

審議結果報告書

平成 19 年 11 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ネクサバール錠 200mg
[一 般 名] ソラフェニブトシル酸塩
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 10 月 24 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 19 年 10 月 16 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] ネクサバル錠 200mg

[一 般 名] ソラフェニブトシル酸塩

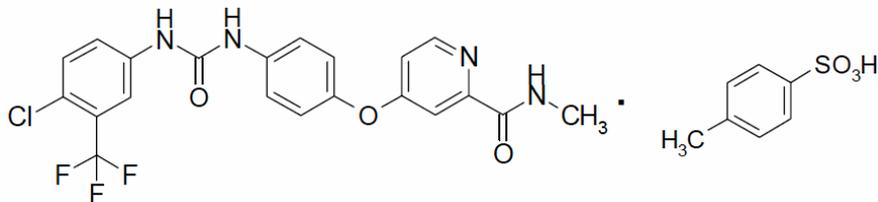
[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 6 月 29 日

[剤型・含量] 錠剤・1 錠中ソラフェニブとして 200mg (ソラフェニブトシル酸塩として 274mg) 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 : $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$

分子量 : 637.03

化学名 : 4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェノキシ}-*N*²-メチルピリジン-2-カルボキサミド 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

[特記事項] 優先審査 (平成 18 年 8 月 21 日 薬食審査発第 0821002 号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成19年10月16日作成

[販売名] ネクサパール錠 200mg
[一般名] ソラフェニブトシル酸塩
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 29 日
[剤型・含量] 錠剤・1 錠中ソラフェニブとして 200mg (ソラフェニブトシル酸塩として 274mg) を含有する。

審査結果

提出された資料から、「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]

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]

通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。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]

低リン酸血症の発現機序に関する試験成績について、結果が得られ次第、速やかに公表すること。

審査報告(1)

平成 19 年 9 月 21 日作成

・品目の概要

- [販売名] ネクサバール錠 200mg
- [一般名] ソラフェニブトシル酸塩
- [申請者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 6 月 29 日
- [剤型・含量] 錠剤・1 錠中ソラフェニブとして 200mg (ソラフェニブトシル酸塩として 274mg) を含有する
- [申請時の効能・効果] 進行性腎細胞癌
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはソラフェニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。
- [特記事項] 優先審査(平成 18 年 8 月 21 日薬食審査発第 0821002 号)

・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、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する上皮増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR (ErbB1 又は HER-1))、血小板増殖因子受容体(platelet-derived growth factor receptor: PDGFR)、c-KIT、FLT3 等の受容体と種々の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。RTKの活性化により、細胞内のRASタンパクはGDP結合型からGTP結合型に変換され、これに引き続いて下流の細胞内シグナル伝達系であるRAF/MEK/ERK経路が活性化される。リン酸化された活性化ERKは、細胞質から核に移行後、転写因子のリン酸化を介して遺伝子発現を調節することにより細胞増殖を刺激すると考えられている。

現 Bayer HealthCare社と Onyx Pharmaceuticals社はC-RAFに対する阻害作用を有する化合物の探索研究を共同で行い、ビアリル尿素系化合物のソラフェニブを見出した。ソラフェニブは、RTKの下流にあるC-RAFセリン/スレオニンキナーゼを阻害することによりRAF/MEK/ERK経路を介した細胞内シグナル伝達を阻害し、また血管新生に係わる血管内増殖因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR)-2、VEGFR-3、及びPDGFR-βのRTKのリン酸化阻害によって腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

RAFキナーゼ阻害作用が腫瘍増殖抑制の機序として推定されている薬剤は国内では承認実績はないが、腫瘍増殖に関与するRTKに対して阻害作用を示し薬効を発現すると考えられている医薬品は複数国内承認されている(例えば、メシル酸イマチニブはPDGFRやKITのRTK活性を阻害する)。また、ソラフェニブと同様に血管新生抑制作用を有する薬剤としては、ヒトVEGFに対する抗体医薬品であるベバシズマブ(遺伝子組換え)が承認され

ている。

1.2 開発の経緯等

欧米においては、現 Bayer HealthCare 社と Onyx Pharmaceuticals 社により 20 年 月 から固形癌患者を対象とした第 相試験が開始され、20 年 月からは固形癌患者を対象とした第 相試験が実施された。当該第 相試験成績を踏まえ、2003 年 11 月からは Motzer のリスク分類による中等度又は低リスクの 1 レジメンの治療歴を有する根治的切除不能又は転移を有する腎細胞癌患者を対象としたプラセボ対照ランダム化第 相試験が海外 19 カ国において実施された。第 相試験の主要評価項目は全生存期間 (Overall Survival: OS) と設定されたが、無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS) に関する最終解析結果を踏まえて、米国では 2005 年 7 月に本薬の承認申請がなされ、「NEXAVAR is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma」を効能・効果として 2005 年 12 月に承認された。また、欧州では 2005 年 9 月に中央認可方式による承認申請が行われ、2006 年 7 月に「Nexavar is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have failed prior interferon-alpha or interleukin-2 based therapy or are considered unsuitable for such therapy」の適応にて承認された。なお、2007 年 8 月時点において、本薬は海外 60 の国・地域で承認されている。

国内においては、海外第 相試験開始前の 20 年 月より固形癌患者を対象とした第 相試験が開始された。腎細胞癌患者を対象とした国内第 相試験は、海外第 相試験が実施中の 20 年 月より開始され、今般、これらの国内及び海外臨床試験成績を基に承認申請がなされた。

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。

なお、非臨床試験ではソラフェニブとそのトシル酸塩のいずれか、臨床試験ではソラフェニブトシル酸塩が用いられているが、以下の記載においては特に断りのない限り投与量はソラフェニブ相当量を記載する。

2. 品質に関する資料

< 提出された資料の概略 >

2.1 原薬

1) 製造方法

(1) 製造方法

原薬であるソラフェニブトシル酸塩(以下、本薬)は、 を出発物質として、step 1 から step 4 は各々 工場及び 工場で行う予定とされている。

Step 1 : を に懸濁し、 を加える。更に、 を加え、混合物を攪拌した後、過剰の を減圧溜去する。トルエンを加えて、 のトルエン溶液を得る。得られたトルエン溶液を、別の反応容器の 溶液に加える。二つの液層を分離し、トルエン層は食塩水で洗浄し、水層はトルエンで抽出する。合わせたトルエン溶液を減圧溜去し、得られた残渣に

■を加え、■の■
■溶液を得る。得られた■溶液に■
■の■溶液を加えて、更に■
■のテトラヒドロフラン溶液を加え、この混合物を攪拌する。テトラヒ
ドロフランで希釈し、塩酸を加える。析出した結晶をろ取し、テトラヒドロフラ
ンで洗浄する。得られた■を精製水に溶か
し、希釈した水酸化ナトリウム水溶液を加える。水酸化ナトリウム水溶液を加え
る過程で、溶液に■の種結晶を加え、結晶化を促
す。冷却して得られた結晶をろ過後、精製水で洗浄し減圧乾燥し、■
■を得る。

Step 2: 前 Step で合成された■を酢酸エチルに懸濁する。
この溶液に■の酢酸エチ
ル溶液を加える。得られた生成物をろ過後、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥し、
■を得る。

Step 3: ■と■を、■混合溶
媒が入った反応容器の中で攪拌し、ろ過する。このろ液に、■
■の■溶液を加え、更に種結晶を加える。この懸濁液を
冷却し、■の混合溶媒を減圧溜去する。生成物をろ過後、■
■で洗浄し、減圧乾燥し、ソラフェニプトシル酸塩を得る。

Step 4: ソラフェニプトシル酸塩を■で粉碎する。■されたソラ
フェニプトシル酸塩をポリプロピレン袋の入った輸送用コンテナに充填する。

重要工程及び重要中間体の管理

Step ■から Step ■において、原薬の基本骨格が形成される。また、これらの工程で生成
する類縁物質が■ことから、反応を管理して類縁物質の■
する必要がある。以上の理由から、Step ■から Step ■は重要工程とされた。

製造工程の開発の経緯

開発当初、Step ■においては A* を溶媒として用いていた(A* プロセス)。

A* プロセスは、研究室スケールにおいて十分に検討され、開発の終了段階におけ
るパイロットスケールでのバリデーションも問題なく終了したため、実生産スケールにお
いても A* プロセスが採用される予定であった。しかしながら、実生産に向けたス
ケールアップの検討過程で、■ロットが残留 A* の管理値(■%)を上回り、残留
する A* の除去がパイロットスケールまでの実績から得られる予測より困難である
ことが判明した。原因追求の結果、ソラフェニプトシル酸塩は A* との親和性が高
く、溶媒和を形成することが判明した。したがって、実生産スケールでは、ソラフェニ
プトシル酸塩と溶媒和を形成しにくい B* を水との混合溶媒として用いること
にした(B* プロセス)。

国内における市販用製剤は B* プロセスにより製造された原薬のみを用
いて製造される予定である。

(2) 特性

一般特性

* 新薬承認情報提供時に置き換え

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。

本薬は、白色～わずかに黄褐色を帯びた白色の粉末であり、水に殆ど溶けず、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けにくい。吸湿性はなく、融点は223～231であった。なお、本薬は水に対する溶解度が低いためpH、解離定数及び分配係数の測定はできない。

結晶多形については、本薬は非晶形を含む 2 つの結晶多形を有しており、それぞれの融点は223～231（結晶形）、231～232（結晶形、相転移点）及び232～233（結晶形）であった。なお、結晶形が通常の保存条件下で安定形として存在する。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、ラマンスペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）及びX線結晶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）、確認試験（近赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー）、結晶形（ラマンスペクトル測定法）、粒子径（ D_{50} ）、純度試験（重金属、類縁物質〔類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*、類縁物質F*、類縁物質G*、類縁物質H*、類縁物質I*、類縁物質J*、類縁物質K*、類縁物質L*、類縁物質M*、類縁物質N*、類縁物質O*、類縁物質P*、類縁物質Q*、類縁物質R*、類縁物質S*、類縁物質T*、類縁物質U*、類縁物質V*、類縁物質W*、類縁物質X*、類縁物質Y*、類縁物質Z*〕、その他の個々の類縁物質、類縁物質の総量）、残留溶媒）、水分、トシル酸、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、A* プロセスにより製造された原薬3ロット及びB* プロセスで製造された原薬3ロットの計6ロットを用いて評価された。安定性試験における保存方法、保存期間は以下の通りである。

| 試験 | | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|-------------------------------|-----------------|----|-------|----------|---------------------------|
| 長期保存試験 (A* プロセス及び B* プロセス) | | 25 | 60%RH | PP包装* | 36カ月 (B* プロセスは24カ月) |
| 加速試験 (A* プロセス及び B* プロセス) | | 40 | 75%RH | PP包装* | 12カ月 |
| 苛酷試験 | 温度 (A* プロセス) | 90 | - | 気密容器 | 1週間 |
| | 湿度 (A* プロセス) | 40 | 75%RH | 開放容器 | 12カ月 |
| | 光 (A* プロセス) | - | - | 石英セル(開放) | キセノンライト 積算照度 130万 lx・h |

*：ポリプロピレン袋+ファイバードラム（二次包装）

長期保存試験（A* プロセス及び B* プロセス）加速試験（A* プロセス及び B* プロセス）の結果、いずれについても実施したすべての試験項目において、経時的な変化は認められず安定であった。

苛酷試験（温度）の結果、わずかな類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ 0.5%）が認められたものの、他の試験項目については、経時的な変化は認められず安定であった。苛

製造された原薬を使用)及び実生産スケールで製造した市販用製剤3ロット(B* プロセスにより製造された原薬を使用)の安定性試験成績が提出された。安定性試験における保存方法、保存期間は以下の通りである。なお、製剤の一次包装は PTP 包装、二次包装はアルミニウム袋とされている。

| 試験 | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 | |
|-----------------------|---------------|-------|----------------------|----------------------------|------|
| 長期保存試験 (臨床試験用・市販用) | 25 | 60%RH | PTP + アルミ袋 (気密容器) | 36 カ月 (市販用は 18 カ月まで) | |
| 加速試験 (臨床試験用・市販用) | 40 | 75%RH | PTP + アルミ袋 (気密容器) | 6 カ月 | |
| 苛酷試験 | 温度 (臨床試験用) | 60 | - | 無色ガラス瓶 (開放容器) | 13 週 |
| | 湿度 (臨床試験用) | 40 | 75%RH | 無色ガラス瓶 (開放容器) | 13 週 |
| | | 30 | 70%RH | | |
| | | 30 | 60%RH | | |
| 25 | 60%RH | 52 週 | | | |
| 光 (臨床試験用) | 25 | - | シャーレ (開放容器) | キセノンライト 積算照度 192 万 lx・h | |

長期保存試験(臨床試験用及び市販用製剤)の結果、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められなかった。

加速試験(臨床試験用及び市販用製剤)の結果、市販用製剤の1ロットにおいて、 \blacksquare カ月の水分値が増加(試験開始時に比べ \blacksquare %)を示した。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(温度)の結果、実施したすべての試験項目について、経時的な変化は認められなかった。苛酷試験(湿度:40 /75%RH)の結果、水分の増加(試験開始時に比べ \blacksquare %)及び溶出速度の著しい低下(試験開始時 \blacksquare % \rightarrow 13週後 \blacksquare %)が認められた。苛酷試験(湿度:30 /70%RH)では、水分の増加(試験開始時に比べ \blacksquare %)及び溶出速度の低下(試験開始時 \blacksquare % \rightarrow 13週後 \blacksquare %)が認められた。苛酷試験(湿度:30 /60%RH)では、水分の増加(試験開始時に比べ \blacksquare %)が認められたが、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。また、苛酷試験(湿度:25 /60%RH)では、水分の増加(試験開始時に比べ \blacksquare %)が認められたが、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。一方、苛酷試験(光)では、すべての試験項目において変化は認められなかった。

以上の結果より、臨床試験用製剤は、温度及び光に対しては安定であったが、30 以上の温度で加湿かつ開放条件下に保存すると、保存期間中に水分の増加及び溶出速度の低下が認められた。しかしながら、加速試験条件下(40 /75%RH)であっても、気密容器(PTP + アルミ袋)で6カ月間保存した場合、経時的変化は認められず安定であった。市販用製剤では、加速試験条件下(40 /75%RH) 1ロットのみ \blacksquare カ月の時点で水分の増加が認められたものの、長期保存試験(18カ月)では経時的変化は認められず安定であった。

以上の結果から、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」に基づき、市販用製剤の有効期間は30カ月と設定された。なお、市販用製剤についても、長期保存試験を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、以下のような検討を行った結果、提出された資料より本薬の品質は適切に管理されるものと判断した。

申請者は以下のように回答した。

ロット M 及び他の臨床試験に用いられたロットについて、製造方法及び製剤処方に違いはない。しかし、当該ロットは、研究室スケールからパイロットスケールへとスケールアップしてされた最初のロットであり、スケールアップに伴ってと同時に時間のが行われた。当時、は検査によって決定されていたため、開発初期の限られた製造経験からが適切に管理されず、が起こったと考えられる。その後、条件の検討を行い、検査に換えて時間によりを管理するよう変更している。変更後は、遅い溶出速度を示すロットはなく、一定した溶出プロファイルの製剤が得られている。

時間は、機（）のやによって変動するため、目標値として設定した。現行の実生産機では、時間が～分の間で溶出性等の製剤の品質に問題のないことを確認しており、これら製剤の製造実績及びこれまでの経験に基づき、管理幅は～分に設定している。

機構は、上記の申請者の回答を踏まえ、時間と溶出性についてどのような検討がなされたか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

時間については、スケールアップ検討及び実生産スケールでの製造において、時間の異なるを用いて製した製剤の溶出性について検討した。その結果、～分の間において、溶出率はすべて規格（＝％）を満たしていた。更に～分間においても、これらの実測値データの外挿から、溶出率は％と算出されたことから、～時間として～分の管理幅を設定することで製剤の溶出性に問題ないと考えた。

機構は、上記の回答を了承した。

5) 製剤の管理

機構は、製剤の規格及び試験方法のうち、水分については規格値が「％以下」と設定されていることを踏まえ、水分含量と硬度、崩壊時間及び溶出性との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

パイロットスケールで製造した臨床試験用製剤を PTP 包装（ポリプロピレン製ブリスター）にて 25 /60%RH の条件で 36 カ月間保存した安定性試験では、水分は増加傾向にあるものの、約％で平衡状態に達しており、保存期間中、硬度、崩壊時間及び溶出性に変化は認められていない。

また、製剤を開放条件下（無色ガラス瓶）に保存し、水分と硬度、崩壊時間及び溶出性との関係について検討した結果、25 /60%RH 又は 30 /60%RH の条件で保存した場合は、水分の増加にかかわらず、硬度、崩壊及び溶出性に殆ど変化は認められていないが、30 /70%RH 又は 40 /75%RH の条件で保存した場合は、水分の増加に伴い、硬度の上昇、崩壊時間の遅延及び溶出速度の低下傾向が認められた。これらの結果より、水分の増加に伴う製剤の品質の変化は、保存中の温度及び湿度の相乗効果によるものであり、PTP 包装された製剤 3 ロットの長期保存試験結果と合わせて評価すると、30 又は 60%RH 以下の保存条件で保管すれば、製剤の安定性は十分に担保できるものとする。以上から、測定の際のばらつきを考慮し、水分が％以下であれば製剤の品質に影響を与えないと判断した。

機構は、これまでに得られている試験成績からは、PTP 包装された状態で 30 又は 60%RH 以下の条件で保管すれば、有効期間内に生じる水分含量の上昇が製剤の硬度、崩壊時間及び溶出性に大きく影響を与える可能性は極めて低いと判断するが、医療機関や患者の

自宅等においては上記条件よりも高温・多湿な状態で保管されることも想定され、品質に影響が生じる可能性が否定できないと考える。したがって、製剤は、設定された適切な保存条件にて保管・管理するよう医療関係者、患者等に注意喚起していく必要があるものと考えらる。

6) 製剤の安定性

機構は、20■年■月時点では B* プロセスで製造された原薬を用いた市販用製剤の長期保存試験データが■カ月時点までしか得られていないにもかかわらず、市販用製剤の有効期間を36カ月と設定することは可能と判断した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

長期保存試験において、気密容器 (PTP+アルミ袋) 中、 A* プロセスで製造された原薬を用いた臨床試験用製剤は36カ月まで、市販用製剤は■カ月まで、実施したすべての試験項目について経時変化は認められず安定であった。また、加速試験においては、市販用製剤の6カ月目に1ロットのみ水分が開始時の■%から■%へと■%増加したが、他の2ロットでは開始時と比較して6カ月後も■~■%の増加しか認められず、これらはいずれも規格の範囲内であった。他の試験項目については経時変化は認められず、安定であった。以上より、市販用製剤は、臨床試験用製剤と同様、長期保存試験条件下、気密容器 (PTP+アルミ袋) 中、36カ月まで安定であると推定された。

機構は、臨床試験用製剤で36カ月までの安定性が確認されているものの、市販用製剤に用いられている原薬は B* プロセスによって合成された原薬であり、臨床試験用製剤に用いられている A* プロセスで製造された原薬と異なること、市販用製剤を用いた加速試験において、1ロットであるものの水分の増加が認められていることから、市販用製剤と臨床試験用製剤の安定性プロファイルが同一であるとする根拠は十分ではないと考え、市販用製剤の安定性試験データから有効期間を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、市販用製剤の安定性試験データを基に有効期間を適切に再設定 (36カ月から30カ月に変更) したことから、機構はこれを了承した。

3. 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

< 提出された資料の概略 >

効力を裏付ける試験に関して14の報告書、安全性薬理試験に関して10の報告書、及び薬力学的相互作用に関する10の報告書がそれぞれ評価資料として提出された。

1) 効力を裏付ける試験

(1) キナーゼに対する阻害活性 (報告書MRC-01264/Cancer Res 2004; 64: 7099-7109)

無細胞系でのキナーゼ阻害活性:

遺伝子組換えRAF (C-RAF、B-RAF及びV600E B-RAF)、MEK-1及びERK-1に対する本薬の阻害活性は、 γ -[³³P] ATPを用いて検討された。本薬は、野生型C-RAF、B-RAF及び変異型V600E B-RAFを強力に阻害した (IC₅₀は各々6、22及び38nmol/L)。一方、MEK-1、ERK-1に対しては、10 μ mol/Lでも阻害作用を示さなかった。

RTK等に対する本薬の阻害活性は、ユウロピウムで標識したリン酸化チロシン抗体を用い

て検討された。本薬は、遺伝子組換えFLT-3、c-KIT、VEGFR-2、VEGFR-2(mouse)、VEGFR-3(mouse)、PDGFR- β (mouse)、FGFR-1のリン酸化を阻害した(IC₅₀は各々58、68、90、6、12、57及び580nmol/L)。一方、EGFR、Her-2、insulin-like growth factor receptor-1(IGFR-1)、c-met、c-yes、protein kinase B(PKB)、protein kinase A(PKA)、cdk1/cyclinB、protein kinase C α (PKC α)、protein kinase C γ (PKC γ)、pim-1に対しては、10 μ mol/Lでも阻害作用を示さなかった。

本薬の各キナーゼに対する阻害活性

| 無細胞系 | IC ₅₀ (nmol/L) |
|--|-----------------------------|
| C-RAF | 6 |
| B-RAF wild-type | 22 |
| V600E B-RAF mutant | 38 |
| VEGFR-2 | 90 |
| VEGFR-2 (mouse) | 6 |
| VEGFR-3 (mouse) | 12 |
| VEGFR- β (mouse) | 57 |
| FLT-3 | 58 |
| c-KIT | 68 |
| FGFR-1 | 580 |
| ERK-1 and MEK-1 | >10,000 |
| EGFR、HER-2、IGFR-1、c-met、c-yes、PKB、PKA、cdk1/cyclinB、PKC α 、PKC γ 、pim-1 | >10,000 |

細胞系でのキナーゼ阻害活性：

MEK1/2及びERK1/2に対する本薬の阻害活性は、各細胞を本薬存在下でインキュベートした後、細胞溶解液を調製し、MEK1/2及びERK1/2並びにそれぞれのリン酸化体に対する抗体を用いて検討された。本薬は、RAF/MEK/ERKシグナル伝達系においてRAFの下流に位置するMEK及びERKのリン酸化を阻害した。

RTK自己リン酸化に対する阻害活性は、各細胞を本薬存在下でインキュベートした後、細胞溶解液を調製し、各RTK及びチロシンリン酸化された各RTKに対する抗体を用いて検討した。細胞を用いた系においても、本薬はRTKの自己リン酸化を阻害した。

本薬の各キナーゼに対する阻害活性

| 細胞系 | IC ₅₀ (nmol/L) |
|---|-----------------------------|
| MEK 1/2 phosphorylation (MDA-MB-231) | 40 |
| ERK 1/2 phosphorylation (MDA-MB-231) | 90 |
| ERK 1/2 phosphorylation (BxPC-3) | 1200 |
| ERK 1/2 phosphorylation (LOX) | 880 |
| VEGFR-2 phosphorylation (NIH 3T3) | 30 |
| VEGF-ERK 1/2 phosphorylation (HUVECs) | 60 |
| bFGF-ERK 1/2 phosphorylation (HUVECs) | 620 |
| VEGFR-3 (mouse) phosphorylation (HEK-293) | 100 |
| PDGFR- β phosphorylation (HAoSMC) | 80 |
| FLT-3 phosphorylation (ITD、HEK-293) | 20 |

(2) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響 (報告書 MRC-01271、MRC-01328、MRC-01019、RMI-00120、RMI-00121、MRC-01264、MRC-01276、RMI-0085、RMI-00091、MRC-01195)

in vivo :

マウス腎細胞癌株RENCA皮下移植マウス(各群10匹) に、平均腫瘍重量が50mgに達した

時点より本薬7.5、15、30、60及び90mg/kgを1日1回8又は9日間経口投与し、本薬の腫瘍増殖抑制効果（腫瘍増殖抑制率：TGI）が検討された。本薬群では、いずれの投与量においても体重減少は認められず、下式より算出されたTGIは30%（7.5mg/kg群）～84%（60mg/kg群）であり、用量依存的な腫瘍の増殖抑制が認められた。なお、90mg/kg群のTGIは60mg/kg群とほぼ同等であった。

ヒト腎細胞癌株786-O皮下移植マウス（各群10匹）に、腫瘍の生着が確認された時点より本薬15、30、60及び90mg/kgが1日1回21日間経口投与され、本薬の腫瘍増殖抑制効果（腫瘍増殖抑制率：TGI）が検討された。各群のTGIは28%（15mg/kg群）～約80%（30、60、90mg/kg群）であり、30mg/kg以上の用量においてほぼ完全に腫瘍の増殖を抑制した。

$$TGI(\%) = \{ 1 - (\text{最終投与日の薬剤群平均腫瘍組織体積}) \div (\text{最終投与日の溶媒群平均腫瘍組織体積}) \} \times 100$$

本薬の腫瘍増殖抑制効果（RENCA皮下移植マウス）

| 本薬（mg/kg/day） | TGI（%）：試験1 | TGI（%）：試験2 |
|---------------|------------|------------|
| 対照 | - | - |
| 溶媒 | 18 | -1 |
| 7.5 | ND | 30 |
| 15 | 53 | 61 |
| 30 | 68 | 70 |
| 60 | 82 | 84 |
| 90 | 83 | 84 |

本薬の腫瘍増殖抑制効果（786-O皮下移植マウス）

| 本薬（mg/kg/day） | TGI（%） |
|---------------|--------|
| 対照 | - |
| 溶媒 | - |
| 15 | 27.9 |
| 30 | 68.7 |
| 60 | 73.7 |
| 90 | 62.1 |

今回の承認申請においては、ヒト結腸癌株HCT116、DLD-1、Colo-205、HT-29、ヒト卵巣癌株SKOV-3、ヒト膵臓癌株Mia-PaCa-2、ヒト非小細胞肺癌株NCI-H23、NCI-H460、A549、ヒト黒色腫株LOX IMVI及びヒト骨髄性白血病細胞株MV7;11（FLT3-ITD：FMS-like tyrosine kinase 3-ITD〔遺伝子塩基配列の一部が重複する変異（ITD）を起こしたもの〕）皮下移植マウスにおける、本薬の腫瘍増殖抑制効果の検討成績が併せて提出されているが、申請された適応癌腫とは異なる癌腫のため試験成績の記載は省略する。

なお、申請者は、上記癌腫マウスモデルを用いた試験より、以下考察を行っている。

- ・ 変異型*k-ras*（HCT116、DLD-1、NCI-H460、Mia-PaCa-2）又は変異型*b-raf*（Colo-205、HT-29）を発現しているヒト由来腫瘍細胞株、又は両遺伝子が突然変異により活性化しているMDA-MB-231移植マウスに対し、本薬が腫瘍増殖抑制を示したことから、本薬は*ras*や*b-raf*変異を有する腫瘍に有効である可能性を示唆している。
- ・ *ras*は野生型でEGFR及びHer2を過剰発現しているSKOV-3移植マウスに対し、本薬が腫瘍増殖抑制を示したことから、本薬は*ras*の上流に位置する増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍にも有効であることを示唆している。

***in vitro* :**

ヒト乳癌細胞株とPDGFリガンド刺激下での血管平滑筋細胞の増殖に対し、本薬が増殖阻害活性を示したとされている。

2) 作用機序

(1) 腎細胞癌株による検討 (報告書MRC-01328)

***in vitro* :**

本薬のERK、アポトーシス制御因子Bcl-2ファミリーの一つであるMcl-1及び転写開始因子のeIF4Eのリン酸化への影響について、ヒト腎細胞癌株786-O (2×10^5 個) を本薬0.06 ~ 15 μ mol/L存在下で2、4、6及び24時間インキュベートした後に、pERK1/2抗体、Mcl-1抗体、peIF4E抗体を用い、ウエスタンブロットにて検討された。

本薬は15 μ mol/Lの濃度においてもERKリン酸化 (pERK) を抑制しなかったが、5及び15 μ mol/LでMcl-1のタンパク量を減少させた。Mcl-1の減少は2時間インキュベートより認められ、24時間インキュベートでは本薬10 μ mol/Lで、その発現は肉眼でバンドが確認できない程度に抑制された。eIF4Eのリン酸化は、本薬1.67 μ mol/Lで80%の抑制が認められ、5及び15 μ mol/Lでほぼ完全に抑制された。

***in vivo* :**

マウス腎細胞癌株RENCA又はヒト腎細胞癌株786-Oをマウスに皮下移植し、腫瘍重量が各々約75mg又は約125mgに達した時点より、本薬15、30、60又は90mg/kgを3日間及び5日間連日経口投与した。最終投与後に腫瘍を摘出し、抗CD31抗体又は抗 α SMA抗体を用いて免疫組織染色した結果、本薬群はコントロール群に比較して血管面積の減少が認められた。

マウス腎細胞癌株RENCA又はヒト腎細胞癌株786-Oをマウス腎被膜下に移植し、本薬15、30、60又は90mg/kgをそれぞれ10日間及び21日間経口投与した後、腎臓が摘出され、以下の検討が行われた。

血管新生阻害作用について、抗CD31抗体又は抗 α SMA抗体を用いた免疫組織染色による検討の結果、本薬群はコントロール群に比較して血管面積の減少が認められた。

腫瘍細胞増殖阻害作用について、細胞増殖は抗リン酸化ヒストンH3 (p-Histone H3) 抗体 (RENCA移植モデル) 又は抗Ki-67抗体 (786-O移植モデル) を用い、活性化ERK1/2の局在が抗リン酸化ERK1/2 (pERK1/2) 抗体を用いて、それぞれ免疫組織染色により検討された。本薬群では腫瘍細胞の増殖及びリン酸化ERK1/2の局在についてコントロール群と検出可能な差は認められなかった。

検討した腎細胞癌由来株移植マウスにおいて、本薬投与により腫瘍細胞の増殖及びERKリン酸化の抑制は認められなかったが、血管新生抑制作用が観察された。申請者は、これらの結果より、本モデルマウスにおいては、本薬は主として血管新生抑制作用により腫瘍増殖を抑制したものと考えられると説明している。

(2) 結腸癌株及び乳癌株による検討 (報告書 MRC-01264/Cancer Res 2004; 64: 7099-7109)

ヒト結腸癌株HT-29及びColo-205、並びにヒト乳癌株MDA-MB-231を移植したマウスに、腫瘍重量が約100 ~ 250mgに達した時点より本薬30又は60mg/kgを1日1回5日間経口投与し、最終投与から3時間後に腫瘍が摘出された。本薬のRAF/MEK/ERK経路に及ぼす影響の検討

を目的としてERKリン酸化の変化がウエスタンブロット及び免疫組織化学染色により評価され、また本薬の血管新生阻害作用の検討を目的として一部のマウスの腫瘍検体をCD31に対するヤギポリクローナル抗体で染色し、微小血管面積及び微小血管密度が画像により評価された。

HT-29 及び MDA-MB-231 皮下移植マウスより得た腫瘍組織では、ERK リン酸化と新生血管の減少が認められたが、Colo-205 移植マウスより得た腫瘍組織においては、新生血管の減少のみが観察された。

申請者は、本薬は、V600E BRAF 変異を有する HT-29 及び Colo-205 を移植したマウスのいずれに対しても増殖抑制作用を示しているが（「1 効力を裏付ける試験（2）腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響の項参照。なお、当該試験結果は報告書 MRC-01264 で報告されている。」）本試験結果より、Colo-205 移植マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用は RAF/MEK/ERK 活性化阻害によるものではないと考察している。

3) 代謝物の薬理作用（報告書 MRC-01272、MRC-01279）

代謝物の薬理作用に関して、以下の検討成績が提出された。

in vitro :

本薬及びその代謝物M-2（ヒトにおける主代謝物、N-酸化体）、M-4（N-脱メチル体）、M-5（N-脱メチル、N-酸化体）について、C-RAF、野生型B-RAF、変異型（V600E）B-RAF、VEGFR-2、PDGFR-β及びFlt-3に対するキナーゼ阻害活性が測定された。本薬及びその主要代謝物は*in vitro*で野生型及び変異型（V600E）B-RAF阻害活性を示し、さらに数種の受容体型キナーゼ（VEGFR-2、PDGFR-β、Flt-3）の阻害活性を示した。

ヒト乳癌細胞MDA-MB-231、VEGFR-2導入NIH 3T3細胞、ヒト大動脈平滑筋細胞のリン酸化ERK、リン酸化VEGFR-2及びプロモデオキシウリジン（BrdU）取り込みが測定された。本薬及びその主要代謝物は、腫瘍細胞におけるRAF/MEK/ERK経路の阻害、VEGFR-2とPDGFRのリン酸化を阻害し、最も強い活性は、VEGFRリン酸化阻害であった。なお、PDGF依存性のヒト大動脈平滑筋細胞増殖に対して、M2とM5は本薬より強い阻害活性を示した。

以上より、本薬及びその主要代謝物は、腫瘍細胞のRAF/MEK/ERK経路の阻害及び腫瘍の転移と血管新生に重要なチロシンキナーゼであるVEGFR-2及びPDGFR-βのシグナル伝達を阻害したと申請者は説明している。

in vivo :

ヒト乳癌株MDA-MB-231皮下移植マウスにおいて、本薬とM2の腫瘍増殖抑制効果が比較検討され、M2は腫瘍増殖抑制作用を示したものの、本薬の経口投与に比してその活性は低かった。なお、M2投与後には、M2が生体内で本薬に変換され、本薬が血漿中に検出されることから、本薬の腫瘍増殖抑制効果に対するM2の寄与は厳密には明らかにされなかったと申請者は説明している。

4) 安全性薬理試験

(1) 心血管系及び呼吸系（報告書 PH-30073、MRC-01054、PH-32907（非 GLP 試験）、R-8318（非 GLP 試験））

麻酔イヌ（1群6匹）に本薬 7、22 及び 44mg/kg を単回十二指腸内投与し、肺機能、血行

動態（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、中心静脈圧、末梢血管抵抗等）、心収縮及び心電図（PQ及びQT間隔並びにQRS幅）への影響が検討された（GLP試験）。本薬投与1時間後に認められた約15%の心拍数の減少を除き、本薬投与による影響は認められなかった。

また、非GLP試験として以下の成績が提出されている。

*in vitro*において、CHO細胞に発現させたhERGチャネルを介するI_{Kr}に及ぼす本薬（1、3、10μmol/L）の影響がパッチクランプ法により検討された。本薬1～10μmol/LによりI_{Kr}は阻害される傾向がみられたが対照に対して有意ではなかった。

ウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす本薬（0.1、1、10、20μmol/L）の影響が検討された。APD₉₀（90%再分極時活動電位持続時間）は、本薬10μmol/L以上では有意に延長したが、陽性対照（4'-[[1-[2-(6-methyl-2-pyridyl)ethyl]-4-piperidinyl]carbonyl]methane sulfonanilide dihydrochloride dihydrate）よりも小さかった。

イヌを用いた安全性薬理試験及び反復投与毒性試験の結果から、*in vivo*でQT/QTc間隔に対する影響は認められなかったとされている。

本薬の心室再分極遅延について、申請者は以下のように考察している。

イヌの安全性薬理試験において、44mg/kg群でQTc延長が認められず、各個体における最高C_{max}は3.1mg/L（6.6μmol/L）であった。また、イヌ4週間、13週間及び12カ月間投与試験の60mg/kg群で血圧、心拍数及び心電図に対する影響は認められず、このときの定常状態時のC_{max}は4.9～5.8mg/L（10.6～12.5μmol/L）、13週間投与試験の初回投与日でのC_{max}は7.6mg/L（16.3μmol/L）であった。

イヌの全身曝露量6.6～16.3μmol/Lは、*in vitro*電気生理学的試験で影響がみられた濃度であったが、イヌのタンパク非結合型分率0.9%から算出した本薬の遊離型濃度は0.06～0.15μmol/Lとなり、*in vitro*で電気生理学的な影響が認められない濃度であった。国内臨床試験で400mgを1日2回投与したときのC_{max}は、4.9mg/L（10.6μmol/L）であった。ヒトの非タンパク結合型分率0.5%から算出した遊離型濃度は0.05μmol/Lであり、*in vitro*電気生理学的試験で影響が認められた3μmol/Lの約1/60であった。以上より、臨床使用時に本薬が循環器系、特に心室再分極に影響を及ぼす可能性は低いものと考えられた。

（2）中枢神経系（報告書 PH-29507、PH-29497）

ラット（1群5～6匹）に本薬22、73及び220mg/kgを単回経口投与し、中枢神経系に及ぼす影響が検討された。本薬投与により、73mg/kg群では2/6例、220mg/kg群では3/6例に各々投与後30～60分に一過性の振戦が観察された。一方、自発運動量、体温、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣閾値、侵害受容反応（熱板法）及びヘキソバルビタール誘発麻酔に対する本薬22、73及び220mg/kg単回経口投与の影響は認められなかった（1群6～10匹）。

（3）その他（報告書 PH-29405、PH-29498、PH-29451、PH-29499）

ラットに本薬22、73及び220mg/kgを単回経口投与し、水・電解質排泄、血液学的パラメータ、血糖及び胃腸管輸送能に及ぼす影響が検討された。

水・電解質排泄及び血液学的パラメータは、尿量、ナトリウム及び塩素が用量依存的に減少し、尿量は220mg/kg投与群で56%減少した。このときの推定C_{max}は35mg/Lであった（「4安全性薬理試験（2）中枢神経系」の項参照）。この尿量減少に伴い、赤血球数、ヘマトクリット及び総ヘモグロビンが低下したが、血液凝固系への影響は認められなかった。申請者

は、ヒトで治療用量を超えて使用した場合、本薬は抗利尿作用を示す可能性も考えられると考察している。

血糖に及ぼす影響では、非絶食ラットの全投与群及び絶食ラットの73mg/kg以上の群において、血糖値が有意に低下し、220mg/kg群の非絶食ラット及び絶食ラットでそれぞれ21%及び16%低下した。

ラットの消化管輸送能に対する作用は認められなかった。

また、*in vitro* ではモルモット摘出回腸に対しても影響を及ぼさなかった。

5)薬力学的薬物相互作用試験(報告書 MRC-01138、MRC-01139、MRC-01195、RMI-00083、RMI-00084、RMI-00085、RMI-00092、RMI-01230、RMI-00122)

各種の抗悪性腫瘍薬と本薬併用時の腫瘍増殖抑制効果及び安全性について、マウスを用いて検討されているが、今般申請された適応癌腫とは異なる癌腫モデルであるため試験成績の詳細な記載は省略する。

パクリタキセル、イリノテカン、ゲムシタビン、シスプラチンを併用した際、これら抗悪性腫瘍薬の毒性を有意に増強することはなく、腫瘍増殖抑制効果は相加的であった。また、本薬とドキソルビシンの併用投与時には、4/10 例に死亡が認められており、単独投与時に比較して両薬剤の曝露量が増加(本薬：約2倍、ドキソルビシン：1.4倍、ドキソルビシノール：1.7倍) したことによると考察している(死亡例について、剖検を含む詳細な病理学的検討は行われていない。)。本薬と同様にシグナル伝達阻害薬であるゲフィチニブは、非臨床モデルにおいて本薬との併用投与が可能であり、併用による腫瘍増殖抑制効果の減弱及び毒性の増強は認められなかったとされている。

< 機構における審査の概要 >

機構は、現時点において腎細胞癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制機序の詳細は明らかとはなっていないと考える。しかしながら、機構はマウス腎細胞癌株RENCA移植マウス及びヒト腎細胞癌株786-O移植マウスを用いた*in vivo*試験の検討において、腫瘍増殖の指標とした抗リン酸化ヒストンH3抗体又は抗Ki-67抗体の検討では増殖抑制は検出されていないものの、別途実施された腫瘍重量を指標とした試験では増殖抑制効果が認められており、腎細胞癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制は期待できるものと判断した。

なお、現時点において、本薬の有効性を予見し得るバイオマーカーに関する情報は得られていないが、今後、本薬の作用機序の解明とともに、腎細胞癌において高率に認められることが報告されている VHL 変異等、バイオマーカー候補となり得る分子については、非臨床からのアプローチも含め更なる検討を行っていく必要があると考える。

1) 作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

本薬による腫瘍増殖抑制には、血管新生抑制作用のみ明確に示し、MAPK シグナル伝達経路におけるシグナル伝達阻害作用(pERK の減少) が認められない株細胞、血管新生抑制作用とシグナル伝達阻害作用(pERK の減少) が認められる株細胞がある。腎細胞癌株については、に該当し、主として本薬は血管新生抑制作用により腫瘍増殖を抑制すると考えられる(「2(1)腎細胞癌株による検討」の項参照)。

機構は、本薬の作用機序について、以下のように考える。

腎細胞癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制の作用機序の根拠データは、マウスとヒト各1種

類の腎細胞癌株を用いた1つの報告書が提出されているのみであり、また、当該検討結果では、血管新生阻害作用（抗CD30抗体又は抗 α SMA抗体を用いた検討）は認められているが、腫瘍細胞増殖阻害作用（抗p-Histone H3抗体又は抗Ki-67抗体を用いた検討）は本薬と対照とで検出可能な差は認められなかったとされている。申請者は当該試験結果から、本薬のヒト腎細胞癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制は主として血管新生抑制作用によるものとの考察を行っているが、腎細胞癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制の作用機序を当該試験結果のみから説明することやヒト腎細胞癌全体に一般化することは適切ではないと考える。

2) 耐性について

機構は、本薬の耐性獲得機序についてこれまでの知見を基に説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬に感受性を有する腫瘍細胞株を親株とし、本薬に対する耐性獲得株の作出を*in vitro*及び*in vivo*で種々試みてきたが、現在まで、親株と感受性が大きく異なる細胞株を樹立できていないため、本薬の耐性獲得機序についての検討はできていない。多くの薬剤で多剤耐性獲得機序の一つに挙げられているP-糖タンパク質(P-gp)について、*in vitro*での検討を行い、本薬はヒトP-糖蛋白に対して中等度～高度の親和性を示すという結果が得られている(「3.2薬物動態試験に関する資料5)薬物動態学的相互作用」の項参照)。しかしながら、P-gpを発現している腎細胞癌細胞に対して、本薬は有効性(増殖抑制効果)を示すことから、P-gpを介して本薬の耐性が獲得される可能性は小さいと考える。一方、腎細胞癌に対する本薬の主たる作用機序は、血管新生抑制作用と考えており、本薬に対する耐性獲得の機序には血管内皮細胞における感受性の変化が推察される。しかしながら、現在のところ、臨床においても本薬に対する耐性獲得例が確認されていないこともあり、その機序を推測し得る知見は得られていない。

