

は、がん化学療法に精通した医師が極めて慎重に使用するべきであると考え。

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以下の内容を考えており、添付文書や情報提供用資材等で医療現場に注意喚起する必要があると考える。

- ・ 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は、極めて慎重な対応を期する必要があること。また、左室駆出率（LVEF）の低下が認められた 28 症例のうち、18 例は第 2 サイクルまでに認められていることから、投与初期を含めて定期的に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こと。
- ・ 国内試験において、高血圧により投与中止に至った症例が報告されており、在宅時における血圧測定を含めて、十分な注意が必要であること。
- ・ 原発巣及び転移巣（肺、脳を含む）からの腫瘍出血が報告されており、患者選択を慎重に行う必要があること。また、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する必要があること。
- ・ 国内試験において、皮膚毒性の重篤例が認められていることから、皮膚所見を慎重に観察する必要があること。
- ・ 創傷治癒合併症と関連のする事象が報告されており、外科的処置後においては注意が必要であること。
- ・ 国内試験では、消化器系の副作用が高率に発現し、重篤例も認められていることから、下痢等の消化器系の事象の発現について留意する必要があること。
- ・ 甲状腺機能低下が起こりうるので、定期的に甲状腺機能を検査する必要があること。
- ・ 定期的な臨床検査においては、アミラーゼ及びリパーゼを測定項目に含めること。
- ・ 国内試験において、海外試験では認められていない間質性肺炎が重篤な副作用として報告されており、呼吸器系の症状・理学所見に留意し、定期的に胸部 X 線検査等を行う等、厳重な注意が必要であること。
- ・ VEGFR シグナル伝達阻害を介する血管新生阻害作用を有する薬剤で認められた TLS、RPLS の症例が、本薬の臨床試験や海外市販後で報告されていることから、当該事象は本薬による副作用としての認識が必要であること。

専門委員より上記機構の判断は、支持された。また、上記に加えて、本薬による有害事象について、専門委員より以下のような意見が出された。

- ・ 投与前及び投与開始初期から定期的に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こと。
- ・ うっ血性心不全を有する症例に対してやむを得ず本薬を投与する場合には、心毒性の発現に十分に注意する必要があること。
- ・ 今後得られる長期投与での心臓関連有害事象の結果について、申請者の情報入手・公表の予定を明確にすることが必要であること。
- ・ 本薬の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した A6181005 試験の結果から、本薬の QT/QTc 間隔に及ぼす影響は陽性対照として用いられた塩酸モキシフロキサシンと同程度以上と判断することが適切であり、モキシフロキサシンと異なり本薬の投与対象疾患では他の治療選択肢が限られることや両薬剤の投与対象疾患の違いを考慮する必要はあるものの、本薬の QT/QTc 間隔への影響については十分な注意喚起が必要であるとこと。

- ・ 出血関連有害事象について、特に脳出血は生命の危険を伴うため、抗凝固療法施行中の症例や本薬投与前に脳転移が判明している場合の注意喚起が必要であり、本薬投与時には中枢神経症状等の臨床症状には十分に注意し、脳出血が疑われる場合には速やかに頭部 CT 等の画像検査を実施し、本薬の中止を含めて適切な処置がとられるよう注意喚起をすべきであること。
- ・ 本薬投与に伴い発現する可能性のある有害事象のモニタリングについて、必要な検査内容を具体的なスケジュールを適切に情報提供する必要があること。

機構は、上記の専門協議で得た意見内容については添付文書で注意喚起すること、及び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、第Ⅲ相臨床試験（A6181004 試験及び A6181034 試験）で設定された内容を参考に適切な資材等を用いて情報提供することを求め、申請者はこれを了承した。また、本薬（50mg を 4/2 スケジュールで投与）が投与された患者において、投与開始初期より血圧上昇が見られており、家庭での血圧モニタリングが推奨される旨の報告があり（N Engl J Med 2008; 358: 95-97）、患者用の教育資材等を用いて、在宅中は可能な限り家庭用血圧測定器で検査することやどのような場合に医師に連絡する必要があるのか等について情報提供する必要があると機構は判断し、申請者に指示した。

