

用の種類や発現率に明らかなパターンは認められなかった。

海外臨床試験においては、GIST 患者集団及び腎細胞癌患者集団の各々の集団において高頻度で認められたいずれの副作用も、一部の事象（消化不良、口内炎、悪心、味覚異常）において腎細胞癌患者集団で発現率が高い傾向が認められたが、その他の事象では、GIST 患者集団及び腎細胞癌患者集団で同程度であった。また、GIST 患者集団における重篤な有害事象の発現率は若干高い傾向（機構注：GIST 及び腎細胞癌患者における重篤な副作用の発現率は各々23.0%（59/257 例）及び14.2%（24/169 例））が認められたが、重篤な副作用の種類や発現率に明らかなパターンは認められなかった。

以上から、国内外ともに、GIST と腎細胞癌の癌腫間における本薬の安全性プロファイルに特記すべき差はないものとする。

機構は、国内外の臨床試験ではともに GIST 患者における重篤な副作用の発現率は腎細胞癌患者を上回っているものの、重篤な副作用については種類や事象毎の発現率に明らかな差異は認められていないこと、また一部の副作用については癌腫間で発現率が異なる傾向が認められているものの、これらの事象の種類については国内外で同様のパターンを示していないことを各々確認し、疾患群（GIST と腎細胞癌）間における安全性プロファイルに特記すべき差はないとする申請者の回答は受け入れられるものと判断し、以降の検討においては、両疾患で得られた安全性データを併合して検討を進めることとした。

(2) 国内と海外との安全性について

海外臨床試験（RTKC-0511-013試験、A6181004試験、RTKC-0511-014試験、A6181006試験、248-ONC-011-002試験、RTKC-0511-005試験）のGIST及び腎細胞癌を含む固形癌患者集団（450例）では認められず、GIST及び腎細胞癌を対象とした国内臨床試験（75例）のみで発現したGrade 3以上の有害事象は下表のとおりである。

国内試験でのみ認められた Grade 3 以上の因果関係を問わない有害事象

	国内試験 (N=81)						海外試験 ^{a)} (N=450)、外国腎細胞癌第Ⅲ相試験又は PSUR において発現が確認されている同様な事象
	Grade					合計 (%)	
	1	2	3	4	5		
リンパ球数減少	4	21	22	4	0	51 (63.0)	リンパ球減少症 1.8% (外国試験)
γ-GTP 増加	2	3	3	0	0	8 (9.9)	γ-GTP 増加 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
血中ナトリウム減少	1	0	3	0	0	4 (4.9)	低ナトリウム血症 3.3% (外国試験)
肛門潰瘍	1	1	1	0	0	3 (3.7)	肛門潰瘍 0.1% (PSUR 第3版)
尿蛋白	2	0	1	0	0	3 (3.7)	蛋白尿 0.7% (外国試験)
尿中蛋白陽性	0	0	1	1	0	2 (2.5)	蛋白尿 0.7% (外国試験)
甲状腺炎	0	1	1	0	0	2 (2.5)	甲状腺機能亢進症 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
糖尿病	1	0	1	0	0	2 (2.5)	糖尿病 0.1% (PSUR 第2版)
低クロール血症	0	1	1	0	0	2 (2.5)	低クロール血症 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
腎機能障害	0	1	1	0	0	2 (2.5)	腎機能障害 0.5% (PSUR 第2版)
出血性胃潰瘍	0	0	1	0	0	1 (1.2)	出血性胃潰瘍 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
上部消化管出血	0	0	1	0	0	1 (1.2)	上部消化管出血 0.5% (PSUR 第1版)
急性腎盂腎炎	0	0	1	0	0	1 (1.2)	腎盂腎炎 0.1% (PSUR 第1版)
アルコールシス	0	0	1	0	0	1 (1.2)	低クロール血症 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
新生物進行	0	0	0	0	1	1 (1.2)	新生物進行 0.4% (PSUR 第3版)
意識消失	0	0	1	0	0	1 (1.2)	意識消失 0.4% (PSUR 第1版)
間質性肺疾患	0	0	1	0	0	1 (1.2)	間質性肺疾患 0.1% (PSUR 第2/3版)
嚥下性肺炎	0	0	0	0	1	1 (1.2)	同様な事象の報告なし；因果関係なし
肺水腫	0	0	1	0	0	1 (1.2)	肺水腫 0.3% (PSUR 第3版)
呼吸系ガス交換障害	0	0	1	0	0	1 (1.2)	呼吸不全 1.1% (PSUR 第1版)