機構は、以下のように考える。

本薬に関する耐性獲得機序に関する検討は現時点乏しく、不明であると理解する。本薬は様々なキナーゼを阻害することがこれまでに明らかになっているが、前述したとおり本薬の腎細胞癌に対する主な作用機序は断定的に述べられる状況ではなく、本薬の耐性獲得には様々な機序が想定されると考える。したがって、臨床における耐性獲得例の確認の有無にかかわらず、耐性株の樹立等も含めて更なる検討を行うことが望ましいと考える。

3) 安全性薬理について

機構は、本薬投与後の一過性の振戦、尿量減少及び血糖値低下の発現機序を考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬の安全性薬理試験でみられた一過性の振戦の発現機序は明らかではないが、非特異的かつ間接的な影響により発現した可能性が考えられる。中枢に対する直接の作用により現れたものではないことは、中枢神経系に対する影響を検討した試験において、振戦以外に所見は認められなかったことから支持される。また、ラット6カ月間投与試験において、Functional Observation Batteryにより、本薬の中枢への影響を詳細に検討しているが、影響は認められていない。

本薬の主要な標的であるRAF及びVEGFRと尿量又は血糖値との関連性について文献検索を行った。

本薬が尿量に影響を及ぼす機序については、糖尿病患者においてVEGFが腎血流量を増加させたとの報告があり(Microvasc Res 2005; 70: 179-188)、本薬のVEGFR阻害作用で腎血流

量が減少したため、尿量が代償作用で減少した可能性も推察されたが、現時点で本薬が尿量に影響を与える機序は明らかではない。なお、ラット4週間投与試験の25mg/kg以上の群で尿量の有意な減少が認められているが、当該用量はラットで死亡がみられる用量であり、尿量減少には動物の一般状態の悪化が影響している可能性があると考え。

また、本薬が血糖値に影響を及ぼす機序については、本薬が低血糖の発現を示唆するような報告はなく、機序については明らかではない。血糖値低下は、ラット4週間、13週間及び6カ月間投与試験でも観察されているが、ラット膵臓の病理組織学的検査で、高用量投与時において、膵外分泌腺に変性所見がみられるものの、膵内分泌腺には所見がなかったことから、血糖値の変動は膵内分泌腺における病理変化によってもたらされたものではなかった。なお、臨床における血糖値への影響については、臨床試験でGrade 3以上の検査値異常が2/717例に認められ、重篤な有害事象データベースでは35例(総使用患者数は不明)の報告がある(2006年11月22日時点データベース)。35例のうち、多くは糖尿病患者での報告であることを踏まえると、血糖コントロールのモニタリングを行う必要性は特に示唆されていないことから、低血糖に関し注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

3.2 薬物動態試験に関する資料

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態(PK)プロファイルは、マウス、ラット及びイヌにおいて検討され、また本薬の血漿タンパク結合、並びに薬物代謝酵素及びトランスポーターに及ぼす影響はヒト又は動物の生体試料を用いて検討されている。更に、ヒト血漿中における本薬の主代謝物(M-2)のPKについても動物で検討されている。

1) 吸収

(1) 単回投与

マウス、ラット及びイヌにおいて、¹⁴C標識した本薬単回静脈内又は経口投与後の総放射能及び本薬の血漿中濃度を測定した。なお、¹⁴C標識した本薬の用量は、マウスでは3.65mg/kg、ラットでは4.11mg/kg(静脈内投与)又は3.54mg/kg(経口投与)、イヌでは4.21mg/kg(静脈内投与)又は4.12mg/kg(経口投与)とした。

マウス、ラット及びイヌに¹⁴C標識した本薬を静脈内投与した際の血漿中総放射能の半減期($t_{1/2}$)は、各々6.8、8.8及び7.3時間であった。経口投与では、血漿中総放射能は投与後1.5~2時間で C_{max} に達し、終末相における $t_{1/2}$ は各々6.1、11.2及び5.8時間であった。経口及び静脈内投与時の血漿中総放射能の AUC_{nom} 比から算出した吸収率は、マウス、ラット及びイヌで各々92.4%、77.4%及び67.6%であり、イヌはげっ歯類より低かった。

¹⁴C標識した本薬を経口投与した際、いずれの動物種においても血漿中本薬濃度は投与後1~2時間で C_{max} に達し、静脈内投与時とほぼ同じ $t_{1/2}$ で消失した(下表)。ラットでは、マウス及びイヌに比べて $t_{1/2}$ は高く、CLは低かった。各動物種の定常状態における分布容積は同程度であった。経口投与時のバイオアベイラビリティ(BA)はイヌ、マウス及びラットで各々59.9、78.6及び79.2%であった。なお、申請者は、イヌにおけるBAがマウス及びラットに比べて低かった要因として、薬液の溶媒及び投与剤型(イヌでは薬液をカプセルに充填して投与)の差異が考えられるが、理由は明確ではないと説明している。

¹⁴C標識した本薬投与後の血漿中本薬濃度のPKパラメータ

| | マウス (各時点3例) | | ラット (4~5例) | | イヌ (4例) | |
|-------------------------------|-------------|------|------------|-------|---------|------|
| | i.v. | p.o. | i.v. | p.o. | i.v. | p.o. |
| AUC _{norm} (kg·h/L) | 6.67 | 5.24 | 22.91 | 18.15 | 7.91 | 4.74 |
| C _{max, norm} (kg/L) | n.c. | 0.32 | n.c. | 1.03 | n.c. | 0.90 |
| t _{max} (h) | n.c. | 1.0 | n.c. | 1.74 | n.c. | 1.59 |
| t _{1/2} (h) | 6.53 | 5.57 | 9.33 | 8.86 | 4.33 | 3.59 |
| CL (L/kg·h) | 0.15 | n.c. | 0.044 | n.c. | 0.13 | n.c. |
| V _{ss} (L/h) | 0.68 | n.c. | 0.65 | n.c. | 0.74 | n.c. |
| BA (%) | n.a. | 78.6 | n.a. | 79.2 | n.a. | 59.9 |

AUC_{norm} : 投与量で補正したAUC、C_{max, norm} : 投与量で補正したC_{max}、V_{ss} : 定常状態における分布容積、BA : 経口投与時のAUC_{norm}/静脈内投与時のAUC_{norm}×100、n.c. : not calculated、n.a. : not applicable

胆管カニューレ挿入ラットに¹⁴C標識した本薬5mg/kgを単回経口又は静脈内投与し、経口投与時の吸収率が算出された。胆汁中及び尿中の総放射能回収率並びに体内残存率(消化管を除く)から算出した吸収率は投与量の52.8%であり、胆汁を介さない消化管及び糞中への放射能排泄率[投与量の28.6%(静脈内投与時の糞中排泄率及び消化管残存率より算出)尿中、糞中及び胆汁中排泄の項参照。]を考慮した吸収率(約80%)は、マウス及びラットに本薬を経口投与した際のBA(約79%)と同等であり、両動物種では初回通過効果を受け難いことが示唆されたと申請者は考察している。

(2) 反復投与 (トキシコキネティクス試験成績より)

マウスに本薬30、100又は300mg/kgを13週間反復経口投与した際、投与量で標準化したAUC(AUC_{norm})は投与量とともに低下し(1.96~0.85kg·h/L)、吸収の飽和に基づく非線形性が認められた。なお、当該試験では単回投与試験と同一投与量が設定されていないため、PKに対する反復投与による影響は明確にできなかったと申請者は説明している。

ラットに本薬を反復経口投与したとき、AUC_{norm}には大きな試験間の差が認められたが、1~25mg/kg/日の用量範囲内では投与期間を4週(1~25mg/kg/日)、13週(1~5mg/kg/日)、6カ月(1~2.5mg/kg/日)と延長してもAUC_{norm}の変動範囲は10.0~18.4kg·h/Lであり、反復投与による代謝酵素の自己誘導、自己阻害等は起こらないと申請者は推察している(機構注:より高用量の125mg/kg/日(7日及び4週投与)及び250mg/kg/日(7日投与)におけるAUC_{norm}は1.7~5.2kg·h/Lと低かった。)。また、ラットでは雌の曝露量が雄より高い傾向が認められた。

イヌに本薬を反復経口投与したとき、3mg/kg/日(18週、12カ月)、10mg/kg/日(4週、13週、18週、12カ月)、30mg/kg/日(7日、4週、13週、18週、12カ月)までの用量範囲でのAUC_{norm}(0.73~2.63kg·h/L)は、3~60mg/kg単回経口投与時(1.05~4.74kg·h/L)とほぼ等しい範囲内で変動したと申請者は説明している。しかし、60及び120mg/kg/日の反復投与後のAUCは投与量比より低くなる傾向を示した。

ヒト結腸癌株Colo-205移植マウスに本薬30mg/kgを単回又は1日1回4日間経口投与し、血漿中及び腫瘍中の本薬濃度が測定された。反復投与時の血漿及び腫瘍組織における曝露量は単回投与時と同程度であり、AUCは血漿よりも腫瘍組織で約2倍高かった(下表参照)。

本薬経口投与後の血漿中及び腫瘍組織中本薬濃度のPKパラメータ

| | Day 1 | | Day 4 | |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 血漿 | 腫瘍 | 血漿 | 腫瘍 |
| AUC _{norm} (kg·h/L) | 10.86 | 19.87 | 11.77 | 20.23 |
| C _{max, norm} (kg/L) | 1.10 | 1.70 | 1.29 | 1.80 |
| t _{max} (h) | 4 | 8 | 4 | 8 |

各測定時点3例、AUC_{norm}：投与量で標準化したAUC、C_{max, norm}：投与量で標準化したC_{max}

2) 分布

(1) 組織分布

アルビノラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、総放射能は脳、精囊及び緻密骨では低く、他の臓器・組織ではほぼ均一に分布した。殆どの臓器・組織では、投与後4時間までにC_{max}に達し、終末相のt_{1/2}は20～36時間であった。肝臓、副腎皮質、ハーター腺、腎髄質外帯及び腎皮質で高い曝露が認められた。皮膚のt_{1/2}(72.8時間)は他の組織に比べて長かったが、AUCは血中濃度とほぼ同じであった(76.1～86.4mg·eq·h/L)。脳への移行は血中濃度の11%(AUC)であった。

有色ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、総放射能の終末相の分布及び消失プロファイルはアルビノラットとほぼ同じであった。色素含有組織については、皮膚におけるt_{1/2}は両ラットで同程度であったが(66.5～72.8時間)、眼球壁における放射能濃度はアルビノラットよりも4～12倍高かった。両ラットの投与7日後の放射能残存率は投与量の約0.4%と低く、臓器・組織での放射能の非可逆的な残留を示す所見は認められなかったと申請者は説明している。

(2) 胎盤及び胎児移行性

妊娠19日目のラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与し、母動物及び胎児の臓器・組織内総放射能が測定された。母動物及び胎児のほぼすべての臓器・組織に総放射能は緩やかに分布し、胎児の臓器・組織(5.07～7.43時間)並びに母動物の脳、ハーター腺及び羊水(5.99～24.0時間)では、他の組織(2.31～4.80時間)に比べてt_{max}が遅かった。総放射能は胎盤関門を通過し、脳を除く殆どの胎児の臓器・組織に均一に分布した。脳以外の胎児臓器のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は母動物よりも低く、胎児(全身)の平均AUC₀₋₂₄は母動物血液のAUC₀₋₂₄(165mg·eq·h/L)の52%であった。胎児の脳のAUC₀₋₂₄は他の臓器・組織よりも低かったが、母動物の脳のAUC₀₋₂₄に比べて2.3倍高かった。また、乳腺のAUC₀₋₂₄は母動物の血液に比べて1.6倍高値を示した。投与24時間後の母動物及び胎児の体内残存率は投与量の54.4%であり、このうち胎児の残存率は投与量の1.8%であった。

(3) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

各種動物及びヒト血漿における本薬(血漿中濃度はラット、イヌ及びマウスで約0.1～10mg/L、ヒト及びウサギで約0.1～5mg/L)のタンパク非結合型分率(fu)は、ヒト、ラット及びマウスで0.41～0.53%であり、イヌでは0.89%とやや高く、ウサギでは1.99%と最も高かった。なお、タンパク結合率に性差(ヒト及びラットでのみ検討)及び濃度依存性は認められなかった。

本薬の主な結合タンパクはヒト血清アルブミン(HSA)、α-グロブリン、β-グロブリン及び低比重リポタンパクであった。また、ヒト及びラット血漿において、¹⁴C標識した本薬の血漿タンパク結合は可逆的であった。本薬の血漿/血中濃度比は、ラット、イヌ及びヒトの

血液では1.02～1.33と血漿と血球にほぼ均等に分布したが、ウサギ血液では本薬の濃度に従って高くなった。

pH 7.99～6.78での本薬のfuは、pHの低下に従って上昇した(0.165～1.80%)。また、非エステル化遊離脂肪酸(2mmol/L)の添加によりfuは低下し、特にオレイン酸存在下では約1/5に低下した。また、タンパク結合率が高い薬剤(フロセミド、ワルファリン、ニフェジピン、ジギトキシン、プロプラノロール、イブプロフェン、サリチル酸、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、ゲフィチニブ)の共存により、本薬のfuは殆ど影響を受けなかった(機構注:イブプロフェン及びサリチル酸では高濃度でfuがそれぞれ2.70及び1.50%に上昇した。)。以上より、本薬とこれらの薬剤を臨床で併用した際、タンパク結合部位での相互作用により本薬の血漿中濃度が変動する可能性は低いと申請者は考察している。

3) 代謝

(1) *in vitro*

ヒト及び動物の肝ミクロソームと¹⁴C標識した本薬をインキュベートした際、N-メチル基の水酸化体(M-3)及びピリジン環のN-酸化体(M-2)が多く認められ、水酸化及びN-酸化されたM-1並びに脱メチル化したM-4は少なかった。主代謝物はヒト、マウス及びサルではM-2であり、ラット及びイヌではM-3であった。代謝プロファイルの動物種間の比較の結果、サルが最もヒトに近い代謝プロファイルを示す動物種であると申請者は考察している。

¹⁴C標識した本薬をラット及びヒト肝細胞とインキュベートした結果、それぞれ本薬の30～40%及び50～70%が代謝された。M-2はラットよりヒトで多く、本薬及びM-2のグルクロン酸抱合体(それぞれM-7及びM-8)はヒトでのみ認められた。

各CYP分子種(CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5、4A11)を用いて本薬の代謝活性を検討した結果、M-1、M-2、M-3及びM-4の生成活性はCYP3A4が最も高かった。また、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝(M-2及びM-3の生成)は、CYP3A4の選択的阻害剤であるケトコナゾール及びトロレアンドマイシン並びにCYP3A4に対するポリクローナル抗体によって著しく阻害された。以上より、CYP3A4が本薬の酸化代謝に関与する主な酵素であると申請者は考察している。

組換えUGT分子種(UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15、2B17)を用いて検討したM-7の生成活性は、UGT1A9が最も高かった。組換えUGT1A9、ヒト腎ミクロソーム及び培養ヒト肝細胞におけるグルクロン酸抱合のK_m値は、それぞれ5.8、8.1及び3～7μmol/Lとほぼ同じ値を示した。以上より、本薬のグルクロン酸抱合にUGT1A9が関与していると申請者は推察している。

¹⁴C標識した本薬を培養ヒト肝細胞とともにインキュベートした結果、高濃度では主にM-2が生成されたが、低濃度ではM-7が多く認められた。なお、N-酸化の固有CL(CL_{int} = V_{max}/K_m)はグルクロン酸抱合よりも約2倍高かった。また、UDP-グルクロン酸存在下でヒト肝及び腎ミクロソームでもM-7の生成が認められた。以上より、ヒトにおいて主に肝臓で本薬がN-酸化及びグルクロン酸抱合を受けると申請者は推察している。

(2) *in vivo*

ラット、イヌ及びヒトに本薬を単回経口投与した際、血漿中には主に未変化体(AUC比で総放射能の71～73%)が認められた。ラット及びイヌ血漿中には水酸化体M-3が多く、総放射能のそれぞれ12.1及び15.6%(AUC比)認められた。ラット及びイヌ血漿中にカルボン酸誘導体(M-6)がそれぞれ総放射能の3.5及び10.0%(AUC比)存在したが、ヒトでは微量

であった。脱メチル体 (M-4) はいずれの種の血漿中でも認められ、ラットで最も多く総放射能の6.3% (AUC比) であった。N-酸化体 (M-2) はヒト血漿中の主代謝物であった。また、本薬のグルクロン酸抱合体 (M-7) はヒト血漿中に少量認められたが、ラット及びイヌでは検出されなかった。なお、N-グルクロン酸抱合には種差があり、N-グルクロン酸抱合体はヒト及びサルでみられ、ラット及びイヌでは殆ど検出されないと報告されている (Drug Metab Dispos 1998; 26: 838-47)。

ヒト、ラット及びイヌの糞中の主代謝物はM-6であり、それぞれ投与量の19.1、30.0及び62.6%認められた。糞中のM-3は主にラット及びイヌで認められ、それぞれ投与量の23及び15%検出された。ラット及びイヌの尿中には10種以上の代謝物が存在し、未変化体及びM-7は認められなかった。

4) 排泄

(1) 尿中、糞中及び胆汁中排泄

無処置及び胆管カニューレ挿入ラットに¹⁴C標識した本薬を単回静脈内投与又は経口投与し、総放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄が検討された。無処置ラットへの投与量は4.11mg/kg (静脈内投与) 又は3.54mg/kg (経口投与) とし、胆管カニューレ挿入ラットでは5mg/kgとした。静脈内及び経口投与後の総放射能は主に胆汁・糞便を介して排泄され、尿中排泄率は低かった (下表参照)。

¹⁴C標識した本薬投与後の総放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率

| | | 尿 | 糞 | 胆汁 | 消化管 | 消化管を除く体内 | 回収率 |
|-------------|------|-------|-------|------|------|----------|-------|
| 無処置* | i.v. | 3.93 | 89.48 | n.a. | 1.48 | 1.98 | 98.34 |
| | p.o. | 2.87 | 90.13 | n.a. | 2.01 | 1.61 | 97.87 |
| 胆管カニューレ挿入** | i.v. | 0.961 | 15.2 | 39.3 | 13.4 | 27.3 | 96.6 |
| | p.o. | 0.871 | 31.5 | 33.1 | 17.8 | 18.8 | 102 |

*: 投与後 72 時間まで測定、**: 投与後 24 時間まで測定、n.a.: not applicable

イヌに¹⁴C標識した本薬を静脈内投与 (4.21mg/kg) 又は経口投与 (4.12又は5mg/kg) し、総放射能の尿中及び糞中排泄率が検討された。両投与経路ともに総放射能は主に胆汁・糞便を介して排泄され (90.0~92.7%)、尿中排泄率は投与量の1%未満であった。

ヒトでの尿中総放射能排泄率 (投与放射能の 19%) がラット及びイヌより高かった点について、申請者は、ヒトでは本薬がグルクロン酸抱合されて尿中排泄されるためであると考察している。

(2) 乳汁中排泄

分娩後8~10日目のラットに¹⁴C標識した本薬5mg/kgを単回経口投与し、血漿中及び乳汁中の総放射能濃度を測定した結果、投与放射能の約27.3%が乳汁から回収され、そのAUCは血漿中総放射能の4.9倍であった。

5) 薬物動態学的相互作用

(1) 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬0.01~50mg/L存在下で5日間インキュベートし、本薬のCYP1A2及び3A4誘導能を検討した。その結果、本薬のCYP1A2及び3A4活性の誘導作用は認められなかった。なお、MTT法により細胞の生存率を測定した結果、10及び50mg/L存在下ではMTT還元活性が対照の5%未満に低下したことから、高濃度の本薬では細胞の生存率が低下して誘導能を

評価できないと判断されている。以上より、本薬は少なくとも3mg/L（非結合型濃度：約0.8mg/L）以下では、ヒトCYP1A2及び3A4を誘導しないことが確認された。海外臨床試験で本薬400mgを1日2回反復投与したときの血漿中濃度（7.8mg/L）と f_u （0.5%）から算出した非結合型濃度は0.0385mg/Lであり、*in vitro*で誘導作用を示さなかった濃度（0.8mg/L）の1/20であった。したがって、臨床使用においては本薬のCYP1A2及び3A4の誘導による薬物動態学的相互作用の生じる可能性は極めて低いと考えられた。

（2）酵素阻害

ヒトCYP分子種に対する本薬の阻害能が検討された。CYP1A2、2A6及び2E1活性の有意な変化は認められなかったが、CYP2C19、2D6及び3A4に対する阻害定数 K_i はそれぞれ17 $\mu\text{mol/L}$ 、4.0～22.2 $\mu\text{mol/L}$ 及び4.9～48.9 $\mu\text{mol/L}$ と弱い阻害作用が認められ、また、CYP2B6、2C8及び2C9に対する K_i 値はそれぞれ5.1～6.2 $\mu\text{mol/L}$ 、0.7～2.4 $\mu\text{mol/L}$ 及び7.3～7.7 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を示した。なお、本薬の阻害作用はプレインキュベーション時間に依存性を示さなかったことから、不可逆的阻害作用でないとして申請者は考察している。

また、ヒト肝ミクロソームでの本薬のCYP3A4阻害作用が検討された結果、本薬はCYP3A4基質であるミダゾラム及びテストステロンの水酸化を僅かに阻害し、 K_i 値はそれぞれ28.9及び26.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。なお、テストステロンを基質として組換えCYP3A4を使用した際、 K_i 値が4.9 $\mu\text{mol/L}$ と48.9 $\mu\text{mol/L}$ とばらついたことから、これらのデータは考慮しなかった。海外臨床試験で本薬400mgを患者に1日2回反復投与した際の C_{max} （約7.8mg/L、16.8 $\mu\text{mol/L}$ ）は（臨床薬理に関する資料の項参照）殆どのCYP分子種に対する K_i 値とほぼ同じであった。しかし、ヒトにおける薬物相互作用の検討において、本薬とミダゾラム（CYP3A4）、オメプラゾール（CYP2C19）又はデキストロメトルファン（CYP2D6）を併用した際、併用薬の薬物動態に有意な変化は認められなかったことから、本薬はCYP2C19、2D6及び3A4に対して臨床上問題となるような阻害作用を示さないと申請者は考察している。

ヒトUGT分子種に対する本薬の阻害作用が検討された結果、トリフルオペラジン（UGT1A4）、 α -ナフトール（UGT1A6）及び3'-アジド-3'-デオキシチミジン（UGT2B7）のグルクロン酸抱合に対する本薬の IC_{50} 値は、61 $\mu\text{mol/L}$ （UGT1A4）又は100 $\mu\text{mol/L}$ 以上（UGT1A6、UGT2B7）であった。プロポフォール（UGT1A9）のグルクロン酸抱合に対する本薬の K_i 値は2.2 $\mu\text{mol/L}$ であり、阻害作用が認められた。また、エストラジオール及びイリノテカンの活性代謝物であるSN-38のグルクロン酸抱合（UGT1A1）に対する本薬の K_i 値はそれぞれ1.0及び2.7 $\mu\text{mol/L}$ であり、阻害作用が認められた。海外臨床試験で本薬400mgを1日2回反復投与した際の C_{max} （約7.8mg/L、16.8 $\mu\text{mol/L}$ ）は、UGT1A1及び1A9に対する K_i 値よりも高かったことから、UGT1A1及び1A9の基質となる薬剤を本薬と臨床で併用投与した際に薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された。実際、患者に本薬（1回400mg1日2回投与）とイリノテカン併用投与した際、イリノテカン及びSN-38の曝露量は約2倍増加した（臨床薬理に関する資料 3）他の抗悪性腫瘍剤との併用試験の項参照）。

フルオロウラシル（5-FU）の代謝酵素であるジヒドロピリミジン脱水素酵素（DPD）に対する本薬（100又は200 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された結果、本薬の5-FU代謝への影響は認められなかった。したがって、5-FU又はそのプロドラッグと本薬を併用した際、血漿中5-FU濃度が上昇する可能性は低いと申請者は考察している。

（3）トランスポーター

P-糖タンパク質（P-gp）を発現するCaco-2細胞を本薬（1又は10 $\mu\text{mol/L}$ ）とインキュベ-

トした結果、本薬の膜透過性は高いとされた。efflux比は2.9～4.7であったが、本薬は膜透過性が高いことから、P-gpにより軽度にも排出されてもヒトでの吸収に大きな影響は生じないと申請者は推測している。

L-MDR1細胞を用いて、2種類の*in vitro*分析系での本薬のヒトP-gp排出能に対する阻害作用が測定された。Calcein-AM分析法において、本薬50 μ mol/LまでCalcein-AMの排出に対する影響は認められず、本薬はヒトP-gpに対する親和性を示さなかった。一方、ロペラミド及びジピリダモールの能動的排出に対する本薬の影響が検討された結果、本薬濃度の上昇に伴って当該薬剤の排出が阻害された（IC₅₀値はそれぞれ0.84及び1.24 μ mol/L）。これらのIC₅₀値は海外臨床試験で認められた血漿中濃度（申請用法・用量におけるC_{max}は16.8 μ mol/L）に比べて低かった。両分析系での試験結果が矛盾したことについて、申請者は、ジゴキシン等の一部のP-gp基質でもCalcein-AM分析系で偽陰性を示すことが知られている（J Pharmacol Exp Ther 2001; 299, 620-628、Eur J Pharm Sci 2001; 12, 205-214、J Med Chem 2003; 46, 1716-1725）と説明している。

本薬はヒトP-gpに対して中等度～高度の親和性を示し、その排出能に対する阻害作用を有する。臨床試験において本薬を1回400mg1日2回投与（申請用法・用量）した際の血漿中本薬濃度は、プローブ化合物のIC₅₀値に比べて数倍高いことから、本薬がP-gpによる薬物輸送を阻害する可能性がある。しかしながら、本薬と類似のP-gp阻害作用を有するジピリダモールは（機構注：申請者は両剤のP-gp阻害作用に関する類似点として、*in vitro*において、ともにP-gpを阻害し、本薬によるジピリダモールの排出阻害及びジピリダモールによるジゴキシンの排出阻害に関するIC₅₀値は1.2～1.5 μ mol/Lと同程度であったこと、本薬及びジピリダモールのヒトにおける遊離型濃度は、IC₅₀値に比べて各々1/23及び1/7と予想されること、を挙げている。）、ジゴキシンの曝露量を有意に上昇させないことから（Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 51-60）、本薬と他のP-gp基質とを併用しても、臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性は低いと申請者は考察している。

6) 他の非臨床薬物動態試験

ヒト血漿中の主代謝物M-2（N-酸化体）の薬物動態が検討された。

マウスに30又は60mg/kgのM-2を単回経口投与した際、投与後の血漿中にソラフェニブが認められた。ラット及びヒトの糞便ホモジネートを用いた*in vitro*試験で、M-2がソラフェニブに効率的に還元されたことから、M-2投与後に認められたソラフェニブは腸内細菌によるM-2の還元により生じたと申請者は考察している。また、M-2投与後のソラフェニブのAUC₀₋₂₄はソラフェニブ30mg/kg投与時の1/18であったことから、マウスにソラフェニブを投与した際、血漿中ソラフェニブ濃度のうちM-2からの還元由来するものは殆どないと申請者は考察している。

ラットに¹⁴C標識したM-2を5mg/kg単回経口投与した際、血漿中にはM-2の他、ソラフェニブ及びM-1/M-5が認められた。M-2投与後の代謝物の生成は、ソラフェニブは腸内細菌によるM-2の還元、M-1及びM-5はM-2のそれぞれ水酸化及び脱メチル化、時間経過とともに認められたM-3及びM-4はソラフェニブの代謝による、と申請者は推察している。総放射能に対するAUCの割合は、M-2は57.8%、ソラフェニブは14.8%、M-1/M-5は13.4%に相当した。

¹⁴C標識したM-2（0.225～約2.30mg/L）のfuは、ヒト、ラット及びマウスでは約0.5%、イヌでは1.4%、ウサギでは約1.8%であった。M-2はHSAとの結合率が高く、また、ヒト及びラットでM-2の血漿タンパク結合は可逆的であった。ラット、イヌ及びヒトのM-2の血漿/

血球濃度比は1.35～1.61であり、¹⁴C標識したM-2は主に血漿中に分布した。

ヒトCYP分子種を用いてM-2のCYP酵素阻害能を検討した結果、CYP2C9、2C19、2D6及び3A4に対するKi値は9.8～22.2μmol/L、CYP2C8に対するKi値は3.0μmol/Lであった。M-2のCYP阻害能はソラフェニブと同程度であったが、ソラフェニブ投与後のヒト血漿中M-2濃度はソラフェニブ濃度の1/10～1/5と低いことから、CYP阻害に対するM-2の寄与はごく僅かであると申請者は考察している。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する考察を概ね受け入れられると判断した。ただし、ヒトにおける本薬の薬物動態は個体間変動が大きく、その要因については必ずしも十分には解明されていないことから(4.2 臨床薬理に関する資料の項参照)、P-gp以外の輸送系を介した相互作用の可能性等の未検討事項を含め薬物動態の個体間変動の要因について非臨床からも更なる検討を行い、本薬の適正使用に活用し得る基礎的な情報の収集を継続する意義は高いと考える。また、UGT1A1及び1A9の基質となる薬剤を本薬と臨床で併用投与した際に薬物動態学的相互作用が生じる可能性について、適切な注意喚起が必要と考える。

1) 血漿タンパク結合性

機構は、ヒトの血漿タンパク結合率を検討した濃度範囲(0.098～4.54mg/L)は本薬の臨床使用における定常状態のC_{max}(4.91～7.8mg/L)未満であることから、より高濃度での血漿タンパク結合率を検討する必要性に関して見解を求め、申請者は、以下のように回答した。

ヒト血漿を用いて臨床濃度を超える濃度での追加検討が必要と考え、9及び20mg/Lにおける本薬のfuを評価した。その結果、本薬のfuはそれぞれ0.477及び0.586%であり、臨床でのC_{max}付近でも十分に線形性が保たれており、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態でのC_{max}(4.91～7.8mg/L)におけるfuは約0.5%となる。

機構は、回答を了承した。

2) 組織分布について

機構は、有色ラットの眼球壁の放射能濃度はアルビノラットに比べて4～12倍高値であったことから、白人と非白人における眼障害の発現頻度とその重篤度を比較し、眼障害に関する民族差について考察するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

国内外の臨床試験(10658試験、10497試験、10875試験、11515試験、100391試験、11213試験)における眼に関連した治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現頻度は、白人、非白人とも高くはなく、その多くは軽度の事象であった。また、非白人及び日本人ではGrade 3の事象は認められなかった。なお、海外11213試験の本薬群とプラセボ群間に眼障害の発現頻度に差は認められなかった。

眼球壁、特にブドウ膜への薬剤の蓄積には、メラニンとの結合が関係している場合が殆どであるが、一般に薬物のメラニン結合と眼障害とは直接関係しないと報告されている(Regul Toxicol Pharmacol 28: 124-32, 1998)。本薬は、一般に認められるメラニン結合に比べて、結合の程度が非常に低く、眼球壁からの消失も速く(下表)、更に有色皮膚への結合も認められていない。

また、眼球壁を構成する強膜、ブドウ膜(虹彩、毛様体、脈絡膜)及び網膜のうち、いず

れの組織に放射能が分布するかを特定するため、ラットの全身オートラジオグラムを拡大し、組織切片と比較した結果、放射能はブドウ膜の上皮に集積することが明らかとなった。

| | 投与量 (mg/kg) | 臓器・組織 | 投与量で補正した投与1日後 の放射能濃度 (g-eq/g) | t _{1/2} |
|------------|----------------|--------|----------------------------------|------------------|
| 本薬 | 10 | 眼球壁 | 0.217 | 37.9時間 |
| モキシフロキサシン* | 5 | 眼球壁 | 0.948 | 85.5日 |
| ガチフロキサシン* | 20 | 虹彩・毛様体 | 3.93 | 51.6日 |
| クロロキン** | 20 | ブドウ膜 | 7.70 | 187日 |

*：新薬承認情報集（財団法人日本薬剤師研修センター）、**：Pharm Pharmacol 55, 1647-1654, 2003

¹⁴C標識した本薬をラットに投与した時、有色ラットの皮膚における放射能のt_{1/2}には有色と非有色皮膚部位間に差がなく（それぞれ66.5及び67.0時間）、アルビノラットの値とほぼ等しかった（分布（1）組織分布の項参照）。放射能の分布量、組織の大きさ、ラジオルミノグラフィの解像度等を考え併せると、放射能濃度のラットにおける個体差には測定精度も関係していると思われる。また、有色動物であるビーグル犬の12カ月反復投与毒性試験において眼障害を示唆する所見及び毒性兆候は観察されなかったこと、及び上記の臨床試験成績を考え併せると、眼球壁への本薬又は代謝物の分布が毒性と関連する可能性は否定できると考える。

以上より、本薬の有色ラット眼球壁への分布は、クロロキン、クロルプロマジン、キノロン系薬物で認められるような顕著なものではなく（化学療法の領域、11, 106-107, 1995）、

動物実験成績からも眼障害惹起の可能性が示唆されないこと、臨床試験においてブドウ膜障害に関連すると思われる有害事象の発現もなく、本薬群とプラセボ群間又は民族間で明らかな差はなかったことから、眼障害の頻度又は重篤度について民族差を考慮する必要はないと判断した。

機構は、本薬がメラニン含有組織に高濃度分布することで毒性を発現する可能性やその毒性が白人に比べて日本人で長期間に及ぶ可能性は完全には否定できないと考えるものの、これまでの国内外の臨床試験成績等から、当該組織に対する毒性が民族間で明らかに異なる可能性は低いと考え、回答を概ね了承した。

3) CYP 阻害作用の検討について

機構は、テストステロンを基質として組換えCYP3A4を用いた検討において、阻害定数K_iが4.9及び48.9µmol/L（薬物動態学的相互作用（2）酵素阻害の項参照）と変動した原因を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

組換え酵素の場合、再構成の条件により膜への配位がヒト肝ミクロソーム由来酵素と若干異なり、K_iが変化する可能性が考えられる。また、CYP3A4には複数の基質結合部位があるために、基質によって阻害パターンが異なり、複雑な阻害挙動を示すことが報告されている。この原因として、阻害剤とCYP3A4の相互作用による反応の活性化、部分的阻害、阻害活性飽和の二相性等が考えられている（Biochemistry 33, 6450-55, 1994、同37, 4137-47, 1998、Arch Biochem Biophys 433, 351-60, 2005）。以上より、組換え酵素を用いた場合に、K_i値に変動が認められたと考える。

なお、ヒト肝ミクロソームを用いて、結合部位の異なる基質（テストステロン、ミダゾラム）のK_iを測定した結果、K_i値はほぼ等しく（薬物動態学的相互作用（2）酵素阻害の項参照）、CYP3A4に対する本薬の阻害には結合サイト間差がないことが示された。

機構は、回答を了承した。

4) P-gp 以外のトランスポーターについて

機構は、P-gp 以外のトランスポーターを介した相互作用の可能性が生じる可能性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) 基質はP-gp基質と重複することが知られているため、BCRPに対する本薬の基質特性と阻害特性について現在検討中である。BCRP及びP-gp 以外のトランスポーターの関与の可能性については検討しておらず不明であるが、今後その他のトランスポーターの関与が疑われた場合は、当該トランスポーターについて検討することを考慮する。

機構は、回答を了承した。現在検討中のBCRPに関する検討結果を始め、P-gp 以外のトランスポーターに関する情報については、適切に情報提供するとともに、製造販売後においても公表論文等を含めた情報収集を継続する必要があると考える。

なお、ジピリダモールの公表論文を踏まえた、本薬のP-gp 阻害作用に関する申請者の考察(「<提出された試験成績の概要>5)(3)トランスポーター」の項参照)については、当該論文では、ジピリダモールの血管拡張作用がジゴキシンの腎クリアランスを上昇させた可能性についても言及されており、ヒトにおける本薬のP-gp を介した相互作用の影響をジピリダモールの臨床試験成績に基づいて説明することは困難であると考えられる。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された試験成績の概要>

1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性は、マウス(365及び1460mg/kg、雌雄)ラット(365及び1460mg/kg、雌雄)及びイヌ(溶液:30、60及び120mg/kg、原末:1000mg/kg、雌雄)において、経口投与で検討されている。マウス及びラットでは、最高投与量まで明らかな毒性症状は認められておらず、概略の致死量は1460mg/kgを超えるものと判断されている。イヌでは嘔吐のみが認められ、概略の致死量は1000mg/kgを超えるものと判断されている。これらの試験で用いられた投与量では全身曝露量が飽和状態に達しているものと考えられており、十分な高用量が選択されていると判断されている。

2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口投与で検討されている。マウスでは13週間投与試験(0、30、100及び300mg/kg/日)ラットでは4週間(0、1、5、25及び125mg/kg/日、4週間回復群あり)13週間(0、1、5及び25mg/kg/日、回復群が設定されていたが、25mg/kg/日群の全動物が死亡あるいは瀕死屠殺のため、回復性は検討されていない)6カ月投与試験(0、0.1、1及び2.5mg/kg/日)イヌでは4週間(0、20、60及び120mg/kg/日で投与開始したが、2週目より本薬群は各々10、30及び60mg/kg/日に減量、4週間回復群あり)13週間(0、10、30及び60mg/kg/日)12カ月投与試験(0、3、10、30及び60mg/kg/日)が各々実施されている。本薬投与に関連した死亡(切迫屠殺)動物はマウス13週間投与の300mg/kg/日群、ラットでは、4週間投与の25mg/kg/日以上群、13週間投与の5mg/kg/日以上群、イヌでは12カ月投与の30mg/kg/日以上群で認められている。

本薬の反復投与に関連して認められた毒性変化には主として以下の所見が認められている。

肝臓に対する影響として、ラット 2.5mg/kg/日以上、イヌ 3mg/kg/日以上及びマウス 30mg/kg/日以上で、肝酵素の上昇が用量依存的に認められている。しかしながら、肝酵素の上昇は、投与期間の延長に伴い増悪する変化ではないと考えられている。病理組織学的検査ではラットで胆管増殖や肝細胞の単細胞壊死、イヌにおいても胆管増殖及び線維化が認められている。さらにイヌでは、12 カ月間投与試験において 10mg/kg/日以上で肝硬変の所見を示す個体も認められている。なお、ラット及びイヌにおける胆管増殖又は線維化は 4 週間の休薬後にも認められている。

腎臓に対する影響として、ラット(4 週間投与の 25mg/kg/日以上、13 週間投与の 5mg/kg/日、6 カ月投与の 1mg/kg/日以上の群)及びイヌ(13 週間投与の 30mg/kg/日以上、12 カ月投与の 10mg/kg/日以上の群)では糸球体腎症や尿細管の変化(好塩基性尿細管、尿細管拡張)、尿蛋白の増加が認められている。なお、ラットにおける尿細管の変化は 4 週間の休薬後にも認められている。

消化管に対する影響として、イヌ 4 週間又は 13 週間投与試験の 30mg/kg/日以上の投与群で血便、12 カ月投与試験では 10mg/kg/日以上の投与群で液状便が認められている。病理組織学的検査ではマウス 13 週間投与試験の 30mg/kg/日以上の投与群で前胃上皮のびまん性過形成が、ラットでは 25mg/kg/日以上の投与群で前胃上皮の過角化、幽門部の細胞肥大、十二指腸粘膜の肥大及び変性並びに炎症細胞浸潤が確認されている。

膵臓に対する影響として、ラット 4 週間投与試験の 25mg/kg/日以上の投与群で膵外分泌腺細胞の萎縮や変性、間質の浮腫等が認められている。臨床試験において、血中のアミラーゼ及びリパーゼの上昇が認められたことから実施されたラット 2 週間経口投与試験(0、5 及び 25mg/kg/日)では、5mg/kg/日以上の投与群で α -アミラーゼ活性の一過性の上昇と膵外分泌腺細胞の萎縮や単細胞壊死が認められている。

リンパ・造血器系に対する影響として、マウス、ラット及びイヌにおいて骨髓における細胞減少やリンパ組織におけるリンパ球減少等が認められているが、細胞毒性型の抗悪性腫瘍薬と比べると軽度な変化であり、リンパ・造血器系は本薬の主な毒性標的ではないと申請者は考察している。

副腎に対する影響として、最大耐量(MTD)付近又はそれ以上の用量を投与した際にラット及びイヌで壊死性病変、マウスでは副腎皮質の好酸球増加が認められている。

生殖器系に対する影響として、ラットでは精巣の精細管変性、精巣上体中の精子減少、卵巣の黄体中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められている。イヌでは精巣の精細管変性、精巣上体中の精子減少、マウスでも精巣の精細管萎縮と卵巣の成熟黄体数減少が認められている。

骨及び歯に対する影響として、成長期の若齢犬を用いた 4 週間投与試験において 30mg/kg/日以上の投与群で歯の象牙質変性及び大腿骨骨端軟骨板の肥厚が認められているが、成犬を用いた 4 週間経口投与試験(0 及び 60mg/kg/日)では、歯及び大腿骨への影響は認められていない。ラット及びマウスでも歯の象牙質に対する影響が認められているが、これはげっ歯類の歯が成獣でも成長し続けるものであることが影響していると考えられている。これらの結果より、成長期の小児においては歯及び骨に本薬投与の影響が現れる可能性が示唆されている。

皮膚に対する影響として、イヌで脱毛や皮膚炎が認められているが、ラット及びマウスでは同所見は認められていない。

いずれの反復投与毒性試験においても最低投与量から変化が認められたため、無毒性量は得られていない。また、動物で認められた毒性所見の大部分はヒトにおける臨床用量（400mg、1日2回投与）投与後のAUC値とほぼ同程度又はそれ以下で発現しており、本薬の臨床使用においてこれらの所見が生じる可能性は否定できないものと考えられる。また、ラット及びマウスでは、死亡動物はヒトにおける予想臨床投与量条件下のAUCの2~3倍で認められており、イヌではヒトにおける曝露量以下でも死亡が認められていることから、臨床使用においては慎重な投与が必要と考える。なお、イヌの死亡については皮膚の防御機能破綻に起因する二次的な感染が原因である可能性が高いとされているが、ヒトにおいても皮膚障害の重篤化には注意する必要があると申請者は考察している。