4) 用法・用量について

機構は、①本薬の臨床効果に影響を及ぼす薬物動態パラメータについては、ヒトにおいて明確な情報が得られていないこと、②CYP3A4 を誘導する薬剤との併用時に本薬を増量した場合の有効性は検討されていないこと、③腫瘍の増悪が認められた場合に 50mg を超える投与量に増量が行われた症例が海外では存在するものの（進行性腎細胞癌のみ）、増量することの有効性への影響は不明であること、④日本人患者において 50mg を超える用量の忍容性は確認されていないことを踏まえ、用法・用量は「通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し、その後 2 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、海外第Ⅲ相試験において設定された減量・休薬基準に関する情報（減量は 12.5mg ずつ行う、1 日最低投与量は 25mg まで）を用法・用量に関連する使用上の注意の項で医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

また、海外用法・用量の設定では、「強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本薬の 1 日投与量として 37.5mg を考慮する」旨の設定がなされている。機構は、①海外第Ⅲ相試験では CYP3A4 阻害剤を併用せざるを得ない状況においても、併用薬剤を理由として本薬の用量調節は行われていないこと、②CYP3A4 阻害作用を有する薬剤併用例で 37.5mg を開始用量とした有効性及び安全性の検討は行われていないこと、及び③CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合に 37.5mg が「安全」な初回投与量であるとの誤解が生じる可能性を考慮し、用法・用量や使用上の注意の項において海外添付文書に記載されている「37.5mg」を具体的に明記する根拠は少ないと判断した。また、併用する CYP3A4 誘導又は阻害作用を有する薬剤については、可能な限り CYP3A4 への影響はないとされている他の類薬に変更する、又は当該併用薬の休薬等を考慮することを注意喚起する必要があると考えると機構は判断した。

専門委員より、①「適宜増量」とする根拠は臨床的には示されておらず、「適宜減量」に限定するとする機構の判断を支持する。加えて、併用する CYP3A4 誘導剤又は阻害剤については、可能な限り CYP3A4 への影響はないとされている他の類薬に変更する又は当該薬

を休薬する等を考慮することを第一選択とした上で、リスク・ベネフィットの観点からこれらの CYP3A4 誘導又は阻害作用を有する薬剤をやむを得ず本薬と併用する場合には、治療効果の減弱の可能性を理解すること及び有害事象の発現に十分注意する旨の注意喚起を行う必要があるとの意見、②臨床試験では、血漿中総薬物（未変化体+SU012662）のトラフ濃度の増加とともに DLT 発現率の上昇が認められていること、及び CYP3A4 阻害剤や誘導剤との併用により本薬の血漿中薬物濃度が増減することが認められていることから、日本人患者において 50mg を超える用量での忍容性は検討されていないことを添付文書に明記した上で、12.5mg ずつの増量を設定することもあり得るとの意見が出された。

機構は、上記②の意見が出されたが、審査報告（1）に記載したように、①本薬の有効性及び安全性にかかわる最も重要な薬物動態パラメータが明確に一定したものでないこと、② CYP3A4 誘導剤併用による血漿中濃度の減少と有効血漿中濃度との関係や本薬の有効性への影響について不明確と考えること、③国内試験において、1日 50mg を開始用量とした症例で 50mg を超えて増量した症例はなく、また国内第 I 相試験では 75mg 投与群の DLT 評価対象では 2/2 例に DLT が発現しており、1日 50mg 超の用量についての安全性の情報がないため、増量の有用性は不明確であると考え、増量について推奨はできないと判断した。

以上から、用法・用量は「通常、成人にはスニチニブとして1日1回 50mg を4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項に CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤との併用に関する注意喚起をするとともに、海外第 III 相試験において設定された減量・休薬基準に関する情報も医療現場に提供するように申請者に指示し、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 1.5 年間は全例調査登録方式による製造販売後調査（目標症例数 GIST 150 例、腎細胞癌 300 例）を実施し、情報収集を行うことを計画している。重点調査項目としては、①間質性肺炎等の肺障害、②骨髄抑制、③出血（腫瘍変性・縮小による出血も含む）、④QT 間隔延長、LVEF 低下等の心機能障害、⑤副腎機能障害、⑥リパーゼ増加等の膵機能障害が設定されている。

