬に特異的な予測因子としてのバ

イオマーカーとはいえないと考える。また、毒性試験成績からは、本薬の臨床使用における安全域はないことが示されていること等を踏まえると、本薬の適用対象をより適切に選択することが可能となるように、有効性又は安全性に関連するバイオマーカーの探索は、製造販売後も引き続き継続する必要があると考える。

#### 4) GIST に対する有効性について

機構は、以下に示す海外第Ⅲ相試験（A6181004 試験）成績の検討を行った結果、イマチニブ抵抗性又は不寛容の GIST 患者に対する本薬の有効性が示されたと判断した。

また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（A6181045 試験）の結果は、A6181004 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相試験成績について

機構は、海外第Ⅲ相試験（A6181004 試験）において、主要評価項目を OS ではなく TTP（ランダム化の日から、治療期間中に最初に増悪が観察された日までの期間）と設定した理由についての説明を求め、申請者は以下のように回答した。

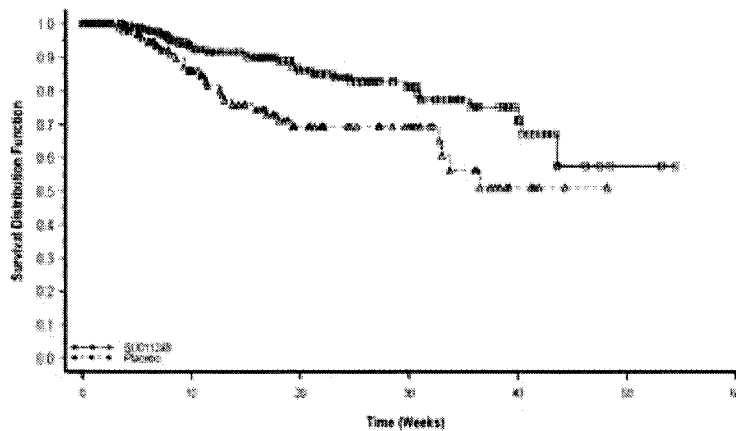
A6181004 試験の治験実施計画書作成当時、当該試験の対象が有効な治療方法が報告されていないイマチニブ治療に抵抗性又は不寛容の GIST 患者であること、及びプラセボ対照比較試験とすることから、患者登録の推進を確保するためにプラセボ群に割り付けられた後に PD に至った患者に対して後治療として本薬投与が可能な試験デザインを採用し、さらに、プラセボ群に割り付けられた患者の PD 後のアウトカム（死亡イベント等）に本薬による後治療の影響が及ばないエンドポイントとして TTP を主要評価項目に設定した。

また、GIST の二次治療例における TTP の臨床的意義について、申請者は以下のように説明した。

GIST の二次治療例において、TTP が臨床的有用性評価の代替エンドポイントであることを直接検証した報告はない。しかしながら、イマチニブ治療に治療抵抗性又は不寛容な GIST 患者に対する有効な治療法がない状況では、腫瘍増悪までの期間の延長は、臨床的有用性評価の代替エンドポイントとして許容できるとの論文もある（*Oncologist* 2007; 12: 107-113）。また、事後解析ではあるが、A6181004 試験においては本薬群で認められた TTP の延長（本薬群 27.3 週、プラセボ群 6.4 週）と OS の延長は整合していたことから、GIST の二次治療例における TTP は、薬剤の有効性を評価する上で、OS に比べて少ない症例数と短い期間で評価でき、臨床的に意義がある評価項目であると考えられる。

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。

A6181004 試験では、イマチニブ治療に抵抗性又は不寛容の GIST 患者を対象に、本薬でプラセボに対して主要評価項目である TTP の延長が認められた（HR 0.329、95%CI[0.233, 0.466]、 $p < 0.001$ 、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 29 例（14%）、プラセボ群 27 例（26%）に死亡例が認められ、観察期間が十分ではないが、HR は 0.491（95%CI[0.290, 0.831]）、PFS の HR は 0.333（95%CI[0.238, 0.467]）であることを確認した。



OSの治療群別 Kaplan-Meier 曲線 (非盲検期含む)