3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、及びマウスを用いた小核試験が実施されている。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において、S9 mixを用いた代謝活性化系の存在下で明らかな細胞毒性が見られた濃度のみで染色体異常の発生頻度の増加が認められている。他の二試験ではいずれも陰性結果が得られており、本薬が*in vivo*で遺伝毒性を誘発する可能性は低いものと判断されている。

4) がん原性試験

がん原性試験は、本薬が進行がんの治療を目的とした抗悪性腫瘍薬であることから実施されていない。

5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて胚・胎児発生に関する試験のみが実施されている。ラット胚・胎児発生に関する試験（0、0.2、1及び2.5mg/kg/日）では、母動物において2.5mg/kg/日群で、摂餌量の減少と体重増加抑制が認められている。胚・胎児については、2.5mg/kg/日群において着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少、胎盤重量の減少、生存胎児体重の減少等が認められ、催奇形性（右大動脈弓、骨の異形成、肋骨分枝等）や骨化遅延も認められている。右大動脈弓及び骨化遅延については1mg/kg/日群でも認められており、無毒性量は母動物に対して1mg/kg/日、胚・胎児に対して0.2mg/kg/日と判断されている。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（0、0.3、1及び3mg/kg/日）では、母動物において3mg/kg/日群で、摂餌量の減少と体重増加抑制が認められ、耳介温度の低下や軟便等の症状も認められている。また、流産や胚吸収も認められている。なお、耳介温度の低下については0.3及び1mg/kg/日群でも認められている。胚・胎児については、3mg/kg/日群で、着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少や催奇形性（腎臓の欠損、椎骨や肋骨の異常等）が認められている。無毒性量は母動物に対して0.3mg/kg/日未満、胚・胎児に対して1mg/kg/日と判断されている。

反復投与毒性試験の結果より、本薬が雌雄生殖器系へ影響を与え、生殖機能を障害する可能性が予測されることに加え、本薬が乳汁中へ移行することが非臨床薬物動態試験により示されている。本薬が受胎能及び出生後の発生に対して有害な影響を及ぼす可能性が予測されることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験に関しては実施されていない。

ラット及びウサギで催奇形性や胚致死作用が認められた投与量における薬物曝露量 (AUC) はヒトにおける予想臨床投与量条件下 (400mg、1日2回投与) の AUC 値を下回っていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与は禁忌とされ、妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導することが添付文書等に記載され、注意喚起が行われる予定である。

6) 他の毒性試験

本薬の製造に携わる労働者の安全性を確保する目的で、ウサギを用いた皮膚刺激性試験と眼刺激性試験が実施され、皮膚及び眼に刺激性はないものと判断されている。また、マウスを用いた耳介塗布による局所リンパ節試験も実施されており、刺激性及び感作性はないものと判断されている。

ヒトにおける主代謝物である N-酸化体 M-2 (BAY 67-3472) はラット及びイヌにおける血漿中濃度がわずかであること (薬物動態試験に関する資料の項参照) また M-2 には薬理活性も認められることから (薬理試験に関する資料の項参照) M-2 について遺伝毒性試験及びラットを用いた4週間反復投与試験が実施されている。遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、遺伝子突然変異誘発性を有さないものと判断されている。染色体異常については、主代謝物が M-2 であるマウスで小核試験が実施され、陰性の結果が得られていることから問題ないものと申請者は考察している。M-2 の4週間反復投与試験 (0、1、5及び25mg/kg/日) では、死亡動物は認められず、5mg/kg/日以上で体重増加抑制が認められている。血液学的検査で25mg/kg/日群で血小板数の減少が認められ、血液生化学的検査では5mg/kg/日以上で AST 及び ALT の上昇が認められている。病理学的検査では5mg/kg/日以上で骨髄の脂肪細胞増加と歯の象牙質変性が認められている。ヒトでの無毒性量は1mg/kg/日と判断され、本試験における M-2 の AUC は5mg/kg/日と25mg/kg/日で同程度であり、ヒトにおける予想臨床投与量条件下 (400mg、1日2回投与) の AUC 値とほぼ同等であった。M-2 の毒性は本薬を投与した場合に比べて弱いものと考えられ、本薬の毒性プロファイルへの M-2 の寄与は少ないものと推察されている。

類縁物質のうち安全性確認の必要な閾値を超えるものは、**類縁物質A*** 及び **類縁物質B*** であり、これらの類縁物質の安全性については既存の毒性試験結果及び **類縁物質A*** を用いた遺伝毒性試験の結果から、これらの類縁物質の安全性は担保できるものと判断されている。

光毒性については、本薬のメタノール溶液中における吸収スペクトルの極大吸収波長が265nm であることから、実施されていないが、マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 系の探索的試験が実施されており、陰性の結果が得られている。

< 機構における審査の概略 >

機構は、本薬の臨床試験で認められたアミラーゼ・リパーゼ増加は、毒性試験で認められた膵外分泌腺の壊死性所見と関連する可能性が考えられることから、本薬の臨床使用においてアミラーゼ・リパーゼ増加が生じた際に投与中止等の対応を行う必要性について申請者に考察を求め、申請者は以下のように回答した。

毒性試験の結果を精査すると、アミラーゼの増加は必ずしも膵外分泌腺の壊死性所見を伴うものではないと考えられた。また、臨床試験においては本薬投与により、一過性かつ無症候性の膵酵素値異常が発現し、Grade 3 以上の膵酵素増加が高頻度に認められるものの、膵障害により投与中止に至る例は極めて少ないことが判明している。しかしながら、膵酵

素の変動と膵外分泌腺の壊死性所見の関連性は必ずしも否定できないことから、添付文書には「血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇が認められている。これらの上昇は、多くの場合本薬の投与継続中に低下するが、本薬投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛等の症状が認められる場合や膵酵素上昇が持続する場合には検査を行い、本薬の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。[国外第 相臨床試験において、プラセボ投与群と比較して血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇が高い頻度で認められている。]」と記載し、膵炎や不可逆的な膵障害を早期発見し、適切に対処するように注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の回答内容を了承した。

機構は、本薬と類似した作用機序を持つゲフィチニブ及びイマチニブにおいて、がん原性が示唆されている（イレッサ錠 250 及びグリベック錠 100mg 添付文書参照）ことから、本薬ががん原性を有する可能性について考察を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の遺伝毒性誘発性は低いものと考えられ、反復投与毒性試験では発がんを示唆するような所見は認められていない。しかし、動物で重篤ではないものの免疫系への影響が認められ、標的分子種が異なるものの、他のチロシンキナーゼ阻害剤でがん原性が示唆されていることから、本薬のがん原性を完全には否定できないものと考えられる。なお、本薬は術後補助化学療法としての臨床開発が計画されていることから、がん原性試験（トランスジェニックマウスを用いた 6 カ月投与試験）の実施を検討している。

機構は申請者の回答を了承し、がん原性試験を実施した場合には、当該試験結果が得られ次第、速やかに医療現場に適切に情報提供するよう申請者を指示した。

機構は、安全性確認の必要な閾値を超える類縁物質である 類縁物質A*

及び 類縁物質B* について、申請者は既に実施された毒性試験の結果からこれらの類縁物質の安全性は担保できると判断しているものの、機構は該当する反復投与毒性試験においてはいずれも無毒性量が得られていないことから、これらの類縁物質が本薬の毒性増強に関与している可能性は否定できないものと考えた。機構は、これらの類縁物質の安全性について追加試験で検討を行うか、あるいは類縁物質の規格値を安全性確認の必要な閾値以下に再設定する必要があると判断した。

申請者は、上記の機構の判断に対して以下のように回答した。

本薬の類縁物質の規格値について再検討した結果、 類縁物質A* 及び 類縁物質B* の規格値を安全性確認の必要な閾値以下に変更することが可能であると判断した。したがって、両類縁物質の規格値を 0.12%以下に改め、 類縁物質A* 及び 類縁物質B* の安全性について更なる毒性試験は実施しない。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上、機構は、本薬における安全域は存在しないと判断したものの、適応疾患が致死的なものであることから、適用は差し支えないものと判断した。本薬の臨床適用にあたっては、非臨床毒性試験から予測される肝臓、腎臓、消化管、膵臓、リンパ・造血系、副腎、雌雄生殖器系及び皮膚における毒性発現について、十分な注意が必要と考えている。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

< 提出された資料の概略 >

すべての臨床試験は、市販用製剤と異なる A* プロセスで製造された原薬を使用

* 新薬承認情報提供時に置き換え

した臨床試験用製剤が使用された。

1) 海外第 相試験 (試験番号100283、公表論文なし、実施期間20■■年■月~20■■年■月)

進行性・難治性固形癌患者 (目標症例数: 1 コホートあたり 3~6 例) を対象とし、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照試験がドイツ 1 施設にて実施された。本試験で検討された用法・用量は下表のとおりである。

| コホート | 患者数 | 投与レジメン |
|-----------------|-----|--|
| 1 ^a | 6 | 100mg 週 1 回 4 週間投与 (n=3)、又は 50mg 週 1 回 1 週間投与後、100mg 週 1 回 3 週間投与 (n=3) |
| 2 ^a | 3 | 200mg 週 1 回 4 週間投与 |
| 3 ^a | 3 | 400mg 週 1 回 4 週間投与 |
| 4 ^b | 3 | 100mg 1 日 2 回投与後、週 1 回 4 週間投与 |
| 5 ^a | 3 | 100mg 1 日 3 回投与後、週 1 回 4 週間投与 |
| 6 ^a | 3 | 100mg 1 日 2 回、連続 2 日間を毎週、4 週間投与 |
| 7 ^a | 3 | 100mg 1 日 2 回、連続 4 日間を毎週、4 週間投与 |
| 8 ^a | 6 | 100mg 1 日 2 回 4 週間投与 |
| 9 ^a | 6 | 200mg 1 日 2 回 4 週間投与 |
| 10 ^a | 6 | 400mg 1 日 2 回 4 週間投与 |
| 11 ^a | 6 | 800mg 1 日 2 回 4 週間投与 |
| 12 ^c | 3 | 100mg(液剤)を 1 週目に 1 回、100mg(50mg 錠×2)を 2 週目に 1 回、続いて 400mg(50mg 錠)を 1 日 2 回反復投与 |
| 13 ^c | 3 | 200mg(液剤)を 1 週目に 1 回、400mg(50mg 錠×8)を 2 週目に 1 回、続いて 400mg(50mg 錠)を 1 日 2 回反復投与 |
| 14 ^c | 4 | 100mg(液剤)を 1 日 2 回 7 日間、続いて 400mg(50mg 錠×8)を 1 日 2 回反復投与 |
| 15 ^a | 14 | 600mg を 1 日 2 回 4 週間投与 |
| 16 ^c | 6 | 400mg(50mg 錠)を 1 日 2 回 2 週間投与、続いて 400mg(200mg 錠×2)を 1 日 2 回 2 週間投与 |

a: 用量増量試験 (50mg 錠のみ使用) b: コホート 4 は治験の主目的から除外、c: 相対的バイオアベイラビリティ試験

本試験には69例が組み入れられ (別コホートに組み入れられた重複例あり) 1サイクル以上投与された63例がPK解析対象とされた。本薬を含有する液剤 (100及び200mg) に対する50mg錠 (100及び400mg) のBA (AUC) は38~49%であった。また、50mg錠又は200mg錠を用いて本薬400mgを1日2回投与した際、200mg錠投与時のAUC及びC_{max} (30.6mg・h/L、4.19mg/L) は50mg錠投与時 (40.0mg・h/L、5.00mg/L) に比べてそれぞれ23.5及び16.2%低かった。

2) 海外第 相試験 (バイオアベイラビリティ) (試験番号 100483、公表論文なし、実施期間 20■■年■月~■■月)

健康成人 24 例を対象として、本薬の薬物動態の検討を目的とした 3 群 3 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬400mg (A群: 50mg錠×8錠、B群: 200mg錠×2錠) 又は600mg (C群: 200mg錠×3錠) 単回経口投与と設定された。

PK解析対象の23例において、A群のAUC及びC_{max}はB群に比べてそれぞれ41.2及び45.1%低かった。この結果を受け、本試験に用いた50mg錠の溶出特性を評価した結果、当該製剤の

溶出率は他のロットに比べて低かったことから（15分後：それぞれ43.4%、80%以上）、下記の試験（100545試験）において溶出特性とBAの関係が検討された。なお、本試験に用いた50mg錠は、国内臨床試験では使用されていない。

3) 海外第 相試験（バイオアベイラビリティ）（試験番号 100545、公表論文なし、実施期間 20●●年●●月～●●月）

健康成人 36 例を対象として、100483 試験においてバイオアベイラビリティの低下が認められた溶出の遅い 50mg 錠（ロット B）及び通常の溶出特性を示す 50mg 錠（ロット A）及び通常の溶出特性を示す 200mg 錠のバイオアベイラビリティを比較する 5 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 400mg を 5 期クロスオーバー法により、50mg 錠（ロット A 及び B）を各々中等度の脂肪（脂肪含量 30%）を含む食事摂取後又は空腹時に、また通常の溶出を示す 200mg 錠を中等度の脂肪（脂肪含量 30%）を含む食事摂取後に、各々単回経口投与とされた。

溶出の遅い 50mg 錠は、通常の溶出性を示す製剤に比べて AUC 及び C_{max} が低かった。一方、通常の溶出性を示す 50mg 錠及び 200mg 錠の AUC 比から、両製剤の BA は同等であることが示唆された。したがって、異なる 2 ロットの 50mg 錠の溶出特性の差が、BA の低下に起因することが示唆されたと申請者は考察している。

溶出特性の異なるロットにおける血漿中本薬濃度の PK パラメータ

| | 50mg 錠 | | | | 200mg 錠 |
|--------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|------------------|--------------|
| | 空腹時 | | 食後 | | 食後 |
| 使用ロット | ロット A | ロット B | ロット A | ロット B | - |
| 例数 | 27 | 29 | 29 | 28 | 30 |
| AUC (mg·h/L) | 66.0 (61) | 45.1 (61) | 68.6 (65) | 48.7 (52) | 59.1 (64) |
| C_{max} (mg/L) | 1.90 (60) | 1.34 (67) | 1.83 (56) | 1.45 (49) | 1.67 (53) |
| t_{max} (h) * | 4.0 (2.0~24) | 4.0 (2.0~24) | 8.0 (4.0~24) | 8.0 (4.0~24) | 8.0 (4.0~24) |
| AUC 比 (ロット A/B) ** | 1.47 [1.25, 1.74] | | 1.32 [1.12, 1.56] | | - |
| C_{max} 比 (ロット A/B) ** | 1.42 [1.18, 1.70] | | 1.20 [1.00, 1.44] | | - |
| AUC 比 (50mg 錠/200mg 錠) * | - | - | 1.12 (0.96~1.32) | 0.85 (0.72~1.00) | - |
| C_{max} 比 (50mg 錠/200mg 錠) * | - | - | 1.07 (0.90~1.28) | 0.89 (0.75~1.07) | - |

幾何平均値（幾何 CV%）、ロット A：通常の溶出性を示すロット、ロット B：溶出の遅いロット、

*中央値（範囲）、**幾何最小二乗平均 [90% CI]

4) 海外第 相試験（食事の影響）（試験番号 100484、公表論文なし、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月）

健康成人 15 例を対象として、高脂肪食摂取後、中等度の脂肪を含む食事摂取後及び空腹時に単回投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討を目的としたクロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、空腹時、高脂肪食（約 900~1000Kcal、脂肪含量 50~60%）摂取後及び中等度の脂肪を含む朝食（約 700Kcal、脂肪含量 30%）摂取後に本薬 400mg（200mg 錠 × 2 錠）を単回投与された。

高脂肪食後に投与した際の AUC 及び C_{max} は空腹時投与に比べてそれぞれ 0.71 及び 0.62 であり、中等度の脂肪食後では空腹時投与に比べてそれぞれ 1.14 及び 0.83 であった。

<機構における審査の概略>

機構は、本薬単回投与時の t_{max} は個体間で 2~48 時間と大きく異なることから、個体間変動の要因について考察するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

本薬の生物薬剤学的検討を行った4試験（100283試験、100483試験、100484試験、100545試験）における単回投与後（錠剤）の t_{max} を被験者背景（年齢、体重、BSA、LBM、民族及び試験）に従いプロットしたが、各被験者の t_{max} と年齢、体重、BSA、LBM、民族及び試験との間に関係は認められなかった。本薬のPKにおける個体間変動要因として、溶解性の飽和により、水分の少ない消化管下部では消化管上部に比べて吸収が低下していることが考えられる。本薬の溶解性の飽和が影響して個体間変動が生じる機序としては、消化管内pHや消化管通過速度の変動等が考えられる。

機構は、本薬の溶出性は酸性条件下に比べて中性条件下で低いことから、無胃酸症患者においてBAが低下する可能性はないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の溶出性が酸性条件下と比べて中性付近で低いのは、原薬のソラフェニプトシル酸塩が水系溶媒に対して殆ど溶けず、また溶解度はpH依存性があることによると考えられる。しかし、溶出試験液に界面活性剤（1% SLS）を添加しない場合は、いずれのpHでも殆ど溶出しなかった。本薬を100mL程度の水と服用した際、胃での原薬の溶解量は酸性～弱酸性域においても本薬含量（200mg）の0.1%程度と少なく、本薬の吸収過程における胃での溶解の寄与は小さいと考えられるため、無胃酸症患者であっても本薬の吸収は殆ど変化しないと考えられる。なお、本薬は小腸での中性付近のpHでも殆ど溶けないが（0.0001mg/mL未満）、小腸では本薬の溶解と粘膜からの吸収が同時に起こるために溶解と吸収が連続的に起き、本薬の吸収が完了することになる（機構注：非臨床試験において本薬の吸収部位に関する検討は行われていない。）。

以上より、無胃酸症患者において本薬のBAが低下することはないと判断した。なお、オメプラゾールを用いて本薬の吸収に及ぼす胃内pHの影響を検討する臨床試験を実施予定であり、本試験により個体間変動の機序に関する知見が得られると考える（4.2臨床薬理に関する資料 <機構における審査の概要> 1）PKの民族差の項参照）。

機構は、申請者の考察の根拠となる非臨床及び臨床的な情報は乏しく、現時点では消化管内 pH が本薬の個体間変動の要因となる可能性は否定できず、実施予定の本薬の吸収に及ぼす胃内 pH の影響を検討する試験結果を踏まえ、注意喚起等の適切な対応が必要と考える。

また、機構は、本薬の PK は食事の影響を受けることを踏まえ、用法・用量の項において空腹時投与であることを明記する必要性について、海外での本薬の承認用法（承認申請後の承認国・地域も含む）における投与時期（食事との関係）を踏まえた申請用法の適切性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

健康成人を対象に食事の影響を検討した試験成績を踏まえ（4.1 生物薬剤学に関する資料 4）海外第 相試験（食事の影響）の項参照）、腎細胞癌患者を対象とした国内第 相試験（11515 試験）及び海外第 相試験（11213 試験）では、本薬を空腹時又は中等度脂肪食摂取後に投与することとし、両投与条件下での本薬の有効性及び安全性が確認された。また、高脂肪食摂取直後投与によっても、本薬の AUC の低下は 29%程度と BA が維持されてい

ることから、空腹時又は通常の薬物の用法である食後に投与することによって、より高い服薬コンプライアンスが得られることが期待される。以上より、本薬の用法・用量において空腹時投与と限定するのではなく、本薬の PK には高脂肪食摂取による影響が認められたことを、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において注意喚起することとした。

海外における本薬の承認用法の投与時期（食事との関係）については、「空腹時投与（食事1時間前又は食後2時間の投与）」（米国）と、「空腹時、低脂肪食又は中程度の脂肪食摂取後の投与を推奨し、高脂肪食摂取時には食事1時間以上前又は食後2時間以降に投与」（EU）に大別され、本邦における申請内容はEUとほぼ同じである。また、米国においては、「中程度の脂肪食」の定義が分かりにくいとの指摘を受け、腎細胞癌の承認申請時に「空腹時投与」とされたが、肝細胞癌の効能追加申請を機に、EUと類似した内容への変更について米国食品医薬品局と議論を進めている。以上より、申請用法・用量において食事内容や投与時期を限定せず、用法・用量に関連する使用上の注意の項において高脂肪食後投与時の注意喚起を行うことは適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

食事（高脂肪食）による本薬の AUC の低下（約 29%）について、BA が維持されていると申請者は判断しているが、日本人患者での本薬曝露量は欧米人に比べて低下傾向を示し、また、その曝露量の変化の臨床的意義（有効性に及ぼす影響）は明確ではないことから（4.2 臨床薬理に関する資料〈機構における審査の概要〉2）曝露量と臨床効果の関係の項参照）臨床試験において検討されたように本薬の曝露量、有効性及び安全性を期待して本薬を適正使用する上では、食事及びその内容と本薬の投与時期との関係が的確に情報提供される必要があると考える。用法・用量及び「用法・用量に関連する使用上の注意」においては、本薬の推奨される投与時期は高脂肪食摂取後以外であり、高脂肪食摂取時には本薬の AUC の低下が認められた旨の注意喚起を含める必要があると考える。

用法・用量及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の設定内容や記載については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

4.2 臨床薬理に関する資料

< 提出された資料の概略 >

健康成人（海外試験）及び癌患者における本薬の PK は、単独投与時及び他の抗悪性腫瘍剤、CYP3A4 阻害剤及び各 CYP プロブ基質との併用投与時について検討が実施された。

1) 健康成人

(1) マスバランス試験（試験番号 11195 試験、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 月、評価資料）

健康成人男性 4 例を対象として、本薬の代謝、マスバランス等の検討を目的とした非盲検非対照試験が、英国 1 施設にて実施された。

用法・用量は、¹⁴C 標識した本薬 100mg を単回経口投与とされ、全例が薬物動態解析対象とされた。

血漿中総放射能の大部分（AUC で 63.5%）は本薬であり、代謝物 M-2 は総放射能の 17.4%（AUC）を占めた。放射能及び本薬の血漿中濃度には t_{max} 以降（投与後約 12 時間）にもピークが認められ、本薬の排泄に腸肝循環が寄与すると推察された。放射能の大部分は投与後 144 時間以内に尿中及び糞中に排泄され（総放射能の 90.8%）、投与後 336 時間までの平均放射

能回収率は投与量の96.3%（尿中19.2%、糞中77.1%）であった。尿中では二つのグルクロン酸抱合体（M-7、M-8）のみが同定され、投与量に対する各々の尿中排泄率は14.8及び2.7%であった。本薬及びカルボン酸誘導体（M-6）の投与量に対する各々の糞中排泄率は各々50.7及び19.1%であり、M-2は糞中に検出されなかった。

2) 癌患者（単独投与）

(1) 国内第I相試験（試験番号 10658、公表論文なし、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料）、国内第I相試験（試験番号 11497、公表論文なし、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料）

固形癌患者を対象（目標症例数：1コホートあたり3例）に、本薬を単回及び反復経口投与した際の安全性、薬物動態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1施設で実施された（試験番号10658）。

用法・用量は100、200、400、600又は800mgを単回経口投与後（サイクル0）、7日間休薬後より同用量を1日2回反復経口投与とされた（1サイクルは28日間）。本薬の最大投与期間は6サイクルとされたが、中止基準に該当する場合を除いて7サイクル以降も投与可能とされた。

本試験に登録された18例（100mg群3例、200mg群15例）全例に本薬が投与され、PK解析対象とされた。なお、200mg群において投与量制限毒性（Dose Limiting Toxicity: DLT）は3/15例7件に認められ、当該用量は日本人固形癌患者における最大耐量（MTD）を超えていないと考えられたが、日本人固形癌患者における本薬の推奨用量を設定するためには、DLTを再定義した試験を別途実施し、200mg 1日2回を超える投与量レベルでの本薬の忍容性を検討することとされ、10658試験では以降のコホートは実施されなかった。

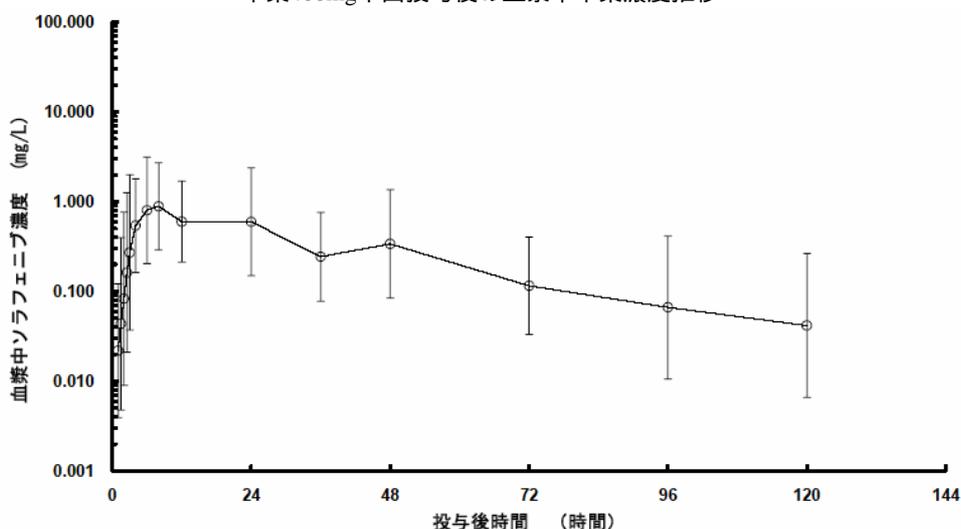
固形癌患者を対象（目標症例数：1コホートあたり6例）に、本薬を単回投与及び反復経口投与した際の安全性、薬物動態等の検討を目的とした、非盲検非対照用量漸増試験が、国内1施設で実施された（試験番号 11497）。

用法・用量は400又は600mgを単回経口投与後（サイクル0）、7日間休薬後より同用量を1日2回反復経口投与とされ（1サイクルは28日間）、本薬の最大投与期間は6サイクルとされたが、中止基準に該当する場合を除いて7サイクル以降も投与可能とされた。

本試験に登録された13例（400mg群6例、600mg群7例）全例に本薬が投与され、PK解析対象とされた。

10658試験及び11497試験のPK解析対象計31例において、同一用量を1日2回28日間経口投与した際に得られた血漿中本薬濃度のPKパラメータを下表に示す。血漿中本薬濃度は t_{max} 後（投与後8～12時間又は24時間）にもピークが認められた（下図参照）。

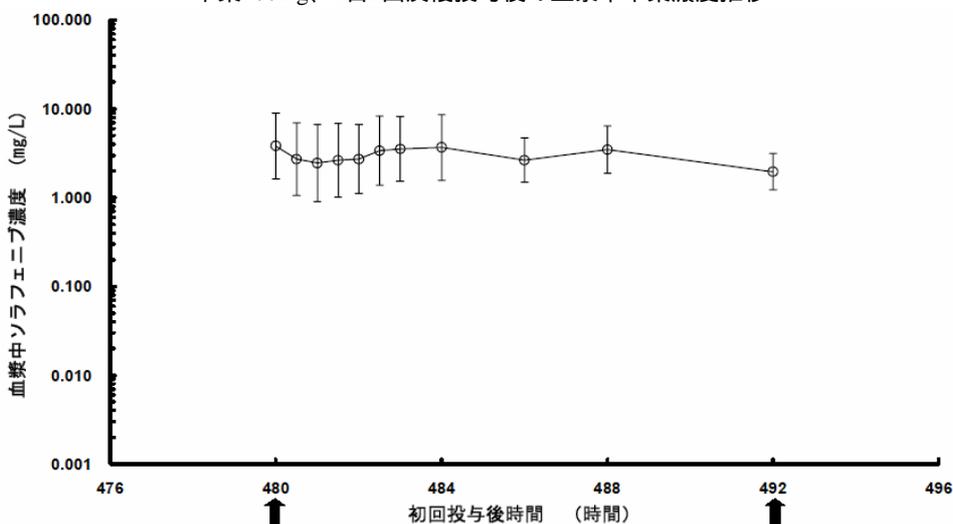
本薬400mg単回投与後の血漿中本薬濃度推移



N=6、幾何平均値 ± 幾何標準偏差

反復投与開始後14日目の本薬のAUC₀₋₁₂は初回投与時のAUCと同程度の値であったため、14日目で既に定常状態に達し、反復投与後の本薬曝露量は単回投与時の推移及び $t_{1/2}$ から推定できる範囲内にあると考えられた。定常状態における血漿中本薬濃度は比較的平坦に推移し、一定濃度を維持した(下図参照)。100及び200mg反復投与時のAUC₀₋₁₂及び C_{max} は、14日目以降に明らかな増加は認められなかった(機構注: 14日目以降の両パラメータは100及び200mg投与群でのみ得られている。)

本薬400mg、1日2回反復投与後の血漿中本薬濃度推移



N=6、幾何平均値 ± 幾何標準偏差、矢印: 投与時期

いずれの用量においても、本薬のAUC及び C_{max} には大きな個体間変動がみられた。定常状態におけるAUC及び C_{max} は、100~400mgの範囲でほぼ用量に比例して増加したが、600mg投与時と400mg投与時は同程度であった。

本薬単回投与後又は1日2回反復投与後のPKパラメータ

| Day | | | AUC ₀₋₁₂ (mg·h/L) | AUC ₀ (mg·h/L) | C _{max} (mg/L) | t _{max} [*] (h) | t _{1/2} (h) | R _{ac} - C _{max} | R _{ac} - AUC | R _{ac} |
|----------------|-----------------|-------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| 1 (単回) | 100mg (N=3) | Mean | 3.30 | 9.40 | 0.43 | 4 | 27.06 | - | - | - |
| | | CV | 42.41 | 39.06 | 40.55 | 3~8 | 39.43 | - | - | - |
| | 200mg (N=15) | Mean | 5.13 | 24.33 | 0.74 | 4 | 24.40 | - | - | - |
| | | CV | 109.59 | 100.04 | 107.18 | 3~24 | 58.10 | - | - | - |
| | 400mg (N=6) | Mean | 7.03 | 35.38 | 1.21 | 8 | 25.51 | - | - | - |
| | | CV | 172.90 | 194.98 | 200.91 | 3~24 | 39.82 | - | - | - |
| 600mg (N=7) | Mean | 9.66 | 40.47 | 1.41 | 6 | 30.39 | - | - | - | |
| | CV | 80.50 | 67.15 | 70.08 | 4~23 | 33.81 | - | - | - | |
| 14 | 100mg (N=3) | Mean | 9.35 | - | 1.04 | - | - | 2.4 | 2.8 | 1.0 |
| | | CV | 21.32 | - | 29.66 | - | - | - | - | - |
| | 200mg (N=10) | Mean | 20.15 | - | 2.64 | - | - | 3.4 | 4.0 | 0.9 |
| | | CV | 37.42 | - | 48.67 | - | - | - | - | - |
| | 400mg (N=6) | Mean | 36.69 | - | 4.91 | - | - | 4.1 | 5.2 | 1.0 |
| | | CV | 72.85 | - | 75.84 | - | - | - | - | - |
| 600mg (N=6) | Mean | 33.85 | - | 4.42 | - | - | 3.6 | 4.0 | 0.8 | |
| | CV | 42.92 | - | 54.87 | - | - | - | - | - | |
| 28 | 100mg (N=3) | Mean | 12.28 | - | 1.42 | - | - | - | - | - |
| | | CV | 27.36 | - | 35.30 | - | - | - | - | - |
| | 200mg (N=8) | Mean | 21.10 | - | 2.43** | - | - | - | - | - |
| | | CV | 48.74 | - | 51.69 | - | - | - | - | - |

* : 中央値と最小値及び最大値、** : n=9、R_{ac}-C_{max} : C_{max}の累積率、R_{ac}-AUC : AUCの累積率、R_{ac} : 反復投与時のAUC₀₋₁₂と単回投与時のAUC₀ から算出した累積係数

また、定常状態における血漿中の各代謝物 (M-2、M-4、M-5) のAUC₀₋₁₂及びC_{max}は投与量に応じて増加し(機構注:600mg投与時と400mg投与時とは同程度である。)M-2のAUC₀₋₁₂ (14日目)は全測定物質の総和の6.07~12.25%、M-4は1.54~4.09%、M-5は2.04~3.60%であった。本薬投与後48時間までの累積尿中排泄率は、M-7が1.66~4.15%、M-8は0.08~0.11%であり、本薬及びM-2は尿中に検出されなかった。

(2) 国内第 相試験 (試験番号 10875、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料)

Child-Pugh 分類 A 又は B の進行性肝細胞癌患者を対象 (目標症例数:1用量あたり12例)として、本薬の薬物動態等を検討することを目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬200mg (第1コホート)及び400mg (第2コホート)を、それぞれ単回経口投与後、7日間休薬期間後より同用量を1日2回反復経口投与とされ(1サイクルは28日間)中止基準に該当する場合を除いて2サイクル以上が投与可能とされた。

本試験には27例(第1コホート13例、第2コホート14例)が組み入れられ、全例に本薬が投与されPKが検討された。

本薬のPKには大きな個体間変動がみられたものの、本薬400mg投与開始後14日目の平均AUC₀₋₁₂は、Child-Pugh分類A(6例)及びB(6例)の患者で各々33.47及び29.45mg·h/Lであり、両群ともに日本人進行性固形癌患者における値(36.69mg·h/L)と同様であったと申請者は説明している。

(3) 国内第 相試験 (試験番号11515、公表論文なし、実施期間20■■年■■月~20■■年■■月、評価資料)

サイトカイン治療歴を有する、Motzer のリスク分類で中等度又は低リスク群の転移を有する腎細胞癌患者を対象とし、本薬の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内 52 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 回 400mg を 1 日 2 回、空腹時又は中等度脂肪食摂取後に経口投与とされ、24 週間まで反復投与することとされた。

本試験には173例が組み入れられ、このうち42例がスクリーニングで中止もしくは脱落し、131例に本薬が投与された。PK解析対象は131例のうち投与開始後6週のトラフ濃度($C_{trough,ss}$)が測定された72例とされた。

$C_{trough,ss}$ (幾何平均値)は、採血時点までに休薬又は減量されなかった患者(63例)で3.03mg/L、採血時点までに休薬又は減量されたものの採血時点では本薬400mgを1日2回投与されていた患者(5例)では3.38mg/L、採血時点で本薬400mgを1日1回投与されていた患者(4例)では1.44mg/Lであった。

(4) 海外第 相試験 (試験番号 10164 Part 1、Br J Cancer 2005; 92, 1855-1861、実施期間20■■年■■月~20■■年■■月)

進行性・難治性固形癌患者を対象とし、本薬の安全性、MTD を検討することを主目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、ベルギーの 1 施設にて実施された。

用法・用量は、50mg 群では本薬 1 日 1 回(5 日間隔毎計 4 回又は隔日計 11 回)、100~800mg 群では 1 日 2 回、いずれも 21 日間反復投与後 7 日間休薬を 1 サイクルとして、中止基準に該当するまで投与することとされた。

本試験には 44 例が組み入れられ、全症例から PK 検討用試料が得られた。

100~600mg の 1 日 2 回投与後の $t_{1/2}$ は平均 23.8~48.0 時間であった(機構注:800mg 投与時の $t_{1/2}$ は 1 例(50.7 時間)でのみ算出されている。)。いずれの用量においても血漿中本薬濃度は投与開始後 7 日には定常状態に達し、1 日 2 回反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-12} の蓄積率は、 $t_{1/2}$ から予測される値と一致した(機構注: C_{max} 及び AUC_{0-12} の蓄積率/ $t_{1/2}$ から予測した蓄積率の比は、それぞれ 0.16~7.02 及び 0.22~3.98 であった。)。1 日 2 回投与開始後 7 日、21 日ともに、 AUC_{0-12} 及び C_{max} は 400~800mg で類似した(それぞれ 73.7~98.2mg·h/L 及び 9.90~11.8mg/L、幾何平均値)。反復投与時の本薬が全測定物質の総和に占める割合(AUC)は 63.9~86.1%であった。

(5) 海外第 相試験 (試験番号 100283、公表論文なし、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月)

臨床試験内容の概略は「生物薬剤学に関する試験成績」の項参照。

本試験には 69 例が組み入れられ、全例に本薬が投与され、このうち 1 サイクル以上を投与した 63 例が PK 解析対象とされた。

1 日 2 回投与時の $AUC_{0-12,ss}$ (幾何平均値)は 100mg(23.8mg·h/L)に比べて 200mg(16.1mg·h/L)で低く、また、用量漸増による本薬曝露量の増加は用量比を下回り、最大曝露量は 600mg 投与時に認められた。

(6) 海外第 I 相試験 (試験番号 100277、Ann Oncol 2005; 16, 1688-1694、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月)

進行性難治性固形癌患者を対象に、本薬を反復経口投与した際の安全性、薬物動態等の検討を目的とした非対照非盲検非対照漸増試験が、カナダの2施設にて実施された。

用法・用法は、50mg 週2回、50mg 隔日1回、50mg 1日1回、100mg 1日1回、100mg 1日2回、200mg 1日2回、400mg 1日2回、600mg 1日2回を28日間反復投与後7日間休薬を1サイクルとし、許容できない毒性、病勢進行、死亡が生じるまで継続することとされた。

用量・用量として8投与量レベルが設定され、50mg 週2回(3例)、50mg 隔日1回(6例)、50mg 1日1回(4例)、100mg 1日1回(4例)、100mg 1日2回(3例)、200mg 1日2回(6例)、400mg 1日2回(8例)、600mg 1日2回(7例)が検討された。

本試験には42例が組み入れられ、41例に本薬が投与された。このうち37例の患者から投与開始1及び28日目での血漿中本薬濃度が得られた。

1日目の C_{max} 及び AUC_{0-12} は100~400mgの範囲でほぼ用量に比例して増加したが、600mg投与時(それぞれ2.00mg/L及び10.1mg·h/L)は400mg投与時(それぞれ2.87mg/L及び21.8mg·h/L)よりも低かった。28日目の C_{max} 及び AUC_{0-12} には100~600mgで大きな差は認められなかった(それぞれ3.95~5.48mg/L及び34.7~47.8mg·h/L)。 $t_{1/2}$ は26.3~35.5時間であった。1日2回投与時の AUC_{0-12} の蓄積率は2.9~9.2であり、 $t_{1/2}$ から推定される範囲の蓄積を示した。

(7) 海外第I相試験(試験番号100342、公表論文なし、実施期間20■■年■■月~20■■年■■月)

進行性難治性固形癌患者を対象とし、本薬の安全性、薬物動態等の検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、米国2施設にて実施された。

用法・用量は、本薬100、200、400、600又は800mgを1日2回7日間経口投与し、7日間休薬のサイクルを中止基準に該当するまで繰り返すと設定された。

本試験には19例が登録され、全例に本薬が投与され、PKデータは全例より得られた。

投与開始後7日目における400mg投与時の C_{max} 、 AUC_{0-12} 、 $t_{1/2}$ (以上、幾何平均値)及び t_{max} (中央値)はそれぞれ6.17mg/L、56.61mg·h/L、19.97時間及び2時間であった。

(8) 海外第I相試験(試験番号100313、公表論文なし、実施期間20■■年■■月~20■■年■■月)

進行性難治性固形癌患者を対象とし、本薬の安全性、薬物動態等を検討する目的の非盲検非対照漸増法試験が、米国1施設にて実施された。

用法・用量は本薬50mgを隔日又は連日7日間反復経口投与し、21日休薬期間のサイクルを中止基準に該当するまで繰り返すと設定された。

本試験には6例が組み入れられ、全例で薬物動態が検討されたが、申請用法を含まない本試験の検討結果の記載は省略する。

(9) 海外第II相試験(試験番号10164、100277、100342、100283及び100313)のまとめ

申請者は、各海外第II相試験では少数例での検討であり、本薬のPKの個体間変動が大きいことによって、用量相関性の評価が困難であると考え、より多くの患者数及び用量レベルでの検討を目的として各試験成績の統合解析を実施した(下表)。その結果、本薬単回投与後の AUC_{0-12} 及び C_{max} には用量の増加に応じた上昇が認められたが、800mg投与時の AUC_{0-12} 及び C_{max} は600mg投与時の値より低かった。

海外第 相試験（単回投与）

| Dose (mg) | N | AUC ₀₋₁₂ (mg·h/L) | C _{max} (mg/L) | t _{max} * (h) |
|-----------|----|------------------------------|-------------------------|------------------------|
| 100 | 25 | 6.33 (75) ^a | 0.93 (73) | 6.4 (2.0~12.3) |
| 200 | 17 | 7.25 (154) ^b | 0.99 (136) | 6.0 (2.0~12.0) |
| 300 | 5 | 11.97 (72) | 1.63 (90) | 3.0 (2.0~12.0) |
| 400 | 22 | 15.22 (110) ^c | 2.07 (105) | 4.9 (1.0~14.0) |
| 600 | 25 | 23.78 (85) ^d | 3.18 (77) | 4.0 (2.0~12.0) |
| 800 | 9 | 10.32 (289) ^e | 1.77 (271) | 8.2 (2.0~12.0) |

幾何平均値（幾何CV%） *：中央値（範囲）

a：21例、b：13例、c：19例、d：18例、e：8例

（4）海外第 相試験（10874試験）

治癒切除不能の進行性肝細胞癌患者を対象（目標症例数：135例）とし、本薬の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とする非盲検非対照試験が、海外23施設で実施された。

用法・用量は、本薬400mgを1日2回反復経口投与することとされた。

本試験には肝機能の程度がChild-Pugh分類A又はBの切除不能進行性肝細胞癌患者147例が登録され、本薬は137例に投与された。このうち21例（Child-Pugh分類A15例、B6例）を対象にPKが検討された。血漿中薬物濃度測定用試料は投与開始後28日目に採取された。