機構は、上記の項目に加えて高血圧、皮膚毒性、創傷治癒合併症、消化器障害、TLS、甲状腺機能低下症、RPLS の発現状況についても情報収集し、製造販売後調査で得られた結果を考察し、医療現場に迅速かつ適切に情報提供する必要があると判断した。

専門委員より、上記機構の判断は支持された。また、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- ・ 調査目標症例数に関しては、重点調査項目数を踏まえてより多くの症例数での調査を予定すべきと考える。
- ・ 製造販売直後での本薬の使用状況（急激な使用患者の増加等）によっては、予定した中間解析を待つことなく、更なる検討の必要性の判断を行う必要もある。
- ・ 一定期間後には適切に中間解析を実施し、集積された安全性情報を基に、心毒性等の有害事象発現について懸念が生じた場合には臨床試験の実施も検討する必要がある。
- ・ 背景の調査項目として、免疫組織化学染色による KIT の発現状況、*c-kit* 遺伝子及び *PDGFRα* 遺伝子の変異の有無の情報、並びに CYP3A4 阻害剤併用時の減量の有無について情報収集を行う必要がある。

機構は、上記内容を踏まえ、製造販売後調査計画の再考、及び調査項目の追加を申請者に指示した。

申請者は、調査項目の追加を了承し、製造販売後調査の計画については、以下の内容を説明した。

0.5%の頻度で発現する事象を95%以上の確率で少なくとも1例検出することが可能な600例を目標症例数として設定することとした。これにより、国内臨床試験では認められなかった副作用の発現についても確認が可能になると考えられる。なお、600例の収集症例を対象として中間報告を行うことを予定しているが、600例の症例登録が完了された以降であっても、解析結果の評価が行われるまでの間は、引き続き適正な患者が選定されるよう、1,000例に至るまで患者登録を継続する予定である。

機構は、最終登録目標例数を1,000例とし、600例が集積した段階で中間報告を行うことは可能と考える。しかし、イマチニブ抵抗性のGIST及び進行性腎細胞癌の治療薬剤は限られており、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600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。

また、機構は本薬の処方が可能な施設選定に際しては、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体制を構築することも、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、申請者は了承した。

また、申請者は、製造販売後調査において心毒性等の有害事象発現状況について懸念が生じた場合の対応予定については、米国Pfizer社と協力して、心臓関連有害事象を注意深く評価し、製造販売後臨床試験による更なる評価の必要性を検討すると説明しており、機構は、回答を了承した。

さらに、申請者は、本薬の流通管理について、以下の旨を説明した。

全例登録調査に対する契約施設に対して、確実な適正使用情報の提供と安全監視計画の実施を行い、契約施設以外の医師からの処方箋を調剤薬局が受け付けた場合については、申請者にその処方状況が連絡されるような流通管理の体制を検討している。なお、適切な安全対策が行われるよう、その方策については、適切な時期に関連団体とも連携ができるよう協議を行う予定である。

機構は、申請者の回答については、基本的に了承できると考える。しかし、製造販売後の本薬の使用状況については未知な部分があり、適宜見直しが必要になる点については留意すべきと考える。

機構は、専門協議での議論内容も踏まえ、本薬の適正使用について患者選択、副作用情報等の更なる注意喚起を目的とした医療関係者用の情報提供用資材（「適正使用ガイド」等）

を作成し、申請者ホームページでの掲載等の公表手段を含め医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれらを了解した。

Ⅲ. 総合評価

本薬は、VEGFR、PDGFR、KIT、FLT3、コロニー刺激因子-1受容体（CSF-1R）、及びグリア細胞株由来神経栄養因子受容体（RET）のRTKリン酸化阻害作用を有し、腎細胞癌に対しては主にVEGFR及びPDGFRの細胞内シグナル伝達へ、GISTに対しては主にPDGFR- α 及びKITの細胞内シグナル伝達へ影響することにより腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。また、VEGFR、PDGFRやKIT等の各シグナル経路を単一又は複数阻害する既承認薬剤も存在することから、本薬の作用機序について著しい新規性は認められないと考えられる。