GISTに対して標準治療とされているイマチニブに、抵抗性又は不耐容の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、当該患者集団における治療の有効性はOSを指標として評価すべきであったと考える。当該試験の対象患者（イマチニブ治療に抵抗性又は不耐容のGIST患者）における有用な治療薬が存在しないことを考慮すると、主要評価項目として設定されたTTPは、前述のような結果が得られており、本薬の有効性は認められると判断した。なお、OSの評価について、本試験においては、PD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への切り替えが可能とされ、本薬群の患者は本薬による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ていたため、本試験でのOSの評価は後治療の影響の可能性も加味すると、参考結果として取り扱うことが適当と考える。

以上から、イマチニブ治療に抵抗性又は不耐容のGIST患者に対し、本薬の二次治療としての有効性が示されたと機構は判断した。

なお、A6181004試験実施時には、GISTに対して有用な治療薬はイマチニブのみであったため、試験デザインとして、PDが認められた時点で本薬の使用を可能としたことを理由に、主要評価項目はTTPが設定されていた。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、開発者は最新の治療環境等を踏まえて評価項目の妥当性を熟慮した上で、臨床試験を計画・実施すべきであるとする。

なお、本薬に対する耐性が獲得された場合には、本薬の有効性が減弱されることが懸念されるが、本薬をGIST患者に長期投与した時に生じる本薬の耐性の発現頻度については、審査時点において、臨床試験や海外での市販後の使用経験も含め、情報が無いことを機構は確認した。製造販売後には耐性が生じる状況（発現頻度や遺伝子変異等）を調査し、有効性との関係についての情報は収集する必要があると考える。

## (2) 日本人GIST患者における有効性について

機構は、日本人GIST患者における有効性評価について、以下のように考える。

国内第I/II相試験（A6181045試験）においては、50mg群で奏効率（最良効果）が13.3%（4/30例）、クリニカルベネフィット率（最良効果）は40.0%（95%CI [23.1, 56.5]）（12/30例）であった。一方、海外第I/II相試験（RTKC-0511-013試験）の4/2スケジュール50mg群では、奏効率（最良効果）5.5%（3/55例）、SD以上の症例は（最良効果）は83.6%（46/55例）であった。これらの試験成績より、日本人においては外国人より本薬による腫瘍縮小効

果がやや劣る可能性が示唆される。しかしながら、海外第Ⅲ相試験（A6181004 試験）での本薬群の奏効率が 6.8%（14/207 例）、プラセボ群 0%（0/105 例）、SD 以上の症例は本薬群 64.7%（134/207 例）、プラセボ群 47.6%（50/105 例）であることを踏まえると、GIST 患者を対象とした国内臨床試験で認められた本薬による腫瘍縮小効果は、少なくとも海外臨床試験成績に比して著しく劣るものではないと考えられる。

以上より、日本人においても、イマチニブの治療に抵抗性又は不応の GIST 患者に対し、本薬の薬理作用（腫瘍縮小）は認められており、日本人 GIST 患者においても本薬の有効性は期待できるものと機構は判断した。

### (3) *c-kit* 遺伝子変異に対する有効性について

類薬であるイマチニブで報告された臨床試験成績（J Clin Oncol 2003; 21: 4342-4349）では、GIST の多く（88.2%（112/127 例））には *c-kit* 遺伝子変異が認められ、変異の内訳は exon 9 遺伝子変異（23 例）と exon 11 遺伝子変異（85 例）が多くを占めている（J Clin Oncol 2003; 21: 4342-4349）。イマチニブについては、*c-kit* 遺伝子 exon 9 に変異が認められる患者では *c-kit* 遺伝子 exon 11 に変異が認められる患者と比較して治療成績が悪いことが報告されている（J Clin Oncol. 2003; 21: 4342-4349）。機構は、*c-kit* 遺伝子変異に対する本薬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。