国内試験でのみ認められた Grade 3 以上の本薬との因果関係を否定できない有害事象

	国内試験 (N=81)						海外試験 ^{a)} (N=450)、外国腎細胞癌第Ⅲ相試験又は PSUR に おいて発現した同様な事象
	Grade						
	1	2	3	4	5	合計 (%)	
リンパ球数減少	4	20	22	4	0	50 (61.7)	リンパ球減少症 1.3% (外国試験)
γ-GTP 増加	1	3	1	0	0	5 (6.2)	γ-GTP 増加 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
肛門潰瘍	1	1	1	0	0	3 (3.7)	肛門潰瘍 0.1% (PSUR 第 3 版)
尿蛋白	2	0	1	0	0	3 (3.7)	蛋白尿 0.7% (外国試験)
尿中蛋白陽性	0	0	1	1	0	2 (2.5)	蛋白尿 0.7% (外国試験)
甲状腺炎	0	1	1	0	0	2 (2.5)	甲状腺機能亢進症 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
低クロール血症	0	1	1	0	0	2 (2.5)	低クロール血症 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
腎機能障害	1	0	1	0	0	2 (2.5)	腎機能障害 0.5% (PSUR 第 2 版)
出血性胃潰瘍	0	0	1	0	0	1 (1.2)	出血性胃潰瘍 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
上部消化管出血	0	0	1	0	0	1 (1.2)	上部消化管出血 0.5% (PSUR 第 1 版)
血中ナトリウム減少	0	0	1	0	0	1 (1.2)	低ナトリウム血症 1.1% (外国試験)
アルカローシス	0	0	1	0	0	1 (1.2)	低クロール血症 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
意識消失	0	0	1	0	0	1 (1.2)	意識消失 0.4% (PSUR 第 1 版)
急性腎不全	0	0	1	0	0	1 (1.2)	急性腎不全 0.3% (外国腎細胞癌第Ⅲ相試験)
間質性肺疾患	0	0	1	0	0	1 (1.2)	間質性肺疾患 0.1% (PSUR 第 2/3 版)
肺水腫	0	0	1	0	0	1 (1.2)	肺水腫 0.3% (PSUR 第 3 版)
呼吸系ガス交換障害	0	0	1	0	0	1 (1.2)	呼吸不全 1.1% (PSUR 第 1 版)

a) 固形がん患者を対象とした海外試験：RTKC-0511-013 試験、A6181004 試験、RTKC-0511-014 試験、A6181006 試験、248-ONC-011-002 試験、RTKC-0511-005 試験

機構は、国内と海外における本薬の安全性プロファイルや発現率の差異について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内の安全性併合解析集団 (A6181045 試験、A6181072 試験 (2007 年 2 月 19 日データカットオフ) 計 81 例及び海外の安全性併合解析集団 (RTKC-0511-013 試験、A6181004 試験、RTKC-0511-014 試験、A6181006 試験、248-ONC-011-002 試験、RTKC-0511-005 試験) 計 450 例における Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、いずれのサイクル及びいずれの累積投与量においても、国内併合解析集団で高い値を示した。また、主な有害事象の発現頻度も、各サイクルを通じて、外国人に比べて日本人で高頻度であった。この差が、外国人よりも日本人で本薬の有害事象が高頻度に表れるという本質的な差であるのか、国内の医師が有害事象を海外よりも詳細に拾い上げているためか、その両者が影響しているのかについては不明である。

Grade 3 又は 4 の有害事象発現症例数と発現率 (サイクル)

投与期間	国内安全性併合解析集団		海外安全性併合解析集団	
	評価例数	発現例数 (%)	評価例数	発現例数 (%)
～42 日 (第 1 サイクル)	81	62 (76.5)	450	191 (42.4)
43 日～84 日 (第 2 サイクル)	73	43 (58.9)	345	118 (34.2)
85 日～126 日 (第 3 サイクル)	63	39 (61.9)	276	89 (32.2)
127 日～168 日 (第 4 サイクル)	57	39 (68.4)	228	61 (26.8)
168 日～ (第 5 サイクル以降)	40	32 (80.0)	182	77 (42.3)

Grade 3 又は 4 の有害事象発現症例数と発現率 (累積投与量)

累積投与量	国内安全性併合解析集団		海外安全性併合解析集団	
	評価例数	発現例数 (%)	評価例数	発現例数 (%)
～1400mg	81	62 (76.5)	450	191 (42.4)
1401～2800mg	72	47 (65.3)	340	108 (31.8)
2801～4200mg	60	39 (65.0)	265	86 (32.5)
4201～5600mg	38	24 (63.2)	207	51 (24.6)
5601mg～	17	9 (52.9)	152	62 (40.8)

機構は、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率に国内と海外で差異が認められる理由について、申請者の述べる「本質的な差」の存在については確定的なことは述べられないが、少なくとも「国内の医師が有害事象を海外よりも詳細に拾い上げているため」との懸念については、申請者は国内外の各臨床試験における観察・検査の状況等を詳細に精査可能であり、当該可能性の裏付けとなる検討を行った上で考察すべきであると考える。

機構は、疾患別に国内外の本薬との因果関係を否定できない有害事象の発現状況を確認したところ、申請者より下表が提出された。海外臨床試験に比べて国内臨床試験で発現率又は重症度が高かった主な有害事象は、GIST においては血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少等の血液学的毒性に関する事象等、腎細胞癌においてはリンパ球数減少、血中リン減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、リパーゼ増加、ヘモグロビン減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧等であることを確認した(下表参照)。

国内及び海外臨床試験における本薬との因果関係を否定できない
有害事象の発現例数及び発現率(発現率 10%以上)