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]

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]

通常、成人にはスニチニブとして1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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]

実施中の海外第Ⅲ相試験（A6181034 試験）について、全生存期間に関する結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。

[警告]

1. 本剤の投与にあたっては、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず

本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。

3. 可逆性後白質脳症候群（RPLS）があらわれることがある。RPLSが疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。（「慎重投与」の項参照）

[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。
2. 本剤はCYP3A4によって代謝されるため、併用するCYP3A4阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。（「相互作用」及び「薬物動態」4.の項参照）
3. CYP3A4阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ずCYP3A4阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。（「相互作用」及び「薬物動態」4.の項参照）
4. CYP3A4誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。（「相互作用」及び「薬物動態」4.の項参照）
5. 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5 mg（1減量レベル）ずつ減量すること。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。

本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準

副作用	グレード2	グレード3	グレード4
血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は当該投与量で投与を再開できる。	副作用がグレード2以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は投与量を1レベル下げて投与を再開する。

非血液系 (心臓系を除く)	同一投与量を継続	副作用がグレード 1 以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は主治医の判断により中断前と同一投与量または投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード 1 以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。もしくは主治医の判断で投与を中止する。
心臓系 ・左室駆出率低下 ・心室性不整脈	副作用がグレード 1 以下に回復するまで投与を中断する。回復後は投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード 1 以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は投与量を 1 レベル下げて投与を再開する。	投与を中止する。
<p>ただし、以下の副作用が発現した場合は、同一用量での投与の継続が可能である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・グレード 3~4 の血清リパーゼ増加またはアミラーゼ増加で、臨床的または画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合。ただし、臨床症状、臨床検査または画像上のモニタリングを、回復するまで頻度を上げて行う。 ・臨床症状を伴わないグレード 4 の高尿酸血症およびグレード 3 の低リン血症 ・グレード 3 のリンパ球減少 			

IV. 審査報告 (1) の追記

審査報告 (1) の作成時点で申請者に確認中であった事項等について以下に記載する。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

1) 国内と海外との安全性について

機構は、審査報告書 (1) 「2) 安全性について」の項において、主な有害事象の発現頻度が海外に比べて国内で高頻度であった理由について、申請者から提出された「この差が、日本人で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、日本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す。」との回答について、裏付けとなる根拠を示して説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内試験において最も発現頻度が高い血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少に関して、Grade3 以上の事象の発現率及び臨床検査値異常の発現率を、国内試験 (A6181045 及び A6181072 試験) 及び海外試験 (RTKC-0511-013、A6181004、RTKC-0511-014、A6181006、248-ONC-011-002 及び RTKC-0511-005 試験) に分けてそれぞれ比較した結果、有害事象及び臨床検査値異常のいずれにおいても国内試験の方が高頻度に発現しており、日本人で有害事象が高頻度に現れるという「本質的な差」は否定できない。

なお、国内と海外の安全性についての、審査報告書 (1) に記載した機構の判断に変更はない。

2) 心毒性について

機構は、本薬の薬理作用と臨床使用で認められた左室機能低下との関連性について説明を求めたところ、申請者は、以下のように説明した。

本薬による左室機能低下の薬理的機序は明らかではないが、Lancet 2007; 370: 2011-2019 では、マウスに本薬を 12 日間投与したところ、心筋細胞の異常としてミトコンドリアの膨潤及び変性変化（膜における渦巻き形成及びクリステの消失）が認められ、また培養ラット心筋細胞を用いた *in vitro* の検討では、チトクロム C の細胞質への放出により、ミトコンドリアを介したアポトーシスによる細胞死が観察された。また、本薬投与患者における高血圧に類似した実験条件として、マウスに本薬を 2 週間投与し、2 週目にはさらにフェニレフリンの持続皮下投与を併用した結果、併用群とフェニレフリン単独投与群の間で血圧上昇に有意な差はみられなかったが、併用群における心筋細胞のアポトーシスはフェニレフリン単独群の 7 倍に増加した。これらの結果から当該論文の著者は、心筋細胞の障害及びアポトーシスの発現に高血圧が関与している可能性があるかと推察している。なお、申請者は本薬の薬理作用と左室機能低下の関連性を解明するための種々の検討を行っているが、上記論文で報告された試験成績の再現の確認には至っていない。