外国第 I / II 相試験（RTKC-0511-013 試験）について、GIST 患者にみられる 3 種類の主な一次変異（イマチニブ投与前から存在する変異）パターンである *c-kit* 遺伝子 exon 9 変異、*c-kit* 遺伝子 exon 11 変異、*PDGFRα* 遺伝子変異及び *c-kit* 遺伝子と *PDGFRα* 遺伝子の変異なしの症例において、本薬によるクリニカルベネフィット（RECIST 基準による奏効及び 24 週以上継続した病状安定）が認められた割合は、各々 63%（12/19 例）、36%（15/42 例）、25%（1/4 例）及び 56%（5/9 例）であった。また、*c-kit* 遺伝子 exon 9 に一次変異を有する患者に対する奏効率 37%（7/19 例）は、*c-kit* 遺伝子 exon 11 に一次変異を有する患者の奏効率 5%（2/42 例）より高値を示した。また、TTP の中央値は、変異なしで 13.8 カ月、*c-kit* 遺伝子 exon 9 変異で 14.3 カ月に対し、*c-kit* 遺伝子 exon 11 変異では 5.1 カ月、OS の中央値は、変異なしで 29.2 カ月、exon 9 変異で 32 カ月以上に対し、exon 11 変異では 12.7 カ月であった。また、一次変異に加え、二次変異（イマチニブ耐性になった患者に新たに認められる変異）のパターンと本薬の有効性の関係についても解析を実施した結果、*c-kit* 遺伝子の exon 11 に一次変異を有する GIST 患者では、その 74%（26/35 例）が *c-kit* 遺伝子 exon 13、14、17 又は 18 に二次変異を有していたのに対し、*c-kit* 遺伝子 exon 9 に一次変異を有する患者では、その比率は 19%（3/16 例）にとどまった。また、*c-kit* 遺伝子及び *PDGFRα* 遺伝子に一次変異を有しない患者には、二次変異も認められなかった。

*c-kit* 遺伝子又は *PDGFRα* 遺伝子変異を有するイマチニブ耐性 GIST 患者における有効性  
（第 I 相及び第 II 相試験）

変異の位置	一次変異 (N=75)			二次変異 (N=61)			
	N	n, (%)		変異の位置	N	n, (%)	
		奏効(RECIST)	クリニカルベネフィット†			奏効(RECIST)	クリニカルベネフィット†
<i>c-kit</i>	62	7 (11)	28 (45)				
exon 9	19	7 (37)	12 (63)	9→9	13	5 (38)	8 (62)
				9→9+13	1	1 (100)	1 (100)
				9→9+17	2	0 (0)	0 (0)
exon 11	42	2 (5)	15 (36)	11→11	9	0 (0)	1 (11)
				11→11+13 or 14	16	1 (6)	9 (56)
				11→11+17 or 18	10	0 (0)	1 (10)

exon 13	1	0 (0)	1 (100)	13→13+17	1	0 (0)	1 (100)
<i>PDGFRα</i>	4	0 (0)	1 (25)				
exon 12	1	0 (0)	0 (0)	12→12+18	1	0 (0)	0 (0)
exon 18	3	0 (0)	1 (33)	18→18	2	0 (0)	1 (50)
変異なし	9	0 (0)	5 (56)	変異なし→変異なし	8	0 (0)	4 (50)

†: 固形がんの効果判定基準 (RECIST) による奏効及び 24 週以上継続した病状安定 (SD)

‖: 矢印の前後はそれぞれ一次変異と二次変異を示す。

また、海外第Ⅲ相試験 (A6181004 試験) では、イマチニブ投与前若しくは本薬投与前又は投与中に摘出した組織検体について遺伝子解析を行い、現在までに本薬群 25 例、プラセボ群 16 例についての予備的な結果が得られている。その結果、*c-kit* 遺伝子 exon 11 に変異を有する症例 (15 例) における PFS の中間値が 26.9 週間であったのに対し、野生型 *c-kit* 遺伝子又は *c-kit* 遺伝子 exon 9 に変異を有する症例 (計 10 例) では 27.5 週間で、群間に大きな差はなかった。また野生型 *c-kit* 遺伝子を有する症例 (7 例) における PFS の中間値は、1 例が治験途中で打ち切られたためにそれぞれ 9.9 週間と低値を示したが、*c-kit* 遺伝子 exon 11 に変異を有する症例との間に大きな差は認められなかった。