MedDRA/J9.0 器官別大分類基本語	GIST			腎細胞癌			
	国内試験	海外試験		国内試験	海外試験		
	A6181045 試験 ^{a)} 50 mg 群 (N=30)	GIST 併合 集団 ^{b)} 本薬群 (N=257)	A6181004 試験 ^{c)} プラセボ群 (N=102)	A6181072 試験 ^{d)} (N=51)	腎細胞癌 併合 集団 ^{e)} (N=169)	A61810034 試験 ^{f)}	
					本薬群 (N=375)	IFN-α群 (N=360)	
臨床検査							
ALT (GPT) 増加	12 (40.0)	7 (2.7)	1 (1.0)	26 (51.0)	3 (1.8)	11 (2.9)	8 (2.2)
AST (GOT) 増加	14 (46.7)	7 (2.7)	0 (0)	31 (60.8)	3 (1.8)	13 (3.5)	7 (1.9)
血中アルブミン減少	13 (43.3)	1 (0.4)	0 (0)	12 (23.5)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)
ALP 増加	4 (13.3)	2 (0.8)	0 (0)	17 (33.3)	2 (1.2)	4 (1.1)	1 (0.3)
血中アミラーゼ増加	8 (26.7)	10 (3.9)	2 (2.0)	23 (45.1)	6 (3.6)	8 (2.1)	2 (0.6)
血中ビリルビン増加	8 (26.7)	6 (2.3)	0 (0)	15 (29.4)	2 (1.2)	3 (0.8)	0 (0)
血中カルシウム減少	3 (10.0)	0 (0)	0 (0)	11 (21.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチニン増加	5 (16.7)	3 (1.2)	0 (0)	24 (47.1)	4 (2.4)	10 (2.7)	2 (0.6)
LDH 増加	4 (13.3)	1 (0.4)	0 (0)	36 (70.6)	0 (0)	4 (1.1)	1 (0.3)
血中リン減少	2 (6.7)	0 (0)	0 (0)	13 (25.5)	1 (0.6)	2 (0.5)	0 (0)
C-反応性蛋白増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (15.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
駆出率減少	5 (16.7)	17 (6.6)	2 (2.0)	2 (3.9)	23 (13.6)	38 (10.1)	10 (2.8)
ヘモグロビン減少	18 (60.6)	16 (6.2)	0 (0)	22 (43.1)	9 (5.3)	10 (2.7)	3 (0.8)
リパーゼ増加	10 (33.3)	12 (4.7)	2 (2.0)	32 (62.7)	13 (7.7)	16 (4.3)	2 (0.6)
リンパ球数減少	15 (50.0)	0 (0)	0 (0)	35 (68.6)	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.6)
好中球数減少	27 (90.0)	10 (3.9)	0 (0)	40 (78.4)	14 (8.3)	12 (3.2)	11 (3.1)
血小板数減少	27 (90.0)	13 (5.1)	1 (1.0)	47 (92.2)	13 (7.7)	25 (6.7)	3 (0.8)
尿蛋白	3 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
赤血球数減少	4 (13.3)	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
体重増加	3 (10.0)	1 (0.4)	0 (0)	5 (9.8)	1 (0.6)	3 (0.8)	0 (0)
体重減少	1 (3.3)	5 (1.9)	1 (1.0)	5 (9.8)	11 (6.5)	34 (9.1)	43 (11.9)
白血球数減少	26 (86.7)	11 (4.3)	1 (1.0)	43 (84.3)	16 (9.5)	10 (2.7)	9 (2.5)
総蛋白減少	6 (20.0)	0 (0)	0 (0)	5 (9.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
代謝及び栄養障害							
食欲不振	20 (66.7)	44 (17.1)	6 (5.9)	31 (60.8)	47 (27.8)	96 (25.6)	94 (26.1)
食欲減退	1 (3.3)	7 (2.7)	1 (1.0)	2 (3.9)	11 (6.5)	29 (7.7)	37 (10.3)
脱水	4 (13.3)	3 (1.2)	0 (0)	8 (15.7)	12 (7.1)	19 (5.1)	11 (3.1)
低アルブミン血症	1 (3.3)	7 (2.7)	0 (0)	6 (11.8)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)
低リン酸血症	1 (3.3)	3 (1.2)	0 (0)	7 (13.7)	3 (1.8)	3 (0.8)	0 (0)
筋骨格系及び結合組織障害							
関節痛	2 (6.7)	15 (5.8)	2 (2.0)	1 (2.0)	7 (4.1)	33 (8.8)	45 (12.5)
筋痛	2 (6.7)	13 (5.1)	3 (2.9)	5 (9.8)	15 (8.9)	20 (5.3)	56 (15.6)
四肢痛	0 (0)	23 (8.9)	0 (0)	7 (13.7)	20 (11.8)	42 (11.2)	11 (3.1)

神経系障害							
味覚異常	11 (36.7)	47 (18.3)	2 (2.0)	26 (51.0)	71 (42.0)	158 (42.1)	49 (13.6)
頭痛	5 (16.7)	27 (10.5)	8 (7.8)	11 (21.0)	25 (14.8)	41 (10.9)	50 (13.9)
味覚減退	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	6 (11.8)	1 (0.6)	3 (0.8)	0 (0)
腎及び尿路障害							
蛋白尿	2 (6.7)	2 (0.8)	1 (1.0)	7 (13.7)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害							
咳嗽	2 (6.7)	3 (1.2)	1 (1.0)	6 (11.8)	4 (2.4)	14 (3.7)	7 (1.9)
鼻出血	2 (6.7)	17 (6.6)	0 (0)	14 (27.5)	16 (9.5)	44 (11.7)	4 (1.1)
皮膚及び皮下組織障害							
脱毛症	5 (16.7)	12 (4.7)	0 (0)	7 (13.7)	12 (7.1)	29 (7.7)	27 (7.5)
皮膚乾燥	1 (3.3)	16 (6.2)	0 (0)	4 (7.8)	23 (13.6)	60 (16.0)	17 (4.7)
紅斑	0 (0)	7 (2.7)	0 (0)	6 (11.8)	18 (10.7)	26 (6.9)	3 (0.8)
皮下出血	2 (6.7)	0 (0)	0 (0)	6 (11.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
毛髪変色	0 (0)	22 (8.6)	2 (2.0)	2 (3.9)	24 (14.2)	54 (14.4)	1 (0.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	26 (86.7)	52 (20.2)	2 (2.0)	24 (47.1)	20 (11.8)	76 (20.3)	2 (0.6)
発疹	12 (40.0)	36 (14.0)	5 (4.9)	26 (51.0)	37 (21.9)	72 (19.2)	22 (6.1)
皮膚変色	21 (70.0)	32 (12.5)	2 (2.0)	37 (72.5)	29 (17.2)	58 (15.5)	0 (0)
色素沈着障害	7 (23.3)	0 (0)	0 (0)	2 (3.9)	1 (0.6)	9 (2.4)	0 (0)
黄色皮膚	0 (0)	41 (16.0)	4 (3.9)	5 (9.8)	29 (17.2)	15 (4.0)	0 (0)
そう痒症	3 (10.0)	7 (2.7)	3 (2.9)	3 (5.9)	4 (2.4)	21 (5.6)	10 (2.8)
血管障害							
高血圧	14 (46.7)	42 (16.3)	4 (3.9)	24 (47.1)	26 (15.4)	89 (23.7)	4 (1.1)