機構は、国内臨床試験（A6181045 試験（20██年██月██日データカットオフ）及び A6181072 試験（2007 年 2 月 19 日カットオフデータ））において、LVEF 低下に起因した可能性のある有害事象を発現した症例を基に、本薬による LVEF 低下の可逆性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A6181045 試験（30 例）では、本薬との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事象（浮腫 9 例、駆出率減少 5 例、末梢性浮腫 4 例、心室機能不全 2 例、心筋症 1 例、心嚢液貯留 1 例）が計 16 例に認められた。心筋症、心嚢液貯留、浮腫及び駆出率減少が認められた 1 例は駆出率減少により投与が中止されたが、次治療開始後の UCG では、ほぼ回復傾向を示しており、他の症例においても、次治療開始又は転院のため転帰が確認できない症例があったが、多くの症例で処置を必要とせず有害事象の回復が確認されている。

A6181072 試験（51 例）では、本薬との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が 20 例に認められた（末梢性浮腫 14 例、浮腫 5 例、駆出率減少 2 例、全身性浮腫 1 例、心房細動 1 例、内蔵浮腫 1 例、心室機能不全 1 例）。駆出率減少が認められた 2 例及び心房細動が認められた 1 例において投与が中止されたが、原疾患悪化による死亡例 1 例を除き、回復または回復傾向が確認されており、その他の症例においても、次治療開始のため有害事象の転帰が確認できない症例があったが、多くの症例で処置を必要とせず有害事象の回復が確認されている。

以上から、本薬による LVEF 低下の有害事象は可逆的であると考えられる。

機構は、国内外の LVEF 低下例のデータより、特に注意が必要と考えられる患者集団（背景因子）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。

PSUR（調査期間：2007 年 2 月 1 日～2007 年 7 月 31 日）では、6 カ月間に 14 例の LVEF 低下が報告されているが、心疾患の既往のない患者も含まれていた。また、LVEF 低下と関連する事象として、心不全 16 例、うっ血性心不全 7 例、左室機能不全 3 例、左室不全 1 例の計 27 例が報告されているが、心疾患の既往のない患者も含まれていた。コントロールされていない高血圧の存在がリスクとなる可能性があると考え、検討を行ったが、心臓左室機能低下発現との関連性を見出すことができなかった。また、LVEF 低下発現例の多くは心毒性のある薬剤の使用歴がなく、「術後補助化学療法として、又は進行癌に対する治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍薬を同時又は逐次投与された乳癌患者」を対象とした臨床試験（機構注：A6181002（未提出資料）、用法・用量は 50mg の 4/2 スケジュール）でも、組み入れられた 64 例のうち 60 例がアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬投与

歴のある患者であったが、LVEF がスクリーニング時の値から 20% (ポイント) 以上低下して基準値未満になった症例は 1 例もなく、LVEF 低下を認めた 2 例 (3.1%) は、いずれも Grade2 であった。以上から、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬投与歴のある患者に左室機能低下が高頻度に発現している状況ではなかった。

心毒性についての、審査報告書 (1) に記載した機構の判断に変更はない (審査報告 (2) 「3) 安全性について、5) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。

3) RPLS について

機構は、本薬の薬理作用と臨床使用で認められた RPLS との関連性について説明を求めたところ、申請者は機序の詳細は不明であると説明している。

機構は、さらに、審査報告書 (1) に記載した RPLS 報告例 10 例の情報から、特に注意が必要と考えられる患者集団 (背景因子) についての見解を求め、申請者は以下の内容を回答した。