機構は、回答を了承するものの、*c-kit* 遺伝子変異を有する GIST に対する本薬の有効性については、今後も引き続き情報収集を行なう必要があると考える。

#### (4) KIT (CD117) 陰性 GIST に対する有効性について

GIST は、従来、消化管間質細胞由来の腫瘍の総称として呼ばれてきたが、このうち平滑筋や神経系細胞への分化傾向を示さず、KIT (CD117) 陽性を示す腫瘍の存在が報告されるようになり、現時点では主にこのような腫瘍を指すようになった。KIT は SCF に対する受容体と考えられ、*c-kit* 遺伝子が産生する膜貫通型受容体チロシンキナーゼであることが報告されている (Int J Biochem Cell Biol 1999; 31: 1037-1051)。GIST 患者の約 95% は KIT が陽性である (Hum Pathol 2002; 33: 459-465) とされているが、ごく少数の KIT 陰性例も存在する。イマチニブでは、*PDGFRα* 遺伝子変異を有する GIST に対しても効果を発揮することが報告されており (J Clin Oncol 2003; 21: 4342-4349, Eur J Cancer 2006; 42: 1093-1103)、KIT 陰性 GIST であっても *PDGFRα* 遺伝子変異を有すればイマチニブによる効果を期待できるものと機構は考える。

機構は、KIT (CD117) 陰性 GIST に対する本薬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。

GIST には *c-kit* 遺伝子と *PDGFRα* 遺伝子の変異の存在が示されており、GIST の大部分を占める散発性 GIST のうち *c-kit* 遺伝子の変異は exon 9、11、13、17 の 4 領域のいずれかに 70~90% の頻度で、*PDGFRα* 遺伝子の変異は exon 12、18 のいずれかに 5~10% の頻度で見られている。GIST の 90% 以上は免疫組織化学染色において KIT 陽性であり、容易に診断できるが、*PDGFRα* 遺伝子に変異を有する GIST は、概して KIT の発現が弱いことから、GIST の病理学的確定診断が困難な場合がある (GIST の診断と治療実践マニュアル GIST 研究会編, エルゼビア・ジャパン, 2006; 40-44, 80)。本薬は、非臨床薬理試験の結果から、KIT のみならず PDGFR 阻害能も有することが示されている (「3.1 薬理試験に関する資料」の項参照)。したがって、免疫組織化学染色では KIT 「陰性」と判定される症例であっても、*c-kit* 遺伝子又は *PDGFRα* 遺伝子に変異を有する GIST に対しては本薬が有効である可能性が高いことが推測される。

機構は、免疫組織化学染色のみでの診断が困難な GIST 症例が存在することは理解できる。



本薬が *in vitro* において PDGFR $\alpha$  及び KIT 過剰発現細胞の増殖抑制効果を有することが示されていることを踏まえると、染色不良症例や免疫組織化学染色陰性症例でも、*c-kit* 遺伝子変異や PDGFR $\alpha$  遺伝子変異を有する GIST であれば、本薬がイマチニブ同様、有効性が期待できると考える。また、国内臨床試験（A6181045 試験）において、免疫組織化学染色において KIT「陰性」の症例が 1 例含まれており、当該患者では長期の病状安定（効果判定委員会判定において 4 サイクルの SD、治験責任医師判定では 9 サイクルの SD）が確認されていることから、申請者の回答は受け入れられると判断した。

#### (5) GIST 治療における本薬の臨床的位置付けについて

GIST に対する有効な治療法は現在のところ外科的切除であり、再発又は進行性 GIST に対しては放射線療法及び化学療法が奏効せず、術前又は術後の全身療法が予後に望ましい影響を及ぼすという報告はない（Ann Oncol 2006; 10: x280-286）。

GIST に関しては、手術可能な症例については手術が第一選択の治療法となるものの、手術不能例や再発例に対しては既存の化学療法では有効性が得られず代替治療が存在しない状況であること、そのような状況下で本薬では有効性が得られていることから、本薬に臨床的意義は認められると考えている。