a) 20■■年■■月■■日までのデータ

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

c) A6181004 試験（データカットオフ日：2005年1月1日）でプラセボを投与された GIST 患者

d) 2007年2月19日までのデータ

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

f) A6181034 試験（データカットオフ日：20■■年■■月■■日）で本薬又は IFN- α を投与された腎細胞癌患者集団（AT 集団）

機構は、現時点における日本人での安全性情報については限定的ではあるが、外国人よりも日本人で本薬の有害事象が高い発現率で起こる可能性は否定できないことから、本薬投与時には有害事象発現に十分な注意を払う必要があるとともに、製造販売後には情報収集と安全性に関する調査を迅速に実施し、必要な情報に関しては適宜情報提供を行う必要があると考える。

(3) 心毒性について

本薬による心毒性について、論文（Lancet 2007; 370: 2011-2019）が公表されており、当該論文では、本薬が投与された 75 例のイマチニブ耐性 GIST 患者を対象に心毒性を評価し、8 例（11%）に心血管系イベントが発現し、このうち 6 例（8%）にうっ血性心不全が認められたこと、本薬 50mg が投与された 36 例中 10 例（28%）で少なくとも 10% の左室駆出率（LVEF）低下が認められ、このうち 7 例（19%）に 15% 以上の LVEF の低下が認められたこと、35 例（47%）に収縮期及び拡張期血圧の上昇見られたことが報告されている。

A6181045 試験（20■■年■■月■■日データカットオフ）では、本薬を開始用量 50mg で投与された GIST 患者 30 例のうち、因果関係を否定できない LVEF 低下に起因した可能性のある有害事象が 16 例（53.3%）認められ、うち Grade 3 以上は 1 例（3.3%）であった。16 例に認められた因果関係を否定できない LVEF 低下に起因した可能性のある事象のうち複数例に認められた事象は、浮腫（9 例、30.0%）、駆出率減少（5 例、16.7%）、末梢性浮腫（4

例、13.3%)及び心室機能不全(2例、6.7%)であった。重篤な心臓関連有害事象は1例(3.3%) (心筋症)に発現し、投与中止は1例(駆出率減少)であった(重篤な有害事象に関しては2006年10月10日時点までのデータに基づく)。

A6181072試験(2007年2月19日カットオフデータ)では、腎細胞癌患者51例のうち、本薬との因果関係を否定できないLVEF低下に起因した可能性のある有害事象が20例(39.2%)に認められ、うちGrade3以上は3例(5.9%)であった。20例に認められた本薬との因果関係を否定できないLVEF低下に起因した可能性のある事象のうち複数例に認められた事象は、末梢性浮腫(14例、27.5%)、浮腫(5例、9.8%)及びLVEF減少(2例、3.9%)であった。重篤な心臓関連有害事象は2例(3.9%)(心房細動、駆出率減少が各1例)に発現し、投与中止は3例(LVEF減少2例(うち1例は重篤)、心房細動1例(重篤))であった。また、本試験では、LVEFの最低値が基準範囲以下となった症例は4例(7.8%)、LVEFが投与前値から20%以上低下した症例は3例(5.9%)であった。3例中2例が有害事象としてLVEF減少と報告され、投与が中止された。LVEFの最低値が基準範囲以下となった症例4例のいずれの有害事象も本薬との因果関係を否定できないと判断された。重篤とされたLVEF減少は、第2サイクル28日目にはLVEFは36%まで低下したため、投与中止とされた。当該中止症例では自覚症状は特になく、理学的所見上も明らかな心不全の徴候は認められなかった。投与中止後、LVEFは投与中止15日後で55%、投与中止27日後で52%となった。

A6181004試験における本薬群の65歳女性1例が、第3サイクルの2週間の休薬期間中に左室不全のため126日目に死亡し、本事象は副作用と判定された。当該患者のLVEFは、第3サイクル(116日目)では投与前値(58%:心臓スキャンマルチゲート収集法(Multigated acquisition scan: MUGA))から著しく低下(29%:経胸壁心エコー図検査(Ultrasound cardiography: UCG))した。また、A6181006試験では、60歳女性が、第1サイクル(30日目)に、本薬の副作用として心筋梗塞が発症し、死亡した。

海外臨床試験(RTKC-0511-013試験、A6181004試験、RTKC-0511-014試験、A6181006試験)の本薬群において、本薬との因果関係が否定できないLVEF低下は4.7%(21/450例)に認められ、そのうち、重篤と判定された心臓関連副作用は、9/426例(2.1%)(Grade3のLVEF異常、Grade1又は2のLVEF異常が各2例、Grade1又は2の心不全、Grade3のうっ血性心不全、Grade3のLVEF減少、Grade4の心障害、Grade5の左室不全が各1例)に認められた。A6181004試験でのプラセボ群、A6181034試験でのINF- α 群と比較して本薬で高い発現率であった。