Child-Pugh分類Bの患者における本薬のC_{max,ss}及びAUC_{0-8,ss}は各々5.97mg/L及び30.3mg·h/L、Child-Pugh分類Aの患者では各々4.92mg/L及び25.4mg·h/Lであり、肝機能正常患者で観察された変動の範囲内であった。Child-Pugh分類Bの患者における代謝物M-5のAUC_{0-8,ss}及びC_{max,ss}は各々1.13mg·h/L及び0.26mg/L、Child-Pugh分類Aの患者では各々1.98mg·h/L及び0.33mg/Lであった。代謝物M-5はChild-Pugh分類Bの患者ではChild-Pugh分類Aと比べてやや低かったが、個別値の範囲は両患者群で重なった。またM-2及びM-4のAUC_{0-8,ss}及びC_{max,ss}はChild-Pugh分類によらず類似した。

3) 抗悪性腫瘍剤との併用試験

（1）海外第 相併用試験（塩酸ゲムシタピンとの併用）(100374試験)

進行性固形癌患者を対象（目標症例数：1コホートあたり3~6例、計20~30例）として、本薬と塩酸ゲムシタピンを併用投与した際の安全性、薬物動態等の検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、海外3施設にて実施された。

本試験では、サイクル1において、ゲムシタピン1000mg/m²を週1回7週間投与した後、1週間休薬し、サイクル2以降はゲムシタピン1000mg/m²を週1回3週間投与した後1週間休薬することとされた。本薬は、サイクル1の2日目から、100mg、200mg又は400mg1日2回反復経口投与することとされた。

本試験では、膀胱癌患者を含む進行性固形癌患者42例に治験薬が投与された。PK解析対象は27例であった。なお、本薬100mg投与時のPKデータが得られた例数は2例と少なかったため、評価から除外された。

本薬200及び400mg(200mg錠)併用時、ゲムシタピンのC_{max}は単独投与時と類似した。また、代謝物デオキシジフルオロウリジン(dFdU)のAUC_{0-t_n}及びC_{max}は本薬併用時と非併用時で同程度であった。本薬400mg(50mg錠)併用によりゲムシタピンのC_{max}(幾何平均値)は約2.5倍上昇したが、これは1日目(本薬非併用時)に比べて15日目(本薬併用時)のC_{max}が30倍上昇した1例(症例番号：X1*)に起因すると申請者は考察している。本症例の血漿中ゲムシタピン濃度は、1日目は他の患者に比べ極端に低く

* 新薬承認情報提供時に置き換え

(1.15mg/L)、15日目(33.9mg/L)のゲムシタピン濃度並びに1及び15日目のdFdU濃度は他の症例の値と類似した[機構注：照会事項回答において申請者は、ゲムシタピンは血漿CLが非常に大きく、かつ生体内で速やかに代謝物dFdUに変換される点(Clin Pharmacokinet 2005; 44: 957-967)に言及している。]。なお、本薬非併用時及び併用時のゲムシタピンの C_{max} がともに得られた3例の膵癌患者では、ゲムシタピンの C_{max} は本薬併用時に約30%低下した。

本薬曝露量には大きな個体間変動が認められ、限られた例数であるが、本薬400mg1日2回投与時の $AUC_{0-12,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ には、塩酸ゲムシタピン併用による大きな変化は認められなかった。

以上より、本薬を塩酸ゲムシタピンと併用しても、臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められなかったと申請者は説明している。

(2) 海外第 相併用試験(オキサリプラチンとの併用)(10954試験)

進行性固形癌患者を対象(目標症例数：1コホートあたり6例、計12例)として、本薬とオキサリプラチンを併用した時の安全性、薬物動態等の検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、海外1施設で実施された。

本試験では、3週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目にオキサリプラチン130mg/m²を静脈内投与し、本薬はサイクル1の4日目以降に200又は400mgの1日2回反復経口投与することとされた。

本試験では進行性固形癌患者37例に治験薬が投与された。このうちPK解析対象は27例であった。

本薬の併用により、オキサリプラチン投与後の総白金の AUC_{0-48} は12~21%増加したが、遊離型白金の AUC_{0-48} は増加しなかった。また、総白金及び遊離型白金の C_{max} は本薬400mg(50mg錠×8錠)投与時にそれぞれ43及び55%上昇した。申請者は、この C_{max} 上昇の機序は不明であるが、例数が4例と少なく個体間変動も大きかったため、信頼できる結果ではない可能性があり、総白金並びに遊離型白金の曝露量に大きな変化は認められないと結論している。

本薬の $AUC_{0-8,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ には大きな個体間変動がみられ、オキサリプラチン併用により、200mg投与時でそれぞれ18及び17%増加し、400mg(50mg錠×8錠)投与時ではそれぞれ41及び36%増加したが、400mg(200mg錠×2錠)投与時では増加せず、本薬曝露量の変化に一定の傾向は認められなかった。

以上より、本薬をオキサリプラチンと併用しても、臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められなかったと申請者は説明している。

(3) 海外第 相併用試験(ドキシソルピシン塩酸塩との併用)(10916試験)

ドキシソルピシンはCYP3A4基質であり、本薬はCYP3A4阻害作用($K_i=29\mu\text{mol/L}$)を有している。

進行性・難治性固形癌患者を対象(目標症例数：1コホートあたり6例、計18例)とし、本薬とドキシソルピシン塩酸塩を併用投与した際の安全性、薬物動態等を検討することを目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、海外1施設にて実施された。

本試験では3週間を1サイクルとして、ドキシソルピシン塩酸塩60mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与し、本薬はサイクル1の4日目以降に100mg、200mg(50mg錠)又は400mg(50mg錠、200mg錠)の1日2回経口反復投与を行うこととされた。

本試験では転移性の肝細胞癌又は胆管癌患者を含む進行性固形癌患者54例に治験薬が投与され、このうちPK解析対象は36例であった。

ドキシソルピシンのAUCには本薬用量に応じた変化は認められなかった。本薬400mg(50mg錠)併用によりドキシソルピシンの C_{max} が58%上昇したが、他のコホートでは変化は認められなかった。なお、肝細胞癌又は胆管癌患者においてドキシソルピシン塩酸塩と本薬400mgを併用した場合、ドキシソルピシンのAUCは21%、 C_{max} は34%上昇した。活性代謝物ドキシソルピシノールの曝露量には本薬の投与量に応じた変化は認められなかった。また、本薬100mg投与時の $AUC_{0-8,ss}$ はドキシソルピシン塩酸塩併用により平均22%増加したが、 $C_{max,ss}$ に変化は認められなかった。本薬200mg投与時の $AUC_{0-8,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、ドキシソルピシン塩酸塩併用でそれぞれ平均36及び26%増加した。本薬400mg投与時の $AUC_{0-8,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ にドキシソルピシン塩酸塩併用による変化は認められなかった。

(4) 海外第 相併用試験(塩酸イリノテカンとの併用)(10981試験)

イリノテカンは、カルボキシルエステラーゼによって活性代謝物SN-38に、CYP3A4によってSN-38以外の代謝物に変換され、SN-38はUGT1A1によってグルクロン酸抱合される(Clin Pharmacol Ther 2004; 75, 495-500)。また、本薬はCYP3A4の阻害作用を有し、UGT1A1を強力に阻害する。

進行性・難治性固形癌患者を対象(目標症例数:1コホートあたり6例、計18例)に、本薬と塩酸イリノテカンを併用した際の安全性、薬物動態等の検討を目的とした非盲検非対照用量増試験が、海外1施設にて実施された。

本試験では、6週間を1サイクルとして、塩酸イリノテカン $125\text{mg}/\text{m}^2$ (コホート1~3)又は 140mg (コホート4)を週1回4週間静脈内投与し、本薬はサイクル1の4日目以降より 100mg 、 200mg 又は 400mg を1日2回反復経口投与することとされた。

本試験には34例が登録され、このうち32例に治験薬が投与された。PK解析対象は24例であった。

塩酸イリノテカン $125\text{mg}/\text{m}^2$ と本薬 400mg 併用時には、イリノテカンのAUC及び C_{max} がそれぞれ26及び36%増加し、SN-38のAUC及び C_{max} はそれぞれ120及び122%増加した。また、塩酸イリノテカン 140mg と本薬 400mg 併用時にはイリノテカンの AUC_{0-48} 及び C_{max} はそれぞれ42及び73%増加し、SN-38はいずれも67%増加した。本薬 400mg と塩酸イリノテカン $125\text{mg}/\text{m}^2$ を併用した時、本薬の $AUC_{0-10,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ がそれぞれ68及び78%増加したが、塩酸イリノテカン 140mg 併用による本薬の体内動態に影響は認められなかった。

4) 薬物相互作用試験

(1) 海外第 相併用試験(試験番号10927、Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57, 685-692、実施期間20■年■月~20■年■月、評価資料)

健康成人16例を対象に、本薬とCYP3A4阻害剤ケトコナゾール(KCZ)との薬物動態学的相互作用の検討を目的としたクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第1期は本薬 50mg 単回投与、第2期ではKCZ 400mg を1日1回7日間投与し、第4日目に本薬 50mg を経口投与とされた。

その結果、KCZを併用しても本薬のAUC及び $t_{1/2}$ に変化は認められなかった。代謝物はM-2のみ定量可能であったが、KCZ併用時にM-2の曝露量は低下した(機構注:検出されなかった。)。in vitro試験において、M-2はCYP3A4により代謝されることが示されており(3.2 薬物動態試験に関する資料 3)代謝の項参照)、KCZによってM-2の生成が阻害されることが

示された。ただし、KCZ併用時に本薬曝露量は増加しなかったことから、本薬の消失過程では、CYP3A4のみならずグルクロン酸抱合反応も重要な役割を果たしているとの申請者は考察している（機構注：本薬又は代謝物のグルクロン酸抱合体に関するデータは得られていない。）。

（2）海外第 相併用試験（試験番号10926、公表論文なし、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月実施中、評価資料）

悪性転移性黒色腫患者21例（PK解析対象は18例）を対象に、CYP2C19、2D6及び3A4の基質として、それぞれオメプラゾール、デキストロメトルフアン及びミダゾラムを用い、当該薬剤の代謝に及ぼす本薬の影響が検討された。なお、各CYP分子種の基質薬剤の併用投与では相互に影響しないことが示唆されている（Pharmacogenetics 1995; 5, 358-363、Clin Pharmacol Ther 2000; 68, 375-383）。

本薬はサイクル1の初日から400mgを1日2回経口投与され、サイクル1開始前日（本薬非併用時）及びサイクル1の28日目（本薬併用時）にオメプラゾール（20mgカプセル）、デキストロメトルフアン（シロップとして30mg）及びミダゾラム（溶液として2mg）が経口投与された。

本薬非併用時に比べて本薬併用時にミダゾラムのAUCが平均15%低下したが、 C_{max} に変化はなかった。代謝物1-ヒドロキシミダゾラムのAUC_{0-t_n}に変化はなく、 C_{max} は20%増加した。

投与後12時間目までのデキストロメトルフアンとデキストロファンの尿中排泄量比（デキストロメトルフアン/デキストロファン）は、本薬非併用時と本薬併用時で変わらなかった（幾何平均はそれぞれ0.0053、0.0050）。

本薬非併用時と比べた本薬併用時のオメプラゾールと5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比（5-ヒドロキシオメプラゾール/オメプラゾール）は、投与3時間後では26%上昇したが、6時間後では3%低下し、オメプラゾールの代謝に対する本薬の明らかな影響は認められなかった。

オメプラゾール、デキストロメトルフアン及びミダゾラム併用下で本薬400mgを1日2回反復投与した際の本薬のPKパラメータは、第 相試験における範囲内であり、AUCで標準化したグルクロン酸抱合体（M-7、M-8）の尿中排泄量はマスバランス試験結果（4.2 臨床薬理に関する資料 1）健康成人の項参照）とほぼ一致した。

以上より、本薬はCYP2C19、2D6及び3A4に対する臨床的に意味のある阻害作用又は誘導作用を示さず、当該代謝酵素の基質となる薬剤と併用可能であると申請者は考察している。

（3）海外第 相試験（試験番号 11213、公表論文なし、実施期間 2003 年 11 月～2005 年 1 月、評価資料）

全身化学療法又はサイトカイン療法 1 レジメンの治療歴を有する進行性腎細胞癌患者のうち Motzer のリスク分類で中等度又は低リスク群の患者を対象（目標症例数：約 442 例/群）とし、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が、海外 19 カ国 117 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 400mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することとされた。

本試験には976例が組み入れられ、ランダム化された769例（本薬群384例、プラセボ群385例）のうち、ワルファリン投与例（21例）を対象に、PT-INRに基づいてワルファリン代謝に及ぼす本薬の影響が間接的に検討された。

その結果、少数例での検討であるが、本薬がワルファリン投与例のPT-INRを更に上昇さ

せる可能性は低いことが示唆され、*in vivo*における本薬のCYP2C9阻害作用は弱いと申請者は考察している。なお、本試験ではCYP3A4阻害剤有無別の副作用発現率が評価されたものの、CYP3A4阻害剤併用例（本薬群48例、プラセボ群29例）が少なく、信頼性の高い情報は得られなかったと申請者は説明している。

5) バイオマーカーの検討

腎細胞癌患者を対象とした海外第 相試験において、本薬の臨床効果を予測し得るバイオマーカーの検討が探索的に実施された。現在までに得られた結果が学会発表されており（97th annual meeting 2006-AACR）、その内容を以下に示す。

- ・ 腫瘍組織中のリン酸化ERKレベル、腫瘍組織のVHL変異状態及び血漿中sVEGFR-2濃度と無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）に有意な相関はなかった。
- ・ プラセボ群を血漿中VEGF濃度で層別した場合、無増悪生存期間（PFS）は低濃度集団に比べて高濃度集団で有意に短かった。血漿中VEGF濃度に関わらず、プラセボ群に比べて本薬群でPFSの延長が示された。
- ・ 血球細胞中のRNA発現解析及び尿中メタボノミクス解析から、本薬の効果を予想し得る単一のバイオマーカーは見出せなかった。

6) 申請者による考察

(1) 内因性要因の影響

本薬曝露量（ C_{max} 、AUC、 C_{trough} ）と民族、年齢、性別、体重、腎及び肝機能との相関関係を解析し、本薬のPKに影響を及ぼす要因が検討された。

民族について：

各投与量における C_{max} 、 AUC_{0-12} 及び C_{trough} には両民族とも大きな個体間変動がみられた。日本人患者における曝露量の平均値は欧米人に比べて低かったが（下表）、定常状態における AUC_{0-12} 、 C_{max} 及び C_{trough} の個別値は、100mg投与時を除き、欧米人患者の個別値の範囲内に分布した（機構注：100mg投与時の個別値は、日本人患者が欧米人患者に比べて低かった。）。また、両民族とも400mgを超える用量で吸収の飽和がみられ、定常状態における曝露量の線形性は両民族で類似すると考えられた。単回及び反復投与時の AUC_{0-12} に基づく蓄積率（幾何平均値）は、日本人及び欧米人患者でそれぞれ2.83～5.22及び3.05～5.80であり、両民族で同様の範囲にあった。定常状態における各代謝物の総 AUC_{0-12} （本薬、M-2、M-4及びM-5の総和）に占める割合（幾何平均値）を比較した結果、主代謝物M-2の占める割合は日本人患者で6.07～12.25%、欧米人患者で10.89～15.65%であり、他の代謝物についても両民族で類似した。

1日2回投与時の定常状態における日本人患者及び欧米人患者の本薬のPKパラメータ

| 投与量 | PKパラメータ | N | 日本人 | N | 欧米人 |
|-------|-----------------------|----|--------------|----|---------------|
| 100mg | C_{max} (mg/L) | 3 | 1.04 (29.7) | 15 | 3.78 (78.8) |
| | AUC_{0-12} (mg·h/L) | 3 | 9.35 (21.3) | 14 | 30.60 (73.64) |
| | C_{trough} (mg/L) | 5 | 1.40 (53.9) | 15 | 2.02 (85.43) |
| 200mg | C_{max} (mg/L) | 10 | 2.64 (48.7) | 19 | 4.34 (75.0) |
| | AUC_{0-12} (mg·h/L) | 10 | 20.15 (37.4) | 18 | 33.74 (77.9) |
| | C_{trough} (mg/L) | 10 | 2.42 (34.2) | 19 | 3.08 (80.7) |

| 投与量 | PKパラメータ | N | 日本人 | N | 欧米人 |
|-------|------------------------------|---|--------------|----|---------------|
| 400mg | C _{max} (mg/L) | 6 | 4.91 (75.8) | 31 | 7.78 (61.05) |
| | AUC ₀₋₁₂ (mg·h/L) | 6 | 36.69 (72.9) | 31 | 63.91 (57.18) |
| | C _{trough} (mg/L) | 6 | 3.83 (103.8) | 31 | 5.84 (74.31) |
| 600mg | C _{max} (mg/L) | 6 | 4.42 (54.9) | 34 | 8.62 (61.8) |
| | AUC ₀₋₁₂ (mg·h/L) | 6 | 33.85 (42.9) | 31 | 72.52 (65.7) |
| | C _{trough} (mg/L) | 6 | 4.46 (62.3) | 34 | 6.52 (74.7) |

幾何平均値 (幾何CV%)

上記に加えて、本薬のPKの民族差の受け易さを薬物動態特性の観点から考察した結果、以下の点から本薬のPKは民族差の影響を受けにくいと考えている。

- ・ 本薬の主な結合タンパクは血清アルブミンであり、その濃度に民族間差は知られていない (J Clin Pharmacol Ther 2000; 38, 53-60、Clin Pharmacol Ther 1990; 48, 10-17)。
- ・ 本薬はCYP3A4及びUGT1A9により代謝され、単一の薬物代謝酵素に依存しない。CYP3A4発現量には個体差があるものの、現在までに遺伝多型は証明されていない (Neurotoxicology 2000; 21, 101-111)。また、UGT1A9は2種の遺伝多型 (UGT1A9*3、*5) が知られているが (J Clin Pharmacol 2004; 44: 854-860)、その臨床的意義及び民族間差は現時点で不明である。
- ・ CYP3A4阻害剤KCZと併用しても本薬曝露量は変化せず、また、各CYP分子種のプロープ基質との併用によって、曝露量又は代謝比に変化は認められなかった。ドキシソルピシン及びイリノテカンと併用した際には本薬及び併用薬の曝露量が増加したが、ゲムシタピン又はオキサリプラチン併用時に本薬及び併用薬の曝露量に変化は認められなかった。
- ・ 他の内因性変動要因で本薬のPKに明らかな影響を及ぼすものは特定されていない。また、定常状態ではほぼ平坦な血漿中薬物濃度推移を示す。

他の要因

本薬曝露量と年齢、性別、体重との間に明らかな相関は認められなかった。また、曝露量とクレアチニンクリアランスとの間に明らかな相関は認められず、軽度～中等度の腎機能障害は本薬曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。更に、曝露量と血清総ビリルビン値との間に明らかな相関は認められず、本薬の定常状態における曝露量に軽度～中等度の肝機能障害の影響が認められなかった試験 (10875試験及び10874試験) 成績と一致した。

(2) 曝露量と有害事象の関係 (10658試験、11497試験、10164試験、100277試験、100283試験、100342試験)

国内外の第 相試験成績を用いて、本薬との関連性が否定できない有害事象と本薬曝露量との関係が検討された。本検討においては、本薬100～800mgが1日2回投与された症例を対象とした。定常状態における本薬の曝露量 (AUC₀₋₁₂、C_{max}又はC_{trough}) と有害事象のGradeに関するプロットでは、本薬400mg投与時にGradeの高い有害事象が発現した一部の症例において比較的高い曝露量が認められたものの、全体的には、より低いGradeの有害事象が発現した症例で認められた曝露量の範囲内であり、有害事象のGradeと曝露量との間に明らかな相関関係は認められなかった。また、第 相試験において皮膚障害及び消化管障害が比較的好くみられたことから、定常状態における曝露量と本薬との関連性が否定できない当該有

害事象のGradeとの関係がプロットされたが、明らかな相関関係又は毒性域は確認できなかった。

<機構における審査の概要>

1) PK の民族差について

申請者は、国内外の第 相試験成績に基づき、本薬の線形性の認められる用量範囲(100~400mg)が共通することを、本薬のPKに民族差が少ない根拠の一つに挙げている(6申請者による考察(1)内因性要因の検討の項参照)。しかし、上記の根拠とされた定常状態のAUC及び C_{max} は、日本人では600mg投与時の値が400mg投与時と同程度かやや低い一方で、欧米人では600mg投与時の値は400mg投与時より高く(用量比には応じていない)、800mg投与時の値が600mg投与時より低いとの結果が得られており(2癌患者(9)海外第 相試験のまとめの項参照)、400mgを超える用量におけるAUC及び C_{max} に両民族間で同様の傾向は認められていない、と機構は考える。

また、本薬投与時の日本人患者における AUC_{0-12} 、 C_{max} 及び C_{trough} は欧米人患者に比べて低値を示したことについて、申請者は、個別値が欧米人患者の個体間変動範囲内にほぼ含まれていることを理由に、当該PKパラメータの差異は本薬のPKの民族差を示唆するものではないと説明している(6申請者による考察(1)内因性要因の検討の項参照)。一方で、本薬のPKにおける個体間変動は日本人及び欧米人ともに大きく、その個体間変動の大きさは、個別の試験における本薬の線形性の評価、薬物動態学的相互作用の検討等に関する比較・考察が困難であることの一因として、申請資料等において申請者が自ら言及している。

機構は、本薬400mgまでの線形性は認められるものの、当該用量を超える用量におけるAUC及び C_{max} の推移に両民族間で差異が示唆されること、大きな個体間変動範囲内に含まれるか否かによって、日本人と欧米人の民族差の有無を結論付けることは無理があると考えることから、本薬のPKに民族差はないとする申請者の結論は適切ではないと考える。本薬のPKに影響を及ぼす要因や、体格差を考慮した場合に相対的に高用量投与となる日本人でAUC及び C_{max} が欧米人に比べて低値を示す理由については、今後も更に検討すべき事項であり、それらの知見の集積を以って、本薬のPKにおける民族差の有無やその程度を逐次評価していく必要があると考える。

また、機構は、米国で実施中の健康成人(白人、日本人、中国人)を対象に本薬のPKにおける民族差を検討する試験(12162試験、20■年■月~20■年■月)成績、大きな個体間変動が生じる原因に関して検討中又は検討予定の内容について、それぞれ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

12162試験において、白人(40名)、日本人(40名)及び中国人(38名)の健康成人を対象に本薬400mgを単回経口投与した。被験者の平均体重は白人(76.4kg)に比べて日本人(63.4kg)及び中国人(67.0kg)で低かった。投与後24時間までの血漿中本薬濃度推移は民族間で類似した。本薬の C_{max} は日本人と白人では殆ど差がなく、中国人の C_{max} が白人より約16%低かった(下表)。AUCは、白人に比べて日本人は約25%低く、中国人は約35%低かった。曝露量(C_{max} 、AUC)はいずれの民族においても大きな個体間変動がみられたが、それらの個別値の範囲は三民族間で違いはなかった。以上より、本薬曝露量には至適用量が異なることを示唆するような大きな民族差はないと考える。

本薬400mg単回経口投与時の各民族でのPKパラメータ

| | 白人40例 | 中国人38例 | 日本人40例 |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| C _{max} (mg/L) | 2.133 (53%) | 1.789 (59%) | 2.209 (65%) |
| t _{max} (h) * | 2.5 (2~24) | 4 (2~24) | 3.5 (2~16) |
| AUC _{0-t} (mg·h/L) | 85.65 (48%) | 57.17 (66%) | 66.18 (56%) |
| AUC (mg·h/L) | 90.57 (52%) | 58.51 (66%) | 67.76 (56%) |
| t _{1/2} (h) | 29.3 (35%) | 22.6% (31%) | 23.2 (30%) |

幾何平均値 (幾何CV%)、*中央値 (範囲)

また、今後、本薬のPKにおいて認められる大きな個体間変動について検討する試験として、健康成人24例を対象に、オメプラゾールを用いて本薬の吸収に及ぼす胃内pHの影響を検討するクロスオーバー試験を実施し、20■年■月現在、すべての被験者に対して投与が完了し、データクリーニング中である (総括報告書完成予定: 20■年■月)。

機構は、以下のように考える。

国内外の第 相試験成績の比較及び本承認申請後に実施された本薬の PK の民族差を検討した試験 (12162 試験) 成績において、程度の差は認められるものの、本薬の AUC は欧米人 (白人) に比べて日本人で低値を示すことが一貫して認められており、12162 試験によって国内外の第 相試験成績がほぼ再現されたとも解釈できる。また、12162 試験成績から、本薬の至適用量が民族間で異なることは示唆されなかったと申請者は説明しているが、本薬の AUC の差異が有する臨床的意義については捉えられておらず (<機構における審査の概要> 2) 曝露量と臨床効果の関係の項参照)、その説明根拠は十分とは言い難いと機構は考える。海外臨床試験と同一用法・用量にて実施された国内第 相試験成績より、日本人腎細胞癌患者における本薬の有効性は海外臨床試験成績と明らかに異なる可能性はないと考えるものの (6 申請者による考察 (1) 内因性要因の影響の項参照)、本薬の PK に影響を及ぼす因子については今後も検討を継続し、その結果を踏まえて適切に情報提供や更なる検討の要否を判断する必要があると考える。

2) 曝露量と臨床効果との関係について

本薬曝露量と有害事象との関係が検討された結果、有害事象のGradeと曝露量との間に明らかな相関関係は見出されなかったと申請者は説明している (6 申請者の考察 (2) 曝露量と有害事象の関係の項参照)。

機構は、本薬曝露量と有効性 (腫瘍縮小効果、生存期間等) との関係についても解析し、本薬の有効性と相関するPKパラメータについて考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

日本人及び欧米人固形癌患者 (機構注: 腎細胞癌患者は14例) を対象とした国内外の第 相試験 (10658試験、11497試験、10164試験、100277試験、100283試験、100342試験) において、本薬を1日2回経口投与した際の成績を基に、本薬曝露量 (C_{max}、AUC₀₋₁₂、C_{trough}) と腫瘍縮小効果である最良総合効果との関係を検討した。当該試験においてPRが確認された4例 (日本人及び欧米人各2例) のいずれの曝露量パラメータも、SD又はPDであった症例の個体間変動範囲内であり、有効性に低下がみられる濃度域又は曝露量は確認できなかった。また、本薬曝露量と生存期間との関係は解析できなかった。

これまでの検討において、本薬の有効性及び安全性と関連するPKパラメータは捉えられていない。

機構は、本薬曝露量と有効性及び安全性との関係については、明確とはなっていないが、現段階ではやむを得ないものと判断した。

3) 用法・用量について

(1) 米国での審査経緯と日本人における用法・用量

米国添付文書では、本薬の申請用法・用量での定常状態における日本人及び欧米人(白人)のAUC_{0-12ss}(幾何平均)はそれぞれ36.69及び63.91mg・h/Lであり、日本人では欧米人に比べてAUCが低値を示すことが記載されている。また、米国FDAにおける審査の結果、国内第相試験(11497試験)及びアジア人患者を対象とした試験成績を20■年■月までにFDAに提出し、アジア人における至適用法・用量を検討する臨床試験を実施する必要性についてFDAによる評価を受けることとされている。

機構は、FDAにおける上記の審査経緯を踏まえて、今般の申請用法・用量が適切と判断した理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

米国での承認申請時点(2005年7月)で評価可能であったアジア人における本薬のPKデータは、日本人固形癌患者を対象とした国内第相試験(10658試験及び11497試験)のみであった。日本人患者と白人患者における本薬のAUCの平均値は日本人で低値を示したが、その範囲は両民族で同等であった。当初FDAから示された添付文書の当該箇所の文案(20■年■月■日付)は、「The results of pharmacokinetic studies conducted in Japan demonstrated a 55% decrease in exposure (mean steady-state AUC) in Asian patients compared to Caucasian patients.」であった。

また、FDAから、本薬曝露量に関する民族別の再解析を要求されたことに対し、申請者は、海外第相試験における癌患者の大多数が白人(caucasian)であることから、健康被験者に本薬400mgを経口投与した際のPKデータを民族別に再解析し(下表)、黒人(blacks)と白人の曝露量に差がない旨を20■年■月■日付で回答した。

| | AUC | C _{max} |
|---------------|-------------|------------------|
| 黒人(n=34) | 75.6 ± 36.5 | 2.36 ± 1.09 |
| 白人(n=27) | 77.5 ± 36.2 | 2.19 ± 1.01 |
| ヒスパニック(n=3) | 76.0 ± 30.1 | 2.23 ± 0.64 |
| アジア人(n=2)* | 28.9, 42.2 | 1.11, 1.11 |
| 先住アメリカ人(n=1)* | 21.9 | 0.5 |

幾何平均値 ± 幾何標準偏差、* : 個別値

更に、安全性又は有効性の指標となるPKパラメータを捉えられていないこと、及び申請用法・用量での日本人患者のデータが6例と少数であったことから、申請者は、添付文書に「Limited pharmacokinetic data on sorafenib 400 mg twice daily in Japanese patients (n=6) showed a 45% lower systemic exposure (mean steady-state AUC) as compared to pooled phase I pharmacokinetic data in Caucasian patients (n=25). The clinical significance of this finding is not known.」と記載することを20■年■月■日付で提案し、FDAの同意を得た。

また、本邦における申請用法・用量については、本薬のPKに比較的大きな個体内及び個体間変動が認められるため結論できないものの、国内外の患者間のPKパラメータの差異は個体間変動範囲内であり、民族差を示唆するものではないことを含め、国内臨床試験で得られたPK、有効性、安全性及び忍容性の試験成績から総合的に判断して設定した(機構注: 詳細は4.3臨床の有効性及び安全性<機構における審査の概要>の項参照)。

機構は、民族間で認められた本薬の AUC の差異が有効性及び安全性に及ぼす影響が不明確であるため（＜機構における審査の概要＞曝露量と臨床効果との関係についての項参照）、臨床薬理に関する試験成績からは、本薬の用法・用量を欧米人と同一に設定することが適切であるとする根拠は得られていないと考えるが、日本人に対する本薬の用法・用量については、後述のとおり（4.3＜機構における審査の概要＞4）用法・用量についての項参照）国内外の臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績も含めて考慮すると、欧米と同様の1回400mg、1日2回とすることが妥当と判断した。

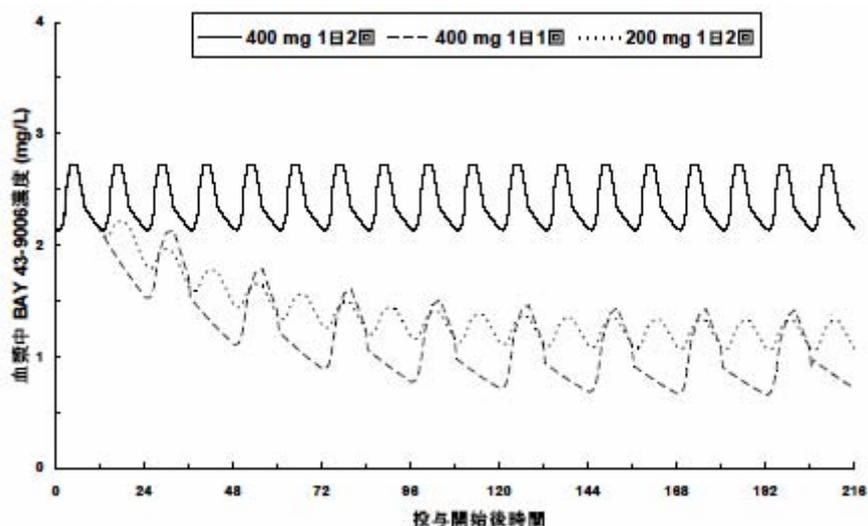
（2）減量について

承認申請時の添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項には、「副作用が疑われた場合には、患者の状態に合わせ、投与の中止又は減量（400mg1日1回）を考慮する。」との記載がなされている。

機構は、本薬の減量法として、1回投与量ではなく投与回数を減らすことを推奨する理由について、臨床薬理的観点から説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

日本人固形癌患者に本薬400mgを単回投与した際の血漿中本薬濃度推移を基に、本薬400mgを1日2回経口投与した際の定常状態における血漿中本薬濃度、本薬400mgの1日2回経口投与により定常状態に到達した後、1回用量を変えずに投与回数を1日1回に変更した際の血漿中本薬濃度、本薬400mgの1日2回経口投与により定常状態に到達した後、投与回数を変えずに1回用量を本薬200mgに減量した際の血漿中本薬濃度を、それぞれシミュレーションした（下図）。投与回数又は1回用量を変更した際の定常状態における平均血漿中濃度は、それぞれ約0.9又は約1.1mg/Lであった。国内外の第Ⅲ相試験において、本薬曝露量と有害事象との間に明確な関係は認められていないものの、有害事象のGradeが高い一部の症例は比較的高い曝露量を示したことを考慮すると（6申請者による考察（2）曝露量と有害事象の関係の項参照）、安全性の観点から副作用発現時において、より速やかに血漿中濃度を低下させることができる400mg1日1回投与による減量方法が推奨される。なお、国内外の臨床試験では、簡便性が高く利用し易いことを理由に、本薬の減量方法（400mg/日）として、200mg錠の1日2回投与ではなく、400mg錠（機構注：申請製剤ではない）の1日1回投与が規定されていた。

本薬 400mg 単回投与時のデータに基づいてシミュレーションした血漿中濃度推移
 (機構注：図中の横軸「投与開始後時間」とは、投与方法変更後からの時間と思われる。)



機構は、申請者自身も認識しているように、本薬曝露量と安全性との関係は明確とはなっていないこと(6 申請者による考察(2) 曝露量と有害事象の関係の項参照) また、本薬は個体間変動のみならず個体内変動も大きいことから(6 申請者による考察(1) 内因性要因の影響の項参照) 一部の症例においてのみ確認された本薬曝露量と安全性との関係、及び本薬 400mg の 1 日 1 回投与又は 200mg の 1 日 2 回投与へ変更した際に予想される血漿中本薬濃度推移の差異を基に、200mg の 1 日 2 回投与と比べて 400mg の 1 日 1 回投与の方が安全性の面で優れると結論付けることは困難であると考えます。本薬の減量法として、臨床試験において規定されていた「本薬 400mg の 1 日 1 回投与」を設定することは可能であると考えますが、1 回用量ではなく投与回数による調節が特に推奨される臨床薬理学的根拠は得られていないと判断した。

4) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、他の抗悪性腫瘍剤との併用試験の結果、GEM 及び L-OHP については臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用はないと結論しているが、一部の cohorts において認められた単独投与時と併用投与時の PK パラメータの差異については、各 cohorts の例数の少なさや個体間変動が大きいこと等を理由として不明であると説明している(4 薬物相互作用試験の項参照)。

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との薬物動態学的相互作用の機序やその程度及び臨床的意義については、不明確な点も多いため、特に、他の抗悪性腫瘍剤との併用を想定した臨床開発においては、本薬と当該併用薬剤との薬物動態学的相互作用に関する知見の収集や考察が可能となるような開発計画とすべきと考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

< 提出された臨床試験結果の概略 >

今回の承認申請においては、下記の国内及び海外臨床試験の成績が提出された。

| 地域 | 試験番号 | 相 | 対象(例数) | 本薬の用法・用量 | 主な評価項目 |
|----|-------|---|----------|-------------------------------|-------------|
| 国内 | 10658 | | 固形癌(18例) | 100mg、200mg 単回投与及び1日2回反復投与 | 安全性 薬物動態 |

| 地域 | 試験番号 | 相 | 対象(例数) | 本薬の用法・用量 | 主な評価項目 |
|----|-------------------|---|--------------------------|---|-------------|
| 国内 | 11497 | | 固形癌(13例) | 400mg、600mg 単回投与及び1日2回反復投与 | 安全性 薬物動態 |
| | 10875 | | 肝細胞癌(27例) | 200mg、400mg 単回投与及び1日2回反復投与 | 薬物動態 安全性 |
| | 11515 | | 腎細胞癌(131例) | 400mg1日2回反復投与 | 有効性 安全性 |
| 海外 | 100483 | | 健康成人(24例) | 400mg(200mg錠)、600mg(200mg錠)、400mg(50mg錠)単回投与 | 薬物動態 |
| | 100484 | | 健康成人(15例) | 400mg(200mg錠)単回投与 空腹時、中脂肪食、高脂肪食後 | 薬物動態 |
| | 100545 | | 健康成人(36例) | 400mg(50mg、200mg錠)単回投与 空腹時又は食後 | 薬物動態 |
| | 11195 | | 健康成人(4例) | 100mg(¹⁴ C標識体液剤)単回投与 | 薬物動態 |
| | 10927 | | 健康成人(16例) | 本薬:50mg単回投与 ケトコナゾール:400mg、1日1回7日間投与 | 薬物動態 |
| | 100283 | | 固形癌(69例) | 50mg週1回投与~800mg1日2回反復投与 | 安全性 薬物動態 |
| | 10164 (Part 1) | | 固形癌(44例) | 50mg5日間隔毎1回 50mg隔日1回 100mg、200mg、300mg、400mg、600mg、800mg1日2回反復投与 21日間投与/7日間休薬 | 安全性 薬物動態 |
| | 100277 | | 固形癌(41例) | 50mg週2回、50mg隔日1回 50mg1日1回、100mg1日1回 100mg、200mg、400mg、600mg1日2回反復投与 28日間投与/7日間休薬 | 安全性 薬物動態 |
| | 100342 | | 固形癌(19例) | 100mg、200mg、400mg、600mg、800mg1日2回 7日間投与/7日間休薬 | 安全性 薬物動態 |
| | 100313 | | 固形癌(6例) | 50mg隔日1回、50mg1日1回 1週間投与/3週間休薬 | 安全性 薬物動態 |
| | 10954 | | 固形癌37例[大腸癌10例を含む] | 本薬:200mg、400mg(50mg錠)、400mg(200mg錠)1日2回反復投与 オキサリプラチン:130mg/m ² 、3週間1回、120分間静脈内投与 | 安全性 薬物動態 |
| | 100374 | | 固形癌42例[膵癌23例を含む] | 本薬:100mg、200mg、400mg(50mg錠)、400mg(200mg錠)1日2回反復投与 ゲムシタピン:800mg/m ² 、1000mg/m ² 、週1回7週間、30分間静脈内投与、1週間休薬 | 安全性 薬物動態 |
| | 10916 | | 固形癌54例[肝細胞癌・胆管細胞癌20例を含む] | 本薬:100mg、200mg、400mg(50mg錠)、400mg(200mg錠)1日2回反復投与 ドキソルピシン:60mg/m ² 、3週間1回、30分間静脈内投与 | 安全性 薬物動態 |
| | 10981 | | 固形癌32例[大腸癌12例を含む] | 本薬:100mg、200mg、400mg(50mg錠)、400mg(200mg錠)1日2回反復投与 イリノテカン:125mg/m ² 、週1回4週間、90分間静脈内投与、2週間休薬 400mg(200mg錠)1日2回反復投与 イリノテカン:140mg週1回4週間、90分間静脈内投与、2週間休薬 | 安全性 薬物動態 |
| | 10926 | | 悪性黒色腫(21例) | 本薬:400mg1日2回反復投与 ミダゾラム:2mg オメプラゾール:20mg デキストロメトルフアン:30mg | 薬物動態 |

| 地域 | 試験番号 | 相 | 対象（例数） | 本薬の用法・用量 | 主な評価項目 |
|----|--------|---|-----------------------------------|---------------------------|------------|
| 海外 | 100391 | | 固形癌 501 例 [Part B の腎細胞癌 202 例を含む] | 本薬 400mg1 日 2 回反復投与 | 有効性 安全性 |
| | 10874 | | 肝細胞癌（137 例） | 本薬 200mg、400mg1 日 2 回反復投与 | 安全性 |
| | 11213 | | 腎細胞癌（実薬・プラセボ各 384 例） | 本薬 400mg1 日 2 回反復投与 | 有効性 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、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、薬物動態に関する成績は 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 相試験（試験番号 10658、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料）

固形癌患者を対象に、本薬を単回及び反復経口投与した際の安全性、薬物動態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 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100、200、400、600 又は 800mg を単回経口投与後（サイクル 0）、7 日間休薬後より同用量を 1 日 2 回反復経口投与とされた（1 サイクルは 28 日間）。本薬の最大投与期間は 6 サイクルとされたが、中止基準に該当する場合を除いて 7 サイクル以降も投与可能とされた。

有効性について、サイクル 2 完了までに至らなかった 1 例（200mg 群）を除く 17 例が解析対象集団とされ、最良総合効果は CR 0 例、PR 1 例（200mg 群）、SD 6 例（100mg 群 2 例、200mg 群 4 例）、PD 10 例（100mg 群 1 例、200mg 群 9 例）であった。

本試験に登録された 18 例（100mg 群：3 例、200mg 群：15 例）全例に本薬が投与され、200mg 群において DLT が 3 例 7 件（リパーゼ増加 3 件、下痢 1 件、アミラーゼ増加 1 件、エラスターゼ増加 1 件、P-アミラーゼ増加 1 件）認められた。本試験では、DLT を再定義した第 I 相試験を別途実施することとされたため、試験が中止され、1 回用量が 400mg 以降のコホートの検討は実施されなかった。

治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は 200mg 群の 1 例に認められた。当該症例は Grade 1 の気胸を発現し、その後 Grade 4 の敗血症、細菌性髄膜炎、血圧低下、呼吸停止、意識レベル低下を発現し死亡したが、本薬との因果関係は否定された。

(2) 国内第 I 相試験（試験番号 11497、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料）

固形癌患者を対象に、本薬を単回投与及び反復経口投与した際の安全性、薬物動態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 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 400 又は 600mg を単回経口投与後（サイクル 0）、7 日間休薬後より同用量を 1 日 2 回反復経口投与とされ（1 サイクルは 28 日間）、本薬の最大投与期間は 6 サイクルとされたが、中止基準に該当する場合を除いて 7 サイクル以降も投与可能とされた。

本試験に登録された 13 例（400mg 群 6 例、600mg 群 7 例）全例に本薬が投与された。

有効性について、サイクル 2 完了までに至らなかった 1 例（600mg 群）を除く 12 例が解析対象集団とされ、最良総合効果は CR 0 例、PR 1 例（600mg 群）、SD 8 例（400mg 群及び 600mg 群各 4 例）、PD 3 例（400mg 及び 600mg 群各 1 例、600mg 群の 1 例について