イマチニブの奏効率及びクリニカルベネフィット率については、各々 48% 及び 74%（Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 814 (abst 3271)）、50% 及び 82%（Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 814 (abst 3272)）、71% 及び 89%（Eur J Cancer 2003; 39: 2006-2011）、66% 及び 83%（N Engl J Med 2002; 347: 472-480）、53% 及び 70%（Lancet 2001; 358: 1421-1423）等が報告されており、KIT（CD117）陽性の転移性 GIST に対する薬物療法として、治癒は望めなくとも、数年にわたって病勢をコントロール可能である（Cancer Principle & Practice of Oncology, 7<sup>th</sup> ed.）ことから、現時点の第一選択であるとされている。ただし、GIST に対するイマチニブの最適な用量は現時点でも不明（Cancer Principle & Practice of Oncology, 7<sup>th</sup> ed.）であり、600mg QD を超える増量は利益がないとの報告（N Engl J Med 2002; 347: 472-480）や、400mg QD から 600mg QD への増量で病勢のコントロールが可能となる症例は少数であるとの報告（Cancer Principle & Practice of Oncology, 7<sup>th</sup> ed.）を踏まえると、イマチニブに抵抗性又は不耐容の GIST に対する治療法の開発が求められている。

機構は、前記のように、A6181004 試験成績等より、イマチニブ抵抗性又は不耐容の GIST 患者に対する本薬の有効性が示され、日本人における耐容性も確認されたと判断した。なお、機構は、NCCN guideline Soft Tissue Sarcoma 2007v3（[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/sarcoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf)、（2008 年 1 月））では、GIST に対する治療の第一選択は外科治療であり、進行例や手術不能例、転移性の GIST に対して本薬が記載されていることを確認した。

#### 5) GIST に関する効能・効果について

機構は、「3) GIST に対する有効性について (5) 臨床的位置付け」の項の検討を踏まえ、本薬の有効性は、イマチニブ抵抗性又は不耐容の GIST 患者において本薬単独で使用した場合に認められると判断し、効能・効果を「メシル酸イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍」とすることが妥当であると判断した。なお、類薬のイマチニブの効能・効果は「KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍」とされているが、「3) GIST に対する有効性について (4) KIT（CD117）陰性 GIST に対する有効性について」の項で議論したように、KIT（CD117）陰性の GIST においても有効性が認められていること、イマチニブに抵抗性又は不耐容の GIST 患者を対象

とすることから、「KIT (CD117) 陽性」の記載は、必ずしも必要ではないと判断した。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。

以下に、機構における検討の詳細を記載する。

申請時の効能・効果は「消化管間質腫瘍、腎細胞癌」、効能・効果に関連する使用上の注意として「消化管間質腫瘍 本剤の投与を行う場合には、メシル酸イマチニブによる治療不耐容例もしくは増悪例を対象とすること。」とされている。

機構は、「3) GISTの有効性について」の項で記載したように、イマチニブに抵抗性又は不耐容のGIST患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (A6181004試験) 成績を以て、本薬の有効性及び安全性を確認したため、イマチニブに抵抗性又は不耐容のGIST患者を適用対象とすることは差し支えないと考える。しかしながら、類薬であるイマチニブに不耐容であった症例に対する本薬の有効性及び忍容性を確認する必要はあるものと考え、説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

イマチニブに不耐容として臨床試験に組み入れられたGIST症例は、投与量50mg、4/2スケジュール投与開始例においてA6181045試験3例、RTKC-0511-013試験2例、A6181004試験の本薬群9例であった。このうち、7/14例 (50.0%) に独立効果判定機関による判定で、PR以上の奏効 (最良効果) を認めた。また、これらのイマチニブ不耐容症例14例のうち、本薬の投与量を、50mg/日から37.5mg/日へ減量を行った症例は、A6181045試験では2/3例、A6181004試験では3/9例であり、このうち50mg/日→37.5mg/日→25mg/日の減量を行った症例はA6181004試験では1/9例であった。投与延期を行った症例はA6181045試験では3/3例、A6181004試験では3/9例であった。また、本薬による有害事象のための投与中止例はなかった。以上より、本薬はイマチニブ不耐容GIST患者においても、イマチニブによる治療増悪例と同様に耐用可能である。