因果関係を否定できないLVEF低下が引き起こした可能性のある有害事象(海外主要試験)

癌腫	GIST			腎細胞癌			
	有害事象 MedDRA/J9.0 基本語	A6181004試験*		RTKC-0511- 014試験 (N=63)	A6181006 試験** (N=106)	A6181034試験***	
RTKC-0511- 013試験 (N=55)		本薬群 (N=202)	プラセボ群 (N=102)			本薬群 (N=375)	IFN α 群 (N=360)
例数(%)	10(18.2)	28(13.9)	3(2.9)	17(27.0)	11(10.4)	65(17.3)	15(4.2)

*2005年1月1日までのデータ

**2005年1月28日までのデータ

***2005年1月28日までのデータ

機構は、本薬投与後のLVEF低下と本薬の投与期間、投与回数、累積投与量の関係について説明を求めたところ、申請者から下表が提出された。

因果関係を否定できない駆出率低下発現までの投与期間と累積投与量別の累積発現例数（国内試験）

投与期間	～42日	～84日	～126日	～168日	～210日	～252日
累積発現例数	0	5	5	7	7	7
累積投与量	～1400mg	～2800mg	～4200mg	～5600mg	～7000mg	～8400mg
累積発現例数	0	6	6	7	7	7

因果関係を否定できない駆出率低下発現までの投与期間と累積投与量別の累積発現例数（海外試験）

投与期間	～42日	～84日	～126日	～168日	～210日	～252日	～294日	～336日
累積発現例数	6	13	16	18	19	20	20	21
累積投与量	～1400mg	～2800mg	～4200mg	～5600mg	～7000mg	～8400mg	～9800mg	～11200mg
累積発現例数	6	15	16	17	19	20	20	21

機構は以下のように考える。

本薬による心臓関連有害事象は、重篤化例も報告されていることから、冠動脈疾患の既往歴を有する症例や、心血管系のリスク因子を有する症例に対して本薬を使用する場合には、極めて慎重な対応を期する必要がある。また、LVEFの低下の多く（18/28例）は第2サイクルまでに認められていることから、本薬投与時には、特に初期段階から定期的に頻回のUCG経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を実施する必要があると考える。

機構は、製造販売後調査における心機能評価項目と測定時期について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

心機能に関連する検査項目は、臨床試験及び海外での市販後の使用経験を踏まえ、本薬の投与前及び投与中に定期的に評価することを考慮している。また、投与前及び投与中の十分な問診や自覚症状の確認を行い、心機能障害のリスク因子の有無や当該事象の徴候を把握することも、当該事象の発現を事前回避又は早期発見し処置する上で有用と考える。したがって、製造販売後の調査においては、心機能障害のリスク因子を確認するため、本薬投与前に全例に対しUCG又はMUGAを実施し、患者背景を調査する。投与前検査によって、心機能障害のリスク因子を有すると判断された患者については本薬投与中においても定期的なLVEFの測定等の実施が必要であり、また心機能障害のリスク因子を有しない患者については定期的な問診や自覚症状の確認等の経過観察を考慮すべきと考える。

機構は、日常診療下における本薬による心機能障害の状況に関しては、製造販売後調査の中で情報を収集・解析し、得られた知見に関しては迅速かつ適切に提供をする必要があると考える。

本薬のQT/QTc間隔に及ぼす影響の詳細については、固形癌患者を対象として塩酸モキシフロキサシンを陽性対照薬とした単盲検試験で検討されている（海外A6181005試験）。当該試験では、評価集団24例において、下表のように、QT/QTc間隔が延長する症例が対照群に比して多く認められたが、心臓と関連のある有害事象の発現頻度は低く（2/48例（4.2%）、頻脈、徐脈各1例）、経胸壁十二誘導心電図で治験責任医師の判断に基づく異常所見は認められなかった。したがって、機構はQT間隔延長又はその既往歴のある患者については、QT間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがあるため、注意が必要であると考え。

QTc 間隔分類 評価集団 ^{a)}	モキシフロキサシン	グラニセトロン	本薬
投与後最長 QTc 間隔 評価例数 ^{b)}	24	24	24
450 msec 超～480 msec 以下	2 (8.3)	0	3 (12.5)
480 msec 超～500 msec 以下	0	0	1 (4.2)
500 msec 超	0	0	0
QTc 間隔のベースラインからの変化 〔日内 (1 時点) 補正法〕 評価例数 ^{b)}	24	24	24
≤30 msec	22 (91.7)	24 (100)	16 (66.7)
>30～60 msec	2 (8.3)	0	8 (33.3)
>60 msec	0	0	0
QTc 間隔のベースラインからの変化 〔同時刻(複数時点)補正法〕 評価例数 ^{b)}	24	24	24
≤30 msec	22 (91.7)	23 (95.8)	14 (58.3)
>30～60 msec	2 (8.3)	1 (4.2) ^{c)}	9 (37.5)
>60 msec	0	0	1 (4.2)

a) 評価集団は投与を完了し、所定のすべての PK 及び ECG 評価を 10 日目まで完了した患者で総薬物濃度 (本薬+SU012662) 濃度が約 200 ng/mL (>180 ng/mL) であった患者の集団を示す。この集団を所定の ECG 及び PK 評価における主要評価集団とした。

b) ベースライン後の QTc 間隔が測定された患者数

c) グラニセトロン投与前に生じた変化であった。

(4) 高血圧について

血圧について、A6181045 試験では、本薬を開始用量 50mg で投与された GIST 患者 30 例において、治験薬投与後血圧の最高値として、収縮期血圧 150mmHg 超又は拡張期血圧 100mmHg 超 (150/100mmHg 超) が発現した症例は 19 例 (63.3%) であった。また、収縮期血圧が 200mmHg 超又は拡張期血圧 110mmHg 超 (200/110mmHg 超) を発現した症例は 50mg 群には認めなかったが、75mg 群に 1 例 (2.8%) 認められた。A6181072 試験では、150/100mmHg 超となった症例は 17 例、200/110mmHg 超となった症例は 1 例であった。