本薬を投与した患者に関する最近の症例報告では RPLS の発症と高血圧の関連性が考察されているが (J Clin Oncol 2007; 25: 3559、Ann Oncol 2007; 18: 1745-1747)、2007 年 4 月 9 日時点で臨床試験において RPLS が報告された 10 例では高血圧を伴わない例も存在しており、背景因子を考察するにはデータが不十分と考えられる。

機構は、本薬投与症例で RPLS が報告されていること、また、その発症機序や患者背景についても現時点で明確でないことから、本薬投与後の RPLS 発生の頻度や、本薬投与後の RPLS と高血圧との関連に関しては、国内でも製造販売後に引き続き情報を収集することが必要があると考え。また、RPLS が疑われた場合には確定診断のために、MRI 検査等の適切な検査を速やかに実施する必要があるため、本薬投与後に RPLS が発症する可能性があることを医療現場に情報提供することを申請者に指示し、申請者は了承した。

4) 副腎機能不全関連有害事象について

国内臨床試験 (A6181045 試験及び A6181072 試験) における副腎機能不全関連有害事象の発現については、いずれの試験においても認めなかった旨の回答がなされた。

なお、定期的安全性最新報告 (PSUR: Periodic Safety Update Report) 第 1 版の調査対象期間 (2006 年 1 月 26 日～2006 年 7 月 31 日; 本薬推定投与患者数: 8447 例) に副腎機能不全が 2 例及び急性副腎皮質機能不全が 1 例、PSUR 第 2 版 (2006 年 8 月 1 日～2007 年 1 月 31 日; 本薬推定投与患者数: 11244 例) の調査対象期間に副腎機能不全が 5 例及び急性副腎皮質機能不全が 1 例、PSUR 第 3 版の調査対象期間 (2007 年 2 月 1 日～2007 年 7 月 31 日; 17841 例) に副腎機能不全、副腎皮質機能不全及び副腎肥大が各 1 例にそれぞれ報告されていることを機構は確認した。なお、副腎機能不全関連有害事象について、審査報告書 (1) に記載した機構の判断に変更はない (審査報告 (2) 「3) 安全性について」の項参照)。

5) 血栓性微小血管症について

機構は、海外で実施されている医師主導臨床試験で、腎細胞癌患者を対象としたベバシズマブ (遺伝子組換え) と本薬との併用が行われ、血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) が認められた症例について詳細を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎細胞癌患者に対する海外の医師主導試験 (第 I 相試験) において、本薬 (50mg、4/2 スケジュール) とベバシズマブ (遺伝子組換え) (10mg/kg、2 週毎投与) の併用投与 (両剤の

標準用量での併用投与)が行われ、6/12例にTMAを示唆する徴候・症状(血管内溶血、貧血、血小板減少症、腎機能障害)が認められたとの情報を米国Pfizer社がGenentech社より入手した。なお、6例の転帰は、3例が不明、2例が回復、1例が軽快であった。Genentech社より入手したTMAが認められた症例の情報に基づいて検討を行った結果、TMAの発現リスクが高い患者要因は特定されず、特別な監視や管理あるいは医療従事者への緊急的な注意喚起は必要ないものと評価した。

機構は、審査報告書(1)に記載したように、GISTにおいても腎細胞癌においても、サイトカインを含む他の抗悪性腫瘍薬との併用についての情報は現時点で限定的であるため、推奨できないと考えるが、当該情報については、情報提供用資材等で医療現場に提供するとともに、引き続き情報収集が必要であるとする。