は「臨床的評価による増悪」とされた。)であった。なお、PRが認められた症例は腎細胞癌患者であった。

DLTは600mg群の1例(Grade3の疲労)に認められ、DLTが認められなかった1回400mg1日2回投与が、次相での用法・用量と結論された。

治験期間中の死亡は2例(400mg群及び600mg群各1例)に認められた。死因は病勢の進行(600mg群)、咯血後の心肺停止(400mg群)であり、本薬との因果関係は否定された。

(3) 国内第 相試験(試験番号 10875、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料)

進行性肝細胞癌患者 27 例を対象として、本薬を単回投与及び反復経口投与した際の安全性、薬物動態等を検討することを目的に、非盲検非対照用量漸増試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200mg(第1コホート)及び400mg(第2コホート)を、それぞれ単回経口投与後、7日間休薬期間後より同用量を1日2回反復経口投与とされ(1サイクルは28日間)、中止基準に該当する場合を除いて2サイクル以上が投与可能とされた。

本試験に登録された27例(第1コホート13例、第2コホート14例)全例に本薬が投与され、本薬1回200mg1日2回及び1回400mg1日2回の忍容性は認められると結論された。

治験薬最終投与後30日以内の死亡は4例(200mg群及び400mg群各2例)に認められた。200mg群の1例は肺転移による呼吸不全、1例は病勢進行であった。400mg群の1例は肺転移による呼吸不全、1例は心不全であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

(4) 国内第 相試験(試験番号 11515、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料)

サイトカイン治療歴を有し、Motzerのリスク分類で中等度又は低リスク群の転移を有する腎細胞癌患者を対象とし、本薬の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的としたSimonの二段階デザイン(optimal design)を用いた非盲検非対照試験が、国内52施設で実施された。目標症例数は、第1段階54例、第2段階54例の合計108例を集積することとされた。また、第1段階で2例以上の奏効が認められた場合、最終段階に移行し、最終段階で6例以上の奏効例が認められた場合、本薬に腫瘍縮小効果が認められたと判断することとされた。

用法・用量は、本薬1回400mgを1日2回、12時間毎に経口投与とされ、中止基準に該当するまで反復投与することとされた。

本試験には173例が組み入れられ(うち42例がスクリーニングで中止もしくは脱落)、本薬が投与された131例が安全性解析対象集団とされた。また、RECISTでの標的病変を有する129例がintent-to-treat(ITT)集団(有効性解析対象集団)とされた。

主要評価項目である奏効(CR+PR)割合は12.4%(16/129例、95%信頼区間(以下、95%CI): [7.3, 19.4%])であった。無増悪生存期間(Progression Free Survival: PFS)の中央値は224日(95%CI[178.0, 280.0日]、治験担当医による評価結果)であった(以上、20 年 月 日カットオフデータ)。

治験薬最終投与後30日以内に死亡した症例は8例(6.1%)報告され、死因は腎細胞癌

の進行7例、自殺1例であった。自殺は重篤な有害事象として報告されたが、自殺に至るまでにうつ等の症状は認められていないとして、本薬との因果関係は否定された。また、本薬最終投与日から30日以降の死亡のうち、本薬との因果関係が否定できないとされた症例は1例で、投与終了35日後に呼吸困難にて死亡した。

なお、本試験の継続投与試験として、20●●年●●月より12056試験が実施中である。12056試験は、11515試験終了後、本薬の継続投与を行う患者（被験者群）と11515試験で本薬投与中止後の3か月間の追跡調査実施中の患者（被験者群）を対象に、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験である。12506試験には、11515試験から95/131例が移行し、内訳は被験者群が65例（うち4例は中止基準に合致したため本薬が投与されなかった）、被験者群が30例であった。20●●年●●月●●日時点では、治験薬投与例は20例、投与中止例は41例（うちPD36例、有害事象による中止4例、治験薬との因果関係がないとされた死亡（焼死）1例）であった。

2) 海外で実施された臨床試験

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」に記載した薬物動態の検討を主な目的として健常人を対象に実施した海外臨床試験及び他の薬剤との併用試験については、本項では試験内容の概略は省略する。

- (1) 健康成人対象第 相試験（バイオアベイラビリティ）（試験番号 100483、公表論文なし、実施期間 20●●年●●月～●●月）
- (2) 健康成人対象第 相試験（食事の影響）（試験番号 100484、公表論文なし、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月）
- (3) 健康成人対象第 相試験（バイオアベイラビリティ）（試験番号 100545、公表論文なし、実施期間 20●●年●●月～●●月）
- (4) 健康成人対象第 相試験（マスバランス試験）（試験番号 11195、公表論文なし、実施期間 20●●年●●月～●●月）
- (5) 健康成人を対象とした薬物動態試験（ケトコナゾール併用）（試験番号 10927、Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57, 685-692、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月）

上記5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。

- (6) 海外第 I 相試験（試験番号 100283、公表論文なし、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月）

進行性・難治性固形癌患者を対象（目標症例数：1コホートあたり3～6例）とし、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外1施設にて実施された。本試験で検討された用量は、週1回投与で50mgから400mgまで用量漸増が検討された後、100、200、400、600又は800mgの1日2回投与として投与が繰り返された（用法・用量の詳細は4.1生物薬剤学に関する資料1）海外第 相試験の項参照）。

69例が組み入れられ、全例に本薬が投与された。腫瘍縮小効果は66例で判定され、最良総合効果がPR以上であったのは1例（PR1例）であった。

本試験では、1回600mg1日2回投与（12例中4例にDLT発現）及び1回800mg1日2回投与（6例中3例にDLT発現）ではDLTの発現が多いことから（次相の推奨用法・用量は1回400mg1日2回投与と結論された。

治験薬最終投与後 30 日以内に 3 例が死亡し、2 例が原病によるもの、1 例が心不全によるものと判断され、本薬と因果関係があると判断された症例はなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (試験番号 10164 Part 1、Br J Cancer 2005; 92, 1855-1861、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月)

進行性・難治性固形癌患者を対象 (目標症例数: MTD 決定のため 16 例) とし、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的に、非盲検非対照用量漸増試験が、海外 1 施設にて実施された。

本試験では、本薬 50mg を 1 日 1 回 (5 日毎又は隔日) 若しくは 100、200、300、400、600 又は 800mg を 1 日 2 回 21 日間経口投与後 7 日間休薬として投与が繰り返された。

本試験に登録された 44 例全例に本薬が投与された。最良総合効果が PR 以上は 1 例 (PR 1 例 (600mg 群、腎細胞癌)) であった。

本薬 1 回 400mg 1 日 2 回投与は忍容性があるとされ、MTD は 1 回 400mg 1 日 2 回投与と結論された。

治験薬最終投与後 30 日以内に 6 例が死亡し、全例で本薬との因果関係は否定された。

(8) 海外第 I 相試験 (試験番号 100277、Ann Oncol 2005; 16, 1688-1694、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月)

進行性・難治性固形癌患者を対象 (目標症例数: 1 コホートあたり 3~6 例) に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、非盲検非対照用量漸増試験が、海外 2 施設にて実施された。

本試験では 8 段階の投与量レベルが設定された。本薬 50mg (週 2 回又は隔日又は 1 日 1 回)、100mg (1 日 1 回又は 1 日 2 回)、200、400 又は 600mg (1 日 2 回) を 28 日間経口投与後 7 日間休薬とされ、投与が繰り返された。

本試験に登録された 42 例のうち、41 例に本薬が投与された。最良総合効果が PR 以上であった例は認められなかった。

本薬 1 回 400mg 1 日 2 回投与は忍容性があるとされ、MTD は 1 回 400mg 1 日 2 回投与と結論された。

治験薬最終投与後 30 日以内に 8 例が死亡し、全て原病によるものであり、本薬と因果関係があると判断された例は認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (試験番号 100342、公表論文なし、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月)

進行性・難治性固形癌患者を対象 (目標症例数: 1 コホートあたり 3~6 例、計 25~40 例) とし、本薬の安全性と薬物動態を検討することを目的として非盲検非対照用量漸増試験が、海外 2 施設にて実施された。

本試験では、5 段階の投与量レベルが設定され、本薬 100、200、400、600 又は 800mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与後 7 日間休薬として投与が繰り返された。

本試験に登録された 19 例全例に本薬が投与された。最良総合効果が PR 以上の例は認められなかった。

本試験では 1 回 800mg 1 日 2 回投与群 3 例において全例で DLT が発現し (Grade 3 の発疹・落屑 2 例、Grade 2 の発疹・落屑と Grade 3 の高血圧 1 例)、MTD は 1 回 600mg 1 日 2 回投与と結論された。

治験薬最終投与後 30 日以内に 3 例が死亡し、全例が原病によるものであり、本薬との因果関係は否定された。

(10) 海外第 I 相試験 (試験番号 100313、公表論文なし、実施期間 20■■年 ■■月 ~ 20■■年 ■■月)

進行性・難治性固形癌患者を対象 (目標症例数: 1 コホートあたり 3~6 例、計 25~40 例) とし、本薬の安全性と薬物動態を検討することを目的に、非盲検非対照用量漸増試験が、海外 1 施設にて実施された。

本試験では、本薬 50mg を隔日又は連日で 7 日間経口投与後 21 日間休薬として投与が繰り返された。本試験に登録された 6 例全例に本薬が投与された。最良総合効果が PR 以上の例は認められなかった。

本試験では 50mg 隔日及び連日投与のいずれも忍容性があるとされ、また、他の臨床試験において、より高用量での忍容性が確認されたとして試験は途中で中止された。

治験薬最終投与後 30 日以内に 1 例が死亡し、原病によるものと判断され、本薬との因果関係は否定された。

以下の 5 つの第 相併用試験の試験内容の詳細は 4.2 臨床薬理に関する資料の項に記載した。

(11) 海外第 相併用試験 (オキサリプラチン) (試験番号 10954、Clin Colorectal Cancer 2005; 5, 188-196、実施期間 20■■年 ■■月 ~ 20■■年 ■■月)

本試験に登録された進行性固形癌患者 37 例全例に治験薬 (本薬・オキサリプラチン) が投与された。治験薬最終投与 30 日以内に 3 例が死亡し、死因はいずれも病勢進行による死亡とされた。

(12) 海外第 相併用試験 (塩酸ゲムシタピン) (試験番号 100374、公表論文なし、実施期間 20■■年 ■■月 ~ 20■■年 ■■月)

本試験に登録された進行性固形癌患者 42 例のうち、42 例に治験薬 (本薬・塩酸ゲムシタピン) が投与された。治験薬最終投与 30 日以内に死亡は 5 例に認められた。死因は 2 例が病勢の進行による死亡であり、1 例 (脳血管障害合併症) は本薬及びゲムシタピンの因果関係ありと判断された。溶血性尿毒症症候群による腎不全 1 例及び誤嚥性肺炎 1 例がゲムシタピンとの因果関係ありと判断された。

(13) 海外第 相併用試験 (ドキソルピシン塩酸塩併用) (試験番号 10916、Ann Oncol 2006; 17, 866-873、実施期間 20■■年 ■■月 ~ 20■■年 ■■月 進行中 (データカットオフ日 20■■年 ■■月 ■■日))

本試験に登録された進行性・難治性固形癌患者 54 例のうち、48 例に治験薬 (本薬・ドキソルピシン塩酸塩) が投与された。治験薬最終投与 30 日以内に 4 例が死亡し、死因はいずれも病勢進行とされた。

(14) 海外第 相併用試験 (塩酸イリノテカン併用) (試験番号 10981、公表論文なし、実施期間 20■■年 ■■月 ~ 20■■年 ■■月)

本試験に登録された進行性・難治性固形癌患者 34 例のうち、32 例に治験薬 (本薬・塩

酸イリノテカン)の投与が行われた。治験薬最終投与 30 日以内に 1 例が死亡し、死因は病勢進行とされた。

(15) 海外第 相併用試験 (試験番号 10926、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月 日時点実施中)

本試験に登録された悪性転移性黒色腫患者 21 例のうち、治験薬最終投与 30 日以内の死亡は認められていない。

(16) 海外第 相試験 (試験番号 100391、公表論文なし、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

進行性治療抵抗性固形癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験が、海外 2 カ国 6 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 400mg を 1 日 2 回、12 週間連続投与することとされた(導入期間)。導入期間終了時に WHO 基準(修正版)により腫瘍縮小効果を評価し、PD となった患者は試験を中止し、MR 以上の腫瘍縮小効果(腫瘍縮小率が 25%以上)が認められた患者は非盲検下で本薬の投与を継続し、SD であった患者は本薬 400mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与する群にランダム化された。

本試験の開始当初は大腸癌患者を主な対象患者として、本薬群とプラセボ群の無増悪率(無作為化 12±3 週後に、ランダム化直前の画像所見と比較して SD 又は奏効を示している患者の割合)を比較することを目的に、各群 50 例の大腸癌患者をランダム化することが計画された。しかしながら、試験開始後に、腎細胞癌患者に腫瘍縮小効果が認められたため、最初に規定した試験デザインを用いて、腎細胞癌患者の組み入れを増やし、本薬の腎細胞癌患者に対する有効性を評価することとされた。

本試験に登録された 205 例の腎細胞癌患者(Part B とされた)のうち、202 例に導入期間として本薬が投与された。導入期間終了時において PD 43 例、MR 以上 79 例、SD 65 例であり、SD 65 例は、プラセボ群(33 例)又は本薬群(32 例)にランダムに割り付けられた(機構注:導入期間終了時点において MR 以上とされた 79 例においては本薬の投与が継続され、効果判定確定のための検討が導入期間終了 4 週間後に行われた結果では、MR 以上が確定されたのは 52 例(PR22 例、MR30 例)であった。)

治験薬が投与された 202 例が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、154 例(76%)がサイトカイン治療歴を有し、また Motzer リスク分類は低リスク例 69 例(34%)、中等度リスク例 121 例(60%)、高リスク例 6 例(3%)、不明 6 例(3%)であった。

主要評価項目であるランダム化 12 週後の無増悪割合は、本薬群 50.0%(95%CI[31.9, 68.1%])、16/32 例、プラセボ群 18.2%(95%CI[7.0, 35.5%]、6/33 例)であった(p=0.0077、ベースラインの ECOG スコアで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。無増悪生存期間(Progression Free Survival: PFS)の中央値は、プラセボ群(n=32)で 41 日(95%CI[37, 75 日])、本剤群(n=31)で 163 日(95%CI[84, 191 日])であり、本薬群のプラセボ群に対する PFS の延長が認められた(p=0.0001、ECOG PS を層としたログランク検定)。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 28 例(本薬 プラセボ群 5 例、本薬群 23 例)で、25 例は原疾患の進行とされ、3 例は有害事象(肺炎 1 例(本薬群)、成人呼吸窮迫症候群 1 例(本薬群)、胸膜癒着術の合併症 1 例(プラセボ群))による死亡とされたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、本試験に組み入れられた腎細胞癌患者以外の集団における治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 47 例（本薬 プラセボ群 2 例、本薬群 45 例であり、このうち治験薬との因果関係が否定できないものは本薬群の脳梗塞 1 例であった。

(17) 海外第 相試験（試験番号 10874、公表論文なし、実施期間 2002 年 8 月～20 年 月実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕）

本試験には治癒切除不能の進行性肝細胞癌患者 147 例が登録された。本薬が投与された 137 例中、試験期間中に 79 例が死亡し、このうち投与終了後 30 日以内の死亡は 31 例であった。すべての死亡例において、本薬との因果関係はないとされた。

(18) 海外第 相試験（試験番号 11213、公表論文なし、実施期間:2003 年 11 月～2005 年 1 月、評価資料）

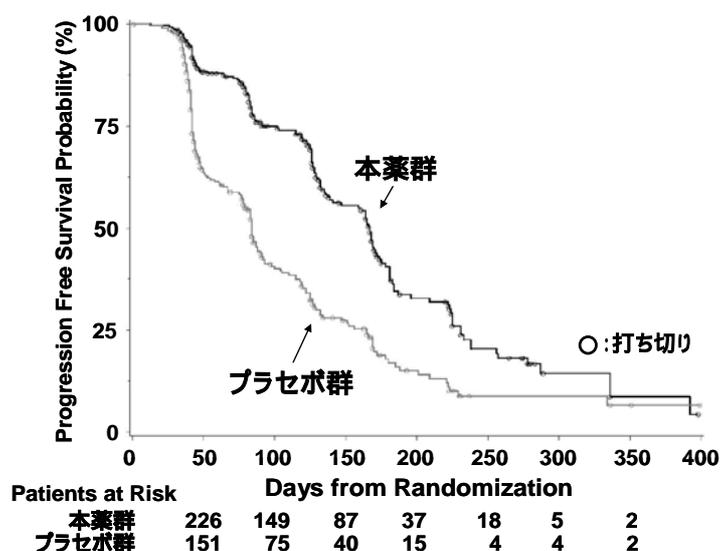
全身化学療法又はサイトカイン療法 1 レジメンの治療歴を有し、Motzer のリスク分類で中等度又は低リスク群の進行性腎細胞癌患者を対象（目標症例数：約 442 例/群）とし、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が、海外 19 カ国 117 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 400mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することとされた。

主要評価項目は全生存期間（Overall Survival: OS）と設定された。OS に対する仮説検定の有意水準は 0.04（両側）とされ、約 270 の死亡が認められた時点で第 1 回目の中間解析、540 の死亡が認められた時点で最終解析が実施されることとされた。また、副次評価項目である PFS に対する仮説検定の有意水準は 0.01（両側）とされ、約 363 の PD 又は死亡が認められた時点で最終解析が実施することとされた。

2005 年 1 月 28 日時点で、本試験には 976 例が組入れられ、ランダム化された 769 例（本薬群 384 例、プラセボ群 385 例）が有効性の解析対象集団（ITT 集団）とされた。また、治験薬未投与のプラセボ群 1 例を除く 768 例が安全性解析対象集団とされた。ITT 解析対象集団のうち、インターロイキン-2 の治療歴を有する症例は本薬群 168/384 例（43.8%）、プラセボ群 170/385 例（44.2%）、またインターフェロンの治療歴を有する症例は本薬群 260/384 例（67.7%）、プラセボ群 264/385 例（68.6%）であった。Motzer のリスク分類における低リスク例は本薬群 200/384 例（52.1%）、プラセボ群 194/385 例（50.4%）、中リスク例は本薬群 184/384 例（47.9%）、プラセボ群 191/385 例（49.6%）であった。

2005 年 1 月 28 日時点でのデータを用い PFS に関する最終解析が実施された（PD 又は死亡の数：本薬群 147/384 例、プラセボ群 195/385 例）。PFS の中央値は本薬群 167 日、プラセボ群 84 日であり、本薬群のプラセボ群に対する PFS の延長が認められた（ハザード比 0.44（95%CI[0.35, 0.55]、 $p < 0.000001$ 、Motzer のリスク分類及び国を層とする層別ログラंक検定）。



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (2005 年 1 月 28 日時点、ITT 集団)

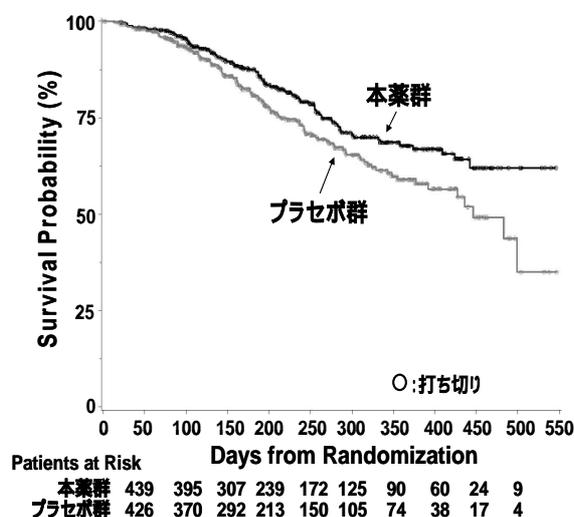
PFS に関する最終解析の結果に基づいて、20■■年■■月にデータモニタリング委員会、試験運営委員会、ヨーロッパ規制当局及び米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) により、本試験の盲検を解除し、プラセボ群に割り付けられた患者に対して本薬の投与を行うことが決定された。この決定を受け、プラセボ群の患者に本薬が投与される 20■■年■■月■■日に合わせて、20■■年■■月■■日時点 (死亡症例数: 本薬群 97/451 例、プラセボ群 123/452 例、ITT 集団) で OS に関する第一回目の中間解析、20■■年■■月■■日時点で第二回目の中間解析が実施することとされた。OS に関する中間解析及び最終解析の有意水準は、全体での有意水準が 0.04 (両側) となるように O'Brien-Fleming の α 消費関数に基づき、第一回目の中間解析では 0.0005 (両側)、第二回目の中間解析では 0.0094 (両側)、最終解析では 0.036 (両側) と規定された。

第一回目の中間解析における OS の中央値は、プラセボ群は 14.7 カ月であったが、本薬群は中央値に達しておらず、本薬群のプラセボ群に対するハザード比は 0.71 (95% CI [0.54, 0.94]、 $p=0.015$ 、Motzer のリスク分類及び国を層とする層別ログランク検定) であり、有意差は認められなかった。なお、第二回目の中間解析 (20■■年■■月■■日時点) におけるハザード比は 0.77 (95% CI [0.63, 0.95]、 $p=0.015$ 、Motzer のリスク分類及び国を層とする層別ログランク検定)、最終解析 (20■■年■■月■■日時点) のハザード比は 0.88 (95% CI [0.74, 1.04]、 $p=0.146$ 、Motzer のリスク分類及び国を層とする層別ログランク検定) であり、各解析とも有意差は認められなかった (下表)。また、第一回目中間解析と最終解析の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりである。

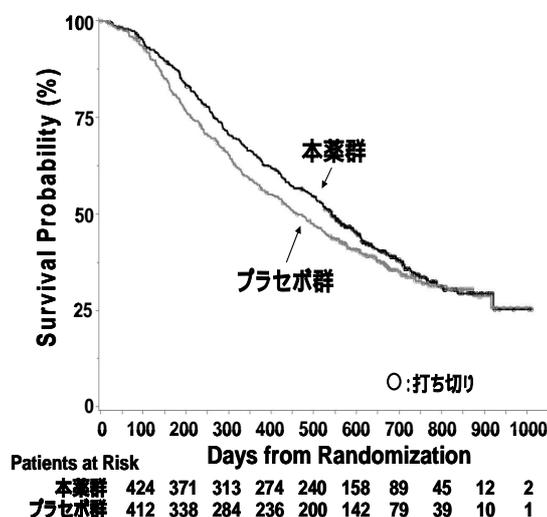
OS に関する中間解析及び最終解析の結果 (ITT 集団)

| | 第一回目の中間解析 (20■■年■■月■■日) | | 第二回目の中間解析 (20■■年■■月■■日) | | 最終解析 (20■■年■■月■■日) | |
|-------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | プラセボ群 (N=452) | 本薬群 (N=451) | プラセボ群 (N=452) | 本薬群 (N=451) | プラセボ群 (N=452) | 本薬群 (N=451) |
| 死亡数 n, (%) | 123 (27.2%) | 97 (21.5%) | 196 (43.4%) | 171 (37.9%) | 283 (62.6%) | 278 (61.6%) |
| MST (日) | 446 | 到達せず | 483 | 586 | 461 | 542 |
| 両側有意水準 | 0.0005 | | 0.0094 | | 0.036 | |
| p 値 (Log-rank 検定) | 0.015 | | 0.015 | | 0.146 | |

| | | | |
|-------|--------------|--------------|--------------|
| ハザード比 | 0.71 | 0.77 | 0.88 |
| 95%CI | [0.54, 0.94] | [0.63, 0.95] | [0.74, 1.04] |



OS の Kaplan-Meier 曲線
(20■■年■■月■■日カットオフデータ)



OS の Kaplan-Meier 曲線
(20■■年■■月■■日カットオフデータ)

安全性について、2005年1月28日カットオフ時点でのデータでは、治験薬の最終投与から30日以内の死亡は本薬群23/384例(6.0%)、プラセボ群18/384例(4.7%)に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡例(本薬群18例、プラセボ群12例)を除く症例での死因は、本薬群で呼吸不全、心不全、石灰化による心疾患(不整脈)、好中球数不明の感染、肺気管支閉塞各1例の計5例、プラセボ群で肺水腫、心肺機能不全、腎不全、心筋梗塞、呼吸循環不全、不明各1例の計6例であった。死亡例で治験薬との因果関係がありと判断されたのは、プラセボ群の腎不全の1例のみであった。

<機構における審査の概略>

以下の記載においては、根治手術が不能な腎細胞癌又は転移を有する腎細胞癌を「進行性腎細胞癌」と定義する。

1) 本薬の審査の方針について

機構は、提出された資料において、本薬の有効性を示す最も重要な試験成績は、プラセボ群とランダム化比較した海外第 相試験(11213 試験)成績であると判断し、有効性については11213 試験を中心に評価する方針とした。また、国内で実施された第 相試験(11515 試験)については、日本人で確認されている腎細胞癌に対する本薬の有効性(腫瘍縮小効果)について、検討を行う方針とした。

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) 有効性及び臨床的位置付けについて

機構は以下のように海外第 相試験(11213 試験)成績の検討を行った結果、既治療の進行性腎細胞癌患者に対する本薬の有効性が示されたと判断した。しかし、当該試験の対象患者の多くは標準的治療であるインターフェロン製剤(IFN)やインターロイキン-2

製剤（IL-2）のサイトカイン治療歴を有する患者であり、 サイトカインと本薬とを比較した臨床成績は提出されていないことから、サイトカイン製剤の使用が好ましくないと考えられる患者（例：IFN 製剤に対する過敏症のある患者）を除き、サイトカインによる治療が未施行の患者に対して本薬の使用を推奨し得るデータは示されていないと考えた。

国内第 相試験（11515 試験）及び海外第 相試験（試験 100391）の結果は、11213 試験で認められた本薬の有効性を補完するものと考え、以下に示す検討を行った。

（1）OS 及び PFS について

機構は、以下のように考える。

11213 試験における OS 及び PFS に関する仮説検定の有意水準（両側）は、全体の第一種の過誤確率を 0.05 以下にするために、それぞれ 0.04、0.01 に設定されていた。また、PFS の最終解析は、90%の検出力を保持できる約 363 のイベント（PD 又は死亡）が認められた時点で実施されることが計画されていた。したがって、PFS は副次的評価項目であるものの、PFS に関する最終解析の結果は、本薬の有効性を評価するための主要な解析結果として位置付けることが可能であると考えられる。

一方、主要評価項目である OS に関する第一回目の中間解析の結果からは、少なくとも本薬群がプラセボ群を上回っており、本薬の有効性が示唆されていると考える。しかしながら、第一回目の中間解析時に得られている死亡数は 220 であり、OS に関する最終解析に必要な死亡数（540）の約 41%であること、第一回目の中間解析時の検出力は約 9%であること、プラセボ群の MST は 446 日であるのに対して、本薬群は MST に達していないことから、2005 年 5 月 31 日時点でのデータから本薬の OS に対する有効性を評価することは困難であると考えられる。なお、第二回目の中間解析及び最終解析の結果に関しても、本薬へのクロスオーバー後のデータに基づくものであり、本薬の OS に対する評価を単純に行うことは困難であると考えられる。

以上より、機構は、PFS の中央値は本薬群 167 日、プラセボ群 84 日（ハザード比 0.44、95%CI[0.35, 0.55]）であり、本薬群で有意な PFS 延長が認められており、臨床的に有意義であると考えことから、サイトカイン治療歴を有する進行性腎細胞癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

（2）腫瘍縮小効果について

国内第 相試験（11515 試験）では、RECIST に基づく奏効割合が主要評価項目として設定されていた。腫瘍評価判定委員会判定の奏効割合は 12.4%（16/129 例、95%CI[7.3%, 19.4%]）であった。海外第 相試験（11213 試験）においては、腫瘍評価判定委員会により RECIST に基づいて評価された結果、奏効割合は本薬群 2.1%（7/335 例）、プラセボ群 0%（0/337 例）であった。

機構は、11515 試験での奏効割合が海外で実施された 11213 試験と比較して高いことについて、腫瘍縮小に関する判定方法や患者背景等について考察するよう求め、申請者は以下のように説明した。

11515 試験及び 11213 試験は同じ判定基準（RECIST に基づく評価）を用い、腫瘍評価も同じ時期に行った。また、放射線科医を含む社外専門家（腫瘍評価判定委員会）による中央判定により奏効割合が最終決定されるため、腫瘍縮小に関する判定方法については試験間で差異がないと考える。各試験の選択・除外基準は類似しており、また組み入れられた患者における大きな背景因子の違いは認められていない。

なお、腫瘍縮小効果を個々の症例におけるベースラインからの標的病変の大きさの最大変化率(以下、「最大腫瘍縮小率」と定義する)をプロットする方法により評価したところ、11213 試験では、本薬群及びプラセボ群では各々74%及び 20%には何らかの腫瘍の縮小を認め、11515 試験においても 101/129 例(79%)において投与前と比較して何らかの腫瘍縮小が認められている(治験担当医師判定による)。

以上より、11515 試験の奏効割合は 11213 試験に比して高い結果であったものの、両試験において最大腫瘍縮小率は同様であることを考慮すると、二つの試験において類似した本薬の有効性が示されたものと考ええる。

機構は、奏効割合が国内で高い結果となった理由は明らかではないが、国内で奏効例が認められたことは本薬の有効性を補完するものと考ええる。

(3) 有効性に影響を与える因子について

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 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 1 選択薬として用いられていると理解している。実際、11213 試験においては、全身化学療法又はサイトカイン療法の治療歴を有する患者が選択基準として設定され、632/769 例がサイトカイン治療歴を有していた。一方で、腎細胞癌に対する、いわゆる細胞毒性型の抗悪性腫瘍薬による治療は、現時点では主な治療とはみなされていないと理解している (New Engl J Med 2005; 353: 2477-2490)。

進行性腎細胞癌の生存期間に関する予後因子については、Motzer らによるリスク分類があり (J Clin Oncol 1999; 17: 2530-2540) ECOG PS 不良、LDH 高値、ヘモグロビン低値、血清カルシウム値上昇、腎摘出術歴なしの 5 項目のリスク因子のうち 3 項目以上を有する患者は高リスク、1 又は 2 項目の患者は中等度リスク、リスク因子がない患者を低リスクと分類されており、リスク因子が多いほど予後不良であるとされている。

また、腎細胞癌においては病理組織型により予後が異なる (Am J Surg Patho 2002; 26:281-291) ことも知られている。

以上より、機構は、治療歴、Motzer のリスク分類、及び病理組織型と本薬の有効性の関係について以下の検討を行った。

治療歴及び臨床的位置付けについて :

11213 試験の対象は、全身投与の化学療法又はサイトカイン療法 1 レジメンの治療歴を有する進行性腎細胞癌患者であった。腫瘍評価判定委員会による評価におけるサイトカイン治療歴の有無のサブグループ解析の結果は下表の通りであった。

サイトカイン製剤による前治療の有無別 PFS 中央値及びハザード比 (11213 試験、ITT 集団)

| IFN-α 又は IL-2 治療歴 | なし | | あり | |
|-------------------|--------------|------------|---------------|-------------|
| | プラセボ群 (N=72) | 本薬群 (N=65) | プラセボ群 (N=313) | 本薬群 (N=319) |
| PD 又は死亡数 (%) | 32 (44.4%) | 20 (30.8%) | 163 (52.1%) | 127 (39.8%) |
| PFS 中央値 (日) | 85 | 172 | 84 | 164 |
| ハザード比 | 0.35 | | 0.47 | |
| 95%CI | [0.19, 0.63] | | [0.37, 0.60] | |

また、11515 試験では、選択基準として「免疫療法歴を有する患者」が規定されており、前治療を 3 レジメンまで許容する基準が設定されていた。治験担当医師による評価におけ

る前治療レジメン別の最良総合効果及び PFS の中央値は下表の通りであった。

前治療レジメン数別の最良総合効果 (11515 試験、ITT 集団)

| | 1 レジメン (N=46) | 2 レジメン以上 (N=83) |
|-------------|---------------|-----------------|
| PFS 中央値 (日) | 195 | 241 |
| 最良総合効果 | | |
| PR | 6 (13.0%) | 13 (15.7%) |
| SD | 31 (67.4%) | 62 (74.7%) |
| PD | 6 (13.0%) | 7 (8.4%) |
| 評価不能 | 3 (6.5%) | 1 (1.2%) |

機構は、サイトカイン治療歴のない患者に対する本薬の使用について見解を求め、申請者は以下の内容を回答した。

11213 試験では全身治療の化学療法又はサイトカイン療法の治療歴を 1 レジメンと規定していたため、組み入れられた症例のうち、進行癌への治療歴はなく、術後又は術前補助療法としての治療歴を有する症例が 133 例含まれていた。これら症例の治療歴(治療目的)は、担当医師の記載から分類したものであり、術後又は術前補助療法のいずれかについての情報は無い。また、サイトカイン治療歴のない症例が 137 例含まれていたが、これらの症例における PFS 中央値及びハザード比は下表の通りであり、進行癌に対する前治療歴の有無及び免疫療法の前治療歴の有無によってハザード比に大きな差は認められなかった。

海外第 相試験における前治療ごとの PFS 中央値 (11213 試験、腫瘍評価判定委員会の評価、ITT 集団)

| | 進行癌に対する前治療 n, (%) | | | | IFN 又は IL-2 の治療歴 | | | |
|--------------|-------------------|----------------|-----------------|---------------|------------------|----------------|-----------------|---------------|
| | あり | | なし | | あり | | なし | |
| | プラセボ群 (N=312) | 本薬群 (N=324) | プラセボ群 (N=73) | 本薬群 (N=60) | プラセボ群 (N=313) | 本薬群 (N=319) | プラセボ群 (N=72) | 本薬群 (N=65) |
| PD 又は死亡数 (%) | 158 (50.6%) | 122 (37.7%) | 37 (50.7%) | 25 (41.7%) | 163 (52.1%) | 127 (39.8%) | 32 (44.4%) | 20 (30.8%) |
| PFS 中央値 (日) | 84 | 169 | 78 | 132 | 84 | 164 | 85 | 172 |
| ハザード比 | 0.43 | | 0.56 | | 0.47 | | 0.35 | |
| 95%CI | [0.34, 0.55] | | [0.33, 0.93] | | [0.37, 0.60] | | [0.19, 0.63] | |

一方、前治療レジメン数による有効性に及ぼす影響については、100391 試験は前治療レジメン数を規定しておらず様々な前治療歴を有する患者が組み込まれたが、PFS の中央値 (日) は前治療レジメン数に関わらずほぼ同様であった。

前治療レジメン数別 PFS (試験 100391、腫瘍評価判定委員会の評価、ITT 集団)

| 前治療レジメン数 | N | PFS 中央値 (日) |
|----------|----|-------------|
| 0 | 32 | 158 |
| 1 | 61 | 159 |
| 2 | 51 | 122 |
| 3 | 21 | 124 |
| 4 以上 | 25 | 162 |

これらの結果に基づき、全身投与の抗悪性腫瘍薬 (サイトカイン療法を含む) による治療歴のない進行性腎細胞癌患者に対しても本薬の使用を推奨することが可能であると考えられる。

機構は、「進行性腎細胞癌に対する治療ではない」と申請者が定義した 133 例の結果を根拠に、「全身投与の抗悪性腫瘍薬 (サイトカイン療法を含む) による治療歴のない進行性腎細胞癌患者に対しても本薬の使用を推奨することが可能」とする申請者の結論は、サブグル

ーブ解析による探索的な検討結果に基づく結論であり、適切ではないと考える。

Motzer のリスク分類について：

11213 試験及び 11515 試験では、低リスク及び中等度リスクの患者が組み入れられ、海外第 相試験(100391 試験)では、高リスク群の症例も組み入れられた。各試験における、Motzer のリスク分類別の PFS 中央値及び PFS のハザード比は下表の通りであった。

Motzer リスク分類別の PFS 中央値及びハザード比 (ITT 集団)

| | 11213 試験 (腫瘍評価判定委員会による評価) | | | | 11515 試験 (治験担当医師による評価) | |
|--------------|------------------------------|----------------|------------------|----------------|---------------------------|---------------|
| | 低リスク | | 中等度リスク | | 低リスク | 中等度リスク |
| | プラセボ群 (N=194) | 本薬群 (N=200) | プラセボ群 (N=191) | 本薬群 (N=184) | 本薬群 (N=52) | 本薬群 (N=77) |
| PD 又は死亡数 (%) | 87 (44.8%) | 70 (30.5%) | 108 (56.5%) | 77 (41.8%) | 22 (42.3%) | 42 (54.5%) |
| PFS 中央値 (日) | 91 | 171 | 61 | 147 | 280 | 195 |
| ハザード比 | 0.53 | | 0.39 | | NA | NA |
| 95%CI | [0.39, 0.73] | | [0.29, 0.53] | | NA | NA |

N.A.: 該当せず

| | 試験 100391* (治験担当医師による医評価) | | | | | |
|--------------|---------------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|--------------|
| | 低リスク | | 中等度リスク | | 高リスク | |
| | プラセボ群 (N=14) | 本薬群 (N=13) | プラセボ群 (N=15) | 本薬群 (N=17) | プラセボ群 (N=2) | 本薬群 (N=0) |
| PD 又は死亡数 (%) | 12 (85.7%) | 4 (30.8%) | 11 (73.3%) | 13 (76.5%) | 2 (100%) | NA |
| PFS 中央値 (日) | 40 | 254 | 75 | 84 | 41.5 | NA |
| ハザード比 | 0.07 | | 0.70 | | NA | |
| 95%CI | [0.02, 0.35] | | [0.30, 1.64] | | NA | |

*12 週間の本薬投与後のランダム化治療期間における評価、NA: 該当せず

機構は、11515 及び 11213 試験において Motzer の高リスク群の症例を除外した経緯・理由及び高リスクの症例に対する本薬投与の推奨の適否について見解を求め、申請者は次の内容を説明した。

Motzer リスク分類別の生存期間の中央値は、低リスク群 19.9 カ月、中等度リスク群 10.3 カ月、高リスク群 3.9 カ月と報告されている (J Clin Oncol 1999; 17: 2530-40)。11213 試験では、予後が異なる患者集団を組み入れることにより対象患者に不均質性を取り込んでしまうこと、安全性プロファイルが明確となっていない薬剤の検討に状態の悪い症例は適さないこと等を考慮し、高リスク群の症例は除外することとした。11515 試験においては、11213 試験とのデータ比較を可能にするために、対象患者の選択基準を同様に設定した。一方、腎細胞癌を含む進行性・治療抵抗性固形癌患者を対象として探索的に開始された 100391 試験では、腎細胞癌に特化した Motzer のリスク分類による基準は設定されず、高リスク群の症例も試験に組み入れられた。100391 試験において、高リスク群 (6 例) での PFS の中央値は低リスク群又は中等度リスク群と比して短いものの、11213 試験のプラセボ群の中等度リスク群と比べると同程度又はそれ以上であった。以上より、高リスク群においても本薬の有効性が示唆され、加えて当該リスク集団に対する有効な治療法の選択肢がないことを考慮すると、当該リスク患者群に対しても、本薬を使用することに意義があると考えられる。

機構は、高リスク群の患者は 6 例の検討のみであることから、高リスク群における本薬の有効性 (及び安全性) は明確ではなく、臨床試験に組み入れられ有効性評価の対象とな

った患者は主に低リスク及び中等度リスクであったことを添付文書等で情報提供する必要がありと考える。

病理組織型について：

機構は、病理組織型別の本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下の内容を回答した。

11213 試験では本薬群に組み入れられた非淡明細胞癌患者は 2/384 例のみである。100391 試験には、乳頭状腎細胞癌 15 例（7%）及びその他の非淡明細胞癌患者 11 例（5%）が組み入れられ、これら非淡明細胞癌患者における RECIST による最良総合評価は SD 14 例、PD 3 例、評価なし 9 例であった。腫瘍の大きさの変化率は、-88%～+22%であり、淡明細胞癌を持つ患者での変化率（-88%～+49%）の範囲内にあり、15/26 例において縮小傾向を示した。100391 試験では、12 週間の導入期間は全例に本薬を投与し、導入期間終了時に腫瘍の大きさの変化率が -25%～+25%であった症例のみを本薬群とプラセボ群に割り付け、更に 12 週間投与を行っているが、乳頭状腎細胞癌の 3 例及びその他の組織型の非淡明細胞癌患者の 3 例は、24 週間後も SD であった。以上より、少数例での成績ではあるものの、非淡明細胞癌における本薬の腫瘍縮小効果については、淡明細胞癌で認められた腫瘍縮小効果に相当する効果が期待できると考える。

機構は、11213 試験で得られた本薬の有効性については、組み入れられた症例の組織型の主なものは淡明細胞癌であったため、淡明細胞癌以外の各々病理組織型に対する有効性については不明確であると考え。なお、機構は、腎細胞癌の病理組織型は、淡明細胞癌が最も一般的で 7 割程度を占め、乳頭状腎細胞癌が 10～15%、嫌色素性腎細胞癌が 5%程度、集合管癌が 1%程度で、他の病理組織型は更に稀であるとされている（新臨床腫瘍学日本臨床腫瘍学会編集）ことから、淡明細胞癌以外の病理組織型の組み入れが少ないことについてはやむを得ないものと考え。

3) 安全性について

機構は、本薬の臨床試験において認められた有害事象を検討した結果、本薬の使用において特に注意すべき有害事象は、高血圧、皮膚障害、出血、血栓・塞栓症、アミラーゼ及びリパーゼ増加、肝機能異常であると判断した。以下、有害事象の項目毎に記載を行う。

(1) 高血圧について

国内外の主な臨床試験における高血圧の発現頻度は下表の通りである（安全性解析対象例）。

高血圧の発現頻度（11515 試験及び 11213 試験）

| | 投与群 | 高血圧の発現例数 n, (%) | | |
|----------|---------------|-----------------|------------|----------|
| | | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| 11515 試験 | 本薬群 (N=131) | 43 (32.8%) | 17 (13.0%) | 0 (0%) |
| 11213 試験 | 本薬群 (N=384) | 41 (10.7%) | 8 (2.1%) | 1 (0.3%) |
| | プラセボ群 (N=384) | 3 (0.8%) | 1 (0.3%) | 0 (0%) |