高血圧関連事象について、A6181045 試験では、本薬を開始用量 50mg で投与された GIST 患者 30 例において、本薬との因果関係を否定できない高血圧関連事象として高血圧が 14 例 (46.7%)、うち Grade 3 以上は 7 例 (23.3%) に認められた。A6181072 試験では、腎細胞癌患者 51 例中、本薬との因果関係を否定できない高血圧関連事象が 21 例 (41.2%) に認められ、このうち Grade 3 以上は 5 例 (9.8%) であった。

機構は、以下のように考える。

海外試験の結果 (下表参照) からは、プラセボ群より高い発現率で高血圧関連事象が発現していること、また国内外の臨床試験における高血圧の発現率の比較より、日本人では外国人よりも高血圧関連事象の発現率が高い可能性は否定できないこと、及び海外臨床試験では高血圧関連事象による投与中止例は認めなかったにもかかわらず、国内試験では本薬の投与中止に至った症例が A6181072 試験の既治療患者集団の 2 例に認められていることから、製造販売後には十分な注意 (在宅時における患者自身等による血圧測定によるモニタリングも含む) が必要と考える。

本薬との因果関係が否定できない高血圧関連事象発現例数

癌 腫	GIST			腎細胞癌			
	RTKC-0511-013試験 (N=55)	A6181004試験*		RTKC-0511-014試験 (N=63)	A6181006 試験** (N=106)	A6181034試験***	
本薬群 (N=202)		プラセボ群 (N=102)	本薬群 (N=375)			IFN-α 群 (N=360)	
有害事象 MedDRA/J9.0 基本語							
高血圧関連事象 発現例数 (%)	21 (38.2)	24 (11.9)	4 (3.9)	6 (9.5)	24 (22.6)	99 (26.4)	4 (1.1)

*2005年1月1日までのデータ

**2005年1月28日までのデータ

***20年 月 日までのデータ

(5) 出血関連事象について

本薬には非臨床試験結果から血管新生阻害作用が示唆されていること、同様に血管新生阻害作用を有するベバシズマブに出血関連事象が報告されている（アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL 審査報告書 平成19年2月14日）ことから、本薬についても、出血関連事象については、注目すべき事象であると考えられる。

A6181045 試験（20年 月 日カットオフデータ）では、本薬を開始用量50mgで投与されたGIST患者30例のうち、本薬との因果関係を否定できない出血関連有害事象が8例（26.7%）認められ、そのうちGrade3以上は1例（3.3%）であった。出血関連有害事象のうち複数例に認められた事象は、鼻出血、喀血及び皮下出血（各2例、6.7%）であったが、投与中止例はなかった。

A6181072 試験（2007年2月19日カットオフデータ）では、腎細胞癌患者51例のうち、因果関係を否定できない出血関連有害事象が18例（35.3%）に認められたが、そのうちGrade3以上の事象は認められなかった。出血関連有害事象のうち複数例に認められた事象は、鼻出血（14例、27.5%）、皮下出血（6例、11.8%）、口腔内出血、性器出血及び歯肉出血（各2例、3.9%）であったが、投与中止例はなかった。

申請者は、海外試験の結果（下表参照）でも、出血関連有害事象はプラセボ群又はIFN-α群よりも発現率は高く、注意が必要であると説明している。

本薬との因果関係の否定できない出血関連事象発現例数

癌 腫	GIST			腎細胞癌			
	RTKC-0511-013試験 (N=55)	A6181004試験*		RTKC-0511-014試験 (N=63)	A6181006 試験** (N=106)	A6181034試験***	
本薬群 (N=202)		プラセボ群 (N=102)	本薬群 (N=375)			IFN-α 群 (N=360)	
有害事象 MedDRA/J9.0 基本語							
出血関連事象発 現例数 (%)	2(23.6)	24(11.9)	3(2.9)	8(12.7)	17(16.0)	75(20.0)	8(2.2)

*2005年1月1日までのデータ

**2005年1月28日までのデータ

***20年 月 日までのデータ

また、海外において、非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした臨床試験（A6181040試験）で本薬が投与された2例に致死的な肺出血が認められているが、2例（77歳男性、62歳女性）はともに扁平上皮癌で、うち1例の肺出血は、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、NSCLC以外の腫瘍（GIST、腎細胞癌を含む）の肺転移例での腫瘍出血の発現率について、国内外の臨床試験結果に基づき説明を求めたところ、申請者は以下のように回答

した。

本薬 50mg (4/2 スケジュール) 群の患者について、症例報告書によりベースライン時の肺転移の有無に関するデータを入手している国内外の臨床試験成績における「腫瘍出血」、「肺出血」及び「喀血」の発現率を集計した結果、本薬との因果関係を否定できない有害事象として、国内臨床試験において肺転移を有していた患者 43 例中に腫瘍出血、肺出血又は喀血が報告された患者なかった。海外臨床試験においては、肺転移を有していた患者 2,858 例中、肺出血が 4 例 (0.1%) 及び喀血が 92 例 (3.2%) に認められ、そのうち Grade 3 以上は喀血 8 例 (Grade 5 が 1 例及び Grade 3 が 7 例) であった。なお、これらの事象が肺転移巣からの出血であったか否かは確認できていない。