V. 審査報告(1)の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
10	下5	██████を除いた	██████を除いた
14	9	300~500mm ³	300~400mm ³
*14	3、 下8	ヒト神経膠芽腫細胞株 SF767T 及び ヒトメラノーマ細胞株 A375	ヒトメラノーマ細胞株 A375 及びヒト 神経膠芽腫細胞株 SF767T
15	16	IC ₅₀ 値: 10nmol/L	IC ₅₀ 値: 10nmol/L
15	17	IC ₅₀ 値: 1~100nmol/L	IC ₅₀ 値: 1~10nmol/L
16	7	600mm ³ に達した時点	360mm ³ に達した時点
*26	下12	と同程度であり	より低値であり
29	表中	マウス SU012662 96.3±0.	マウス SU012662 96.3±0.2
29	下15	CYP1A2、2B6	CYP1A2、2A6、2B6
29	下2	1.22 (前処置5分)	1.22 (前処置3分)
36	12	投与後3~9日	投与後1~9日
38	下2	精巢の小型化や軟化	精囊の小型化や精巢の軟化
44	15	日本人GIST患者48例	日本人GIST患者36例
46	8	投与7及び28日目	投与7、14、21及び28日目
47	表中	全評価症例SU012662 単独 T _{max} : 8.00 アジア人本薬 AUC _{0-∞} の比: 1.68	全評価症例SU012662 単独 T _{max} : 7.00 アジア人本薬 AUC _{0-∞} の比: 1.66
48	表中	全評価症例本薬 AUC _{0-∞} の比: 0.21 (0.20, 0.22)	全評価症例本薬 AUC _{0-∞} の比: 0.22 (0.21, 0.23)
49	表中	SU012662CL/F: (1-0.0625×ECOG PS)	SU012662CL/F: (1-0.0652×ECOG PS)
50	表中	総薬物初日 C _{max} : 26.7±7.8 30.3±8.5	総薬物初日 C _{max} : 26.7±7.4 30.3±11.6
55	表中	248-ONC-0511-006 登録例数: 20	248-ONC-0511-006 登録例数: 29
56	表中	50mg 群 SD≥4 サイクル: 15 (50.0)	50mg 群 SD≥4 サイクル: 8 (26.7)
57	下8	48例全例	48例中47例
61	14	目標症例数690例	目標症例数750例
62	下20	65/360例 (17.3%)	63/360例 (17.5%)
63	3	127例中	136例中
66	11	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	国内臨床試験では腎細胞癌患者における重篤な副作用の発現率はGIST患者を上回っており、海外臨床試験ではGIST患者における重篤な副作用の発

			現率が腎細胞癌患者を上回っているものの
66	下 2	75 例	81 例
70	13	4 例のいずれの	4 例のうち、2 例は有害事象として LVEF 減少と報告され、いずれの
70	19	第 3 サイクル (116 日目)	第 3 サイクル (35 日目、投与 118 日目)
70	25	4.7% (21/450 例)	4.9% (21/426 例)
72	11	21 例 (41.2%) に認められ、このうち Grade 3 以上は 5 例 (9.8%)	26 例 (51.0%) に認められ、このうち Grade 3 以上は 6 例 (11.8%)
73	表中	2 (23.6)	13 (23.6)
76	下 3	2 例 (0.5%)	2 例 (0.2%)
79	下 13	3/36 例 (8.3%) で、いずれも副作用	3/36 例 (8.3%) で、2 例 (5.6%) が副作用
79	下 11	22/51 例 (43.1%)	23/51 例 (45.1%)
79	表中	19 (8.5)	19 (5.3)
82	下 4	95%CI [23.1, 56.5]	95%CI [22.7, 59.4]
98	下 12	22 週間	24 週間
96	下 11	一定期間 (1 年 6 カ月間)	一定期間
*99	3	75 症例	81 症例
103	7	48 例のうち有害事象は 47 例 319 件	47 例のうち有害事象は 46 例 287 件
103	11	高血圧	削除
103	13	低酸素血症	感覚鈍麻
104	下 7	11 例 (10%)	13 例 (12%)
107	12	68.3%	66.7%