11515 試験において、投与前に高血圧を有していた例は 15 例（降圧剤治療あり 10 例、降圧剤治療なし 5 例）で、この内降圧剤治療を受けていなかった 5 例は全て本薬使用開始後に降圧剤投与が行われた。また、本薬投与開始後に高血圧を発症した例は 28 例で、このうち降圧剤の投与を必要とした例は 15 例であった。高血圧により本薬の投与を中止した症

例は認められなかった。一方、11213 試験の本薬群において、高血圧により本薬の投与を中止した症例は 1 例であった。

高血圧の発現時期については、11515 試験での 3 週間ごと、11213 試験でのサイクル (1 サイクルは 6 週間とされた。) ごとの高血圧の累積発現率は下表のとおりであった。

高血圧の累積発現率 (11515 試験)

| 高血圧 | 本薬群 (N=131) | | |
|---------|------------------------|--------------------------|-----------|
| | # at risk ^a | # of events ^b | 累積発現率 (%) |
| week 3 | 129 | 19 | 14.7 |
| week 6 | 107 | 13 | 24.8 |
| week 9 | 87 | 1 | 25.6 |
| week 12 | 80 | 2 | 27.1 |
| week 15 | 74 | 0 | 27.1 |
| week 18 | 67 | 2 | 28.7 |
| week 21 | 62 | 2 | 30.2 |
| week 24 | 58 | 0 | 30.2 |
| week 28 | 53 | 2 | 31.8 |

^a: その期間に有害事象の観察が行われ、以前に有害事象が認められていない患者数

^b: その期間に有害事象が認められてた患者数

高血圧の累積発現率 (11213 試験)

| 高血圧 | 本薬群 (N=384) | | | プラセボ群 (N=384) | | |
|---------|------------------------|--------------------------|-----------|------------------------|--------------------------|-----------|
| | # at risk ^a | # of events ^b | 累積発現率 (%) | # at risk ^a | # of events ^b | 累積発現率 (%) |
| cycle 1 | 380 | 23 | 6.0 | 378 | 2 | 0.5 |
| cycle 2 | 301 | 11 | 8.9 | 298 | 1 | 0.8 |
| cycle 3 | 210 | 5 | 10.2 | 162 | 0 | 0.8 |
| cycle 4 | 148 | 1 | 10.4 | 100 | 0 | 0.8 |
| cycle 5 | 109 | 0 | 10.4 | 56 | 0 | 0.8 |
| cycle 6 | 65 | 0 | 10.4 | 33 | 0 | 0.8 |
| cycle 7 | 39 | 1 | 10.7 | 15 | 0 | 0.8 |
| cycle 8 | 14 | 0 | 10.7 | 8 | 0 | 0.8 |
| cycle 9 | 5 | 0 | 10.7 | 3 | 0 | 0.8 |

^a: その期間に有害事象の観察が行われ、以前に有害事象が認められていない患者数

^b: その期間に有害事象が認められてた患者数

申請者は、高血圧の発現は投与開始後比較的早期に認められる、標準的な降圧療法で管理可能であるが、降圧療法を実施しても高血圧が重症化又は持続する場合は、本薬の投与中止を考慮する必要がある、11213 試験よりも 11515 試験で高い発現率となっているが、Grade 3 は降圧薬の投与の必要性について医師の主観が入るものであり、血圧の変化の程度について検討した結果では、国内外で同様であると説明している。

機構は、本薬の投与開始後には慎重に血圧を確認し、必要に応じて適切な処置 (降圧剤投与や本薬の休止、減量等) を行う必要があることについては申請者の説明は了承した。しかし、国内外の発現率の違いを医師の主観による差から生じたと申請者が考察している点については、Grade 3 は、「2 種類以上の薬物治療又は以前よりも強い治療を要する場合」、すなわち臨床的な介入を必要とした症例であるということは事実であり、本薬により Grade 3 の高血圧をきたした症例が、国内 相試験において 11213 試験よりも高い頻度で発現したことは、情報提供する必要があると考える。

また、機構は、申請者に対して患者背景因子と高血圧発現の関係を検討するよう求めたが、高血圧発現の危険因子について明確な結論は得られなかった。本薬による高血圧発現の危険因子等については現段階では不明であるが、今後の更なる検討により高血圧発症を

予見できる因子について検討していくことが望ましいと考える。

(2) 皮膚障害について

11515 試験において皮膚の有害事象は 115/131 例 (87.8%) に認められた。このうち最も頻度の高い事象は「手足皮膚反応」(75 例、55.0%) であり、Grade 3 の症例は 12 例 (9.2%) であった。次に頻度の高い有害事象は「皮疹」(59 例、45.0%) であり、Grade 3 の症例は 5 例 (3.8%) であった。また、「脱毛」が 52 例 (39.7%) に認められたが全例が Grade 1 であった。皮膚の有害事象により本薬の投与が中止された例は 3 例 (手足皮膚反応 1 例、多型紅斑 1 例、角質増殖 1 例) で、重篤とされた有害事象は皮疹 1 例であった。

申請者は、皮膚障害は比較的早期に発現し、また発現した場合でも多くが可逆性であり本薬の投与中止後は速やかに消失したと考察している。

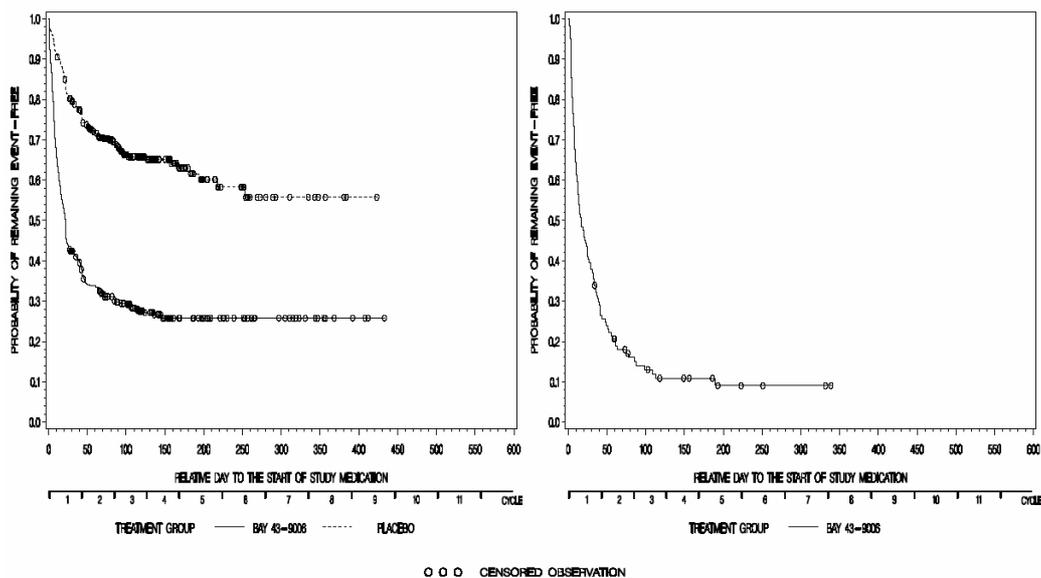
一方、海外の 11213 試験における皮膚障害については下表のとおりであり、本薬の投与中止に至った症例は本薬群の 2 例 (手足皮膚反応) であった。

いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現した皮膚の有害事象 (11213 試験)

| CTCAE Ver3 カテゴリー/用語 皮膚科/皮膚 | 有害事象 n, (%) | | | | 副作用 n, (%) | | | |
|----------------------------------|---------------|-------------|--------------|------------|---------------|-------------|---------------|------------|
| | 本薬群 (N=384) | | プラセボ群(N=384) | | 本薬群 (N=384) | | プラセボ群 (N=384) | |
| | 全 Grade | Grade 3 | 全 Grade | Grade 3 | 全 Grade | Grade 3 | 全 Grade | Grade 3 |
| 皮疹 | 129 (33.6) | 3 (0.8) | 51 (13.3) | 1 (0.3) | 120 (31.3) | 3 (0.8) | 43 (11.2) | 1 (0.3) |
| 手足皮膚反応 | 103 (26.8) | 20 (5.2) | 18 (4.7) | 0 (0) | 101 (26.3) | 20 (5.2) | 18 (4.7) | 0 (0) |
| 脱毛 | 88 (22.9) | 0 (0) | 12 (3.1) | 0 (0) | 87 (22.7) | 0 (0) | 11 (2.9) | 0 (0) |
| 掻痒症 | 65 (16.9) | 1 (0.3) | 17 (4.4) | 0 (0) | 55 (14.3) | 1 (0.3) | 13 (3.4) | 0 (0) |

Grade 4 は報告なし

また、本薬の曝露期間に対する皮膚の有害事象の発現状況として以下の図を申請者は提示している。



皮膚科/皮膚カテゴリーの全有害事象累積発現率の比較 (左図 11213 試験、右図 11515 試験)

申請者は、皮膚の有害事象の発現頻度や発現時期について、国内外で大きな差は認められないと説明しているが、機構は、皮膚の有害事象の発現頻度（特に Grade 3 の有害事象の発現頻度）は国内で高いこと、及び本薬の投与中止にいたった症例の発現頻度が高いことから、国内外で大きな差がないと結論することはできないと考える。皮膚障害には十分留意が必要であると考ええる。

(3) 出血について

11515 試験において、出血に関連する有害事象は 28 例（21.4%）に認められ、Grade 3 は 2 例（1.5%）で、Grade 4 は認められなかった。最も多い出血部位（有害事象名）は肺出血（20 例）であった。

11213 試験において、出血に関連する有害事象は本薬群で 45 例（11.7%）、プラセボ群 20 例（5.2%）であった。本薬群の 12 例（3.1%）及びプラセボ群の 4 例（1.0%）では重篤と判断され、各群 1 例において肺出血により死亡した（当該死亡例では、治験薬との因果関係は否定された）。11213 試験の本薬群での重篤な出血を来した 12 例の内訳は、喀血及び気道出血 6 例、消化管出血 5 例、脳出血 1 例（注：脳転移なし）、鼻出血 1 例、（注：入院による処置を必要とした）、血尿 1 例であった。申請者は、当該 12 例の臨床経過を考察した結果として、転移病変或いは以前の放射線療法施行部位での出血であったことを説明している一方で、癌の部位と出血の部位の関係は現時点で明らかでないとの見解を説明している。

また、申請者は、11213 試験の結果から、プラセボ群と比較して本薬投与による出血リスク上昇が示唆されたものの、国内外での差異はないと述べ、また、臨床試験において INR を測定した結果からは、本薬の凝固系への影響は殆どないことが示唆されたと説明した。

機構は、肺出血については極めて注意を払う必要があると考える。また、出血部位と腫瘍の発生部位の関係や放射線照射の既往歴との関係については、申請者の検討は十分とはいえず、製造販売後においては、日本人での出血部位と腫瘍の存在する部位や前治療歴の関係について情報収集する必要があると考える。

(4) 血栓・塞栓性疾患について

申請者は、本薬は血管新生に関わるシグナル伝達経路を標的とするために血栓・塞栓事象には留意が必要であるとの見解を示している。

11515 試験では、安全性評価対象 131 例中、血栓・塞栓性疾患に関連する有害事象として、「心臓虚血/心筋梗塞」2/131 例（1.5%）で、いずれも回復した。中枢神経虚血は 1/131 例（0.8%。治験担当医師の記載は脳梗塞。）が報告され、転帰は回復であった。

11213 試験では、「血栓症/塞栓症」の有害事象は、プラセボ群の 3/384 例（0.8%）で報告され、本薬群ではみられなかったものの、「心臓虚血/心筋梗塞」が本薬群 6 例（1.6%）、プラセボ群の 2 例（0.5%）で報告されており、本薬群 6 例のうち 4 例は重篤とされた（なお、この 4 例は全て回復した）。その他、本薬群において、「血管-その他」として 1 例、「末梢動脈虚血」として 1 例、血栓症（注：血管内挿入によると記載。）として 2 例で報告された。中枢神経系虚血については、プラセボ群の 3 例で報告されたが、本薬群では認められなかった。

機構は、血栓症に関する有害事象について、海外における製造販売後の集積状況を尋ねた。

申請者は次のように回答した。

重篤な有害事象のデータベースにおいて、静脈血栓関連事象（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）について検索した。20■年■月■日までに80症例が検出され、また、PSUR対象期間（20■年■月■日から20■年■月■日）には、新たに87症例が報告された。新たに報告された重篤な副作用としては、深部静脈血栓症が5例、肺塞栓症が12例あり、これらはすべて臨床試験からの報告であった。（動脈血栓関連事象については現在申請者に照会中である。）

また、機構は、虚血性心疾患を含む重大な心血管系の有害事象が発現した患者において、他の有害事象や患者背景との関連を検討し、重大な心血管系の有害事象の予測因子について考察するよう求めたが、現時点では明確な結論は得られなかった。

機構は、血栓・塞栓症については現時点得られているデータからは、極めて高い頻度で発現するものではないと考えるものの、臨床試験で用いた適格・除外基準については臨床現場へ情報提供し、本薬の患者選択時においては、一般的な心血管系事象の発現リスクを有する患者や、既往歴を有する例においては、慎重にリスクベネフィットを考慮する必要があると考える。

（5）リパーゼ増加、アミラーゼ増加及び膵炎について

リパーゼ及びアミラーゼ増加は国内、海外ともに、臨床試験で高頻度に認められた。11515試験及び11213試験におけるリパーゼ及びアミラーゼ増加の発現例数は下表の通りである。

アミラーゼ及びリパーゼ増加（11515試験及び11213試験、安全性解析対象集団）

| | 試験 11515 n, (%) | | | 試験 11213 n, (%) | | | | | |
|---------|-----------------|---------------|-------------|-----------------|--------------|-------------|----------------|--------------|-------------|
| | 本薬群 (N=131*) | | | 本薬群 (N=343*) | | | プラセボ群 (N=340*) | | |
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| アミラーゼ増加 | 66 (50.4%) | 9 (6.9%) | 0 (0%) | 86 (25.1%) | 4 (1.2%) | 0 (0%) | 74 (21.8%) | 8 (2.4%) | 2 (0.6%) |
| リパーゼ増加 | 93 (71.0%) | 32 (24.4%) | 9 (6.9%) | 134 (39.1%) | 32 (9.3%) | 2 (0.6%) | 83 (24.4%) | 12 (3.5%) | 6 (1.8%) |

*：ベースラインで該当検査値異常を有さず、試験中の臨床検査値結果のある患者数

また、固形癌患者を対象とした国内第I相試験（10658試験、11497試験及び10875試験）の安全性解析対象例31例中、Grade 3/4のリパーゼ増加が7/31例（22.6%）に、Grade 3又は4のアミラーゼ増加が3/31例（9.7%）に認められている。

11515試験では膵炎の発現は見られなかったが、日本人肝細胞癌患者27例を対象とした本薬の第I相臨床試験において、本薬の投与6カ月後にGrade 3の「急性膵炎」が1例に発現しており、11213試験においては、本薬群の3/384例（0.8%）で「膵炎」が報告された（Grade 1が1例、Grade 4が2例）。

申請者は、本薬投与による膵酵素上昇及び膵炎について次のように考察している。一過性の膵酵素値の上昇は、他のチロシンキナーゼ阻害剤と同様に、本薬でもよく観察される事象であり、11515試験及び試験11213試験においても、本薬投与により、一過性かつ無症候性の膵酵素値異常が発現するが、投与中止に至る例は極めて少なかった。海外臨床試験において事象発現件数が少ない理由は、海外では膵酵素値が測定される頻度が本邦での試験と比べて低かったことによる可能性があると考え（機構注：11515試験においては、投与開始後24週まではリパーゼ及びアミラーゼの測定をサイクル1では7日目と21日目、その後は3週間毎に測定している。一方、11213試験における測定頻度はサイク

ル2までは3週間毎、以降は6週間毎である。)

また、11213 試験においてプラセボ群でも膵酵素の増加があり、腎細胞癌患者において、本薬投与とは関係なく、ある程度の頻度で膵酵素値上昇は観察されるものと考えられる。

機構は、膵酵素上昇の発現頻度が国内外で異なった原因として、臨床検査の実施間隔による影響も一因である可能性を否定することはできないが、申請者の考察は推測の域を出ないと考える。機構は、特に Grade 3 以上のリパーゼ及びアミラーゼ上昇の頻度は国内臨床試験で高いこと、海外試験では Grade 4 を含む膵炎の発症が認められていることから、本薬投与後には、アミラーゼ及びリパーゼについても測定項目に含めた定期的な臨床検査を実施する必要性について、添付文書で注意喚起する必要があると考える。

(7) 肝機能検査値異常について

11515 試験及び 11213 試験で見られた肝機能臨床検査値異常は下表の通りである。

肝機能検査値の異常 (11213 試験及び 11515 試験)

| | 試験 11515 n, (%) | | | 試験 11213 n, (%) | | | | | |
|---------|-----------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-----------|----------------|-------------|-------------|
| | 本薬群 (N=131*) | | | 本薬群 (N=343*) | | | プラセボ群 (N=340*) | | |
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 |
| ALT 増加 | 56 (42.7%) | 4 (3.1%) | 3 (2.3%) | 83 (24.2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 65 (19.1%) | 1 (0.3%) | 0 (0%) |
| AST 増加 | 54 (41.2%) | 4 (3.1%) | 2 (1.5%) | 71 (20.7%) | 1 (0.3%) | 0 (0%) | 46 (13.5%) | 2 (0.6%) | 0 (0%) |
| ビリルビン増加 | 21 (16.0%) | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) | 26 (7.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 21 (6.2%) | 0 (0%) | 1 (0.3%) |
| ALP 増加 | 75 (57.3%) | 3 (2.3%) | 0 (0%) | 101 (29.4%) | 2 (0.6%) | 0 (0%) | 92 (27.1%) | 5 (1.5%) | 0 (0%) |

*: ベースラインで該当検査値異常を有さず、試験中の臨床検査値結果のある患者数

11515 試験では、11213 試験と比較してより肝機能障害の発現率が高い傾向が認められていることについて、申請者は累積発現頻度の検討から Grade では国内外で大きな差異はないと説明している。

機構は、当該発現頻度についての貧弱な考察は得たものの国内外の発現頻度の差の原因は明確ではなく、また、日本人での頻度が高い傾向は極めて重要な情報と考える。

また、国内臨床試験においては重篤な有害事象として報告された症例は3例認められているが、11213 試験では、重篤な有害事象とされた症例は本薬群では認められず、プラセボ群に2例認められた結果であった。加えて、国内の重篤な肝機能検査値異常例のうち、XXXXXXXXXX病院で登録された1例(登録番号 X2*) においては、投与開始50日目に Grade 4 の ALT 増加・AST 増加・ビリルビン増加と、Grade 3 の血小板減少・INR 延長が報告されており、かつ本症例は本薬の投与中止により回復したものの、医師による臨床検査値の確認が遅れ、医師による投与中止の判断よりも、患者自らが黄疸の発現に気づき服用を中止した(投与開始48日目*に粘膜が黄色いとして患者判断で休薬し、投与開始50日目*の治験実施機関受診時の検査では総ビリルビン値は20mg/dLであったにもかかわらず、本薬の投与が再開され、投与開始51日目*夜に投与中止の判断となった。)

機構は、国内の製造販売後においては、重篤な肝機能検査値異常が認められ得ることに留意した上で慎重に患者観察を行い、適切な頻度で臨床検査を実施する必要があることを、添付文書や製造販売後の情報提供冊子等を用いて、十分に注意喚起する必要があると考える。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、申請者に対し、製造販売後に推奨する臨床検査の実施方法について見解を尋ね、申請者は以下の内容を回答した。

国内第 相試験（試験 11515）における肝機能障害関連事象の発現パターンについて、 Kaplan-Meier 曲線を検討した結果、投与開始 30 日目には肝機能障害関連事象の発現頻度が急激に増加しており、その後 100 日目までは増加傾向が続き、それ以降の発現率の増加は緩やかになり 6 カ月を超えるとそれ以上の増加はほぼみられなくなった。このことから、肝機能障害関連事象の発現をより早い段階で発見するために、日本人における肝機能障害関連事象の発現パターンや発現頻度については、情報資材によって医師、薬剤師及び患者とその家族に情報を提供し、本薬服用中の定期的な肝機能検査の重要性について理解を高めてもらう予定である。また、全例調査においては、肝機能障害は重点調査項目とし、肝機能検査項目の追加や間隔の変更及び更なる注意喚起の必要性について随時検討を行う。

機構は、回答を了承した。

（8）他の有害事象について

低リン酸血症：

低リン酸血症は、11515 試験では、必須検査項目ではなかったが、低リン酸血症が 3 例に認められ、うち 2 例が Grade 3 であった。

11213 試験では、プラセボ群での 25 例（7.4%）に対して、本薬群では 139 例（40.5%）で低リン酸血症がみられた。本薬群の 139 例の内訳は、Grade 2 が 102 例（29.7%）で、Grade 3 が 37 例（10.8%）であった。

申請者は、低リン酸血症について以下のように説明している。

低リン酸血症に伴う明らかな臨床的症候・所見が認められた例はなく、また、重篤な有害事象として報告された例や、本薬の投与中止に至る例も認められなかった。現時点で、低リン酸血症に関する日本人腎細胞癌患者でのデータは殆どないことから、今後集積して検討する必要があると考える。

機構は、本薬による低リン酸血症の機序（病態）について申請者の見解を説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

低リン酸血症発現について、いくつかの原因が考えられる。血漿中の低リン酸は、リン酸の細胞内への移動（細胞外容量から軟組織あるいは骨内への移動）又はリン酸の排出量増加が原因で起こる可能性があり、また、腎因性でも非腎因性でも起こる可能性がある。食事摂取不良も低リン酸の原因となる可能性がある。現在までの臨床試験においては、本薬投与群での低リン酸血症とその発現の機序を評価するための検体採取及び分析は行われていないが、現在、低リン酸血症の発現機序を検討する臨床試験（試験 12345）の実施が米国において予定されている。また、本薬に関連した低リン酸血症の発症機序は現時点では明らかではなく、低リン酸に対するリン酸補給などの対処法の有効性及び安全性についてのデータも得られていない。現在、米国において計画されている上記臨床試験の結果を待って、発症機序、薬剤関連性等について解析を行い、本薬投与による低リン酸血症の予防法、対処法、及び添付文書での更なる注意喚起の必要性について検討する。

機構は、当該副作用は高い頻度で見られたが、臨床的には対応可能であると判断した。しかし、国内における情報は無く、製造販売後の情報収集は必須であると考え。また、現時点では添付文書における情報提供に加えて情報提供資材等で、これまでに得られている海外での情報等の提供、及び 12345 試験結果については遅延なく公表する必要があると

考える。

消化管の有害事象について：

食欲不振、下痢、便秘等の消化管の有害事象は高い頻度で見られており、使用にあたっての注意が必要であると考え。11515 試験及び 11213 試験における発現頻度は下表の通りである。

| | 試験 11515 n, (%) | | 試験 11213 n, (%) | | | |
|------|-----------------|----------|-----------------|---------|---------------|---------|
| | 本薬群 (N=131*) | | 本薬群 (N=384) | | プラセボ群 (N=384) | |
| | 全 Grade | Grade 3 | 全 Grade | Grade3 | 全 Grade | Grade 3 |
| 食欲不振 | 37(28.2%) | 12(9.2%) | 47(12.2%) | 3(0.8%) | 37(9.6%) | 3(0.8%) |
| 便秘 | 23(17.6%) | 4(3.1%) | 45(11.7%) | 3(0.8%) | 29(7.6%) | 2(0.5%) |
| 下痢 | 56(42.7%) | 1(0.8%) | 126(32.8%) | 6(1.6%) | 38(9.9%) | 3(0.8%) |
| 悪心 | 22(16.8%) | 6(4.6%) | 68(17.7%) | 3(0.8%) | 57(14.8%) | 2(0.5%) |
| 嘔吐 | 23(17.6%) | 1(0.8%) | 43(11.2%) | 2(0.5%) | 33(8.6%) | 2(0.5%) |

疲労について：

疲労及び体重減少についても、比較的高い頻度で認められた。疲労は 11515 試験において 8 例 (29.0%) で報告され、Grade 3 は 6 例 (4.6%) であった。11213 試験においては、疲労は本薬群の 101 例 (26.3%) 及びプラセボ群の 90 例 (23.4%) にみられ、Grade 3 及び 4 は本薬群で 9 例 (2.3%) 及び 1 例 (0.3%)、プラセボ群で 8 例 (2.1%) 及び 2 例 (0.5%) であった。

機構は、11213 試験の結果、疲労は本薬群とプラセボ群で発現率に差異がないものの、国内における DLT は疲労 (11497 試験) であったことから、注意が必要であると考え。

リンパ球減少について：

11515 試験においては、80/131 例 (61.1%) にリンパ球減少が認められており、このうち 11/131 例 (8.4%) は Grade 3 で、4/131 例 (3.1%) は Grade 4 であった。11213 試験においては、本薬群の 62/384 例 (18.5%) 及びプラセボ群の 36/384 例 (10.7%) でリンパ球減少が認められ、そのうち、本薬群 29/384 例 (8.6%) 及びプラセボ群 19/384 例 (5.7%) は、Grade 3 又は 4 のリンパ球減少であった。

申請者は、プラセボ群と比較し本薬群での発現率が高いことから、本薬投与によるリンパ球減少の可能性が示されていると説明している。

機構は、長期投与において、リンパ球減少により結核等の細胞性免疫低下による感染症に罹患する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。

リンパ球減少による細胞性免疫能の低下によって、易感染性状態での感染症が続発・顕在化する可能性は否定できないと考える。しかしながら、11213 及び 11515 試験で、Grade 3 又は 4 のリンパ球減少が見られた症例において、リンパ球減少によって生じる結核、カリニ肺炎又はサイトメガロウイルスの顕在化等の特徴的な感染症の症状や所見は認められなかった。11515 試験においては、Grade 3 又は 4 のリンパ球減少が認められた 15 例のうち、治験期間中に感染症が報告された症例は 10 例であった。このうち、8 例については本薬との因果関係は否定されており、さらに、リンパ球減少により生じる特徴的な感染症やその重症化が予測される症例はなかった。以上から、本薬投与によるリンパ球減少によって臨床的に問題となる感染症の続発を示す明確なデータはなく、現時点で、感染症に罹患

する可能性について注意喚起する必要性は低いと考える。

機構は、11515 試験においては 61.1% にリンパ球減少が認められており、Grade 3 以上のリンパ球減少が認められた 10/15 例においては、本薬との因果関係は否定された症例が含まれるものの、高頻度に感染症が報告されていることから、本薬投与によるリンパ球減少は留意すべき有害事象であると考ええる。

甲状腺機能低下について：

甲状腺機能低下症は、臨床試験において報告された副作用として、本薬の添付文書案及び企業中核データシート（CCDS）に記載されている。

機構は、本薬による甲状腺機能低下症の発現状況について説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

本薬の臨床試験の治験実施計画書では、甲状腺機能検査の実施は規定されていなかった。11515 試験では、甲状腺機能低下症は有害事象として報告されていない。11213 試験（データカットオフ日：20■年■月■日）においては、本薬群（N=451）で 4 例（0.9%）の Grade 2 の甲状腺機能低下症が報告されているが、いずれの症例も重篤なものではなく、本薬との関連性が否定されている。また、転帰については 3 例が不変で、1 例が回復であった。なお、プラセボ群（N=451）では、報告はなかった。

本薬の第 I 相試験のデータベースにおいて、第 I 相に登録された 197 症例では甲状腺機能低下症は有害事象として報告されていない。また、海外市販後の使用患者のデータとしては、米国において本薬の処方を受けた患者（20■年■月■日時点）2364 名のうち、20■年■月■日時点で、甲状腺機能低下症の発現は、3 例において報告され、このうち 1 例については、重篤な有害事象として報告されている。

機構は、本薬による甲状腺機能低下の発現頻度は低いため、必ずしも定期的な甲状腺機能の測定の必要はないと考えるが、甲状腺機能低下の症状は、全身倦怠感等、原疾患によっても起こりうる事象の場合もあるため、診断が困難な場合もあると考える。機構は、医療現場には、甲状腺機能低下の有害事象が発現することを念頭に置くことについて、情報提供を行う必要があると考える。

創傷治癒遅延について：

機構は、本薬と同様に血管新生阻害作用を有するベバシズマブ（遺伝子組換え）では、創傷治癒遅延のリスクがあると報告されている（平成 19 年 2 月 14 日アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL 審査報告書）ことから、本薬における創傷治癒遅延の発現状況について確認した結果、創傷治癒遅延に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

申請者は、本薬の作用機序から予測されるリスクとして、本薬投与中に患者が手術を必要とされる場合や、出血性潰瘍がみられる場合には、本薬を休薬し、創傷治癒が確認された後に投与するべきであるとの見解を示しており、機構は、申請者の見解は妥当と考える。

呼吸器障害について：

11515 試験における呼吸器に関する有害事象は 58/131 例（44.3%）に報告され、そのうち本薬との関連性があると判断されたのは 32 例（24.4%）であった。10%以上の患者に発現した呼吸器系の有害事象の発現頻度は下表の通りであった。

10%以上の患者に発現した呼吸器系の有害事象の発現頻度（11515 試験）

| | 本薬群 (N=131) n, (%) | | | |
|------|--------------------|----------|---------|----------|
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 咳 | 24 (18.3%) | 2 (1.5%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 呼吸困難 | 19 (14.5%) | 8 (6.1%) | 0 (0%) | 4 (3.1%) |
| 声の変化 | 24 (18.3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

11213 試験における呼吸器系の全有害事象は、本薬群の 88 例（22.9%）、プラセボ群の 80 例（20.8%）に報告された。11515 試験で 10%以上の患者で発現した呼吸器系の有害事象について、11213 試験における発現率は下表の通りであった。

呼吸器系の有害事象の発現頻度（11213 試験）

| | 本薬群 (N=384) n, (%) | | | | プラセボ群 (N=384) n, (%) | | | |
|------|--------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|-------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 咳 | 35 (9.1%) | 2 (0.5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 42 (10.9%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 呼吸困難 | 35 (9.1%) | 6 (1.6%) | 2 (0.5%) | 1 (0.3%) | 35 (9.1%) | 7 (1.8%) | 1 (0.3%) | 0 (0%) |
| 声の変化 | 12 (3.1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0.3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

また、Bayer HealthCare 社の重篤有害事象データベース（20 年 月 日時点）において、本薬投与を受けた腎癌患者のうち、腎癌適応承認申請時の資料に含めた臨床試験結果（試験 10658、11497、11515、10164、100277、100283、100313、100342、100391 及び 11213）において、本薬投与群 918 例、プラセボ群 384 例のうち、7 例 8 件で間質性肺疾患（又は肺臓炎）が報告されており、いずれも本薬群であった。

機構は、臨床試験の結果からは本薬の投与により呼吸困難等の発現頻度が明らかに上昇するとはいえないと考えるが、本薬投与群でのみ発現している間質性肺疾患に関する情報は、引き続き収集する必要があると考える。

（9）長期投与の安全性について

国内臨床試験では、計 162 例に本薬単独投与が行われ、このうち 7 例は 6 カ月間以上、2 例は 12 カ月間以上の投与がなされた（最長は 20 年 月 日時点で 918 日）。海外臨床試験では、計 295 例（11213 試験：91 例、第 相試験：158 例、第 相試験：46 例）が 6 カ月間以上、42 例（11213 試験：6 例、第 相試験：23 例、第 相試験：13 例）が 12 カ月間以上の本薬単独投与がなされた。

申請者は、長期投与時の安全性について、特に遅発性に発現する有害事象として注意すべき事象は現時点認められないと説明しており、機構は了承した。

3）効能・効果及び臨床的位置付けについて

臨床的位置付けに関する機構の見解は、「2）有効性について（3）有効性に影響を与える因子について 治療歴について」の項に既に記載した。

効能・効果については、以下に示す議論を行った。

今般の申請効能・効果は、「進行性腎細胞癌」と設定されている。米国での効能・効果は、「進行性腎細胞癌に対する治療」とされており、また、EU では「IFN- α 若しくは IL-2 が無効又はこれらの治療法が適さない進行性腎細胞癌」とされている。

機構は、「進行性腎細胞癌」に含まれる患者について、また、国内外で「進行性腎細胞癌」

の意味する対象患者に差異が生じることがないか、申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

申請効能・効果である「進行性腎細胞癌」は、「根治的切除不能の腎細胞癌」又は「転移を有する腎細胞癌」に該当する。「根治的切除不能の腎細胞癌」は、手術のみでは根治が不可能な腎細胞癌（病変を体から完全除去することが不可能な場合）であり、合併症等のために手術施行が不可能な症例も含まれる。「転移を有する腎細胞癌」は、骨、肺、肝臓等への遠隔転移や、根治的切除不能なリンパ節及び隣接臓器への浸潤例や、根治的切除後の再発例が含まれると考える。

日本泌尿器科学会の腎癌取扱い規約では、腎細胞癌の病期は UICC（Union Internationale Contre le Cancer）による TNM 分類に準じて、病期 から に分類されており、根治的切除の対象患者は、一般的に、病期 ～ に該当する。根治的切除の対象とならないのは、病期 、すなわち腫瘍の大きさに関係なく腫瘍が Gerota 筋膜を越えて浸潤する（T4NanyMany）2cm を超える所属リンパ節転移が2個以上ある（TanyN2Many）又は遠隔転移がある（TanyNanyM1）に分類される患者である。

世界的に現在最も汎用されている腎細胞癌の病期は上記の TNM 分類に基づく病期分類であり、米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）においても推奨されているように、根治的切除が適応となる患者についても、本邦と大きな相違はないと考えられる。

機構は、回答を了承したが、「進行性腎細胞癌」の名称及び定義は腎癌取扱い規約等で示されているものではないため、国内の医療現場において当該記載が適切であるかについては、専門協議で議論したい。

また、機構は、「有効性について」の項で既に記載したとおり、本薬の有効性は主に 11213 試験で示されていると判断しており、11213 試験の対象患者は、「全身投与による治療 1 レジメンの治療歴がある、根治的切除不能又は転移を有する腎細胞癌患者」と設定されていることから、本薬の有効性は、サイトカイン療法を含む抗悪性腫瘍薬の治療が施行された患者においてのみ検証されたと考えられる。サイトカイン療法を含む抗悪性腫瘍剤の治療の既往を有する患者において本薬の有効性が確認されているということであり、機構は、本薬は全身治療が必要な患者での二次治療として位置付けられると考える。

したがって、機構は、本薬の効能・効果を「進行性腎細胞癌」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、本薬はサイトカイン療法に先立ち使用するエビデンスは得られていない旨を注意喚起することが必要であると判断した。加えて、機構は、本薬は治癒切除としての腎摘出術後の術後補助化学療法としての検討は実施されていないことについても、添付文書等で注意喚起する必要があると考える。この点については専門協議で議論したい。

4) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、用法・用量を「通常、成人にはソラフェニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。また、高脂肪食により本薬の血漿中濃度が低下することが示唆されており（4.2 臨床薬理に関する資料「食事の影響について」の項参照）本薬の服用前後は高脂肪食の摂取を控えることを添付文書等で注意喚起することが適切であり、加えて、臨床試験における減量、休薬、投与中止の基準は具体的に情報提供する必要があると考える。

(1) 投与量と臨床効果との関連性について

機構は、本薬の有効性及び安全性と最も関連する薬物動態パラメータを検討し、本申請における申請用法・用量が適切であると判断した理由について説明するよう求め（臨床薬理試験に関する資料〈機構における審査の概要〉の項参照）申請者は以下のように回答した。

国内第 I 相試験（試験 10658 及び試験 11497、N=31）及び海外第 I 相試験（試験 10164、100277、100283 及び 100342、N=164）の成績を統合し、有効性及び安全性と本薬の薬物動態学的パラメータ（定常状態における C_{max} 、 AUC_{0-12} 及び C_{trough} ）との関係について検討した。安全性については、曝露量と治験薬との関連性が否定できない有害事象の Grade との関係は、一部の Grade の高い症例において比較的高い曝露量が散見されるものの、全体的には、Grade の低い症例で認められている曝露量の範囲内であり、有害事象の Grade と曝露量との間に明らかな相関関係は認められなかった。また、薬物動態学的パラメータと有効性との関係は、PR が確認された患者が 4 例のみ（日本人患者 2 例、欧米人患者 2 例）であったが、未変化体の定常状態における C_{max} 、 AUC_{0-12} 及び C_{trough} と最良総合効果を指標とし検討したところ、明らかな関係が認められなかった。以上より、有効性及び安全性と関連する指標として薬物動態学的パラメータを捉えられなかった。

機構は、極めて限られた症例数での解析結果からは臨床効果と関連する可能性のある PK パラメータは検出できなかったものと理解し、上記回答を了承した。

(2) 食事と投与時期について

今般申請された用法・用量は、「通常、成人にはソラフェニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

機構は、本薬の PFS 延長効果が示された海外第 I 相試験（11213 試験）及び日本人患者における腫瘍縮小効果及び安全性の情報が得られている第 II 相試験（11515 試験）の用法・用量（1 回 400mg、1 日 2 回）を設定することが適切であると判断したが、米国の承認用法は空腹時投与（少なくとも食前 1 時間から食後 2 時間までは投与を避ける）と規定されているのに対して、申請用法は食事に関する規定は特に設定されていなかったことから、機構は食事と投与時期の関係について以下の検討を行った。

空腹時、高脂肪食（約 900～1000Kcal、脂肪含量 50～60%）摂取後及び中等度の脂肪を含む朝食（約 700Kcal、脂肪含量 30%）摂取後における本薬 400mg（200mg錠 × 2錠）の薬物動態が検討された結果、高脂肪食後に投与した際の AUC 及び C_{max} は空腹時投与に比べてそれぞれ 0.71 及び 0.62 であり、中等度の脂肪食後では空腹時投与に比べてそれぞれ 1.14 及び 0.83 であり（4.1 生物薬剤学に関する資料「食事の影響について」の項参照）、また 11515 試験及び 11213 試験では用法・用量はともに 200mg錠 2錠を 1 日 2 回朝晩 12 時間毎に空腹時又は中程度の脂肪食とともに経口投与と設定されていた。欧州では、空腹時、低脂肪食又は中程度の脂肪食摂取後の投与を推奨し、高脂肪食摂取時には食事 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に投与と規定されている。

機構は、「高脂肪食」、「中程度の脂肪食」及び「低脂肪食」の用語は普遍的な定義はなされていないことから、承認事項である用法・用量にこれらの用語を使用することは適切ではないと考え、本薬の投与時期を食事に関わらず設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の推奨される投与時期は高脂肪食摂取後以外であり、高脂肪食摂取時には本薬の AUC の低下が認められた旨を注意喚起することが妥当であると判断した。