機構は、臨床試験において組み入れられたイマチニブ不耐容のGIST患者は症例数が少ないものの、忍容性について特段の問題は認められていないことから、これらの患者集団を本薬の適用対象に含めることは差し支えないものとする。ただし、製造販売後には、イマチニブによる治療不耐容例と増悪例に分けて安全性情報を収集する必要があるものとする。

また、機構は、イマチニブ 400mg に抵抗例であった症例に対するイマチニブと本薬の使い分けについて、海外における現状を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。

欧州 148 名の医師からの調査結果において、イマチニブ 400mg の治療抵抗例に対して、イマチニブを増量すると回答した医師は 66%、イマチニブを同量で使用すると回答した医師は 8%、本薬に変更すると回答した医師は 26%、全身化学療法を中止すると回答した医師は 1%であった。また、米国 64 名の医師からの調査結果において、イマチニブを増量すると回答した医師は 85%、イマチニブを同量で使用すると回答した医師は 0%、本薬に変更すると回答した医師は 13%、全身化学療法を中止すると回答した医師は 2%であった。以上より、イマチニブ 400mg の治療抵抗例に対して、イマチニブを増量することが海外においては最も多く行われていると考えられる。

機構は、海外の医師を対象とした上記の調査結果は市場調査の一環として実施したものであり、現状を正確に反映したものではないと申請者自らが説明していること、また海外第Ⅲ相試験 (A6181004 試験) では、個々の症例報告書には本薬投与前のイマチニブの用量記載欄を設定していなかったため、本薬投与前のイマチニブの用量について言及することが困難

であり、イマチニブの GIST に対する承認用法・用量に、米国（1 日 1 回 400mg 又は 600mg）と日本（1 日 1 回 400mg）で差異があることを踏まえると、イマチニブ 1 日 1 回 400mg に抵抗性の GIST に対して、イマチニブを増量するか、本薬に切り替えるかに関しては現時点では明確な判断はできない。しかしながら、本邦において、イマチニブの 400mg から 600mg への増量に関しては、増量による効果を示す十分な結果が得られていないこと、安全性の面では 600mg 群が 400mg 群に比べ有害事象の発現率、重篤性が高いこと（平成 15 年 5 月 15 日付衛研発第 2763 号 メシル酸イマチニブ審査報告書）等から、イマチニブの GIST に対する用法・用量として 400mg のみが承認されている。したがって、イマチニブ抵抗性の GIST に対して、国内においてはイマチニブの増量よりも本薬への変更を推奨する（「6）（2）他の抗悪性腫瘍薬との併用について」の項参照）との申請者の説明は受け入れられると考える。なお、海外においてイマチニブ 400mg にて病状進行した GIST 患者に対して、二次治療としてイマチニブ 800mg 又は本薬 37.5mg を連日投与した際の有効性及び安全性を比較検討する試験（<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00372567>、（2008 年 1 月））が実施中であること、また、GIST 患者を対象としたイマチニブと本薬の一次治療としての比較試験の実施を 20 年 月 の症例組み入れ開始を目標として検討している、との回答を確認した。

## 6) GIST に対する用法・用量について

### (1) 用法・用量について

機構は以下に示す検討の結果、GIST に対する用法・用量は「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。」、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。

以下に、機構における検討の詳細を記載する。

申請時の用法・用量は「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。」であった。申請後、海外の添付文書と合わせて、用法・用量は、「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 ずつ適宜増減する。」との希望が出されている。

機構は、用量調節について、薬物相互作用の観点及び有効性並びに忍容性の観点から検討を行った。

- ・薬物相互作用の観点からの本薬の増減量について（「4.2 臨床薬理に関する資料<機構における審査の概要>2) 開始用量及び調節用量」の項参照）

米国及び欧州における、本薬の CYP3A4 阻害剤との併用時の最低用量は 37.5mg と明示さ