*は申請者自身による誤記訂正箇所。

p.68 表の追加

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 患者集団 ^{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 併合患者 集団 ^{e)} (N=169)	A6181034 試験 ^{f)}	
					本薬群 (N=375)	IFN-α群 (N=360)	
血液及びリンパ系障害							
貧血	1 (3.3)	33 (12.8)	1 (1.0)	6 (11.8)	11 (6.5)	25 (6.7)	28 (7.8)
血小板減少症	0 (0)	23 (8.9)	0 (0)	0 (0)	12 (7.1)	57 (15.2)	5 (1.4)
好中球減少症	0 (0)	24 (9.3)	1 (1.0)	0 (0)	12 (7.1)	51 (13.6)	25 (6.9)
内分泌障害							
甲状腺機能低下症	2 (6.7)	15 (5.8)	1 (1.0)	11 (21.6)	1 (0.6)	7 (1.9)	1 (0.3)
眼障害							
結膜炎	3 (10.0)	1 (0.4)	0 (0)	3 (5.9)	1 (0.6)	6 (1.6)	0 (0)
眼瞼浮腫	1 (3.3)	1 (0.4)	0 (0)	12 (23.5)	1 (0.6)	6 (1.6)	0 (0)
胃腸障害							
腹痛	9 (30.0)	20 (7.8)	3 (2.9)	0 (0)	13 (7.7)	28 (7.5)	10 (2.8)
口唇炎	9 (30.0)	2 (0.8)	0 (0)	11 (21.6)	2 (1.2)	10 (2.7)	0 (0)
便秘	6 (20.0)	13 (5.1)	1 (1.0)	4 (7.8)	34 (20.1)	29 (7.7)	13 (3.6)
下痢	19 (63.3)	90 (35.0)	8 (7.8)	22 (43.1)	83 (49.1)	199 (53.1)	45 (12.5)

消化不良	3 (10.0)	32 (12.5)	1 (1.0)	10 (19.6)	69 (40.8)	96 (25.6)	11 (3.1)
歯肉炎	12 (40.0)	1 (0.4)	0 (0)	7 (13.7)	0 (0)	2 (0.5)	1 (0.3)
悪心	13 (43.3)	69 (26.8)	12 (11.8)	23 (45.1)	84 (49.7)	166 (44.3)	120 (33.3)
胃不快感	0 (0)	2 (0.8)	0 (0)	9 (17.6)	0 (0)	7 (1.9)	2 (0.6)
口内乾燥	0 (0)	19 (7.4)	1 (1.0)	0 (0)	10 (5.9)	40 (10.7)	23 (6.4)
口内炎	18 (60.0)	50 (19.5)	2 (2.0)	23 (45.1)	73 (43.2)	94 (25.1)	6 (1.7)
嘔吐	6 (20.0)	46 (17.9)	6 (5.9)	12 (23.5)	53 (31.4)	90 (24.0)	36 (10.0)
腹水	3 (10.0)	3 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1.1)	0 (0)
歯周炎	3 (10.0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
舌痛	0 (0)	16 (6.2)	0 (0)	0 (0)	21 (12.4)	34 (9.1)	1 (0.3)
全身障害及び投与局所様態							
無力症	0 (0)	24 (9.3)	4 (3.9)	1 (2.0)	7 (4.1)	63 (16.8)	71 (19.7)
悪寒	0 (0)	4 (1.6)	0 (0)	4 (7.8)	6 (3.6)	24 (6.4)	103 (28.6)
顔面浮腫	2 (6.7)	4 (1.6)	0 (0)	15 (29.4)	4 (2.4)	15 (4.0)	0 (0)
疲労	20 (66.7)	109 (42.4)	22 (21.6)	30 (58.8)	100 (59.2)	191 (50.9)	184 (51.1)
倦怠感	1 (3.3)	2 (0.8)	0 (0)	16 (31.4)	2 (1.2)	4 (1.1)	7 (1.9)
粘膜の炎症	2 (6.7)	27 (10.5)	0 (0)	2 (3.9)	30 (17.8)	75 (20.3)	4 (1.1)
浮腫	9 (30.0)	8 (3.1)	0 (0)	5 (9.8)	3 (1.8)	9 (2.4)	1 (0.3)
末梢性浮腫	4 (13.3)	13 (5.1)	1 (1.0)	14 (27.5)	4 (2.4)	20 (5.3)	3 (0.8)
発熱	2 (6.7)	10 (3.9)	1 (1.0)	26 (51.0)	6 (3.6)	27 (7.2)	121 (33.6)
感染症及び寄生虫症							
咽頭炎	8 (26.7)	0 (0)	0 (0)	2 (3.9)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)

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。