NSCLC 以外の腫瘍 (GIST、腎細胞癌を含む) の肺転移例での腫瘍出血の発現頻度¹⁾

癌腫	GIST		腎細胞癌				他の腫瘍	合計	
	実施地域	国内	海外	国内	海外	海外	海外		
試験名	A6181045	RTKC-0511-013、 A6181004	A6181072	RTKC-0511-014、 A6181006	A6181034	他試験 ²⁾ A6181037、 A6181039	他の腫瘍に対 する試験 ³⁾	国内	海外
症例数	(N=30)	(N=398)	(N=51)	(N=169)	(N=375)	(N=2795)	(N=464)	(N=81)	(N=4201)
肺転移例 (%)	1 (3.3)	36 (9.0)	42 (82.4)	137 (81.1)	292 (77.9)	2201 (78.7)	192 (41.4)	43 (53.1)	2858 (68.0)
有害事象									
腫瘍出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0.2)	0 (0)	0 (0)	4 (0.1)
肺出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.0)	5 (0.2)	0 (0)	0 (0)	8 (0.3)
喀血	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	11 (8.0)	11 (3.8)	157 (7.1)	13 (6.8)	1 (2.3)	192 (6.7)
副作用									
腫瘍出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.1)	0 (0)	0 (0)	4 (0.1)
喀血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.5)	3 (1.0)	82 (3.7)	5 (2.6)	0 (0)	92 (3.2)

n, (%)

- 1) データカットオフ日 A6181045 : 2007年2月19日、A6181072 : 2007年2月19日、海外臨床試験 : 2007年6月1日
- 2) 申請資料に含まれていない試験 (A6181037 試験、A6181039 試験)
- 3) 248-ONC-0511-002、RTKC-0511-005 試験、248-ONC-0511-007 試験、RTKC-0511-015 試験、A6181002 試験、A6181003 試験、A6181054 試験、A6181055 試験

機構は、以上を踏まえ、肺転移を有する症例に本薬を用いることの注意喚起の必要性について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

本薬による出血の発現機序は現時点では不明であるが、特に高度の血管新生を伴う腫瘍においては、本薬投与による病変部位の急激な縮小に伴い発現する可能性が考えられる。肺転移例に関しては、NSCLC 患者で 2 例、他の腫瘍患者の肺転移例で 205 例に因果関係を問わない腫瘍出血 (肺出血、喀血を含む) が報告されており、肺における腫瘍出血は致死的な転帰に至ることも想定されるため、その旨を添付文書の重要な基本的注意の項に記載し、注意喚起を行なう。

機構は、回答を了承した。

次に機構は、脳転移又は軟膜病変が確認されている患者は試験対象から除外されていることから、臨床試験及び海外市販後において、本薬投与後に脳転移又は軟膜病変部位からの出血を認めた症例について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2007年4月13日時点までに、約 20,000 人に本薬が投与されたと推定され、脳出血は 47 例報告されている。このうち脳転移を合併していた症例は 18 例 (内訳は臨床試験 13 例、臨

床試験以外 5 例)、原発性脳腫瘍及び血小板減少症を有していた症例は 1 例 (臨床試験以外) であった。脳転移 (又は脳転移疑い) を合併していた症例で脳出血が報告された 18 例のうち、脳転移巣からの出血と報告された症例は 8 例、脳転移巣からの出血の可能性が大きいと報告された症例が 3 例、脳転移巣からの出血の可能性がある (脳転移疑いの 1 例を含む) と報告された症例が 2 例であり、5 例においては出血部位と脳転移との関連に関しては報告されなかった。また、原発性脳腫瘍を有していた症例では、頭蓋内出血の部位は特定されなかった。

上記 19 例のうち、報告者により、脳出血と本薬との因果関係を否定できないと報告された症例は 10 例、脳出血の原因は原疾患であると報告された症例は 4 例、5 例については報告者から因果関係に関する評価は得られていない。また、軟膜病変からの出血は報告されていない。

機構は、腫瘍出血について以下のように考える。

転移性腎細胞癌の約 75% に肺転移が認められる (J Urol 1986; 136: 376-379) こと、本薬投与により腫瘍出血が発現する可能性、及び致死的な肺出血の症例の報告がなされていることから、原発巣のみならず、肺を含めた転移巣においても、出血関連事象には十分な注意を払う必要がある。申請者が説明するように、高度の血管新生を伴う腫瘍においては本薬投与に伴う腫瘍縮小に伴い腫瘍出血が発現する懸念があり、肺転移巣での出血のみならず、原発巣及び転移巣における腫瘍出血には注意する必要がある。特に、脳転移を有する症例への本薬の投与経験は限られており、これらの症例に対する本薬投与の可否の判断は慎重に行う必要があると考えるが、臨床現場では、転移性腎細胞癌の中樞神経系への転移が 8% (J Urol 1986; 136: 376-379) にすぎないため、脳転移を疑う症状を認めた時点で初めて脳転移の有無について画像評価が行われていることを考えると、無症候性の脳転移例に対して本薬が使用されることも想定される。したがって、本薬の投与初期は血漿中濃度に比べて脳組織中濃度が高いことを踏まえると (「3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照)、本薬投与時には慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本薬の投与中止を含めて適切な対応を行う旨の注意喚起は必要と考える。