(3) 減量・休薬・中止基準について

機構は、本薬投与中に発現した有害事象による減量・休薬方法について以下の検討を行った。

11515 試験及び 11213 試験では、開始時の用法・用量は 1 回 400mg、1 日 2 回と設定されていたが、減量レベル 1 として 1 回 400mg、1 日 1 回投与、減量レベル 2 として 1 回 400mg 隔日投与と設定され、減量レベル 2 を超えた減量が必要な場合は治験中止することと設定されていた。各試験の減量基準は以下のとおりである。

| | 11515 試験 | 11213 試験 |
|---------------|--|--|
| NCI-CTC | CTCAE Ver 3.0 | |
| 手足皮膚反応の Grade | Grade 1：手・足の皮膚の感覚異常、しびれ感、刺痛、無痛性の腫脹又は紅斑。又は、その他不快な皮膚症状のうち、日常生活に影響がないもの。 Grade 2：手・足の皮膚の痛みを伴う腫脹又は紅斑。又は、その他不快な皮膚症状のうち、日常生活に影響を及ぼすもの。 Grade 3：手・足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水胞形成、激しい疼痛、又は、その他非常に不快な皮膚症状のうち、仕事に支障を来たす、あるいは通常の活動を制限するもの。 | |
| 血液毒性 | <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 7日間以上継続するGrade 4 の好中球減少（好中球数500 /μL未満） ・ 体温38.5 を超える発熱を伴うGrade 4の好中球減少（期間は問わない） ・ 血小板数減少（25,000/μL未満） | <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 2の血液学的毒性の2若しくは3回目の発現又は、1回目の発現において症状が7日間以上持続した場合でそれぞれ医師が必要と認めた場合 ・ Grade 3の血液学的毒性の発現が1若しくは2回認められた場合 ・ Grade 4の血液学的毒性の発現が1若しくは2回認められた場合 * 4回目のGrade 2若しくは3回目のGrade 3が発現した場合でも医師の判断により治験を継続することが出来る。 * ベースラインでGrade 2以上の検査値を示す場合、ベースライン値\times1.5~2をGrade 2、ベースライン値\times2超をGrade 3とする。Grade 4についてはCTCAE Version 3.0 を用いて評価する。 * ベースラインにおいてGrade 2以上を呈する場合、ベースライン値に復した時点で回復とみなす。 |
| 血中酵素上昇 | | <p>* 2回目もしくは3回目のGrade2の毒性が発現した場合、医師の判断で休薬の要否を決定</p> |

| | 11515 試験 | 11213 試験 |
|---------|---|--|
| 血中膵酵素上昇 | <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> NCI CTCAEのGrade 4に該当する血中膵酵素の上昇が認められ、その後7日間以上の間隔において施行した検査において同レベルの検査値が持続する場合 膵炎の臨床症状あるいは画像診断による膵炎の所見がある場合 生命に危険を及ぼす、若しくは重症化したり、又は慢性的な膵臓の障害が生じる可能性が高い、と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合 | <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 2の非血液学的毒性の2若しくは3回目の発現又は、1回目の発現において症状が7日間以上持続した場合で、それぞれ医師が必要と認めた場合 Grade 3の非血液学的毒性の発現が1若しくは2回認められた場合 Grade 4の非血液学的毒性の発現が1回認められた場合 * 4回目のGrade 2若しくは3回目のGrade 3が発現した場合でも医師の判断により治験を継続することが出来る。 * ベースラインでGrade 2以上の検査値を示す場合、ベースライン値×1.5~2をGrade 2、ベースライン値×2超をGrade 3とする。Grade 4についてはCTCAE Ver 3.0を用いて評価する。 * ベースラインにおいてGrade 2以上を呈する場合、ベースライン値に復した時点で回復とみなす。 |
| 非血液学的毒性 | <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> NCI CTCAE のGrade 3 以上の非血液学的毒性（血中膵酵素の上昇及び皮膚毒性を除く） | <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 2の非血液学的毒性（脱毛及び薬物治療されていない嘔気/嘔吐を除く）の2若しくは3回目の発現又は、1回目の発現において症状が7日間以上持続した場合で、それぞれ医師が必要と認めた場合 Grade 3の非血液学的毒性の発現が1若しくは2回認められた場合 Grade 4の非血液学的毒性の発現が1回認められた場合 * 4回目のGrade 2若しくは3回目のGrade 3が発現した場合でも医師の判断により治験を継続することが出来る。 * ベースラインでGrade 2以上の検査値を示す場合、ベースライン値×1.5~2 をGrade 2、ベースライン値×2超をGrade 3とする。Grade 4 についてはCTCAE Ver 3.0を用いて評価する。 * ベースラインにおいてGrade 2以上を呈する場合、ベースライン値に復した時点で回復とみなす。 |
| 皮膚毒性 | | |

| | 11515 試験 | 11213 試験 |
|------|--|--|
| 皮膚毒性 | <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 手足皮膚反応については手足の皮膚反応のGrade表でGrade 3、その他の皮膚毒性についてはNCI CTCAE でGrade 3以上の毒性が認められた場合 | <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> Skin Toxicity grading のGrade 2の皮膚毒性の2若しくは3回目の発現又は、1回目の発現において症状が7日間以上持続した場合 Skin Toxicity grading のGrade 3の皮膚毒性の発現が1若しくは2回認められた場合 Skin Toxicity grading のGrade 4の皮膚的毒性の発現が1回認められた場合 |
| 高血圧 | <p>開始用量 400mg 1日2回 → 減量レベル1 400mg 1日1回 → 減量レベル2 400mg 隔日1回</p> <p>2週間以上Grade2以上の副作用再発なし / 2週間以内に拡張期<100mmHgもしくはベースラインに回復</p> <p>2週間以上Grade2以上の副作用再発なし / 2週間以内に拡張期<100mmHgもしくはベースラインに回復</p> <p>Grade 4の副作用の発現 回復せず → 中止</p> <p>*副作用の発現: Grade2の症候性/持続性、または拡張期>110mmHg、またはGrade3</p> <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 3の高血圧 規定に従い降圧薬による治療を施行してもコントロール不能、若しくは最初の用量より本薬の減量を要する(最初の投与量に戻すことが不可能と判断される)高血圧が発現した場合 | <p>開始用量 400mg 1日2回 → 減量レベル1 400mg 1日1回 → 減量レベル2 400mg 隔日1回</p> <p>*2回目のGrade2 1回目のGrade3 1回目のGrade4 回復せず → 中止</p> <p>*3回目のGrade2 2回目のGrade3 3週間以内に回復</p> <p>*4回目のGrade2 3回目のGrade3 3週間以内に回復</p> <p>毒性が見られない場合医師の判断により再増量可能</p> <p>*2回目もしくは3回目のGrade2の毒性が発現した場合、医師の判断で休薬の要否を決定</p> <p>休薬基準</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 2の高血圧の2若しくは3回目の発現又は、1回目の発現において症状が7日間以上持続した場合で、それぞれ医師が必要と認めた場合 Grade 3の高血圧の発現が1若しくは2回認められた場合 Grade 4の高血圧の発現が1回認められた場合 * 4回目のGrade 2若しくは3回目のGrade 3が発現した場合でも医師の判断により治験を継続することが出来る。 * ベースラインにおいてGrade 2以上を呈する場合、ベースライン値に復した時点で回復とみなす。 |

11515 試験において、有害事象による投与中止は 19 例 (14.5%)、休薬に至った症例は 43 例 (32.8%)、減量を要した症例は 33 例 (25.2%) であった。11213 試験では、有害事象のために治験薬を中止した症例は本薬群 24 例 (6.3%)、プラセボ群 28 例 (7.3%)、休薬は本薬群 55 例 (14.3%)、プラセボ群 16 例 (4.2%)、減量を要した症例は本薬群 40 例 (10.4%)、及びプラセボ群 9 例 (2.3%) であった。

機構は、海外試験と比較して国内試験において休薬及び減量例が多い理由について説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

11515 試験において高頻度に認められた休薬を要した事象は、手足皮膚反応 14/131 例 (10.7%)、皮疹 9/131 例 (6.9%)、高血圧 6/131 例 (4.6%)、11213 試験の本薬群では、手足皮膚反応 17/384 例 (4.4%) であった。11515 試験及び 11213 試験においては、基本的には同様に設定した基準に従い、休薬及び減量が行われているが、手足皮膚反応、皮疹、高血圧、食欲不振等の事象に関しては、所見・症状及び対処療法による管理等、患者の訴え又は担当医師の主観に基づく Grade の判定により休薬及び減量が決定されるという違いがあり、更に各施設の診療方法等の複数の因子が、休薬及び減量の判断に影響した可能性があると考えられる。ただし、両試験においても休薬及び減量を要した主な事象は手足皮膚反応、皮疹、高血圧等、同様であり、またこれらの有害事象により、治験薬の投与中止に至る症例は非常に少なく、国内外の試験間で、有害事象により中止に至った症例の発現率に差異は認められなかった。

機構は、国内 11515 試験において手足皮膚反応による休薬症例の割合が海外 11213 試験

より高い理由に関する申請者の考察（複数因子の影響等）は憶測の域であり、日本人患者で本薬による当該事象の発現頻度が外国人より真に高い可能性は否定できないと考える。また、申請者が説明する種々の要因により海外試験と同様の判断がなされない懸念があるのであれば、基準に基づいた適切な休薬及び減量がなされる等、有害事象の重篤化を防止するための適切な対応について、市販後に情報提供を行う必要があると考える。

次に機構は、国内外の臨床試験においては一定の割合の患者で減量、休薬が行われていることから、減量投与された症例における有効性について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

11515 試験において、有効性解析対象例全例、有害事象の発現により減量を要した症例、及び減量又は休薬を要した症例における PFS 中央値（治験担当医師の評価による）は各々 224 日、224 日及び 241 日、奏効割合はそれぞれ 14.7%（19/129 例）、25.0%（8/32 例）及び 18.6%（8/43 例）であった。

11213 試験の本薬群において、有効性解析対象例全例、有害事象の発現により減量を要した症例、及び減量又は休薬を要した症例における PFS 中央値は、各々 167 日、168 日及び 168 日、奏効割合は各々 2.1%（7/384 例）、5.1%（2/39 例）及び 4.8%（3/63 例）であった（いずれも腫瘍評価判定委員会の評価による）。以上のように、有害事象の発現により減量又は休薬を要した症例での有効性は、11515 試験及び 11213 試験のいずれにおいても、解析対象例全体での有効性と比較して大きな差異はみられなかったことから、本薬を減量又は休薬した際に、特に本薬の有効性低下等の影響はないものとする。

機構は、減量又は休薬を要する症例に関する有効性については、探索的な解析の結果ではあるものの、減量又は休薬により有効性に著しい影響は認められていないこと、また減量、休薬基準が設定された海外 11213 試験で PFS に関して有効性が確認され、国内 11515 試験においても一定の奏効例と安全性が確認されていることから、用法・用量に「患者の症状に応じて適宜減量する」旨を設定することが適切であると判断した。また、国内外の臨床試験で用いられた減量・休薬、投与中止の基準については、具体的な内容を添付文書等で情報提供する必要があると考える。

（４）他の抗悪性腫瘍薬との併用について

機構は、本薬とサイトカインの併用における有効性及び安全性について見解を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬とサイトカインとを併用した際の有効性及び安全性については、3 試験の成績が学会報告されている（ECCO 13th European Cancer Conference, 2005、J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4538、J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4525）。これらの試験成績から、本薬 1 回 400mg、1 日 2 回と IFN 1 回 1,000 万 IU 週 3 回投与の用法・用量までの併用投与は、本薬又は IFN 単独投与よりも高い腫瘍縮小効果を示し、忍容可能な治療であることが示唆されており、進行性腎細胞癌に対する本薬と IFN との併用は推奨可能と考える。

現在、国内において、根治的切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、IFN- α -2b（遺伝子組換え）1 回 600～900 万 IU 週 3 回投与と本薬 1 回 200～400mg、1 日 2 回投与の併用時の安全性、忍容性、薬物動態等を検討するための第 Ⅲ 相臨床試験を実施している。

機構は、海外で報告されている IFN との併用に関する臨床成績は、第 Ⅲ 相試験での検討結果であり、現時点では一次化学療法としての本薬と IFN の併用を推奨する根拠は乏しい

と考える。また、他の抗悪性腫瘍薬との併用についても有効性及び安全性は不明であると考える。したがって、本薬と他の抗悪性腫瘍薬（IFN を含む）との併用に関する有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

5) 製造販売後の検討事項及び安全監視対策について

申請者は、使用実態下における未知の副作用の把握、副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を確認することを目的として、製造販売後調査として全例調査方式による使用成績調査（目標症例数 700 例）を計画している。

機構は、現時点で申請者が考える国内で重点的に調査・検討すべき項目について説明するように求め、申請者は次のように回答した。

国内外の臨床試験で認められた有害事象について比較検討した結果、その種類や発現パターンは大きく異なるものではなかった。したがって、海外試験成績に基づいて、「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」として取り上げられた事象は、国内の製造販売後調査においても重点調査項目として検討する必要があると考える。

具体的な検討事項・検討目的については、発症した場合に重篤な状態に陥る可能性がある高血圧、出血性事象、膵炎、動脈血栓症（虚血性心疾患、脳虚血性疾患）を重点調査項目として設定した。当該重点調査項目については、国内の製造販売後の使用実態下においても、事象の発現傾向、合併症、リスクを有する患者集団、対処法等について更なる調査・検討が必要であると考ええる。

海外臨床試験において高頻度で認められた低リン酸血症については、国内臨床試験でのデータはほとんど得られていないため、続発症状も含めて本調査において更なる情報収集と検討を行う予定である。

創傷治癒不良については、術後早期の患者は臨床試験で除外されたこともあり、本薬が創傷治癒に悪影響を及ぼすことを示唆する臨床試験データはないが、本薬は血管新生阻害作用を有しており、ベバシズマブ（遺伝子組換え）における重篤事象の発現状況を考慮すると潜在的なリスクが高いと考える。したがって、本薬の創傷治癒への影響について検討する必要があると考える。

また、国内外の臨床試験においてバイオマーカー（腫瘍組織中のリン酸化 ERK レベル、腫瘍組織中の RNA 発現解析、血漿中 VEGF 濃度、血液細胞中の RNA 発現解析、血漿プロテオミクス）を検討中又は検討予定である。これらのバイオマーカーが、本薬の有効性及び安全性の観点から、患者選択に役立つ可能性がある場合には、承認後に妥当性及び実用性に関して更に検討する必要があるため、製造販売後にも検討を行う。

更に、申請者は、目標症例数の設定根拠と目標症例数の集積に必要な組入れ期間及びピーク時における使用症例数について次のように説明している。

重点調査項目に設定した事象を 90%以上の確率で 3 例検出するために必要な症例数を、国内第 Ⅲ 相試験の成績から算出した結果 700 例となり、脱落・中止例等を考慮して 800 例を収集目標症例数とした。全例調査の登録期間は、現時点では市販直後調査期間の 6 カ月間で約 800 例の症例登録が終了すると予測している。本薬が処方されると考えられる施設は、根治手術不能の腎細胞癌治療実施施設として、大学病院、特定機能病院、がんセンター、地域中核病院、日本泌尿器学会認定施設で IFN 製剤が納入され腎細胞癌患者の薬物療法を実施していると思われる医療機関は約 700 施設であったことから、この 700 施設において全例調査を行う。

機構は、本薬が経口剤であることから、院外処方についてどのように使用患者全例の情報収集する予定であるのか説明を求め、申請者は次のように回答した。

本薬の処方が予想される医療機関を特定して、本薬の販売開始前にこれらの医療機関に対して全例調査の協力依頼を行う。特約店に対しても本薬の製造販売後調査は全例調査であることを説明して、医療機関又は調剤薬局から発注を受けた場合は、必ず納入前に申請者に発注元を連絡させることを徹底させ、本薬を発注した医療機関には、本調査への参加に同意を得た上で本薬を納入することとする。院外処方箋の発行が予想される医療機関に対しては、販売開始前に全例調査への協力を求める他に、本薬を処方する場合には必ずその旨を弊社に連絡して調査参加することの了解も事前に得る予定としている。また、調剤薬局から発注を受けた場合には、処方施設名を確認し、もし、事前に処方連絡を受けていない施設があれば、当該施設に対して、出来る限り速やかに本薬の全例調査への参加を依頼することとする。以上を周知徹底することで、院外処方例も含めて本薬の処方例のほぼ全例を把握できるものとする。

機構は、申請者の回答については、基本的には了承できると考えるが、製造販売後の使用について未知な部分があり、適宜見直しが必要となることを予定しておく必要があると考える。申請者の提案している本薬の流通管理方法については、院外処方の取扱いについて十分な想定を行っているかは現在確認中である。

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通りであった。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 相試験 (試験番号 10658)

有害事象は安全性解析対象 18 例全例 (100%) 160 件認められ、このうち治験薬との関連性が否定できない事象 (副作用) は 17 例 (94.4%) 71 件であった。主な有害事象は、下痢 12 例 (66.7%)、発疹/落屑 11 例 (61.1%)、食欲不振 9 例 (50.0%)、嘔吐 7 例 (38.9%) 等であり、Grade 3 以上の事象は、リンパ球減少 5 例、代謝/検査 - その他 3 例、ヘモグロビン減少、便秘、リパーゼ増加、低ナトリウム血症各 2 例等であった。

重篤な有害事象は 3 例に認められ、内訳は Grade 3 の疼痛 1 例 (治験薬との関連性あり) 及び呼吸困難 (息切れ) 1 例 (治験薬との関連性なし)、Grade 1 の気胸を発現し入院となったのち、Grade 4 の敗血症、細菌性髄膜炎、血圧低下、呼吸停止及び意識レベル低下を発現し死亡した 1 例 (いずれの有害事象とも治験薬との関連性なし) であった。

治験薬の投与中止に至る有害事象は 2 例 (Grade 1 の発熱と Grade 3 の疼痛の 1 例、Grade 3 の神経障害/感覚性 1 例) に認められた。

(2) 国内第 I 相試験 (試験番号 11497)

有害事象は安全性解析対象例 13 例全例 (100%) 168 件認められ、このうち副作用は 13 例 (100%) 88 件であった。主な有害事象は、疲労 9 例 (69.2%)、手足皮膚反応、発疹/落屑及び下痢各 9 例 (69.2%)、リパーゼ増加 7 例 (53.8%)、体重減少、食欲不振、好中球減少を伴わない感染、アミラーゼ増加及び代謝/検査その他各 6 例 (46.2%)、脱毛、便秘、

悪心、ALT 増加及び AST 増加各 5 例 (38.5%) 等であった。Grade 3 以上の有害事象は 10/13 例 (76.9%) に認められ、主な事象はリパーゼ増加 5 例、代謝/検査その他 3 例、リンパ球減少、疲労、便秘、ALT 増加、AST 増加、好中球減少を伴わない感染、アミラーゼ増加及び低ナトリウム血症各 2 例等であった。

重篤な有害事象は 400mg 群の 2 例に認められ、内訳は咯血 (Grade 4) により心肺停止状態 (Grade 5) となり死亡した 1 例 (いずれの事象も治験薬との関連性なし)、AST 増加 (Grade 4) 及び ALT 増加 (Grade 3) を来した 1 例 (いずれの事象も治験薬との関連性あり) であった。

投与中止に至る有害事象は 400mg 群の 1 例 (Grade 3 の ALT 及び Grade 4 の AST 増加)、600mg 群の 3 例 (Grade 4 の ALT 及び AST 増加 1 例、Grade 2 の癌性疼痛 1 例及び Grade 3 の疲労 1 例) に認められた。

(3) 国内第 相試験 (試験番号 10875)

治験薬が投与された 27 例が安全性解析対象例とされ、有害事象は 26/27 例中 (96.3%) に認められ、このうち副作用は 26/27 例 (96.3%) であった。副作用のうち発現率が高いものは、リパーゼ増加 24/27 例 (88.9%)、代謝/検査-その他 18/27 例 (66.7%)、体重減少 17/27 例 (63.0%)、下痢-人工肛門のない患者 17/27 例 (63.0%)、アミラーゼ増加 16/27 例 (59.3%)、発疹/落屑 15/27 例 (55.6%)、リンパ球減少 13/27 例 (48.1%)、手足皮膚反応 12/27 例 (44.4%)、AST 上昇 9/27 例 (33.3%)、好中球減少を伴わない感染 9/27 例 (33.3%) であった。Grade 3 以上の有害事象は 27 例中 24 例 (88.9%) に認められ、このうち副作用は 23/27 例 (85.2%) であった。また、Grade 3 以上の臨床検査値異常のうち発現率が高いものは、リパーゼ増加 17/27 例 (63.0%)、リンパ球減少 11/27 例 (40.7%)、AST 増加 8/27 例 (29.6%)、低ナトリウム血症 7/27 例 (25.9%) であった。このうち Grade 4 は、リパーゼ増加 5/27 例 (18.5%)、高尿酸血症 2/27 例 (7.4%)、ヘモグロビン減少 1/27 例 (3.7%)、アミラーゼ増加 1/27 例 (3.7%) であった。

重篤な有害事象は 9 例に認められ、このうち治験薬との関連性が否定できない事象は急性膵炎 1 例 (400mg 群) であった。投与中止に至る有害事象は 2 例 (400mg 群) に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

(4) 国内第 相試験 (試験番号 11515)

治験薬が投与された 131 例全例が安全性解析対象例とされ、131 例全例 (100%) 1565 件の有害事象が発現し、このうち副作用は 127 例 (96.9%) 838 件であった。10%以上の患者に発現した有害事象及び 5%以上の患者に発現した副作用は下表の通りである。

10%以上の有害事象 (11515 試験、安全性解析対象例)

| CTCAE (Ver.3) カテゴリー/用語 | N=131、n、(%) | | CTCAE (Ver.3) カテゴリー/用語 | N=131、n、(%) | |
|---------------------------|-------------|-----------|------------------------------|-------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade 3/4 | | 全 Grade | Grade 3/4 |
| 全有害事象 | 131 (100) | 89 (67.9) | 感染 | | |
| 血液/骨髄 | | | Grade 0~2 の好中球減少を伴う感染-肺 (肺炎) | 15 (11.5) | 7 (5.3) |
| ヘモグロビン減少 | 15 (11.5) | 7 (5.3) | 代謝/臨床検査値 | | |
| 心臓全般 | | | ALP 増加 | 17 (13.0) | 2 (1.5) |
| 高血圧 | 43 (32.8) | 17 (13.0) | ALT 増加 | 20 (15.3) | 8 (6.1) |
| 全身症状 | | | アミラーゼ増加 | 51 (38.9) | 8 (6.1) |
| 疲労 | 38 (29.0) | 6 (4.6) | AST 増加 | 20 (15.3) | 6 (4.6) |

| | | | | | |
|------------------|----------|---------|-----------|----------|----------|
| 発熱(G3以上の好中球減少なし) | 31(23.7) | 2(1.5) | 高尿酸血症 | 14(10.7) | 8(6.1) |
| 体重減少 | 21(16.0) | 1(0.8) | リパーゼ増加 | 74(56.5) | 41(31.3) |
| 皮膚科/皮膚 | | | 代謝/検査-その他 | 47(35.9) | 22(16.8) |
| 脱毛 | 52(39.7) | 0(0) | 疼痛 | | |
| 皮膚科-その他 | 18(13.7) | 2(1.5) | 疼痛-背部 | 21(16.0) | 0(0) |
| 手足皮膚反応 | 72(55.0) | 12(9.2) | 疼痛-頭部/頭痛 | 19(14.5) | 0(0) |
| 掻痒症 | 22(16.8) | 0(0) | 疼痛-腫瘍痛 | 19(14.5) | 10(7.6) |
| 皮疹 | 59(45.0) | 5(3.8) | 肺/上気道 | | |
| 消化管 | | | 咳 | 24(18.3) | 2(1.5) |
| 食欲不振 | 37(28.2) | 12(9.2) | 呼吸困難 | 19(14.5) | 8(6.1) |
| 便秘 | 23(17.6) | 4(3.1) | 声の変化 | 24(18.3) | 0(0) |
| 下痢 | 56(42.7) | 1(0.8) | 症候群 | | |
| 悪心 | 22(16.8) | 6(4.6) | 感冒様症候群 | 26(19.8) | 0(0) |
| 嘔吐 | 23(17.6) | 1(0.8) | | | |

5%以上の副作用 (11515 試験 安全性解析対象例)

| CTCAE (Ver.3) カテゴリー/用語 | N=131、n、(%) | | CTCAE (Ver.3) カテゴリー/用語 | N=131、n、(%) | |
|---------------------------|-------------|-----------|---------------------------|-------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade 3/4 | | 全 Grade | Grade 3/4 |
| 関連性が否定できない有害事象 | 127(96.9) | 80(61.1) | 代謝/臨床検査値 | | |
| 血液/骨髄 | | | ALP 増加 | 11(8.4) | 2(1.5) |
| リンパ球減少 | 7(5.3) | 6(4.6) | ALT 増加 | 13(9.9) | 6(4.6) |
| 心臓全般 | | | アミラーゼ増加 | 50(38.2) | 7(5.3) |
| 高血圧 | 36(27.5) | 16(12.2) | AST 増加 | 13(9.9) | 4(3.1) |
| 全身症状 | | | GGT 増加 | 7(5.3) | 0(0) |
| 疲労 | 21(16.0) | 1(0.8) | 高尿酸血症 | 8(6.1) | 4(3.1) |
| 発熱(Grade 3以上の好中球減少なし) | 7(5.3) | 0(0) | リパーゼ増加 | 73(55.7) | 40(30.5) |
| 体重減少 | 13(9.9) | 1(0.8) | 代謝/検査-その他 | 39(29.8) | 19(14.5) |
| 皮膚科/皮膚 | | | タンパク尿 | 10(7.6) | 2(1.5) |
| 脱毛 | 51(38.9) | 0(0) | 神経 | | |
| 皮膚科-その他 | 9(6.9) | 2(1.5) | 神経障害:感覚性 | 7(5.3) | 0(0) |
| 手足皮膚反応 | 72(55.0) | 12(9.2) | 疼痛 | | |
| 掻痒症 | 14(10.7) | 0(0) | 疼痛-背部 | 7(5.3) | 0(0) |
| 皮疹 | 49(37.4) | 5(3.8) | 疼痛-頭部/頭痛 | 10(7.6) | 0(0) |
| 消化管 | | | 疼痛-関節 | 8(6.1) | 1(0.8) |
| 食欲不振 | 18(13.7) | 4(3.1) | 肺/上気道 | | |
| 下痢 | 44(33.6) | 1(0.8) | 咳 | 9(6.9) | 0(0) |
| 粘膜炎(機能/症状)-口腔 | 7(5.3) | 0(0) | 声の変化 | 16(12.2) | 0(0) |

42/131 例 (32.1%) に重篤な有害事象が認められ、このうち、比較的高頻度の事象は、呼吸困難 7 例 (5.3%)、疼痛-腫瘍痛 6 例 (4.6%)、Grade 0~2 の好中球減少を伴う感染-肺 (肺炎) 及び食欲不振各 5 例 (3.8%) であった。これらのうち 14 例 (10.7%) が重篤な副作用とされ、内訳は肝機能障害、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (2.3%)、血小板減少、食欲不振、脱水、ビリルビン増加、リパーゼ増加、呼吸困難及び胸水 (非悪性) 各 2 例 (1.5%) であった。

投与中止に至った有害事象は 19 例 (14.5%) で認められ、内訳は AST 増加及び ALT 増加 5 例、食欲不振 3 例、血小板減少、肝機能障害、ALP 増加、代謝/検査-その他各 2 例等であった。また、有害事象の発現のために減量を要した症例は 33 例 (25.2%) であり、内訳は手足皮膚反応が 12 例 (9.2%)、皮疹が 7 例 (5.3%)、高血圧が 5 例 (3.8%)、ALT 増加、AST 増加及び代謝/検査-その他各 4 例 (3.1%) 等であった。

2) 海外臨床試験

(1) 海外第 相試験 (試験番号 100483)

本薬が投与された24例のうち、有害事象は50mg錠×8錠群に1/24例(上腹部痛1件)、200mg錠×2錠群に1/24例(頭痛1件)に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 相試験 (試験番号 100484)

本薬が投与された15例のうち、有害事象は高脂肪食投与時に2/15例(心房細動、ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加各1件)、空腹時に1/15例(背部痛1件)認められたが、重篤な事象は認められなかった。

(3) 海外第 相試験 (試験番号 100545)

有害事象は、50mg錠(ロットA)×8錠の食後投与で21/30例、50mg錠(ロットA)×8錠の空腹時投与で21/29例、50mg錠(ロットB)×8錠の食後投与で21/30例、50mg錠(ロットB)×8錠の空腹時投与で21/32例、200mg錠×2錠の食後投与で18/30例で認められた。主な事象は腹痛、下痢、鼓腸、穿刺部位疼痛、カテーテル穿刺部位疼痛、筋骨格痛、傾眠、咳、鼻閉、咽喉頭疼痛等であった。重篤な有害事象は認められなかったが、1例が脾腫、感染性嚢腫、円形脱毛症のために治験薬の投与を中止した。

(4) マスバランス試験 (試験番号 11195)

本薬を投与された4例全例が安全性評価対象とされ、うち3例に有害事象(ALT増加2例、皮疹1例)が認められたが、重篤な事象は認められなかった。

(5) 海外第 相試験 (試験番号 10927)

本薬投与時で4/16例、ケトコナゾール投与時で2/15例、本薬及びケトコナゾール併用投与で5/15例に有害事象が認められたが、いずれも重篤な事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (試験番号 100283)

有害事象は安全性解析対象例69例全例(100%)582件に認められ、このうち副作用は52例(75.4%)167件であった。発現割合20%以上の有害事象は、下痢38例(55.1%)、皮膚-その他34例(49.3%)、食欲不振29例(42.0%)、疲労27例(39.1%)、代謝/検査-その他26例(37.7%)、悪心21例(30.4%)、体重減少及び腹痛又は差し込み各19例(27.5%)、発熱17例(24.6%)、疼痛-その他及び手足皮膚反応各16例(23.2%)等であった。主なGrade3以上の有害事象は、代謝/検査-その他19例(27.5%)、GGT増加13例(18.8%)、フィブリノーゲン減少9例(13.0%)、PPT延長7例(10.1%)、高尿酸血症6例(8.7%)、高血糖、リパーゼ増加及びALP増加各5例(7.2%)、手足皮膚反応及び疲労各4例(5.8%)、ビリルビン増加及び膵炎各3例(4.3%)であった。

重篤な有害事象は23例(33.3%)に認められ、消化器系9例(13%)、全身症状8例(12%)及び疼痛6例(9%)の有害事象が多く、発現頻度が高かった重篤な事象は下痢及び好中球減少を伴わない発熱が各5例であった。

有害事象により治験薬の投与中止に至ったのは5例であり、内訳は下痢2例、痘瘡様挫瘡及び砒素角化症1例、関節炎1例及び右側胸水1例であり、右側胸水以外の4例は治験薬との関連ありとされた。

(7) 海外第 I 相試験 (試験番号 10164)

有害事象は安全性解析対象例 44 例全例 (100%) 420 件に認められ、このうち副作用は 34 例 (77.3%) 250 件であった。発現した主な有害事象は、疲労、好中球減少症を伴わない発熱の全身症状、手足皮膚反応、発疹/落屑、掻痒症等の皮膚科/皮膚障害、下痢及び口内炎/咽頭炎の消化管系症状、神経障害 - 知覚性であり、300mg 以上の用量群間では有害事象の発現割合に用量依存性が認められた。発現割合 20%以上の有害事象は、疲労 25 例 (56.8%)、手足皮膚反応及び AST 増加各 20 例 (45.5%)、食欲不振 19 例 (43.2%)、発疹/落屑及び ALP 増加各 17 例 (38.6%)、そう痒症 15 例 (34.1%)、好中球減少を伴わない感染及び疼痛-その他各 14 例 (31.8%)、脱毛及び悪心各 13 例 (29.5%)、ALT 増加 12 例 (27.3%)、皮膚-その他 11 例 (25.0%)、下痢 10 例 (22.7%)、発熱 10 例 (22.7%)、ビリルビン増加 10 例 (22.7%)、口内炎 9 例 (20.5%) であった。主な Grade 3 以上の有害事象は、手足皮膚反応 7 例、骨痛 6 例、好中球減少を伴わない感染及び ALP 増加各 5 例、食欲不振、疼痛-その他、腹痛又は差し込み、腫瘍痛各 4 例、便秘、GGT 増加、呼吸困難各 3 例等であった。

有害事象により治験薬の投与中止に至った症例は 8 例であり、うち 5 例に Grade 3 以上の事象が発現していた。

重篤な有害事象は 26/44 例 (59.1%) に認められ、NCI-CTC 区分による主な内訳は疼痛 11 例 (25.0%)、消化器系 9 例 (20.5%)、全身症状 8 例 (18.2%)、感染/発熱性好中球減少 7 例 (15.9%) であった。

海外第 I 相試験 (10164試験、100277試験、100283試験、100342試験) の継続投与試験として実施された10922試験には9例の固形癌患者が組み入れられ、本薬1回400mg 1日2回投与が行われた。8/9例に有害事象が認められ、このうち副作用は4例であった。3例以上に認められた事象は発疹/落屑、疲労、神経障害-知覚性、及び疼痛その他であった。重篤な有害事象は3例に認められ、ビリルビン増加1例、肝臓 その他及び神経障害-知覚性がみられた1例、好中球減少を伴わない感染1例であった。

(8) 海外第 I 相試験 (試験番号 100277)

安全性解析対象例のうち、有害事象は 41 例全例 (100%) 614 件に認められ、このうち副作用は 36/41 例 (87.8%) 233 件であった。発現割合 20%以上の有害事象は、疲労 28 例 (68.3%)、腹痛又は差し込み 24 例 (58.5%)、下痢 21 例 (51.2%)、悪心及び便秘各 20 例 (48.8%)、食欲不振、消化器-その他及び嘔吐各 19 例 (46.3%)、疼痛-その他 16 例 (39.0%)、発熱 15 例 (36.6%)、洞性頻脈 14 例 (34.1%)、呼吸困難 (息切れ) 及びそう痒症各 13 例 (31.7%)、皮膚乾燥 12 例 (29.3%)、体重減少及び皮膚-その他各 11 例 (26.8%)、好中球減少を伴わない感染及び咳各 10 例 (24.4%)、浮腫、全身症状-その他、鼓腸放屁、手足皮膚反応及び発疹/落屑 9 例 (22.0%) であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 32/41 例 (78%) に認められ、このうち 7/41 例 (17%) は Grade 4 の事象であった。主な Grade 3 以上の有害事象は、疲労 10 例、赤血球輸血 7 例、ALP 増加 7 例、低ナトリウム血症 6 例、呼吸困難 (息切れ) 6 例、腹痛又は差し込み 5 例、手足皮膚反応 4 例等であった。

重篤な有害事象は 18 例 34 件認められ、内訳は脱水 4 例、消化器-その他及び腹痛又は差し込み各 3 例、疲労、呼吸困難 (息切れ)、発熱、好中球減少を伴わない発熱各 2 例が報告された。

重篤な副作用は 3 件であり、消化管系 - その他、呼吸困難及び頭痛各 1 件であった。10

例（24％）が有害事象又は病勢の進行により投与を中止し、これのうち有害事象によるもの6例、病勢進行4例であった。

（9）海外第Ⅰ相試験（試験番号 100342）

有害事象は安全性解析対象例19例全例（100％）186件認められ、このうち副作用は12例（63.2％）36件であった。発現割合の高い有害事象は、疲労及び便秘各8例（42.1％）、浮腫、食欲不振、悪心及びALP増加7例（36.8％）、嘔吐、呼吸困難、掻痒症及び発疹/落屑各6例（31.6％）、咳5例（26.3％）であった。主なGrade 3以上の有害事象は、ALP増加4例、血栓症/塞栓症、疲労、腹水（非悪性）、下痢、低アルブミン血症、疼痛、発疹/落屑各2例であった。

重篤な有害事象は9例27件が認められ、主な事象は血栓/塞栓症2例、発疹/落屑3例及び意識レベル低下2例等であった。このうち1例では16件の重篤な有害事象が発現し、その後死亡した。

投与中止に至った有害事象はGrade 3の発疹/落屑2例、Grade 3の意識レベル低下3例、Grade 3の高血圧及びGrade 2の発疹/落屑1例であった。

（10）海外第Ⅰ相試験（試験番号 100313）

有害事象は安全性解析対象例全6例（100％）35件が発現し、このうち副作用は4例（66.7％）4件認められた。2/6例以上に認められた有害事象は、疲労4例、悪心、疲労又は差し込み各3例、浮腫、食欲不振、腹水、気分変動及び腫瘍痛各2例であり、Grade 3のものは疲労2例、脱水、神経障害-脳神経及び骨痛各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（11）海外第Ⅱ相併用試験（オキサリプラチンとの併用）（試験番号 10954）

有害事象は安全性解析対象例37例全例（100％）に発現し、このうち副作用は35/37例であった。発現割合の高い事象は、コホート1～3（27例）及びコホート4（10例）において、各々疲労15例（56％）及び6例（60％）、下痢15例（56％）及び3例（30％）、神経障害-知覚性13例（48％）及び7例（70％）、疼痛-その他13例（48％）及び6例（60％）、悪心12例（44％）及び2例（20％）、皮膚科/皮膚-その他11例（41％）及び7例（70％）、発熱（好中球減少を伴わない）9例（33％）及び3例（30％）、食欲不振8例（30％）及び3例（30％）、肝臓-その他8例（30％）及び3例（30％）、嘔吐7例（26％）及び2例（20％）であった。コホート1～3及びコホート4において、Grade 3以上の有害事象は各々20例（74％）及び7例（70％）に発現し、頻度が高いものはそれぞれ肝臓-その他7例（29％）及び3例（30％）、部分トロンボプラスチン時間延長5例（19％）及び0例（0％）、血小板減少3例（11％）及び2例（20％）等であった。

重篤な有害事象はコホート1～3で9/27例（33.3％）及びコホート4で4/10例（40.0％）に発現し、好中球減少を伴わない発熱、ビリルビン増加、リパーゼ増加各2例等であった。7例が有害事象のために治験薬の投与を中止した。

（12）海外第Ⅱ相併用試験（塩酸ゲムシタピンとの併用）（試験番号 100374）

本薬が投与された42例が安全性解析対象例とされ、42例全例（100％）に有害事象が発現し、副作用も42例全例に認められた。発現割合が高い有害事象は、疲労33例（78.6％）、悪心28例（66.7％）、下痢22例（52.4％）、疼痛-その他22例（52.4％）、腹痛又は差し込み21例

(50.0%)、発疹/落屑19例(45.2%)、血小板減少18例(42.9%)、食欲不振17例(40.5%)、嘔吐16例(38.1%)、手足皮膚反応15例(35.7%)、好中球減少を伴わない発熱15例(35.7%)、口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭結膜炎)15例(35.7%)、好中球減少を伴わない感染14例(33.3%)等であった。用量増量コホート(コホート1~4)の患者全19例及び膀胱癌コホート(コホート5)の20/23例(87%)でGrade 3の有害事象が認められた。

用量増量コホート及び膀胱癌コホートにおいて、重篤な有害事象が各々11例(58%)及び13例(57%)に認められた。

8例が有害事象のために治験薬(本薬及び塩酸ゲムシタピン)の投与を中止した。治験薬の減量又は中止の主な原因となった有害事象は血小板減少で、次いで手足皮膚反応であった。

(13) 海外第 相併用試験(ドキシソルピシン塩酸塩との併用)(試験番号 10916)

有害事象は安全性解析対象例 54 例全例に認められた。このうち副作用は、固形癌患者対象のコホート 1~4 で 29/34 例(85%)、肝細胞癌又は胆管癌患者対象のコホート 5 で 17 例(85%)であった。発現割合の高い有害事象は、コホート 1~4 及びコホート 5 において、各々疲労 20 例(59%)及び 14 例(70%)、好中球/顆粒球 19 例(56%)及び 12 例(60%)、下痢(人工肛門のない患者) 16 例(47%)及び 13 例(65%)、白血球 17 例(50%)及び 9 例(45%)、食欲不振 15 例(44%)及び 9 例(45%)、手足皮膚反応 16 例(47%)及び 7 例(35%)、悪心 16 例(47%)及び 4 例(20%)、呼吸困難 13 例(38%)及び 5 例(25%)、咳 13 例(38%)及び 4 例(20%)、疼痛-その他 13 例(38%)及び 4 例(20%)であった。Grade 3 以上の有害事象は、コホート 1~4 で 30/34 例(88%)及びコホート 5 で 19/20 例(95%)に報告された。Grade 3 以上の有害事象のうち主な事象は、好中球/顆粒球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少及び GGT 増加であった。

有害事象の発現により、4 例が治験薬の投与を中止した。治験薬投与の中止に至った有害事象は、いずれも本薬及びドキシソルピシンとの関連性は否定されている。

(14) 海外第 相併用試験(塩酸イリノテカンとの併用)(試験番号 10981)

治験薬が投与された 32 例が安全性解析対象とされ、32 例全例で有害事象が認められ、このうち副作用は 32 例(100%)に認められた。主な有害事象は、コホート 1~3 及びコホート 4 それぞれにおいて、下痢(人工肛門のない患者) 18 例(90%)及び 8 例(67%)、疲労 17 例(85%)及び 5 例(42%)、嘔吐 16 例(80%)及び 3 例(25%)、悪心 15 例(75%)及び 3 例(25%)、脱毛 12 例(60%)及び 5 例(42%)、白血球(総白血球) 9 例(45%)及び 2 例(17%)、食欲不振 9 例(45%)及び 1 例(8%)、体重減少 10 例(50%)及び 0 例(0%)であった。Grade 3 以上の有害事象は、コホート 1~3 で 17/20 例(85%)及びコホート 4 で 5/12 例(42%)に報告され、このうち主な事象は、下痢(人工肛門のない患者)、GGT 増加及び肝臓 その他であった。投与中の重篤な有害事象が、コホート 1~3 で 9/20 例(45%)及びコホート 4 で 2/12 例(17%)に報告され、下痢(人工肛門のない患者)が主な事象であった。

有害事象により 7 例が治験薬の投与を中止し、このうち 3 例(43%)が、本薬との関連性が否定できないものと判定された。

(15) 海外第 相試験(試験番号 10926)

安全性についての報告書は現在作成中である。

(16) 海外第 相試験 (Part B: 腎細胞癌) (試験番号 100391)

本試験に登録された患者のうち、Part B に登録された腎細胞癌患者において、有害事象は安全性解析対象例 202 例全例 (100%) 2880 件認められ、この副作用は 197 例 (97.5%) 1422 件であった。10%以上の頻度で認められた有害事象及び 5%以上の頻度で認められた治験薬との関連性が否定できない有害事象は下表の通りである。

表 10%以上の患者に発現した有害事象 (試験 100391、安全性解析対象例)

| NCI-CTC (Ver2) カテゴリー/用語 | N=202、n、(%) | | NCI-CTC (Ver2) カテゴリー/用語 | N=202、n、(%) | |
|----------------------------|-------------|------------|----------------------------|-------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade3/4 | | 全 Grade | Grade3/4 |
| 全有害事象 | 202 (100) | 133 (65.8) | 嘔吐 | 48 (23.8) | 2 (1.0) |
| アレルギー/免疫 | 21 (10.4) | 0 (0) | 腎/泌尿生殖器 | 50 (24.8) | 1 (0.5) |
| 血液/骨髄 | 63 (31.2) | 16 (7.9) | クレアチニン増加 | 29 (14.4) | 1 (0.5) |
| ヘモグロビン減少 | 54 (26.7) | 14 (6.9) | 出血 | 45 (22.3) | 8 (4.0) |
| 心血管系 (一般) | 114 (56.4) | 71 (35.1) | 肝臓 | 59 (29.2) | 10 (5.0) |
| 浮腫 | 30 (14.9) | 3 (1.5) | ALT 増加 | 22 (10.9) | 3 (1.5) |
| 高血圧 | 86 (42.6) | 62 (30.7) | AST 増加 | 23 (11.4) | 3 (1.5) |
| 皮膚科/皮膚 | 187 (92.6) | 34 (16.8) | 感染/発熱性好中球減少 | 75 (37.1) | 10 (5.0) |
| 脱毛 | 107 (53.0) | 0 (0) | 好中球減少を伴わない感染 | 73 (36.1) | 10 (5.0) |
| 皮膚乾燥 | 47 (23.3) | 0 (0) | 筋骨格系 | 29 (14.4) | 4 (2.0) |
| 顔面の発作性潮紅 | 32 (15.8) | 2 (1.0) | 代謝/検査 | 84 (41.6) | 35 (17.3) |
| 手足皮膚反応 | 125 (61.9) | 27 (13.4) | 高血糖 | 34 (16.8) | 6 (3.0) |
| 皮膚科/皮膚-その他 | 87 (43.1) | 3 (1.5) | 高尿酸血症 | 26 (12.9) | 6 (3.0) |
| 発疹/落屑 | 134 (66.3) | 5 (2.5) | 低リン酸血症 | 31 (15.3) | 14 (6.9) |
| 全身症状 | 181 (89.6) | 18 (8.9) | 神経学 | 97 (48.0) | 12 (5.9) |
| 発熱 | 24 (11.9) | 1 (0.5) | 神経障害-知覚性 | 40 (19.8) | 0 (0) |
| 疲労 (嗜眠、倦怠感、無力) | 147 (72.8) | 13 (6.4) | 疼痛 | 158 (78.2) | 25 (12.4) |
| 体重減少 | 66 (32.7) | 5 (2.5) | 腹痛又は差し込み | 39 (19.3) | 4 (2.0) |
| 全身症状-その他 | 45 (22.3) | 2 (1.0) | 頭痛 | 38 (18.8) | 2 (1.0) |
| 消化管系 | 192 (95.0) | 28 (13.9) | 関節痛 | 25 (12.4) | 2 (1.0) |
| 食欲不振 | 95 (47.0) | 6 (3.0) | 筋痛 (筋肉痛) | 22 (10.9) | 0 (0) |
| 便秘 | 65 (32.2) | 2 (1.0) | 疼痛-その他 | 17 (57.9) | 15 (7.4) |
| 下痢-人工肛門のない患者 | 117 (57.9) | 8 (4.0) | 肺 | 27 (62.9) | 21 (10.4) |
| 悪心 | 61 (30.2) | 2 (1.0) | 咳 | 57 (28.2) | 0 (0) |
| 消化器-その他 | 58 (28.7) | 7 (3.5) | 肺-その他 | 36 (17.8) | 7 (3.5) |
| 口内炎/咽頭炎 (口腔/咽頭粘膜炎) | 70 (34.7) | 0 (0) | 呼吸困難 (息切れ) | 77 (38.1) | 18 (8.9) |

5%以上の患者に発現した副作用 (試験 100391、安全性解析対象例)

| NCI-CTC (Ver2) カテゴリー/用語 | N=202、n、(%) | | NCI-CTC (Ver2) カテゴリー/用語 | N=202、n、(%) | |
|----------------------------|-------------|-----------|----------------------------|-------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade 3/4 | | 全 Grade | Grade 3/4 |
| 全ての治験薬との関連性が 否定できない有害事象 | 197 (97.5) | 96 (47.5) | 下痢-人工肛門のない 患者 | 93 (46.0) | 6 (3.0) |
| 心血管系 (一般) | 77 (38.1) | 50 (24.8) | 悪心 | 37 (18.3) | 0 (0) |
| 高血圧 | 71 (35.1) | 49 (24.3) | 嘔吐 | 20 (9.9) | 0 (0) |
| 皮膚科/皮膚 | 181 (89.6) | 31 (15.3) | 消化器-その他 | 29 (14.4) | 1 (0.5) |
| 脱毛 | 100 (49.5) | 0 (0) | 口内炎/咽頭炎 (口腔/ 咽頭粘膜炎) | 55 (27.2) | 0 (0) |
| 皮膚乾燥 | 43 (21.3) | 0 (0) | 味覚障害 (味覚異常) | 11 (5.4) | 0 (0) |
| 顔面の発作性潮紅 | 27 (13.4) | 2 (1.0) | 口内乾燥 | 10 (5.0) | 0 (0) |
| 手足皮膚反応 | 122 (60.4) | 27 (13.4) | 神経学 | 45 (22.3) | 1 (0.5) |
| 皮膚-その他 | 76 (37.6) | 2 (1.0) | 神経障害-知覚性 | 29 (14.4) | 0 (0) |

| | | | | | |
|---------------|------------|----------|------------|----------|---------|
| 発疹/落屑 | 125 (61.9) | 5 (2.5) | 疼痛 | 62(30.7) | 5 (2.5) |
| そう痒症(痒痒症) | 16 (7.9) | 0 (0) | 頭痛 | 16 (7.9) | 2 (1.0) |
| 全身症状 | 138 (68.3) | 12 (5.9) | 腹痛又は差し込み | 15 (7.4) | 0 (0) |
| 疲労(嗜眠,倦怠感,無力) | 112 (55.4) | 9 (4.5) | 関節痛 | 14 (6.9) | 0 (0) |
| 体重減少 | 49 (24.3) | 4 (2.0) | 筋痛(筋肉痛) | 12 (5.9) | 0 (0) |
| 全身症状-その他 | 18 (8.9) | 0 (0) | 疼痛-その他 | 29(14.4) | 3 (1.5) |
| 消化管系 | 168 (83.2) | 8 (4.0) | 肺 | 29(14.4) | 1 (0.5) |
| 食欲不振 | 57 (28.2) | 1 (0.5) | 声の変化/喘鳴/喉頭 | 14 (6.9) | 0 (0) |
| 便秘 | 25 (12.4) | 0 (0) | | | |

ランダム化試験期間に組み入れられた 65 例(本薬群 32 例、プラセボ群 33 例)におけるランダム化試験期間の有害事象の発現頻度は、疲労、下痢及び臨床検査値異常等の発現頻度が本薬群において増加する傾向がみられたが、他の有害事象の頻度は両群で類似していた。

重篤な有害事象は 78 例 (38.6%) 186 件見られ、頻度の高い重篤な有害事象は呼吸困難(息切れ) 21 例 (10.4%)、腎/泌尿生殖器-その他 11 例 (5.4%)、疼痛-その他及び好中球減少を伴わない感染各 10 例 (5.0%) 等であった。うち 9 例は治験薬との関連性が否定されなかった。本薬投与に関連した有害事象による死亡は見られなかった。

有害事象のために治験薬を中止したのは 16 例 (7.9%) であり、うち 3 例が呼吸困難(息切れ)によるものであった。

(17) 海外第 相試験 (試験番号 10874)

本薬が投与された肝細胞癌患者 137 例が安全性解析対象例とされ、133 例 (97%) において有害事象が発現し、このうち副作用は 116 例 (85%) に認められた。重篤な有害事象は 74 例 (54%) に発現し、このうち 18 例 (13%) は副作用であった。発現割合の高い有害事象は、疲労 77 例 (56.2%)、下痢 75 例 (54.7%)、腹痛又は差し込み 50 例 (36.5%)、手足皮膚反応 42 例 (30.7%) 等であった。いずれの有害事象も Child-Pugh 分類 A (98 例) と B (38 例) のサブグループで発現頻度は同程度であった。減量又は休薬を要した症例は、Child-Pugh 分類 A では 66/98 例 (67%)、B では 15/38 例 (39%) であった。用量調節理由の 88% が有害事象であった。

有害事象のため投薬を中止した症例は 26 例 (19%) で、このうち 15 例 (11%) は副作用によるものであった。副作用の内訳は、血小板数減少、下痢(人工肛門のない患者)、疲労、手足皮膚反応、ALT/AST 増加各 2 例、無力、錯乱及び記憶障害、疼痛-その他(下肢)、脱水、アミラーゼ増加各 1 例であった。

(18) 海外第 相試験 (試験番号 11213)

2005 年 1 月 28 日データカットオフ時点での安全性が評価された。安全性解析対象例のうち、有害事象はプラセボ群 283/384 例 (73.7%) 1213 件及び本薬群 325/384 例 (84.6%) 2041 件が認められた。そのうち副作用はプラセボ群 171/384 例 (44.5%) 455 件及び本薬群 282/384 例 (73.4%) 1232 件であった。本薬群に 10% 以上の頻度で認められた有害事象及び本薬投与群に 5% 以上の頻度で認められた副作用を下記に示す。

本薬投与群で10%以上の患者に発現した有害事象（11213試験、安全性解析対象例）

| CTCAE (Ver3) カテゴリー/用語 | 本薬群 (N=384) n, (%) | | プラセボ群 (N=384) n, (%) | |
|--------------------------|-----------------------|------------|-------------------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade3/4 | 全 Grade | Grade3/4 |
| 全有害事象 | 325 (84.6) | 116 (30.2) | 283 (73.7) | 83 (21.6) |
| 心臓全般 | | | | |
| 高血圧 | 41 (10.7) | 9 (2.3) | 3 (0.8) | 1 (0.3) |
| 全身症状 | | | | |
| 疲労 | 101 (26.3) | 10 (2.6) | 90 (23.4) | 10 (2.6) |
| 皮膚科/皮膚 | | | | |
| 皮疹 | 129 (33.6) | 3 (0.8) | 51 (13.3) | 1 (0.3) |
| 手足皮膚反応 | 103 (26.8) | 20 (5.2) | 18 (4.7) | 0 (0) |
| 脱毛 | 88 (22.9) | 0 (0) | 12 (3.1) | 0 (0) |
| 掻痒症 | 65 (16.9) | 1 (0.3) | 17 (4.4) | 0 (0) |
| 消化管 | | | | |
| 下痢 | 126 (32.8) | 6 (1.6) | 38 (9.9) | 3 (0.8) |
| 悪心 | 68 (17.7) | 3 (0.8) | 57 (14.8) | 2 (0.5) |
| 食欲不振 | 47 (12.2) | 3 (0.8) | 37 (9.6) | 3 (0.8) |
| 便秘 | 45 (11.7) | 3 (0.8) | 29 (7.6) | 2 (0.5) |
| 嘔吐 | 43 (11.2) | 2 (0.5) | 33 (8.6) | 2 (0.5) |
| 神経 | | | | |
| 神経障害：感覚性 | 39 (10.2) | 2 (0.5) | 14 (3.6) | 1 (0.3) |

本薬投与群で5%以上の患者に発現した副作用（11213試験、安全性解析対象例）

| CTCAE (Ver3) カテゴリー/用語 | 本薬群 (N=384) n, (%) | | プラセボ群 (N=384) n, (%) | |
|----------------------------|-----------------------|-----------|-------------------------|----------|
| | 全 Grade | Grade3/4 | 全 Grade | Grade3/4 |
| 全ての治験薬との関連性が 否定できない有害事象 | 282 (73.4) | 64 (16.7) | 171 (44.5) | 19 (4.9) |
| 心臓全般 | | | | |
| 高血圧 | 30 (7.8) | 4 (1.0) | 1 (0.3) | 0 (0) |
| 全身症状 | | | | |
| 疲労 | 70 (18.2) | 7 (1.8) | 54 (14.1) | 5 (1.3) |
| 皮膚科/皮膚 | | | | |
| 皮疹 | 120 (31.3) | 3 (0.8) | 43 (11.2) | 1 (0.3) |
| 手足皮膚反応 | 101 (26.3) | 20 (5.2) | 18 (4.7) | 0 (0) |
| 脱毛 | 87 (22.7) | 0 (0) | 11 (2.9) | 0 (0) |
| 掻痒症 | 55 (14.3) | 1 (0.3) | 13 (3.4) | 0 (0) |
| 皮膚乾燥 | 26 (6.8) | 0 (0) | 9 (2.3) | 0 (0) |
| 潮紅 | 23 (6.0) | 1 (0.3) | 5 (1.3) | 0 (0) |
| 消化管 | | | | |
| 下痢 | 116 (30.2) | 5 (1.3) | 27 (7.0) | 3 (0.8) |
| 悪心 | 54 (14.1) | 1 (0.3) | 41 (10.7) | 1 (0.3) |
| 食欲不振 | 33 (8.6) | 2 (0.5) | 21 (5.5) | 2 (0.5) |
| 嘔吐 | 31 (8.1) | 0 (0) | 21 (5.5) | 1 (0.3) |
| 便秘 | 21 (5.5) | 0 (0) | 10 (2.6) | 0 (0) |
| 粘膜炎（診察所見）-口腔 | 27 (7.0) | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 0 (0) |
| 神経 | | | | |
| 神経障害：感覚性 | 33 (8.6) | 1 (0.3) | 9 (2.3) | 0 (0) |

皮膚の有害事象、消化管の有害事象及び高血圧が、プラセボ群に比して本薬群で多くみられた。感覚性神経障害も本薬群ではプラセボ群に比べて多かった。咳及び疲労の発現頻度は両投与群で同様であった。プラセボ群に比較して本薬群における発現割合が2%以上

高かった Grade 3 以上の有害事象は手足皮膚反応、高血圧、リンパ球数減少、好中球数減少、低リン酸血症及びリパーゼ増加であった。

重篤な有害事象は 159 例に報告され、内訳はプラセボ群 68 例 (17.7%)、本薬群 91 例 (23.7%) であった。このうち重篤な副作用は、プラセボ群 10 例 (2.6%)、本薬群 25 例 (6.5%) であった。重篤な有害事象のうち本薬群で 1% 以上であったのは全身症状-その他 8 例 (2.1%)、疼痛-腫瘍痛 6 例 (1.6%)、ヘモグロビン減少、心筋虚血/心筋梗塞、CTCAE 用語に該当しない死亡-疾患の増悪-再分類不能、疲労、便秘、骨折、疼痛-腹部-再分類不能、胸水 (非悪性)、肺臓炎及び呼吸困難各 4 例 (1.0%) であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 28 例 (7.3%)、本薬群 24 例 (6.3%) に認められ、本薬群では全身症状-その他、手足皮膚反応、下痢各 2 例等であった。有害事象のために減量した症例は、プラセボ群 9 例 (2.3%)、本薬群 40 例 (10.4%) であり、主な理由は、本薬群では手足皮膚反応 (18 例、4.7%)、下痢 (5 例、1.3%)、皮疹 (5 例、1.3%) であった。

・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、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 (CTD : 5.3.3.2.4) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、バイオマーカー測定に関する被験者の同意が未取得であった症例が認められた事例、新たな被験者の組み入れに際し、治験概要書の改訂に伴い改訂された説明文書を用いて同意を取得していない事例等 (以上、治験実施医療機関)、以上の治験実施医療機関で認められた事例に対して、治験責任医師への報告等、モニタリング手順書に従った適切なモニタリングが実施されていないこと (以上、治験依頼者) が認められたものの、大きな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。

・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 19 年 10 月 16 日作成

・品目の概要

[販売名] ネクサバール錠 200mg
[一般名] ソラフェニブトシル酸塩
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 29 日

・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、専門委員に意見を求めた。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、ソラフェニブトシル酸塩(以下、本薬)の有効性を示す最も重要な試験は海外第 1 相試験(11213 試験)成績であると考えた。当該試験では、全身投与による 1 レジメンのがん化学療法(サイトカイン製剤を含む)の治療歴を有する根治切除不能又は転移を有する腎細胞癌患者を対象として、プラセボに対して有意な無増悪生存期間(Progression Free Survival: PFS)の延長が認められ、機構は当該試験成績より本薬の有効性は示されたと判断した。

専門委員より、今回得られた PFS 延長の結果が、根治切除不能又は転移を有する腎細胞癌の既治療例においては、臨床的に有用性があると判断して差し支えないとの意見が得られ、上記の機構の判断は支持された。一方、専門協議の中で、11213 試験では事前に OS に 0.04、PFS に 0.01 の有意水準を割り振ることが計画されており、PFS に関して有意差が認められたとの結論は受け入れられるが、当該試験の主要評価項目は OS と設定されていることから、PFS の結果のみをもって本薬の有効性を評価することが妥当であるかは慎重に判断する必要もあるとの指摘がなされた。

機構は、当該疾患において PFS が OS のサロゲートエンドポイントであるのかは、現時点では判断が困難であり、また、審査報告(1)「2) 有効性及び臨床的位置付けについて」の項に記載したように、本薬の OS を指標とした有効性を評価できないと考える。機構は、11213 試験の結果の解釈については、PFS の有意な延長が認められ〔本薬群のプラセボ群に対するハザード比 0.44 (95%CI [0.35, 0.55])〕、当該試験の対象患者では、治療薬が極めて限られていることを考慮すると、臨床的に極めて高い意義があるものとする。

以上から、当該試験結果より、本薬の臨床的な有用性が認められると総合的に判断した旨を説明し、専門委員より支持された。

2. 臨床的位置付け及び効能・効果について

1) 臨床的位置付けについて

機構は、インターフェロン(IFN)又はインターロイキン-2(IL-2)のサイトカイン製剤

は、腎細胞癌に対する薬物療法として国内外共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。11213 試験においては、全身化学療法又はサイトカイン製剤の治療歴を有する患者が選択基準として設定され、当該試験の有効性解析対象において、82.2% (632/769 例) の患者がサイトカインの治療歴を有していた。機構は、根治切除不能又は転移を有する腎細胞癌患者に対する初回治療としてサイトカイン製剤との比較検討が行われた臨床試験成績は提出されていないことから、現時点では本薬をサイトカイン製剤の治療に先行して使用するエビデンスは得られていないと判断した。

専門協議において、この機構の判断について概ね支持されたが、専門委員からは、サイトカイン製剤による治療は臨床的に十分満足できるものではないこと、第 相試験段階の臨床成績ではあるものの初回治療例を対象にサイトカイン製剤と本薬との比較試験結果が既に公表されていること (American Society of Clinical Oncology 2007, abstract#5025) 及び海外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン V. I. 2008、http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf) では、サイトカイン製剤とともに本薬が腎細胞癌に対する化学療法の第一選択薬として併記されている場合もあることを、本薬の臨床的位置付けを検討する上で考慮する必要があるとの意見も出された。

機構は、サイトカイン製剤は、臨床的に十分満足できる治療ではないという現状は理解するものの、根治切除不能又は転移を有する腎細胞癌患者に対する初回治療としての本薬の使用については、これを推奨する十分なエビデンスが得られておらず、現段階ではこれらの腎細胞癌患者に対して本薬を初回薬物治療として推奨し得る根拠は乏しいと考える。したがって、本薬の投与対象は、有効性が示された 11213 試験の対象患者に基づいて選択されるべきであると考ええる。

2) 効能・効果について

専門協議において、申請効能・効果である「進行性腎細胞癌」は腎癌取扱い規約等で定義されている表記ではないため、国内の医療現場において当該記載が本薬の適用患者を示す用語として適切であるかについて議論を行った。

申請効能・効果である「進行性腎細胞癌」について、専門委員からは当該表記は一般的ではないため、投与対象が適切に選択されない可能性があるとの意見が出され、具体的な例としては、Stage 以上で腫瘍が隣接臓器に浸潤しているが根治切除可能な場合に、本薬の投与対象患者とはいえないが、「進行した状態」すなわち「進行性腎細胞癌」として本薬の投与対象患者に含まれてしまう可能性もあるとの意見が出された。また、有効性が確認された臨床試験成績に基づくと、本薬の対象患者は、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者と理解されるとの意見が出された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、本薬の効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」とすることが妥当であると判断した。

また、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してサイトカイン製剤による治療に先立ち本薬を使用するエビデンスは得られていないこと、術後補助化学療法としての有効性及び安全性は不明であることから、これらの内容を注意喚起する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上より、機構は、本薬の効能・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、「サイトカイン製剤による治療歴のない、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。」及び「本剤の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。」旨を記載す

るよう指示し、申請者はこれを了承した。

また、専門協議において、専門委員から、サイトカイン製剤により必ずしも臨床的に十分満足できる治療効果が期待できないことから、使用上の注意において注意喚起を行ったとしても、医療現場では、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するサイトカイン療法の治療歴のない患者にも本薬が使用される可能性が懸念され、当該注意喚起に至った経緯についても情報提供する必要があるとの意見が出された。

機構は、本薬の臨床的位置付けや適正使用について更なる注意喚起を行うための医療関係者用の情報提供用資材（「適正使用ガイド」等）を作成することを申請者に指示し、申請者はこれらを了解した。

また、専門委員より、11213 試験に組み入れられた症例の殆どが淡明細胞癌であり、淡明細胞癌以外の組織型の腎細胞癌に対する検討がなされていない旨を情報提供すべきであるとの意見が出され、機構は、添付文書等において当該試験に組み入れられた患者の組織型について情報提供するよう指示し、申請者は了解した。

3. 安全性について

機構は、本薬の使用において特に注意すべき有害事象は、高血圧、皮膚障害、血栓・塞栓症、出血、アミラーゼ及びリパーゼ増加、肝機能障害、下痢等の消化器症状、低リン酸血症であり、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及び肺出血等の生命に関わる重篤な有害事象も報告されていることから、がん化学療法に精通した医師のもとで、適切な患者選択の上で投与することに加えて、投与中は医師による極めて慎重な観察が必要であると判断した。

機構は、本薬の使用にあたり患者の診療上、留意すべき具体的事項として、下記の項目が重要であり、添付文書や情報提供用資材等で医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 本薬投与開始初期には特に血圧上昇に留意すること。
- ・ 血栓・塞栓が認められる可能性があることから、心血管系事象の発現リスクを有する患者における本薬の投与においては、患者選択を慎重に実施すること。
- ・ アミラーゼ及びリパーゼについても定期的に検査を実施すること。
- ・ 国内で重篤な肝機能検査値異常例が認められているため、肝機能について慎重かつ定期的に検査を実施すること。
- ・ 甲状腺機能低下が報告されているので、全身倦怠感等の症状が現れた場合には、鑑別診断に甲状腺機能低下症を含め、適切な検査等を実施すること。
- ・ リンパ球減少が起こる可能性があることから、白血球分画も定期的に検査を実施し、感染症に留意すること。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。

また、専門委員より、本薬の安全性プロファイルは、泌尿器科領域で現在使用されている既承認の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）とは異なっていること、現在サイトカイン製剤で外来治療が施行されている患者は、一般的には月1回程度の外来通院で管理されていると考えるが、臨床検査を来院毎に実施しない場合もあること、泌尿器科領域の診療で日常的に行われる臨床検査では一般的には膵酵素等は測定されない場合が多

いことから、肝機能や膵酵素等を含む臨床検査の内容及び実施間隔について、具体的な注意事項を医療現場に情報提供することが望ましいとの意見が出された。

機構は、本薬投与後の必要な臨床検査・観察の内容と時期について、臨床試験（11213 試験及び 11515 試験）で実施した内容を参考に情報提供するよう求め、申請者はこれを了承した。

4. 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量について、「通常、成人にはソラフェニブとして 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」と設定し、減量・休薬・中止については臨床試験で設定された内容を情報提供する必要があると判断した。また、機構は、本薬と IFN 製剤との併用に関する臨床試験が国内外で実施されているものの、併用を推奨するエビデンスは得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用は今後の検討課題の一つであると考え。したがって、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）を併用することを推奨するエビデンスがないことを添付文書等で注意喚起する必要があると判断した。

この機構の判断は、専門委員から支持された。なお、専門委員より、本薬の臨床試験で設定された減量・休薬・中止基準は複雑であるため、医師に分かりやすい形で情報提供する必要があるとの意見が出され、機構は、本薬の減量・休薬基準等は、臨床試験で設定された具体的な内容を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載すると共に、医療従事者向けの情報提供用資材においてもより分かりやすい情報を提供するよう指示し、申請者は了承した。

5. 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に全例調査を実施し、本薬の使用実態下における安全性及び有効性についての情報収集を行うことを計画しており、承認申請時の重点調査項目として、高血圧、出血性事象、膵炎、動脈血栓症（虚血性心疾患、脳虚血性疾患）が設定されている。また、海外試験で高頻度の発現が認められているものの、国内試験での検討が不十分である低リン酸血症等についても、併せて情報を収集すると説明している。

機構は、本薬の臨床試験では重篤な事象を含む多様な有害事象が認められていることを踏まえ、製造販売後の一定期間は全例調査により安全性情報を収集する必要があると判断した。また、これらに加えて、出血部位と癌の発生部位や放射線照射の既往歴との関係についても情報収集し、得られた結果を考察する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。また、肝機能障害については、国内臨床試験で高頻度に認められ、かつ重篤例も報告されていることから、肝機能に関する臨床検査の実施の必要性を医療現場に情報提供することに加えて（「3. 安全性について」の項参照）肝機能障害を製造販売後調査の重点調査項目に含めることによって、注意を促す必要があるとの意見、及び調査項目の設定において低リン酸血症についてはその臨床的意義（病態）についても検討する必要があるとの意見が出された。

機構は、重点調査項目に肝機能障害を追加し、更なる情報収集を図るよう求め、申請者はこれを了承した。また、海外臨床試験で高頻度に認められた低リン酸血症については、国内においても低リン酸血症の発現状況を製造販売後調査において把握することに加えて、現在米国において予定されている当該事象の発現機序を検討する 12345 試験の結果が得られた場合には速やかに結果を公開し、情報提供することを申請者に指示した。

更に、専門協議において、本薬の安全性プロファイルは泌尿器科領域で使用されている既承認の抗悪性腫瘍薬（サイトカイン製剤を含む）とは異なっていることから、種々の有害事象に適切に対応するためには全例調査における管理下にて十分な安全性対策及び迅速な情報提供を講じる必要がある、承認当初は大学病院やがん拠点病院等の一定の施設での使用に限定することについて検討する必要がある、関係学会等の協力を得て本薬の適正使用がなされるような方策が必要であるとの意見が出された。

申請者は、全例調査の症例収集予定について次のように説明している。

化学療法の対象となる腎細胞癌患者は年間 7,000 人と推定されており、このうち製造販売 2 年後には年間 ■■■■ 症例程度に本薬が使用対象とされと考えているが、販売開始から約 2 年間までに計 ■■■■ 症例（月間 ■■■■ 例程度）の使用を想定している。全例調査の登録期間は 6 カ月間を予定しており、約 800 例を調査検討対象とし、使用施設は 700 施設を予定している。

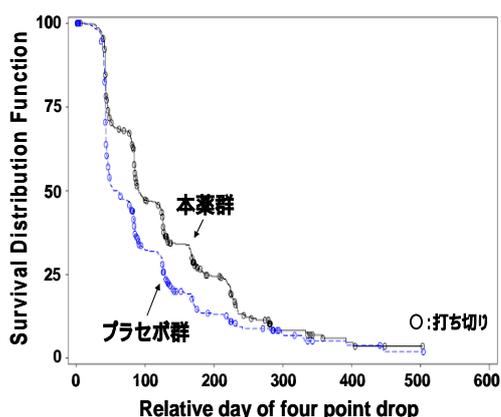
機構は、本薬の日本人での情報が治験から得られた腎細胞癌患者 131 例の情報もあることから、製造販売後調査の当初の予定として 800 例を目標として調査を行うことは可能と考える。しかし、腎細胞癌領域における治療薬が限られていることもあり、本薬の使用実績推移が申請者の見積りより予想以上に早くなった場合には、調査項目の情報収集、解析及び結果の情報提供が迅速に行うことができない懸念もあり、製造販売後 6 カ月又は登録 800 例のいずれかの早い時期を区切りとして、調査項目や情報収集の改善点の抽出や調査の継続延長の可否について申請者が検討する必要もあると考える。加えて、根治手術が不能である腎細胞癌の治療を実施していると思われる全国の大学病院、特定機能病院、がんセンター、地域中核病院及び日本泌尿器科学会認定施設のうち本薬が処方されと考えられる 700 施設と契約して調査を実施すると申請者は予定しているが、機構は、これらの施設について、緊急時に臨床検査の実施・結果確認を含めた適切な対応が行われることが可能か、また、懸念される重篤な有害事象の診断や対応が院内の関連診療科又は近隣他施設との連携に基づいて適切に行われることが可能か、等についても具体的に検討を行った上で施設の選択が行われるべきと考える。さらに、申請者による本薬の適正使用に関する講習等により、本薬の使用上の注意が十分理解され、本薬の適正使用が遵守される医師及び施設のもとでの使用に努めること、及び将来的により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に際しては、情報収集及び伝達が迅速に行えるような方策を構築することも、申請者は留意する必要があると考える。

機構は、以上の製造販売後の留意点等について申請者に指示し、申請者は了解した。

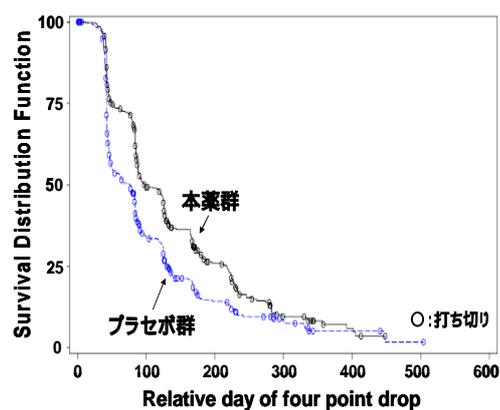
6. QOL について

機構は、審査報告（1）作成後に、QOL に関する以下の検討を行った。

11213 試験では、副次的評価として FKSI（Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index）及び FACT-G（Functional Assessment of Cancer Therapy-General）を用いた QOL 評価が実施された。11213 試験では、原疾患の増悪等により治験薬の投与を中止した症例に対する QOL 調査は実施されていない。QOL 評価の一つとして、総スコアが 4 ポイント以上減少、病勢進行又は死亡をイベントとした健康状態悪化までの期間が評価された。FKSI 及び FACT-G における本薬群及びプラセボ群の健康状態悪化までの Kaplan-Meier 曲線、サイクル 2 からサイクル 5 までのイベントの内訳は以下のとおりである。



FKSI を用いた健康状態悪化までの期間



FACT-G を用いた健康状態悪化までの期間

FKSI に関するイベントの内訳

| サイクル数 | プラセボ群 | | | | 本薬群 | | | |
|--------|---------|------------|-----|----|---------|------------|-----|----|
| | at risk | 4 ポイント以上減少 | PD | 死亡 | at risk | 4 ポイント以上減少 | PD | 死亡 |
| サイクル 2 | 217 | 85 | 107 | 0 | 284 | 95 | 36 | 0 |
| サイクル 3 | 170 | 54 | 179 | 9 | 236 | 91 | 87 | 7 |
| サイクル 4 | 128 | 52 | 220 | 25 | 218 | 72 | 120 | 26 |
| サイクル 5 | 113 | 30 | 240 | 45 | 206 | 57 | 149 | 37 |

FACT-G に関するイベントの内訳

| サイクル数 | プラセボ群 | | | | 本薬群 | | | |
|--------|---------|------------|-----|----|---------|------------|-----|----|
| | at risk | 4 ポイント以上減少 | PD | 死亡 | at risk | 4 ポイント以上減少 | PD | 死亡 |
| サイクル 2 | 239 | 74 | 113 | 0 | 317 | 70 | 37 | 0 |
| サイクル 3 | 171 | 55 | 185 | 9 | 257 | 86 | 87 | 7 |
| サイクル 4 | 136 | 38 | 228 | 26 | 230 | 70 | 121 | 25 |
| サイクル 5 | 115 | 30 | 248 | 48 | 217 | 54 | 152 | 35 |

機構は、11213 試験における QOL の評価結果について見解を求め、申請者は以下の内容を回答した。

FKSI について、腎細胞癌に關与する各症状について両群を比較すると、呼吸器症状の「咳が出る」及び「息切れがする」、QOL の「生活を楽しむことができる」及び精神状態の「病気の悪化を心配している」及び「熱が出て困っている」において、FKSI の平均スコアが、プラセボ群に比して本薬群で高かった。また、精神状態の「治療による副作用に悩んでいる」においては、本薬群に比してプラセボ群で高かった。サイクル 5 までの全項目の平均総スコア (LS mean) は本薬群 27.19、プラセボ群 27.20 であり、両群で差は認められなかった。FKSI において、健康状態悪化 (総スコアで 4 ポイント以上の減少、病勢進行、又は死亡) までの平均期間は本薬群 91 日、プラセボ群 60 日であり、本薬群で健康状態の悪化遅延が認められた (ログランク検定、 $p < 0.0001$)、ハザード比 (本薬/プラセボ) は 0.69 (95% CI [0.59, 0.80]) であった。

FACT-G (PWB : physical well-being) において、サイクル 5 までの全項目の平均総スコア (LS mean) は本薬群 20.70、プラセボ群 20.65 であり、両群で差は認められなかった。健康状態悪化 (総スコアで 4 ポイント以上の減少、病勢進行又は死亡) までの平均期間は本薬群 98 日、プラセボ群 77 日であり、本薬群で有意に健康状態の悪化を遅らせることが示

された (ログランク検定、 $p < 0.0001$)。ハザード比 (本薬/プラセボ) は 0.67 (95%CI [0.58, 0.78]) であった。

以上より、本薬投与により副作用による生活への影響が認められる症状があるものの、全般的に QOL を悪化させることはなく、プラセボに比して呼吸器症状や精神状態等の腎細胞癌患者が有する症状がよりよい状態に保たれ、患者の健康状態が悪化するまでの期間を遅らせることが示された。

機構は、以下のように考える。

FKSI 及び FACT-G を用いた「健康状態悪化までの期間」の評価は、本薬の有効性と QOL 評価を合わせたものであることから、「健康状態悪化までの期間」の結果が、必ずしも QOL のみの評価に繋がるとは言えないと考える。11213 試験において、本薬群はプラセボ群に比べて FKSI 及び FACT-G を用いた「健康状態悪化までの期間」が延長した結果であったが、当該結果は主として本薬群の PD 例又は死亡例がプラセボ群と比べて少なかったことが大きく影響していると考えられる。また、FKSI 及び FACT-G のそれぞれのスコアに対して、投与群 (本薬群又はプラセボ群)、Motzer スコア (低リスク又は中等度リスク)、ベースライン調査日からの期間及びベースラインのスコアが、投与開始前から 5 サイクルまでのスコアの変化に与える影響を評価する目的で、random coefficient model を用いた解析が実施され、random coefficient model の結果の頑健性を確認する目的で欠測値を考慮した pattern mixture model を用いた解析が実施された。その結果、いずれの解析においても、本薬群とプラセボ群の両スコアの変化に有意差は認められなかった。以上のことから、申請者の述べる「全般的に QOL を悪化させることはない」と結論することはできないと判断する。

なお、機構は当該試験において本薬の有効性は確認されており (「1. 有効性について」の項参照)、QOL に関する評価結果は本薬の承認の可否には影響を及ぼすものではないと考える。

7. 申請資料の不備等について

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、優先審査品目として迅速に承認審査が進められた。しかしながら、申請時に提出された資料には、1,000カ所を超える誤記、図表の間違い等があったことに加え、承認申請後に提出された回答においても内容の改訂が幾度となく繰り返された。機構は、資料の品質管理・品質保証が不徹底なままに申請資料の作成及び回答作成がなされている状況が繰り返され、当該改訂により発生する変更箇所の確認等多大な時間及び労力を費やさざるを得ず、機構における効率的な審査の遂行ができなかった。今後、申請者は申請資料にかかる品質管理・品質保証の重要性を真摯に認識し、適切な体制整備を速やかに実現することを考慮するべきである。

・総合評価

本薬は、細胞増殖に関与する受容体型チロシンキナーゼの下流に位置する RAF キナーゼ活性の阻害作用とともに、VEGFR、PDGFR- β 、FLT-3、c-KIT 等の受容体型チロシンキナーゼ活性の阻害作用を有し、腎細胞癌に対しては VEGFR のシグナル伝達阻害作用が重要と考えられており、VEGFR 等受容体型チロシンキナーゼの阻害による有効性 (腫瘍の進行阻止) の発現機構は既承認薬剤も存在し、新規性は乏しいと考えられる。

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する

情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、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。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を8年とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]

通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。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]

低リン酸血症の発現機序に関する試験成績について、結果が得られ次第、速やかに公表すること。

[警 告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]
- (2) 本剤の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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。[「臨床成績」の項参照]
- (2) 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。[「薬物動態」の項参照]
- (3) 副作用が疑われ、対症療法などによりコントロールできない場合には、投与の減

量、休薬又は中止を考慮すること。[「副作用」の項参照] 減量して投与を継続する際には、症状、重症度等の患者の状態に応じて以下の減量基準を目安とすること。

減量基準

| 用量調節段階 | 投与量 |
|--------|------------------|
| 通常投与量 | 1回400mgを1日2回経口投与 |
| 1段階減量 | 1回400mgを1日1回経口投与 |
| 2段階減量 | 1回400mgを隔日経口投与 |

本剤投与により最も高頻度に見られる用量調節を必要とする副作用は、手足皮膚反応、皮疹などの皮膚症状である。米国の添付文書中には、皮膚症状が発現した場合の用量調節基準として、以下の記載がある。

| 皮膚の副作用のグレード | 発現回数 | 投与量の調節 |
|--|-----------------------------|--|
| グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状。 | 回数問わず | 本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。 |
| グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状。 | 1回目 | 本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照。 |
| | 7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目 | グレード0-1 に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる(400mg 1日1回又は400mg 隔日1回)。 |
| | 4回目 | 本剤の投与を中止する。 |
| グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状。 | 1回目又は2回目 | グレード0-1 に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる(400mg 1日1回又は400mg 隔日1回)。 |
| | 3回目 | 本剤の投与を中止する。 |

・審査報告(1)の追記

海外における動脈血栓関連事象の集積状況については、審査報告(1)作成時点で確認中であった(審査報告(1)「3)安全性について(4)血栓・塞栓性疾患について」の項参照)。20■年■月■日までに報告された動脈血栓関連事象(脳虚血、心虚血、心筋梗塞)の集積状況について、全報告症例における脳虚血、心虚血及び心筋梗塞の報告例数は、各々116、123及び80例であり、推定投与患者数32,880例から算出した発現割合は患者1,000人あたり各々3.5例、3.7例及び2.4例であった。血栓・塞栓性疾患についての、審査報告(1)に記載した機構の判断に変更はない。

また、機構は申請者の提案している本薬の流通管理方法について、製造販売後調査の契約を予定している700施設の名称を確認した結果、極めて広範囲にわたっており、当該医療機関から院外処方を受け付ける可能性のある調剤薬局への説明は十分に行っておく必要があると考える。

・審査報告(1)の改訂

| 頁 | 行 | 改訂前 | 改訂後 |
|----|------|---|--|
| 4 | 下 8 | Step 1 から Step 4 は各々 [] 工場及び [] 工場で行う | Step 1 から Step 3 は [] [] 工場、Step 4 は同 [] 工場で行う |
| 6 | 19 | 水分、トシル酸、 | 水分、強熱残分、トシル酸、 |
| 7 | 4 | [] が試験開始時に比べ最大 [] %増加した。 | [] が最大 [] %に増加した。 |
| 11 | 19 | 溶出率は [] % | 溶出率は [] % |
| 12 | 13 | 開始時の [] %から [] %へと [] %増加した | 開始時の [] %から [] %へと [] %増加した |
| | 14 | 6 カ月後も [] ~ [] %の増加 | 6 カ月後も [] ~ [] %の増加 |
| | 18 | 1 ロットであるものの水分の増加が認められていることから、 | 1 ロットであるものの水分の増加が認められていること、市販用製剤と臨床試験用製剤は [] が異なることから、 |
| 14 | 8 | 約 80% (30、60、90mg/kg 群) | 約 74% (60mg/kg 群) |
| 21 | 表中 | イヌ (4 例) マウス p.o. t1/2 (h) 5.57 | イヌ (3 例) マウス p.o. t1/2 (h) 5.77 |
| 27 | 1 | 血漿/血球濃度比 | 血漿/血液濃度比 |
| 30 | 12 | 尿細管の変化(好塩基性尿細管、尿細管拡張)、尿蛋白の増加が認められている。 | 尿細管の変化(好塩基性尿細管、尿細管拡張)が認められ、またラットでは尿蛋白の増加も認められている。 |
| 32 | 22 | ヒト | ラット |
| 37 | 下 4 | (AUC で 63.5%) は本薬であり、代謝物 M-2 は総放射能の 17.4% | (AUC で 73%) は本薬であり、代謝物 M-2 は総放射能の 16.7% |
| 40 | 表中 | Mean、CV | 幾何平均値、幾何 CV% |
| 52 | 下 1 | 400mg 錠 (機構注: 申請製剤ではない) の 1 日 1 回投与 | 200mg 錠×2 錠の 1 日 1 回投与 |
| 55 | 下 1 | 400mg 及び 600mg 群各 1 例 | 400mg 群 2 例及び 600mg 群 1 例 |
| 59 | 下 5 | 54 例のうち、48 例に | 54 例全例に |
| 70 | 4 | 「手足皮膚反応」(75 例、55.0%) | 「手足皮膚反応」(72 例、55.0%) |
| 71 | 13 | 重篤な出血を来した 12 例の内訳は、嗜血及び気道出血 6 例 | 重篤な出血を来した 13 例の内訳は、嗜血及び気道出血 5 例 |
| 75 | 下 25 | 8 例 (29.0%) | 38 例 (29.0%) |
| 75 | 下 16 | 本薬群の 62/384 例 (18.5%) 及びプラセボ群の 36/384 例 (10.7%) | 本薬群の 62/336 例 (18.5%) 及びプラセボ群の 36/336 例 (10.7%) |
| 75 | 下 15 | 本薬群の 29/384 例 (8.6%) 及びプラセボ群の 19/384 例 (5.7%) | 本薬群の 29/336 例 (8.6%) 及びプラセボ群の 19/336 例 (5.7%) |
| 77 | 下 15 | 7 例 | 78 例 |
| 84 | 7 | 使用成績調査 | 特定使用成績調査 |
| 86 | 14 | 副作用 | 有害事象 |
| 88 | 3 | 有害事象は 50mg 錠×8 錠群に 1/24 例(上腹部痛 1 件)、200mg 錠×2 錠群に 1/24 例(頭痛 1 件)に認められた。 | 有害事象は 50mg 錠×8 錠群に 3/24 例(上腹部痛 1 件、鼻咽頭炎 2 件)、200mg 錠×2 錠群に 2/24 例(頭痛 2 件)、200mg 錠×3 錠群に 2/24 例(頭痛、鼻咽頭炎各 1 件)認められた。 |
| | 下 9 | 高尿酸血症 6 例 (8.7%) | 高尿酸血症及び下痢各 6 例 (8.7%) |
| 89 | 11 | 口内炎 9 例 (20.5%) | 口内炎及びヘモグロビン減少各 9 例 (20.5%) |
| | 12 | 手足皮膚反応 7 例、 | 手足皮膚反応及び疲労各 7 例、 |
| | 15 | 投与中止に至った症例は 8 例であり、うち 5 例 | 投与中止に至った症例は 9 例であり、うち 6 例 |
| 90 | 8 | 疼痛 | 意識レベル低下 |
| | 13 | 意識レベル低下 3 例 | 意識レベル低下 1 例 |
| | 17 | 疲労又は差し込み | 腹痛又は差し込み |
| 90 | 下 12 | 3 例 (3%) | 3 例 (30%) |

| | | | |
|----|----|---|---|
| 92 | 表中 | 疼痛-その他、全グレード 11 (57.9) 肺、全グレード 12 (62.9) | 疼痛-その他、全グレード 117 (57.9) 肺、全グレード 127 (62.9) |
|----|----|---|---|

なお、本改訂後の審査報告(1)に記載した機構の判断に変更はない。