(6) 皮膚毒性

本薬と同様の低分子の RTK 活性阻害薬であるエルロチニブ塩酸塩やソラフェニブトシル酸塩では、皮膚毒性が報告されているため (タルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg 審査報告書 平成 19 年 7 月 18 日、N Engl J Med 2007; 356: 125-134)、皮膚毒性は、本薬でも、注目すべき事象であると機構は考える。

A6181045 試験 (20■■年■■月■■日データカットオフ) では、本薬を開始用量 50mg で投与された GIST 患者 30 例のうち、本薬との因果関係を否定できない皮膚関連有害事象 (MedDRA/J 9.0 器官別大分類で「皮膚及び皮下組織障害」に分類される事象) が 29 例 (96.7%) 認められ、このうち Grade 3 以上は 9 例 (30.0%) であった。29 例で認められた皮膚関連有害事象のうち 2 例以上に認められた事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (26 例、86.7%)、皮膚変色 (21 例、70.0%)、発疹 (12 例、40%)、色素沈着障害 (7 例、23.3%)、脱毛症 (5 例、16.7%)、そう痒症 (3 例、10.0%)、皮膚炎、皮下出血及び紫斑 (各 2 例、6.7%) であった。重篤な皮膚関連有害事象は 1 例 (3.3%) (手掌・足底発赤知覚不全症候群) に発現し、投与中止はなかった。

A6181072 試験 (2007 年 2 月 19 日データカットオフ) では、腎細胞癌患者 51 例のうち、本薬との因果関係を否定できない皮膚関連有害事象 (MedDRA/J 9.0 器官別大分類で「皮膚

及び皮下組織障害」に分類される事象)が48例(94.1%)に認められ、このうちGrade 3以上は8例(15.7%)であった。48例で認められた皮膚関連有害事象のうち複数例に認められた事象は、皮膚変色(37例、72.5%)、発疹(26例、51.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(24例、47.1%)、脱毛症(7例、13.7%)、紅斑、皮下出血(各6例、11.8%)、皮膚反応、黄色皮膚(各5例、9.8%)、皮膚炎、皮膚乾燥、湿疹、爪の障害(各4例、7.8%)、後天性毛髪色素欠乏症、そう痒症、皮膚剥脱(各3例、5.9%)、毛髪変色、顔面腫脹、蕁麻疹及び色素沈着障害(各2例、3.9%)であった。重篤な皮膚関連有害事象は認められず、投与中止はなかった。なお、海外試験での皮膚関連有害事象は下表のとおりである。

本薬との因果関係を否定できない皮膚関連有害事象(海外主要試験)

病 腫	GIST			腎細胞癌			
	有害事象 MedDRA/J 9.0 基本語	A6181004試験*		RTKC-0511- 014試験 (N=63)	A6181006 試験** (N=106)	A6181034試験***	
RTKC-0511- 013試験 (N=55)		本薬群 (N=202)	プラセボ群 (N=102)			本薬群 (N=375)	IFNα群 (N=360)
皮膚関連有害事象発現例数(%)	39(70.9)	114(56.4)	21(20.6)	42(66.7)	80(75.5)	248(66.1)	92(25.6)

*2005年1月1日までのデータ、**2005年1月28日までのデータ、***20■■年■■月■■日までのデータ

機構は、本薬の皮膚毒性について、日本人で重篤例が1例認められていること、及び皮膚関連有害事象が日本人に多く発現する可能性は否定できない(海外主要試験併合で65.3%(523/801例)、日本人併合で95.1%(77/81例))ことから、本薬投与時には皮膚所見を慎重に観察し、本薬の投与中止を含めて適切な対応を行い、また必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導する旨の注意喚起は必要と考える。

(7) 創傷治癒合併症について

本薬は非臨床試験結果から皮膚創傷治癒への影響が懸念されること(「3.3 毒性試験成績」の項参照)血管新生阻害作用が示唆されていること(「3.2 薬理試験成績」の項参照)、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)に創傷治癒遅延が報告されている(アバスチン点滴静注用100mg/4mL、同400mg/16mL 審査報告書 平成19年2月14日)ことから、機構は、創傷治癒合併症は、本薬でも注目すべき事象であると考えます。

A6181045試験(20■■年■■月■■日データカットオフ)では、本薬を開始用量50mgで投与されたGIST患者30例において、因果関係を否定できない創傷治癒合併症と関連のある有害事象は認められなかった。

A6181072試験(2007年2月19日カットオフデータ)では、腎細胞癌患者51例のうち、因果関係を否定できない創傷治癒合併症と関連のある有害事象が7例(13.7%)に認められたが、Grade 3以上の事象は認められなかった。7例に認められた因果関係を否定できない創傷治癒合併症と関連のある有害事象のうち2例以上に認められた事象は、肛門周囲炎(4例、7.8%)であった。重篤な創傷治癒合併症と関連のある有害事象は1例(2.0%)(痔瘻)に発現し、投与中止例はなかった。

海外臨床試験(RTKC-0511-013試験、A6181004試験、RTKC-0511-014試験、A6181006試験及びA6181034試験)801例では、因果関係を否定できない創傷治癒合併症と関連のある事象として2例(0.5%)(Grade 3の創し開:A6181004試験、Grade 2の治癒不良:A6181034試験)が認められた。創し開は重篤と判断されたが、投与中止に至った有害事象はなかった。

機構は、国内外の臨床試験成績の比較より、創傷治癒合併症は外国人と比較して、日本